



**HAL**  
open science

# L'exercice physique per-dialytique : un rôle cardioprotecteur ?

Matthieu Josse

► **To cite this version:**

Matthieu Josse. L'exercice physique per-dialytique : un rôle cardioprotecteur ?. Médecine humaine et pathologie. Université d'Avignon, 2023. Français. NNT : 2023AVIG0723 . tel-04443087

**HAL Id: tel-04443087**

**<https://theses.hal.science/tel-04443087>**

Submitted on 7 Feb 2024

**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.

## THÈSE DE DOCTORAT D'AVIGNON UNIVERSITÉ

École Doctorale N° 536  
Agrosciences et sciences

**Spécialité / Discipline de doctorat :**  
Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

**Laboratoire de Physiologie Expérimentale  
Cardiovasculaire (UPR-4278)**

Présentée par  
**Matthieu Josse**

---

# L'exercice physique per-dialytique : un rôle cardioprotecteur ?

---

Soutenue publiquement le 08/12/2023 devant le jury composé de :

M. CANAUD Bernard, PU Emérite, Université de Montpellier  
M. SCHNELL Frédéric, PU-PH, CHU Pontchaillou, Rennes  
M. CRISTOL Jean-Paul, PU-PH, CHU Montpellier  
M. LEPRÊTRE Pierre-Marie, PU, Université de Rouen  
M. NOTTIN Stéphane, PU, Avignon Université  
M. FLORENS Nans, PH, CHU Strasbourg  
M. OBERT Philippe, PU, Avignon Université  
Mme MAUFRAIS Claire, MCU, Avignon Université

**Rapporteur**  
**Rapporteur**  
**Examineur**  
**Examineur**  
**Examineur**  
**Invité**  
**Directeur de thèse**  
**Co-directrice de thèse**



**axelife**





## Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu l'ensemble des patients qui ont pris part à ce projet, contribuant ainsi à la réussite de ces travaux de thèse.

Je remercie tous les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail de thèse. C'est un immense privilège pour moi de pouvoir compter sur votre expertise. Merci au **Professeur Frédéric Schnell** et au **Professeur Bernard Canaud** d'avoir accepté de rapporter ce travail. J'adresse mes remerciements au **Professeur Jean-Paul Cristol** pour avoir accepté d'examiner ce travail ainsi que pour son soutien essentiel apporté à ces différents projets de thèse. J'exprime ma gratitude envers le **Professeur Pierre-Marie Leprêtre** pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Je le remercie également pour son soutien et son accompagnement constants tout au long de mon parcours universitaire, sa bienveillance si précieuse à l'égard de mes différents projets ainsi que pour nos multiples échanges. J'espère que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble ou de partager de belles sessions venteuses. Je remercie le **Professeur Stéphane Nottin** d'avoir également accepté d'examiner ce travail. Je le remercie pour l'aide indispensable apportée à ces divers travaux de thèse, ainsi que pour son accueil chaleureux et les balades à vélo. J'adresse également mes remerciements au **Docteur Nans Florens** pour avoir accepté de participer à ce jury et à l'évaluation de ce travail.

Ces travaux ont été effectués dans le cadre d'un financement octroyé par la Région Provence-Alpes-Côte d'Azur, signé entre le laboratoire de Physiologie Expérimentale Cardiovasculaire (LaPEC, UPR-4278) de l'Université d'Avignon et la société Axelifé. Je souhaite remercier le **Docteur Hallab** et **Monsieur Plé** pour l'accueil au travers de cette collaboration. Je remercie **Serena Zannelli** pour son aide importante et je lui souhaite de la réussite pour son Doctorat.

Je tiens à remercier particulièrement le **Docteur Laure Patrier**, le **Docteur Myriam Isnard** et le **Docteur Cécile Turc-Baron** pour leur aide précieuse et indispensable à la réussite de ce projet. Un grand merci pour votre gentillesse et l'accueil au sein de vos équipes. Je remercie également l'ensemble des équipes soignantes et du personnel de l'ATIR Avignon, l'AIDER Santé de Nîmes et de Montpellier pour leur accueil, les coups de mains et les moments partagés dans vos services. Je remercie **Annie Rodriguez** et **Marion Morena** pour les nombreux prélèvements et analyses. Je remercie le **Docteur Christophe Hédon**, pour son aide et ses conseils ainsi que le **Professeur François Roubille** pour son implication dans le projet EXp-DIAL.

Je remercie le **Professeur Philippe Connes** pour le temps consacré à ma formation au viscosimètre, les échanges et l'accueil au sein de son laboratoire. Je remercie également le Professeur Stéphane Mandigout pour le prêt de l'appareil échocardiographique qui m'aura été d'une grande aide.

Je remercie le **Professeur Agnès Vinet** qui m'a accueilli et permis d'effectuer ma thèse au sein de son laboratoire.

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude envers mes deux directeurs de thèse, le **Professeur Philippe Obert** et le **Docteur Claire Maufrais**, grâce à qui j'ai acquis et développer mes connaissances. Je vous remercie d'avoir fait le choix (surtout le pari) de m'intégrer dans ce projet de thèse. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée, la solide formation scientifique, les nombreuses corrections et relectures, les discussions et échanges approfondis sur les nombreux sujets que composent ce travail, et surtout, pour votre capacité à me dire quand le travail n'était pas à la hauteur, mais aussi quand il était réussi. Il est probable que ces derniers mois de thèse aient eu raison de ma capacité aérobie et de mon swing, mais je serai enchanté de repasser par Avignon pour mettre à l'épreuve ces compétences en votre compagnie.

Un chaleureux remerciement à tous les membres du LaPEC. **Cyril, Guillaume**, je vous remercie pour nos échanges animés, nos moments de rires et nos débats passionnants. Merci, **Grégory**, pour nos balades à vélo, nos sorties organisées et tes précieux conseils. Un sincère remerciement, **Sandrine**, pour ton aide précieuse tant dans le domaine matériel que dans la vie quotidienne du laboratoire. **Florence**, merci pour tes précieux conseils en matière de réseaux et pour les moments partagés. **Yannick, Sophie et Catherine**, merci votre bonne humeur constante au sein du LaPEC. Un grand merci **Marielle**, pour ton soutien, les innombrables ordres de missions et ton sourire. À tous, merci pour cette ambiance chaleureuse au sein du laboratoire. Je ne manquerai pas de repasser par le laboratoire, sachant qu'il me reste des parts dans cette florissante société qu'est la CaPEC.

Un immense merci à tous mes amis Doctorants, et un spécial remerciement à **Doria et Antoine** pour m'avoir si chaleureusement accueilli au sein de ma première « génération » de doctorants. Doria, merci pour les précieux moments passés ensemble en dehors du laboratoire et pour ton énorme aide dans les relectures. Je te souhaite beaucoup de joies dans ta nouvelle vie. Antoine, merci pour ton soutien constant, ta bienveillance et ton aide inestimable. Je te souhaite beaucoup de succès dans ta carrière, « frerot », comme tu m'as appris à le dire ici. **Sydney**, un grand merci pour ton accueil chaleureux, ton énergie et la découverte de l'escalade. **Alexandra**, bien que notre période ensemble fut brève, je t'en remercie chaleureusement. Bon courage à toi, **Maxime**, pour ce début de thèse ! **Léna**, un grand merci pour les bons moments partagés au laboratoire mais surtout en dehors. Merci pour les souvenirs autour de belles balades et de sorties organisées. Je te souhaite beaucoup de succès pour cette dernière année de thèse et beaucoup de bonheur. À mon trinôme si précieux. Merci, mes amis de m'avoir suivi et encouragé, et pour tous les moments, aventures et souvenirs magiques que nous avons partagé. **Flo**, merci pour ta bonne humeur et nos échanges enrichissants. Je te souhaite de réussir et une grande dose de bonheur. **Math**, merci d'avoir été présente depuis le début, merci pour ton énergie et ta persévérance exemplaire. Je te souhaite également énormément de bonheur outre-Atlantique.

Un grand merci à tous ceux rencontrés au LaPEC. Merci **Gaëtan** pour ton accueil, ta gentillesse et les bons moments partagés, je te souhaite de ne plus te blesser. À **Yann**, pour cette belle rencontre, nos échanges et ton sourire qui nous accompagnent. Merci **Sylvain** pour les péripéties, ton soutien et l'ouverture d'esprit dont tu fais preuve et que tu partages généreusement. Merci **Omar** pour ces bons moments et tes débats « intéressants ».

Aux stagiaires, **Poliana, Lisa et Tristan** pour l'aide importante apportée au projet EX-CHRODIAL.

Merci à mon bike et mes roulettes pour les kilomètres effectués, non sans encombre jusqu'à l'école, l'université, le laboratoire...

À ma superbe « coloc », **Gaëlle, Anaëlle et Valentin** pour ce partage, cette convivialité et avoir entretenu cette ambiance et cet environnement si parfait à mes yeux.

Je tiens à exprimer mes remerciements envers la famille Handisport pour cette incroyable expérience et de m'avoir permis de grandir. Un grand merci **Tonton et Tata** pour votre confiance, les opportunités que vous m'avez offertes, et votre soutien incroyable. À **Romain et Guy** pour tous les merveilleux moments partagés au cours de ces belles années Amiénoises. Merci pour l'ambiance chaleureuse et l'esprit familial qui sont si importants pour moi.

Je souhaite également remercier **Monsieur Weissland** de m'avoir fait découvrir la recherche à travers le projet Handisport.

Un remerciement tout spécial, à toute l'équipe du SSR de Pauchet pour cette formidable période de stage. À mon amie **Perrine**, je t'exprime tous mes remerciements pour nos échanges autour de moments simples, « parfois » alcoolisés, mais si précieux ainsi que pour ton suivi. Je te souhaite une grande dose de bonheur.

À **Nico** mon ami d'enfance pour notre petite jeunesse et pour continuer à échanger et partager de superbes moments.

À **Seb et Hermance** pour les t-shirts oranges et les belles soirées.

À **Nico et Cédric** sans qui le monde ne tournerait pas aussi facilement. Un océan de souvenirs auxquels je tiens énormément. Merci d'être présents et d'être plus que des amis, de véritables copains ! À **Eric** pour le squat de son salon à toute heure !

À ma belle-famille, **Michelle, Patrice et Bruno** pour leur gentillesse, les aventures et moments partagés ainsi que pour les innombrables découvertes. Merci à **JP et Anax** d'être présents comme il se doit pour mes petites sœurs.

À toute ma famille présente durant toutes ces belles années, pour avoir rendu des moments de vie simples si exceptionnels. **Parrain, Murielle, Marraine, Olivier, Marie, Romain, Ewan, Romane** et bien sûr **Manu, Isabelle, Chloé, Océane** et également **Tonton Robert, Franck et Laurie** pour cette enfance merveilleuse.

À mes **frangines** adorées, si belles, dont je suis fier et qui m'inspirent. Merci avec un grand M qui nous représente, pour m'avoir toujours soutenu.

À **papa** et **maman**, pour avoir embelli chaque instant, les transformants en quelque chose d'aussi extraordinaire qu'incroyable. Merci pour tout l'amour que vous nous avez apporté et le cadre merveilleux que vous nous avez offert, qui me permet d'avancer.

Merci **Lara**, pour faire preuve d'énormément de patience, pour continuer à me soutenir, à me faire rire et à m'aimer. Mille merci pour cette belle aventure si spectaculaire à mes yeux.

Enfin je remercie mes **papis** et **mamies**, pour tout leur amour, le soutien et les échanges exceptionnels et perpétuels. Papi Claude, merci de m'avoir apporté tant de rires et « d'apprentissages ». Papi Gerard, merci pour ces belles histoires et ta patience infinie. Mamie Brigitte, merci pour cette belle complicité et ton suivi attentionné. Mamie-vonne, merci pour ton attention si particulière, ta bienveillance et ta tendresse. Merci de me recevoir comme un petit prince, je me retrouve dans chacun de vous.

## Financements et collaborations

Comme évoqué dans les remerciements, ces travaux de thèse ont été réalisés dans le cadre d'un emploi jeune doctorant signée entre le Laboratoire de Physiologie Expérimentale Cardiovasculaire (LaPEC, UPR-4278) de l'Université d'Avignon et la société Axelife. Un financement a été octroyé par la Région Provence-Alpes-Côte d'Azur afin de permettre la mise en place de ces travaux.



L'étude visant à évaluer l'impact d'un programme de réhabilitation par l'exercice physique intradialytique sur le remodelage et la fonction myocardique a été financée en partie grâce à une bourse « Sport et Cardiologie » décernée par la Société Française de Cardiologie (SFC) en 2020 et une bourse de recherche du Fonds de dotation Villa M en 2022.



Le système d'imagerie Vivid Q (G.E. Healthcare) de la plateforme 3A a été financé par le Fond de Développement Régional Européen, le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, la Région Provence-Alpes-Côte d'Azur, le Conseil Départemental du Vaucluse et l'agglomération d'Avignon.



## Publications scientifiques

### **Cardioprotective Effect of Acute Intradialytic Exercise: A Comprehensive Speckle-Tracking Echocardiography Analysis.**

M. Josse, L. Patrier, M. Isnard, C. Turc-Baron, A. Grandperrin, S. Nottin, S. Mandigout, J.P. Cristol, C. Maufrais, P. Obert.

*Journal of the American Society of Nephrology*

DOI: [10.1681/ASN.0000000000000149](https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000149)

## Articles en soumission

### **Cardioprotective effect of intradialytic exercise on left atrial mechanics.**

C. Maufrais\*, M. Josse\*, L. Patrier, A. Grandperrin, M. Isnard, C. Turc-Baron, S. Nottin, S. Mandigout, J.P. Cristol, P. Obert.

*Journal of the American Society of Echocardiography*

### **Effect of intradialytic exercise training on hemodialysis-induced myocardial stunning: a pilot controlled trial.**

M. Josse, L. Patrier, J.P. Cristol, M. Isnard, A. Grandperrin, C. Turc-Baron, S. Nottin, S. Mandigout, C. Maufrais, P. Obert.

*Kidney International*

## Articles en progression

### **Effect of intradialytic exercise on global and segmental wall motion abnormalities: greater benefits in overweight and obese individuals.**

C. Maufrais\*, M. Josse\*, L. Patrier, M. Isnard, A. Grandperrin, C. Turc-Baron, S. Nottin, J.P. Cristol, P. Obert.

### **Effect of acute exercise prior to or during dialysis on myocardial stunning: a randomized controlled trial**

M. Josse, L. Patrier, M. Isnard, C. Turc-Baron, A. Grandperrin, S. Nottin, J.P. Cristol, P. Connes, C. Hédon, F. Roubille, C. Maufrais, P. Obert.

## Communications scientifiques

### **Beneficial effects of chronic intradialytic exercise training on hemodialysis-induced myocardial stunning**

M. Josse, L. Patrier, M. Isnard, A. Grandperrin, C. Turc-Baron, S. Nottin, S. Mandigout, J.P. Cristol, C. Maufrais\*, P. Obert\*

*Présentation flash : European renal association, Milan (Italie) - Juin 2023*

### **Impact of acute intradialytic exercise on myocardial stunning in end stage renal disease patients**

M. Josse, L. Patrier, M. Isnard, C. Turc-Baron, A. Grandperrin, S. Nottin, J.P. Cristol, C. Maufrais\*, P. Obert\*

*Présentation flash : Printemps de la Cardiologie, Marseille (France) - Mai 2023*

### **Intradialytic exercise improves myocardial rotation and torsional mechanics in end stage renal disease patients**

M. Josse, L. Patrier, M. Isnard, C. Turc-Baron, A. Grandperrin, S. Nottin, J.P. Cristol, C. Maufrais\*, P. Obert\*

*Présentation orale : GERS-P, Avignon (France) - Septembre 2022*

### **A comprehensive approach of impact of intradialytic exercise on regional myocardial function in hemodialysis patients**

M. Josse, L. Patrier, M. Isnard, C. Turc-Baron, A. Grandperrin, S. Nottin, S. Mandigout, J.P. Cristol, C. Maufrais\*, P. Obert\*

*Présentation orale : Printemps de la Cardiologie, Tour (France) - June 2022*

## Sommaire

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE .....</b>	<b>20</b>
<b>REVUE DE LITTÉRATURE.....</b>	<b>25</b>
<b>PARTIE 1 INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE TERMINALE .....</b>	<b>26</b>
<b>1 LE REIN .....</b>	<b>27</b>
<b>2 L'INSUFFISANCE RÉNALE .....</b>	<b>28</b>
<b>3 TRAITEMENT DE SUPPLÉANCE EXTRARÉNALE .....</b>	<b>29</b>
<b>4 L'HÉMODIALYSE .....</b>	<b>30</b>
<b>5 PRINCIPES D'HÉMODIALYSE .....</b>	<b>31</b>
5.1 TRAITEMENT PAR HÉMODIALYSE .....	33
5.1.1 <i>Surcharge hydrique.....</i>	<i>34</i>
5.1.2 <i>Clairance des solutés.....</i>	<i>35</i>
5.1.3 <i>Stress induit par la dialyse.....</i>	<i>35</i>
<b>PARTIE 2 REMODELAGE MORPHO-FONCTIONNEL CARDIAQUE DU PATIENT ATTEINT D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE TERMINALE .....</b>	<b>39</b>
<b>1 PRÉAMBULE .....</b>	<b>40</b>
<b>2 REMODELAGE MORPHO-FONCTIONNEL CARDIAQUE DU PATIENT IRCT.....</b>	<b>41</b>
2.1 MORPHOLOGIE CARDIAQUE .....	41
2.1.1 <i>Évaluation de la morphologie cardiaque .....</i>	<i>41</i>
2.1.2 <i>La morphologie cardiaque du patient IRCT.....</i>	<i>42</i>
2.2 FONCTION CARDIAQUE.....	46
2.2.1 <i>La fonction systolique .....</i>	<i>46</i>
2.2.1.1 <i>Evaluation de la fonction systolique globale .....</i>	<i>46</i>
2.2.1.2 <i>Evaluation de la fonction systolique régionale myocardique .....</i>	<i>46</i>
2.2.1.3 <i>La fonction systolique du patient IRCT .....</i>	<i>50</i>
2.2.2 <i>La fonction diastolique .....</i>	<i>52</i>
2.2.2.1 <i>Évaluation de la fonction diastolique.....</i>	<i>52</i>
2.2.2.2 <i>La fonction diastolique du patient IRCT.....</i>	<i>53</i>
<b>3 FACTEURS IMPLIQUÉS DANS LE REMODELAGE MORPHO-FONCTIONNEL DU PATIENT IRCT .....</b>	<b>56</b>
3.1 FACTEURS SPÉCIFIQUES À LA MALADIE RÉNALE .....	56
3.1.1 <i>Rétention d'eau et de sodium.....</i>	<i>56</i>
3.1.2 <i>Fistule artérioveineuse .....</i>	<i>57</i>
3.1.3 <i>L'artériosclérose.....</i>	<i>58</i>
3.1.4 <i>L'anémie .....</i>	<i>61</i>
3.1.5 <i>Facteurs neuro-humoraux.....</i>	<i>61</i>
3.1.6 <i>Déséquilibre en éléments minéraux.....</i>	<i>62</i>
3.1.7 <i>Toxines urémiques .....</i>	<i>63</i>
3.2 COMORBIDITÉS ET FACTEURS DE RISQUES TRADITIONNELS .....	64
3.2.1 <i>Hypertension.....</i>	<i>64</i>
3.2.2 <i>Diabète.....</i>	<i>65</i>
3.2.3 <i>Dyslipidémie .....</i>	<i>65</i>
3.2.4 <i>Autres facteurs de risques.....</i>	<i>66</i>
3.3 IMPACT DE LA DIALYSE .....	67
<b>PARTIE 3 FONCTION RÉGIONALE MYOCARDIQUE EN HÉMODIALYSE.....</b>	<b>69</b>
<b>1 FONCTION RÉGIONALE MYOCARDIQUE AU DÉCOURS DE L'HÉMODIALYSE.....</b>	<b>70</b>
1.1 FONCTION RÉGIONALE MYOCARDIQUE : APPROCHE GLOBALE.....	70
1.2 FONCTION RÉGIONALE MYOCARDIQUE : APPROCHE SEGMENTAIRE.....	70
<b>2 ISCHÉMIES TISSULAIRES ET ANOMALIES DE CONTRACTION SEGMENTAIRES EN HÉMODIALYSE.....</b>	<b>75</b>
<b>3 ÉTIOLOGIE DE L'ISCHÉMIE MYOCARDIQUE INDUITE DE DIALYSE.....</b>	<b>76</b>

3.1	FACTEURS HÉMODYNAMIQUES. ....	76
3.2	FACTEURS NON-HÉMODYNAMIQUES. ....	77
3.2.1	<i>Remodelage cardiaque délétère</i> . ....	77
3.2.2	<i>Viscosité sanguine</i> . ....	78
3.2.3	<i>Facteurs circulants</i> .....	81
<b>PARTIE 4 CONTRE-MESURES CARDIOPROTECTRICES EN HÉMODIALYSE.....</b>		<b>83</b>
<b>1</b>	<b>CONTREMESURES POUR UNE OPTIMISATION HÉMODYNAMIQUE.....</b>	<b>84</b>
1.1	RETOUR VEINEUX ET VASOCONSTRICTION PÉRIPHÉRIQUE .....	84
1.2	OPTIMISATION DU VOLUME ET/OU DU DÉBIT D'ULTRAFILTRATION.....	85
1.3	L'HÉMODIAFILTRATION .....	86
<b>2</b>	<b>PRÉCONDITIONNEMENT ISCHÉMIQUE .....</b>	<b>87</b>
<b>3</b>	<b>CARDIOPROTECTION PAR L'EXERCICE PHYSIQUE .....</b>	<b>90</b>
3.1	EXERCICE PHYSIQUE APPLIQUÉ EN AIGU .....	90
3.2	MÉCANISMES DE CARDIOPROTECTION PAR L'EXERCICE PHYSIQUE AIGU EN HÉMODIALYSE .....	92
3.2.1	<i>Facteurs Hémodynamiques</i> . ....	92
3.2.2	<i>Volémie plasmatique</i> .....	92
3.2.3	<i>Préconditionnement par l'exercice physique</i> .....	94
<b>4</b>	<b>LE RÉENTRAÎNEMENT PAR L'EXERCICE PHYSIQUE INTRADIALYTIQUE CHEZ LE PATIENT IRCT.....</b>	<b>97</b>
4.1	RECOMMANDATIONS SUR LE RÉENTRAÎNEMENT PAR L'EXERCICE PHYSIQUE INTRADIALYTIQUE .....	97
4.2	IMPACT SUR LE REMODELAGE MORPHO-FONCTIONNEL CARDIAQUE. ....	97
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES .....</b>		<b>100</b>
<b>PARTIE 1 MÉTHODOLOGIE TRANSVERSALE .....</b>		<b>102</b>
<b>1</b>	<b>POPULATION ET MÉTHODOLOGIE DE RECRUTEMENT .....</b>	<b>103</b>
1.1	CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ ET D'EXCLUSION. ....	103
1.1.1	<i>Éligibilité</i> . ....	103
1.1.2	<i>Exclusion</i> . ....	103
1.2	VISITES DE PRÉ-INCLUSION ET D'INCLUSION.....	104
<b>2</b>	<b>EXAMEN CLINIQUE ET BILAN BIOLOGIQUE PRÉALABLE.....</b>	<b>104</b>
<b>3</b>	<b>PARAMÈTRES DE DIALYSE .....</b>	<b>105</b>
<b>4</b>	<b>BILAN ÉCHOCARDIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>106</b>
4.1	ACQUISITIONS ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES.....	106
4.1.1	<i>Acquisition 2D</i> . ....	108
4.1.2	<i>Acquisition TM</i> .....	108
4.1.3	<i>Acquisition Doppler</i> .....	109
4.1.4	<i>Acquisition DTI</i> .....	109
4.2	TRAITEMENT DES DONNÉES ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES .....	110
4.2.1	<i>Bilan morphologique ventriculaire gauche</i> . ....	110
4.2.2	<i>Fonction systolique</i> . ....	111
4.2.3	<i>Fonction diastolique</i> .....	111
4.2.4	<i>Conditions de charges</i> .....	113
4.2.5	<i>Déformations myocardiques en mode imagerie de déformation</i> . ....	113
4.3	PARAMÈTRES HÉMODYNAMIQUES.....	116
<b>5</b>	<b>EXERCICE PHYSIQUE.....</b>	<b>118</b>
<b>PARTIE 2 MÉTHODOLOGIE SPÉCIFIQUE .....</b>		<b>119</b>
<b>1</b>	<b>ÉTUDE N°1A : EFFET CARDIOPROTECTEUR DE L'EXERCICE PHYSIQUE INTRADIALYTIQUE AIGU : UNE APPROCHE COMPRÉHENSIVE DE LA FONCTION RÉGIONALE MYOCARDIQUE PAR ÉCHOCARDIOGRAPHIE DE HAUTE RÉOLUTION EN MODE IMAGERIE DE DÉFORMATION.....</b>	<b>120</b>
1.1	POPULATION .....	120
1.2	SCHÉMA EXPÉRIMENTAL.....	121
1.3	DÉFORMATIONS MYOCARDIQUES EN MODE IMAGERIE DE DÉFORMATION.....	121

1.4	CRITÈRES DE JUGEMENT .....	123
1.5	ANALYSES STATISTIQUES.....	123
<b>2</b>	<b>ÉTUDE N°1B : LIMITATION DES ANOMALIES DE CONTRACTION VENTRICULAIRE GAUCHE PAR L'EXERCICE PHYSIQUE INTRADIALYTIQUE AIGU.....</b>	<b>124</b>
2.1	CRITÈRES DE JUGEMENT .....	124
2.2	ANALYSE STATISTIQUE .....	124
<b>3</b>	<b>ÉTUDE N°2 : EFFET CARDIOPROTECTEUR DE L'EXERCICE PRÉ OU PER-DIALYTIQUE....</b>	<b>125</b>
3.1	POPULATION .....	125
3.2	SCHÉMA EXPÉRIMENTAL.....	125
3.3	HÉMORHÉROLOGIE .....	127
3.4	ASYNCHRONISME.....	128
3.5	CRITÈRES DE JUGEMENT .....	129
3.6	ANALYSES STATISTIQUES.....	129
<b>4</b>	<b>ÉTUDE N°3 : EFFETS D'UN PROGRAMME DE RÉ-ENTRAÎNEMENT PERDIALYTIQUE SUR LES ANOMALIES DE CONTRACTION SEGMENTAIRES INDUITES DE DIALYSE : UN ESSAI PILOTE CONTRÔLÉ. ....</b>	<b>130</b>
4.1	POPULATION .....	130
4.2	SCHÉMA EXPÉRIMENTAL.....	132
4.3	PROGRAMME DE RÉENTRAÎNEMENT INTRADIALYTIQUE.....	133
4.4	ANALYSES BIOLOGIQUES .....	133
4.5	ÉVALUATION DE LA CONDITION PHYSIQUE .....	134
4.6	CRITÈRES DE JUGEMENT .....	134
4.7	ANALYSES STATISTIQUES.....	135
	<b>PUBLICATIONS .....</b>	<b>136</b>
	<b>ETUDE 1A : CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF ACUTE INTRADIALYTIC EXERCISE: A COMPREHENSIVE SPECKLE-TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY ANALYSIS .....</b>	<b>137</b>
	<b>ETUDE 1B : EFFECT OF INTRADIALYTIC EXERCISE ON GLOBAL AND SEGMENTAL WALL MOTION ABNORMALITIES: GREATER BENEFITS IN OVERWEIGHT AND OBESE INDIVIDUALS. ....</b>	<b>171</b>
	<b>ETUDE 2 : EFFECT OF ACUTE EXERCISE PRIOR TO OR DURING DIALYSIS ON MYOCARDIAL STUNNING: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.....</b>	<b>191</b>
	<b>ETUDE 3 : EFFECT OF INTRADIALYTIC EXERCISE TRAINING ON HEMODIALYSIS-INDUCED MYOCARDIAL STUNNING: A PILOT CONTROLLED TRIAL. ....</b>	<b>217</b>
	<b>DISCUSSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>247</b>
<b>1</b>	<b>PRÉAMBULE .....</b>	<b>248</b>
<b>2</b>	<b>EFFET CARDIOPROTECTEUR DE L'EXERCICE PHYSIQUE AIGU CHEZ LE PATIENT IRCT (ÉTUDES 1A, 1B ET 2).....</b>	<b>249</b>
2.1	MÉCANIQUE PARIÉTALE ET ANOMALIES DE CONTRACTION SEGMENTAIRES VENTRICULAIRE GAUCHES ..	249
2.2	MÉCANISMES SOUS-JACENTS À LA CARDIOPROTECTION INDUITE PAR L'EXERCICE PHYSIQUE. ....	252
2.3	IMPLICATIONS CLINIQUES .....	256
<b>3</b>	<b>EFFET CARDIOPROTECTEUR DE L'EXERCICE PHYSIQUE CHRONIQUE CHEZ LE PATIENT IRCT (ÉTUDE 3).....</b>	<b>257</b>
3.1	MÉCANIQUE PARIÉTALE ET ANOMALIES DE CONTRACTION SEGMENTAIRES VENTRICULAIRE GAUCHES ..	257
3.2	MÉCANISMES SOUS-JACENTS À LA CARDIOPROTECTION INDUITE PAR LE RÉ-ENTRAÎNEMENT À L'EFFORT.....	258
3.3	IMPLICATIONS CLINIQUES. ....	262
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>268</b>
	<b>ANNEXE 1 : COLLABORATION AVEC LA SOCIETE AXELIFE.....</b>	<b>267</b>
	<b>ANNEXE 2 : NOTE D'INFORMATION - PROJET EXP-DIAL.....</b>	<b>281</b>
	<b>ANNEXE 3 : NOTE D'INFORMATION - PROJET EX-CHRODIAL.....</b>	<b>287</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>293</b>

## Liste des abréviations

- **Qc** : Débit cardiaque
- **CRP** : Protéine C-réactive
- **DFG** : Débit de filtration glomérulaire
- **DTI** : Doppler Tissulaire (« Doppler Tissular Imaging » en anglais)
- **EPO** : Érythropoïétine
- **ERP** : Épaisseur relative des parois
- **Fc** : Fréquence cardiaque
- **FE** : Fraction d'éjection
- **GLS** : Déformation longitudinale globale (« Global longitudinal strain » en anglais)
- **HDL** : Lipoprotéines de haute densité (« high density lipoprotein » en anglais)
- **HID** : Hypotension intradialytique
- **HSP** : Protéines de choc thermique (« Heat Shock Proteins » en anglais)
- **HVG** : Hyperthrophie ventriculaire gauche
- **IL-6** : Interleukine-6
- **IRCT** : Insuffisance rénale chronique terminale
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **LDL** : Lipoprotéines de basse densité (« low-density lipoprotein » en anglais)
- **MVG** : Masse ventriculaire gauche
- **MVGi** : Masse ventriculaire gauche indexée
- **NO** : Monoxyde d'azote
- **Pet-scan** : Tomographie par émission de positons
- **PSI** : Indice post-systolique
- **PTH** : Hormone parathyroïdienne
- **RAA** : Rénine Angitensite Aldostérone
- **SNS** : Système nerveux sympathique
- **TNF- $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumorale  $\alpha$
- **VES** : Volume d'éjection systolique
- **VG** : Ventricule gauche
- **VSR** : Volume sanguin relatif
- **WMS** : Évaluation du score pariétal (« wall motion score index » en anglais)

## Listes des figures et tableaux

### Figures

Figure 1 : Représentation de la fonction d'excrétion du rein .....	27
Figure 2 : Schéma des différents éléments que comporte l'épuration extrarénale par hémodialyse (A). (selon Canaud, 2009). Exemple d'un moniteur-générateur d'hémodialyse retrouvé en centre (B).....	30
Figure 3 : Reconstruction d'une fistule artérioveineuse selon un modèle mathématique par Karboutly et coll., (2005). .....	31
Figure 4 : Représentation d'un hémodialyseur (A) et des sens de circulation du sang et du dialysat (B) (Adaptée de Canaud, 2009).....	32
Figure 5 : Principes physiques gouvernant les flux de solutés dans un hémodialyseur (selon Canaud, 2009). .....	33
Figure 6 : Représentation de la répartition de l'eau dans le corps d'un individu de 70 kg. Selon Fallick et coll., (2011). .....	34
Figure 7 : Représentation du statut volumique optimal et de la cinétique des solutés (exemple de l'urée) lors d'une semaine d'hémodialyse conventionnelle. L'oscillation du volume plasmatique reflète la prise de poids intradialytique et l'ultrafiltration dialytique. Le poids sec est approximé par le poids post-dialyse (Inspirée de : Ohashi et coll., 2018 ; Canaud, 2009).....	36
Figure 8 : Rein de Kolff.....	37
Figure 9 : Images microscopiques de membranes à base de polymères synthétiques. A : Membrane utilisée en hémofiltration (échanges convectifs) ; B : Membrane utilisée en hémodiafiltration (échanges diffusives et convectives) (selon Ronco et coll., 2018). .....	38
Figure 10 : Évolution du volume sanguin relatif au cours d'une séance de dialyse. ....	38
Figure 11 : Causes des mortalités sans inclusion des causes de décès manquantes et inconnues, chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale et hémodialisés, décédés en 2020, selon le système américain de données sur les maladies rénales (USRDS 2022).....	40
Figure 12 : Classification de la géométrie cardiaque en fonction de la masse ventriculaire gauche indexée et de l'épaisseur relative pariétale (Lang et coll., 2015).....	42

Figure 13 : Différence entre une carte TI native (a) et une image ciné de la séquence d'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque (b), en coupe transversale médian du ventricule gauche chez un patient dialysé. Les flèches noires indiquent des zones d'intensité de signal discrètement augmentée, représentant probablement une fibrose myocardique, mais aucune anomalie tissulaire n'est visible sur l'IRM simple.....	45
Figure 14 : Modèle de ventricule gauche : ellipsoïde prolata avec découpe dans le plan sagittal en 3 niveaux .....	47
Figure 15 : Disposition hélicoïdale des fibres musculaires dans le ventricule gauche d'un cœur de porc adulte explanté. La disposition des fibres musculaires dans le plan circonférentiel-longitudinal passe d'une hélice gauche dans le sous-épica (A) à une hélice droite dans le sous-endocarde (B). La disposition hélicoïdale de la région sous-endocardique se reflète également dans la disposition des trabécules près de l'apex (C). Selon Sengupta et coll., (2006).....	47
Figure 16 : (A) Schématisations des déformations myocardiques radiales (R), circonférentielles (C) et longitudinales (L) ainsi que des contraintes de cisaillement circonférentielles-radiales (C-R), et circonférentielles-longitudinales (C-L). Selon Nottin et coll., (2008) .....	48
Figure 17 : Représentation de la rotation du ventricule gauche s'effectuant dans le sens horaire à la base du ventricule gauche et dans le sens anti-horaire à l'apex.....	48
Figure 18 : Représentation de la vitesse de déformation longitudinale durant le cycle cardiaque. Les flèches indiquent les pics de vitesse de déformation en systole et diastole.....	53
Figure 19 : L'accès artérioveineux (fistule) et la circulation systémique sont connectés en parallèle. Le débit de l'accès artérioveineux $Q_a$ augmente le retour veineux et diminue les résistances vasculaires périphérique (RVP). Selon Basile et Lamonte, (2018). .....	57
Figure 20 : Schématisation du rôle de la compliance artérielle dans l'amortissement du flux sanguin et des oscillations de pression générée par le cœur (A et B) et l'impact de la rigidité artérielle sur l'onde pulsée (C et D).....	58
Figure 21 : Représentation des différentes structures de la paroi vasculaire (A) et des spectres du remodelage vasculaire (B).....	60
Figure 22 : Schéma récapitulatif des facteurs ayant un impact sur le remodelage morpho-fonctionnel délétère du patient IRCT .....	58
Figure 23 : Distribution typique de l'artère coronaire droite (RCA), de l'artère coronaire descendante antérieure gauche (LAD) et de l'artère coronaire circonflexe (CX). La distribution artérielle varie d'un patient à l'autre. Certains segments ont une perfusion coronaire variable. (Lang et coll., 2015).....	70

Figure 24 : A : Représentation des différentes orientations des incidences apicales 4, 2 et 3 cavités par rapport à la représentation en œil de bœuf des segments. B : Les panneaux supérieurs montrent les images réelles et les panneaux inférieurs décrivent schématiquement les segments de la paroi du ventricule gauche dans chaque vue selon un modèle à 17 segments (selon Lang et coll., 2015)..	72
Figure 25 : Modèles à 16 (A) ; 17 (B) et 18 (C) segments selon Lang et coll. (2015)	72
Figure 26 : Représentation du mouvement segmentaire à partir d'une incidence apicale 4 cavités évalué par la fraction de raccourcissement. Les segments III et IV sont considérés comme des segments présentant une anomalie de contraction par rapport aux autres segments (selon Tsai et coll., 1997).	73
Figure 27 : Représentation de la déformation longitudinale d'un segment au cours du cycle cardiaque par imagerie de déformation à partir d'une incidence apicale 4 cavités sur le segment médian antéro-latéral.	73
Figure 28 : Représentation des segments présentant une anomalie de contraction segmentaire évaluée par imagerie de déformation (rouge), 30 min avant la fin de dialyse (Huang et coll., 2014) ; 30 min après la fin de la dialyse (Nie et coll., 2016) ; à 2,5 heures de dialyse (McGuire et coll., 2019).	75
Figure 29 : Représentation de la viscosité du sang en fonction de la vitesse de cisaillement retrouvée dans le système vasculaire. Adapté de Connes et coll., (2016).	79
Figure 30 : Modèle schématique de la vitesse d'écoulement des liquides non newtoniens. Selon Pop et coll., (2002).	80
Figure 31 : Viscosimètre à géométrie cône/plan	80
Figure 32 : Représentation de la viscosité sanguine a différentes vitesses de cisaillement. Adapté de Connes et coll., (2016)	80
Figure 33 : Représentation de l'effet Gibbs-Donnan : la plus grande quantité d'ultrafiltration en hémodiafiltration provoque une augmentation de concentration de grosses molécules telles que l'albumine dans le dialyseur, côté sang de la membrane. Cela entraîne une diminution de la diffusion du sodium du sang vers le dialysat. Cette moindre diminution de concentration sodique côté sang, permet de maintenir un volume plasmatique plus élevé et une pression artérielle plus importante, en comparaison à une hémodialyse conventionnelle. Adapté de Kawanishi. (2018).	87
Figure 35 : A : Nombres de segments présentant une anomalie de contraction. Selon Penny et coll., (2018). B : Moyenne des pics de déformation longitudinale segmentaire du ventricule gauche représentés à l'aide de diagrammes en œil de bœuf à 2h30 d'hémodialyse pour la séance d'hémodialyse standard (gauche) et la séance d'hémodialyse avec exercice intradialytique (droite). Le gris foncé indique une déformation longitudinale plus élevée, le gris clair une déformation longitudinale plus faible. Selon McGuire et coll., (2019).	91

Figure 36 : Variation du volume sanguin au décours de l'hémodialyse en situation contrôle et lors d'une session avec exercice intradialytique. Adapté de Yabe et coll., (2022).....	93
Figure 37 : Représentation de la modulation de la cardioprotection induite par le préconditionnement par l'exercice à court terme proposée selon Thijssen et coll., (2022). Le stimulus de l'exercice (intensité, mode) et les facteurs liés au sujet (vieillesse, état d'entraînement antérieur, facteurs de risques) peuvent influencer l'ampleur de la cardioprotection induite par l'exercice contre les lésions myocardiques (adapté de Thijssen et coll., 2022).....	95
Figure 38 : Schéma récapitulatif et simplifié des voies de signalisation intracellulaires effectrices, proposées pour être impliquées dans le préconditionnement cardiaque par l'exercice (adapté de Thijssen et coll., 2022).....	96
Figure 39 : Schéma expérimental de la session d'évaluation standard .....	106
Figure 40 : Incidences parasternale petit axe à la base (A) et apicale 4 cavités (B). .....	107
Figure 41 : Acquisition en mode temps-mouvement à partir d'une incidence parasternale grand axe. ..	108
Figure 42 : A : Acquisition en mode Doppler pulsé transmitral à partir d'une incidence apicale 4 cavités. B : Acquisition en mode Doppler pulsé du flux d'éjection à partir d'une incidence apicale 5 cavités. ..	109
Figure 43 : Acquisition en mode Doppler tissulaire sur la paroi latérale à partir d'une incidence apicale 4 cavités.....	109
Figure 44 : Analyse du volume ventriculaire gauche en incidence apicale 4 et 2 cavités avec le module AutoEF du logiciel EchoPAC .....	110
Figure 45 : Représentation de la mesure de l'onde s' à partir du Doppler tissulaire sur la paroi latérale	111
Figure 46 : Représentation de la mesure des ondes E (remplissage passif) et A (remplissage actif) à partir d'un Doppler pulsé transmitral.....	111
Figure 47 : Représentation de la mesure des ondes e', a' à partir du doppler tissulaire sur la paroi latérale. ....	112
Figure 48 : Analyse par imagerie de déformation à partir du module EchoPAC dédié des déformations longitudinales à partir d'une incidence apicale 4 cavités. A : Dessin manuel de la région d'intérêt et contrôle qualité du suivi. B : Suivi des déformations de chaque segment et de la déformation moyenne (pointillé blanc) tout au long d'un cycle cardiaque. ....	114
Figure 49 : Exemple de normalisation en pourcentage du temps de systole de la déformation longitudinale moyenne issue de 2 cycles en incidence apicale 4 cavités. A et B : Déformation longitudinale moyenne en ms sur 1 cycle cardiaque du cycle 1 et 2. C : Normalisation et moyennage des deux courbes en pourcentage du temps de systole (0 à 200%).....	115

Figure 50 : Modèle du ventricule gauche à 18 segments. A : Incidences 4, 2 et 3 cavités comprenant les 18 segments ; B : représentation en œil de bœuf des différents segments. ....	115
Figure 51 : Représentation d'une mesure d'une anomalie de contraction segmentaire à partir d'une incidence apicale 4 cavités sur le segment médian antéro-latérale. ....	116
Figure 52 : Acquisition en Doppler continu avec une sonde Pedof 2 MHz et mesure de l'intégral temps vitesse pour le calcul du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque.....	117
Figure 53 : Photographie du pédalier utilisé pour l'exercice intradialytique. ....	118
Figure 54 : Diagramme de la population recrutée de l'étude n°1A. ....	120
Figure 55 : Schéma expérimental de l'étude n°1A. ....	121
Figure 56 : Évaluation de la torsion ventriculaire gauche.....	122
A : Représentation des rotations au niveau des incidences petit axe à la base et à l'apex ; B : Représentation de la torsion ventriculaire.....	122
Figure 57 : Mesure des pics de vitesse de torsion en systole et de détorsion en diastole. ....	122
Figure 58 : Diagramme de la population recrutée de l'étude n°2. ....	125
Figure 59 : Schéma expérimental de l'étude n°2. ....	126
Figure 60 : Représentation d'une valeur de viscosité sanguine en fonction de la vitesse de cisaillement (sur un protocole en boucle). ....	127
Figure 61 : Représentation d'une contraction post-systolique évaluée par imagerie de déformation à partir d'une incidence apicale 2 cavités. Le pic de contraction post-systolique (PSS) se produit après la fermeture de la valve aortique (AVC) sur le segments inférieur (ligne jaune). Adapté de Asanuma et coll., (2014). ....	128
Figure 62 : Diagramme de la population recrutée de l'étude n°3. ....	131
Figure 63 : Schéma expérimental de l'étude n°3. ....	132

## Tableaux

Tableau 1 : La maladie rénale chronique : classification en stades évolutifs (selon Levey et coll., 2005).....	28
Tableau 2 : Intervalle des valeurs normales de la masse du ventricule gauche et des indices permettant de la calculer, selon Lang et coll., (2015) .....	42
Tableau 3 : Résumé des données de la littérature sur la masse ventriculaire gauche (VG) indexée des patients IRCT, comparée à une population contrôle saine.....	43
Tableau 4 : Résumé des données de la littérature sur la fraction d'éjection (FE) et les indices permettant d'évaluer la fonction régionale myocardique des patients IRCT, comparées à une population contrôle. ....	51
Tableau 5 : Résumé des données de la littérature concernant la fonction diastolique des patients IRCT, comparées à une population contrôle saine. ....	54
Tableau 6 : Résumé des données de la littérature concernant l'évolution de la fonction cardiaque au décours de la dialyse.....	71
Tableau 7 : Gradation de la dysfonction diastolique (adapté de Nagueh et coll., 2016).....	112

# Introduction générale

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie grave qui touche environ 10% de la population française (Lasalle et coll., 2017). Elle se caractérise par une diminution progressive et irréversible de la capacité des reins à assurer leurs fonctions de filtration du sang, de régulation de sa composition et de sécrétion d'hormones. Le stade terminal de la pathologie (i.e. insuffisance rénale chronique terminale - IRCT) est caractérisé par une diminution permanente et irréversible du DFG et défini par la perte d'au moins 85 à 90% de la fonction rénale. A ce stade, la survie du patient dépend du recours à un traitement de suppléance par dialyse ou à une transplantation rénale. Le Registre Épidémiologique et Information en Néphrologie (REIN), estime que le nombre de personnes dialysées en France a augmenté de 12% entre 2012 et 2019 et devrait continuer à augmenter (environ 4% par an), ce qui représente un enjeu économique majeur. En 2017, les dépenses d'assurance maladie liées à l'IRCT ont atteint 4,18 milliards d'euros, soit une croissance annuelle de 2,4 % depuis 2013 (Cours des comptes. 2020).

La présence d'une maladie rénale chronique accroît la probabilité de survenue d'événements et de décès d'origine cardiovasculaire. Les patients IRCT ont 10 à 30 fois plus de risque de décès d'origine cardiovasculaire, en comparaison à une population contrôle. En effet, 43% de la mortalité chez ces patients est attribué à des causes cardiovasculaires (Go et coll., 2014 ; Johansen et coll., 2022). Le patient IRCT présente un remodelage cardiaque pathologique, caractérisé par une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) avec fibrose interstitielle, favorisant la survenue de fibrillation atriale. Des atteintes fonctionnelles cardiaques, tant systoliques que diastoliques, sont également observées, très majoritairement associées à des altérations de la macro/microcirculation coronaire (Aoki et coll., 2005 ; Paoletti et coll., 2005 ; De Bie et coll., 2012). Ce remodelage morpho-fonctionnel délétère peut être expliqué par différents facteurs, dont certains sont inhérents à la pathologie rénale. Ils sont, d'une part, liés à une élévation de la précharge cardiaque, due à des facteurs tels que l'urémie, l'anémie et la création de l'accès artérioveineux et d'autre part, associés à l'augmentation de postcharge cardiaque en lien avec une augmentation de la rigidité artérielle. La présence de facteurs de risques traditionnels, tels que le diabète et l'hypertension, présents chez près de 50% des patients IRCT, contribuent à exacerber ce remodelage pathologique. Le traitement de suppléance par dialyse est toutefois également en cause, car associé à divers effets délétères sur le plan cardiaque (Chirakarnjanakorn et coll., 2017 ; Canaud et coll., 2020).

Des techniques d'imagerie fonctionnelle cardiaque, telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou encore la tomographie par émission de positons (Pet-scan), appliquées au décours de la dialyse ont en effet permis d'établir une réduction de la perfusion myocardique segmentaire associée à une baisse transitoire de la fonction régionale myocardique (en lien avec l'ischémie résultante), classiquement documentée dans la littérature sous l'appellation de phénomènes de « sidération myocardique » (« myocardial stunning », en anglais). L'imagerie de déformation en échocardiographie de haute résolution (2D ou 3D strain) a également permis de mettre en évidence ces anomalies de contraction segmentaire induites de dialyse (McIntyre et coll., 2008 ; Dasselaar et coll., 2009). L'étiologie de ces sidérations myocardiques chez le patient dialysé reste largement incomprise et peu documentée. La nature non physiologique intermittente du traitement de dialyse conventionnelle génère un stress circulatoire systémique important. La baisse rapide de volume plasmatique et la défaillance du système de régulation de la pression artérielle sont à l'origine de variations hémodynamiques importantes au décours de la dialyse, aboutissant dans 20 à 30% des cas à des hypotensions intradialytiques (HID) (Reeves et coll., 2018). Ces atteintes hémodynamiques peuvent conduire à des hypoperfusions tissulaires et des ischémies myocardiques (McIntyre, 2009). L'observation de la cinétique des anomalies de contraction segmentaires, qui peuvent apparaître très tôt au décours de la dialyse alors même que la volémie plasmatique est peu affectée (Assa et coll., 2012 ; Assa et coll., 2018), ou encore le fait que des patients dont la prévalence de ces sidérations diffère mais qui pourtant présentent un profil hémodynamique pendant la dialyse similaire, laisse à penser que d'autres facteurs sont impliqués (Assa et coll., 2012 ; Dubin et coll., 2014).

L'implication clinique de ces anomalies de contraction segmentaires est importante puisque leur répétition à chaque dialyse est associée sur le long terme à une augmentation du risque d'événements et de mortalité cardiovasculaires (Burton et coll., 2009). Il est donc impératif de proposer des mesures préventives pour atténuer ce déclin de la fonction régionale myocardique au décours de la dialyse. Différentes approches thérapeutiques ont été proposées, visant à approfondir la compréhension de la physiopathologie et à sélectionner les traitements les plus adéquats. Ces approches comprennent le contrôle de la volémie, une gestion stricte de l'apport de liquides et de nutrition pour prévenir une diminution soudaine du volume plasmatique au décours de la dialyse. De plus, l'utilisation de dispositifs de compression pneumatique sur les membres inférieurs vise à améliorer le retour veineux, tandis que le refroidissement du dialysat contribue à augmenter la résistance artérielle périphérique, stabilisant ainsi les pressions artérielles. Ces techniques visent à réduire les risques d'instabilité hémodynamique, d'hypotension et d'ischémie au décours d'une séance de dialyse. L'adoption de ces traitements est aujourd'hui limitée par les résultats d'études scientifiques mitigés et un manque de preuve d'efficacité, notamment sur le plan cardiaque (Odudu et coll., 2016 ; Canaud et coll., 2020). L'exercice physique semble être une contremesure intéressante puisqu'il est à l'origine, chez le sujet sain, d'adaptations hémodynamiques importantes avec une augmentation proportionnelle à l'intensité de la fréquence et du débit cardiaques ( $\dot{Q}c$ ), des pressions artérielles systémiques et de perfusion tissulaire, touchant de

nombreux organes dont le cœur (McGuire et coll., 2018). Appliqué en aigu, il pourrait potentiellement contribuer à favoriser une stabilité hémodynamique intradialytique, améliorer la perfusion myocardique et limiter le déclin de la fonction cardiaque au décours de l'hémodialyse. Seules deux études exploratoires, chez un faible nombre de patients et présentant des biais méthodologiques, notamment d'inclusions, ont investigué les effets de l'exercice physique intradialytique sur la sidération myocardique chez le patient IRCT (Penny et coll., 2018 ; McGuire et coll., 2019). Pour ces deux travaux, la seule fonction longitudinale par échocardiographie de haute résolution (e.g. coupes apicales 4, 3 et 2 cavités) est appréhendée. Une limitation du nombre d'anomalies de contraction segmentaires dans la condition exercice par rapport à la dialyse standard est établie. Des interactions complexes entre des déformations longitudinales, circonférentielles et une mécanique de rotation/torsion sous-tendent la performance du ventricule gauche (VG). A notre connaissance, à ce jour aucune étude n'a évalué les effets de l'exercice physique intradialytique appliqué en aigu sur la fonction régionale myocardique appréhendée de manière compréhensive et régionalisée. **Ainsi, une première étude sera mise en place dans le cadre de cette thèse pour répondre à ces carences.**

Comme évoqué précédemment, l'implication précise des facteurs hémodynamiques dans cette cardioprotection conférée par l'exercice physique intradialytique aigu est aujourd'hui questionnée (Dubin et coll., 2014 ; Assa et coll., 2018) Sur la base de travaux en recherche clinique dans le syndrome coronarien ou d'expérimentations animales (Thijssen et coll., 2018), des hypothèses sont avancées impliquant des mécanismes en lien avec le préconditionnement ischémique (Penny et coll., 2018). Au plan méthodologique, la mise en place d'un exercice en amont de la dialyse permettrait de mieux appréhender le rôle joué par les facteurs hémodynamiques et le préconditionnement par l'exercice. Des atteintes de la perfusion au niveau de la microcirculation coronaire sont considérées comme des facteurs clefs de la diminution de la fonction cardiaque induite de dialyse (Buchanan et coll., 2017). Dans des modèles cliniques présentant une dysfonction vasculaire, une majoration de la viscosité sanguine est associée à des atteintes de la microcirculation coronaire, affectant la perfusion capillaire et réduisant l'apport d'oxygène aux tissus (Damaske et coll., 2011). Au décours de la dialyse, une majoration de la viscosité sanguine est clairement documentée (Vaisman et coll., 2009 ; Canaud et coll., 2010). Certains auteurs rapportent par ailleurs une préservation du volume plasmatique en condition d'exercice physique intradialytique par rapport à la dialyse standard, via une amélioration du remplissage vasculaire, affectant potentiellement l'hémoconcentration (Ookawara et coll., 2016 ; Yabe et coll., 2022). **Une seconde étude sera proposée afin de préciser le rôle joué par les facteurs hémodynamiques, la viscosité sanguine et le préconditionnement par l'exercice dans la cardioprotection induite par l'exercice physique au décours de la dialyse.**

Les bienfaits de l'exercice physique intradialytique appliqué en chronique sont aujourd'hui largement démontrés et diverses études ont clairement établi sa faisabilité et son innocuité (Smart et coll., 2011 ; Pu et coll., 2019). Sa mise en œuvre dans le parcours de soin du patient IRCT est désormais recommandée par les sociétés savantes de la santé rénale (Baker et coll., 2022). De nombreuses méta-analyses ont clairement établi des améliorations notables consécutivement à des programmes de réentraînement intradialytique de la qualité de vie ou de la condition physique (Young et coll., 2018 ; Scapini et coll., 2019). L'impact d'un réentraînement par l'exercice intradialytique sur la fonction régionale myocardique au décours d'une hémodialyse conventionnelle reste inconnue à ce jour. Graham-Brown et coll., (2021) ont montré par IRM que 6 mois d'exercice intradialytique sur ergocycle adapté, avaient un impact significatif sur le remodelage morphologique VG, avec une réduction de la masse et de la fibrose interstitielle, facteurs prédisposant à la sidération myocardique. **Une troisième étude visera à explorer l'impact d'un programme d'exercice intradialytique combiné (i.e. dominante aérobie et résistance) sur les anomalies de contactions segmentaires et la biomécanique myocardique au décours d'une hémodialyse conventionnelle.**

# Revue de littérature

## **Partie 1**

# **Insuffisance rénale chronique terminale**

## Partie 1 : Insuffisance rénale chronique terminale

### 1 Le rein

Les reins, qui appartiennent au système urinaire, permettent d'éliminer les métabolites toxiques issus du catabolisme. Par ailleurs, ils jouent un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie hydroélectrolytique du milieu intérieur. L'unité fonctionnelle du rein est le néphron, qui accomplit trois grandes tâches contribuant à l'excrétion urinaire (figure 1) : la filtration du sang, la réabsorption dans le sang des substances utiles et la sécrétion des substances dont l'organisme n'a pas besoin. En plus de leurs rôles de filtration et de régulation, les reins jouent un rôle sécrétoire crucial pour plusieurs hormones. Parmi celles-ci, la rénine, qui contribue à la synthèse de l'angiotensine et, en collaboration avec l'aldostérone, constitue l'un des systèmes clés pour le contrôle de la pression artérielle et du volume sanguin. Le système rénal est également responsable de la sécrétion de l'érythropoïétine (EPO), un facteur de croissance spécifique des globules rouges, qui stimule leur production dans la moelle osseuse. Enfin, le calcitriol, forme active de la vitamine D, joue un rôle dans la régulation du calcium et du phosphore, favorisant ainsi la minéralisation osseuse.

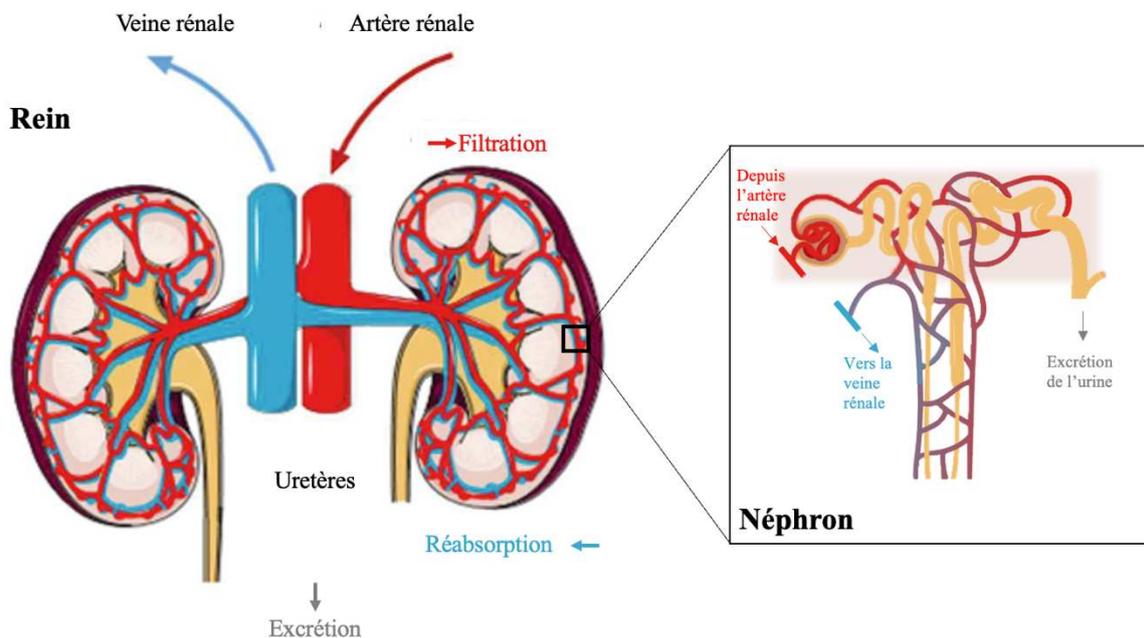


Figure 1 : Représentation de la fonction d'excrétion du rein

## 2 L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale se traduit par une perte lente et progressive de la fonction rénale. Elle résulte de la destruction progressive et irréversible des néphrons, responsable de la baisse parallèle de la filtration glomérulaire. Pour diagnostiquer la pathologie rénale chronique, on évalue le débit de filtration glomérulaire (DFG) à partir de la clairance de la créatinine. La clairance rénale étant la capacité des reins à retirer une substance donnée du sang par unité de temps. La mesure de clairance de la créatinine est utilisée car c'est une substance qui traverse facilement le filtre des capillaires glomérulaires, qui n'est pas réabsorbée et qui est peu sécrétée. Le DFG est mesuré à partir d'un dosage de créatinine dans le sang ou les urines de 24 heures ou estimé par un calcul prenant en compte le poids, l'âge le sexe et la créatinine sérique (formule de Cockcroft). Le résultat est rapporté à  $1,73\text{m}^2$  (surface corporelle moyenne d'un adulte) pour être normalisé entre les patients (Cockcroft et Gault, 1976 ; Levey et coll., 2003).

La maladie rénale chronique est définie, indépendamment de sa cause, par la présence pendant plus de trois mois, d'une baisse du DFG en dessous de  $60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73\text{m}^{-2}$  et/ou par la présence d'anomalies structurelles ou fonctionnelles du rein, même pour une DFG supérieure à  $90\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73\text{m}^{-2}$ . C'est une maladie insidieuse, silencieuse et évolutive. Plusieurs stades sont définis (tableau 1) et le stade terminal (stade 5) est atteint lorsque le DFG est inférieur à  $15\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  pour  $1,73\text{m}^2$  (Levey et coll., 2003). À ce stade, l'altération des reins trop importante entraîne une accumulation de fluides et de déchets métaboliques dans l'organisme. Cela provoque des dérèglements métaboliques ayant une répercussion systémique, affectant l'ensemble des organes notamment le cœur (Webster et coll., 2017). Ces effets au plan cardiaque seront développés en partie 2 Revue de littérature. L'étiologie de l'insuffisance rénale chronique découle d'une néphropathie chronique qui progresse à long terme vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT – stade 5). Il peut s'agir de néphropathies vasculaires, glomérulaires ou interstitielles (tissu conjonctif situé entre les tubules rénaux) liés à de multiples facteurs. Les plus fréquents sont le diabète et l'hypertension (Vlagopoulos et coll., 2005).

Stade	Description	DFG ( $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ )
<b>1</b>	Atteinte rénale avec DFG normal ou augmenté	> 90
<b>2</b>	DFG diminué à confronter aux données non fonctionnelles	60 - 90
<b>3</b>	Insuffisance rénale modérée	30 - 60
<b>4</b>	Insuffisance rénale sévère	15 - 30
<b>5</b>	Insuffisance rénale terminale	< 15

*Tableau 1 : La maladie rénale chronique : classification en stades évolutifs (selon Levey et coll., 2005).*

L'estimation précise de la prévalence de l'insuffisance rénale est rendue difficile par son caractère silencieux. On estime qu'en 2017, 850 millions de personnes dans le monde étaient atteints d'une insuffisance rénale chronique, soit environ 10% de la population mondiale (Kovesdy, 2022). À l'heure actuelle, cette maladie constitue la dixième cause de mortalité, avec une tendance à la hausse, et elle est prévue de devenir la cinquième cause de décès d'ici 2040 (Foreman et coll., 2018). En 2019, le nombre de personnes au stade terminal de la pathologie (IRCT) et nécessitant un traitement de suppléance est estimé entre 5 et 7 millions au niveau mondial (Lv et Zhang, 2019). En France, le Registre Épidémiologique et Information en Néphrologie (REIN) estime que fin 2019, la prévalence de l'IRCT s'établissait à 91 875 cas, soit 1355 personnes affectées par million d'habitant. Le nombre de patients pris en charge en hémodialyse était estimé à 50 337, dont 47 338 pris en charge en hémodialyse et 2999 par dialyse péritonéale. Le nombre de personnes dialysées en France a augmenté de 12% entre 2012 et 2019 et devrait continuer à augmenter d'environ 4% par an. L'âge moyen d'initiation à l'hémodialyse est d'environ 63 ans et les hommes sont plus touchés que les femmes par l'IRCT (REIN). L'hémodialyse représente un coût économique important. En 2017, les dépenses d'assurance maladie liées à l'IRCT ont atteint 4,18 milliards d'euros, pour une croissance annuelle de 2,4 % depuis 2013 (Cours des comptes, 2020). Cette dépense est estimée à 5 milliards d'euros prévus en 2025 par l'Assurance Maladie.

### **3 Traitement de suppléance extrarénale**

Les patients IRCT doivent avoir recours, pour leur survie, à un traitement de suppléance rénale : la greffe ou la dialyse. La greffe améliore considérablement la vie du patient s'il n'y a pas de rejet, mais le don d'organe reste limité face à la demande croissante. Il existe deux grandes techniques de dialyse : la dialyse péritonéale et l'hémodialyse. La dialyse péritonéale utilise le péritoine comme membrane dialysante tandis que l'hémodialyse est un traitement intermittent, utilisant une membrane semi-perméable artificielle, perfusée par une circulation sanguine extracorporelle réalisée la plupart du temps en centre d'hémodialyse. Ces centres comportent généralement une unité d'orientation afin d'accueillir, de former et d'orienter le patient vers une autre unité. En unité d'auto-dialyse, les patients gèrent en toute autonomie leur traitement, tout en bénéficiant d'une surveillance et d'une assistance médicalisées ; tandis que l'unité de dialyse médicalisée offre des soins administrés par le personnel médical, une surveillance et une assistance plus étroites. La stratégie thérapeutique dépend de l'état médical du patient, de sa situation socioprofessionnelle et prend en compte son choix (Daugirdas et coll., 2015).

## 4 L'hémodialyse

Le terme « hémodialyse » est un terme générique englobant l'ensemble des méthodes d'épuration extrarénale qui utilisent la circulation extracorporelle pour éliminer les toxines urémiques du sang et rétablir l'équilibre hydroélectrique, phosphocalcique et acidobasique. Ces méthodes partagent des caractéristiques communes, notamment l'utilisation de la circulation extracorporelle, l'emploi d'un dispositif d'échange appelé hémodialyseur pour les interactions entre le milieu intérieur et extérieur, ainsi qu'une solution électrolytique, vectrice des échanges, appelée dialysat. Le processus de dialyse est supervisé par un moniteur-générateur d'hémodialyse (figure 2), qui a pour fonction de :

- produire une solution électrolytique d'échange (le dialysat et/ou liquide de substitution)
- assurer la circulation sanguine extracorporelle
- monitorer et sécuriser la séance d'hémodialyse
- assurer un contrôle qualité de dialyse (pour certaines nouvelles machines)

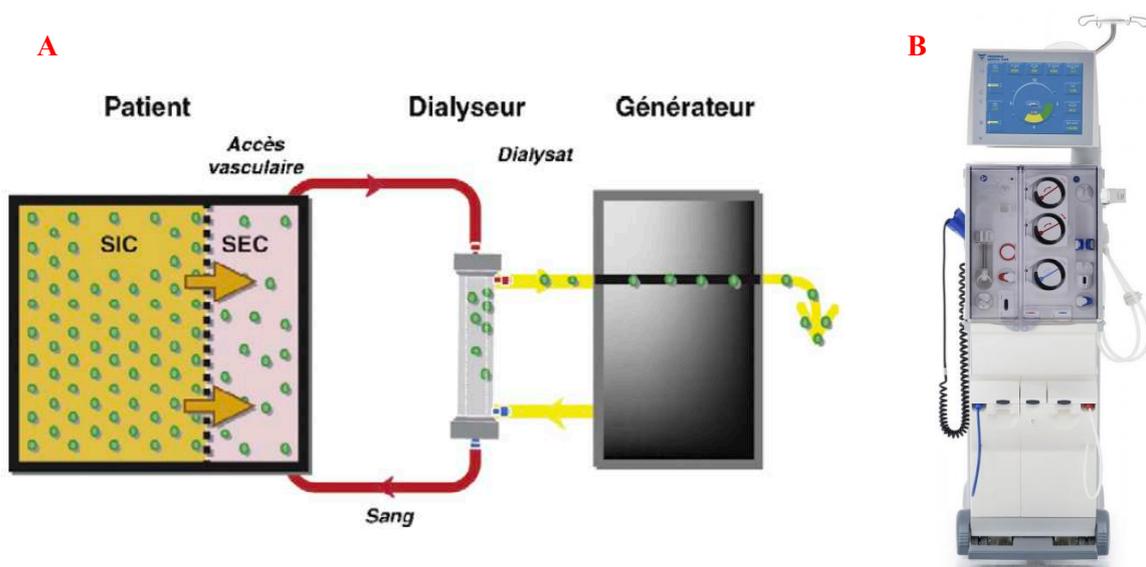
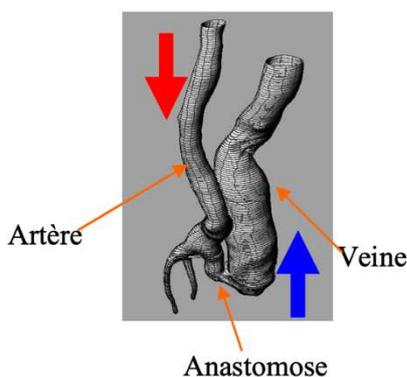


Figure 2 : Schéma des différents éléments que comporte l'épuration extrarénale par hémodialyse (A). SIC : secteur intracellulaire ; SEC : secteur extracellulaire (selon Canaud, 2009). Exemple d'un moniteur-générateur d'hémodialyse retrouvé en centre (B)

La ponction et la réinjection du sang sont permises à chaque hémodialyse par un accès vasculaire permanent : la fistule artérioveineuse (Lok et coll., 2020). Il est nécessaire d'avoir accès à une veine du bras possédant un fort débit sanguin. En effet, pour qu'une hémodialyse soit efficace, elle requiert un débit sanguin d'au moins 400 à 500 mL/min au niveau du point de ponction. Pour cela, une opération chirurgicale est effectuée pour créer cette fistule, qui connecte une artère du bras à fort débit avec une veine de surface. On appelle anastomose le pont reliant l'artère à la veine (figure 3). En routine clinique, un suivi de la fistule artérioveineuse est nécessaire pour prévenir des évolutions, des complications (e.g. sténose ; thrombose), des transformations structurelles du vaisseau pouvant survenir et limitant l'écoulement artérioveineux. La création d'une nouvelle fistule est parfois nécessaire au cours du traitement du patient. Lorsque les sites anatomiques pour les accès vasculaires sont épuisés en raison de multiples interventions antérieures, on recourt aux pontages artérioveineux et aux cathéters. Néanmoins, l'utilisation de ces méthodes implique la nécessité d'une surveillance continue pour éviter les infections, et elles offrent une qualité de dialyse moins optimale en raison d'un débit sanguin réduit.



*Figure 3 : Reconstruction d'une fistule artérioveineuse selon un modèle mathématique par Karboutly et coll., (2005). Le sang descend dans l'artère (↓), puis remonte dans la veine (↑).*

## 5 Principes d'hémodialyse

Les toxines urémiques représentent un groupe hétérogène de substances qui s'accumulent dans le sang, présentant un caractère potentiellement pathogène. Le groupe européen sur les toxines urémiques propose de classifier ces substances en trois groupes :

- substances hydrosolubles de petit poids moléculaire (< 500 daltons)
- substances de poids moléculaire moyen (> 500 daltons)
- substances liées aux protéines (Vanholder et coll., 2003).

Les marqueurs classiques de l'urémie (urée, créatinine) sont paradoxalement des substances de faible poids moléculaire. Les substances de poids moléculaire plus élevé, circulant librement ou liées aux protéines, fournissent des indications plus prononcées d'une toxicité directe (inflammation, manifestations cardiovasculaires). Cependant, elles présentent des cinétiques complexes liées à la qualité de l'hémodialyse et sont également plus difficile à quantifier en routine clinique (Canaud, 2009).

L'hémodialyseur est le module d'échange situé entre l'interface du patient et l'appareil de dialyse. Généralement cylindriques, les lignes sanguines (artérielle et veineuse) sont connectées aux extrémités, et le sang circule à l'intérieur à travers des faisceaux de fibres creuses, à contre-courant du dialysat (figure 4). Il permet les échanges de solutés entre le sang et le dialysat.

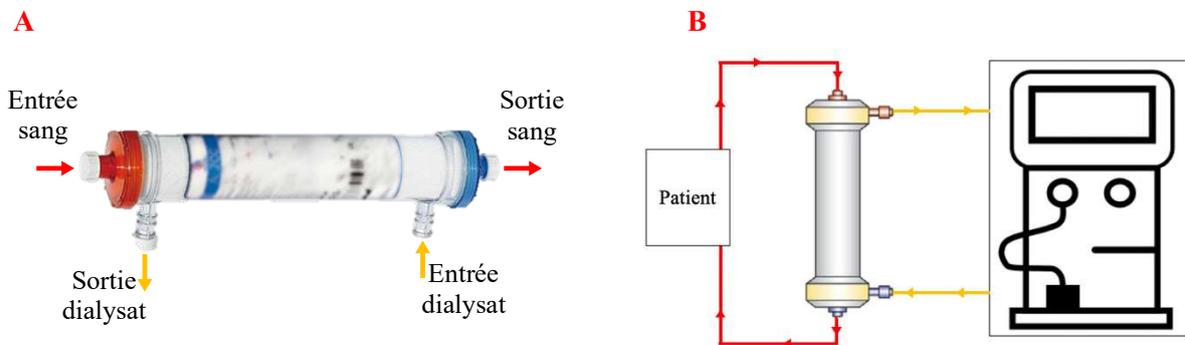


Figure 4 : Représentation d'un hémodialyseur (A) et des sens de circulation du sang et du dialysat (B) (Adaptée de Canaud, 2009)

L'hémodialyseur est caractérisé par sa membrane, sa surface d'échange, sa géométrie et son hémoréactivité. La membrane semi-perméable vise à reproduire au plus près les caractéristiques de perméabilité de la membrane basale du glomérule. Elle agit comme un tamis, favorise le passage de petites molécules tout en bloquant le passage des molécules de taille ou de masse moléculaire plus élevées. En polymère ou en fibre synthétique, les membranes varient en fonction de leur perméabilité à l'eau et aux solutés, avec différentes classes selon leur efficacité (perméabilité faible, moyenne, élevée et très élevée). Les dialyseurs à haute perméabilité visent les solutés de poids moléculaire élevé, alors que les dialyseurs de basse perméabilité permettent le passage des petites molécules uniquement.

Les flux dans l'hémodialyseur englobent des flux de particules dissoutes (solutés) et de solvant (eau), qui sont permis grâce à des phénomènes purement physiques. Trois mécanismes sont impliqués pour les flux de solutés : la diffusion, la convection et l'absorption. La diffusion représente le déplacement de solutés selon un gradient de concentration. La convection correspond au transfert simultané du solvant et d'une fraction des solutés qu'il contient sous l'effet d'une différence de pression hydrostatique (pression positive du côté sanguin, pression négative du côté du dialysat). Le transfert par convection aboutit ainsi à la soustraction simultanée de solutés et de solvant, appelée ultrafiltration, alors que le transfert de diffusion ne permet qu'un passage de solutés. Le dernier phénomène physique est l'absorption, où des solutés sont retirés par affinité membranaire (absorption des solutés au niveau de la membrane) (figure 5).

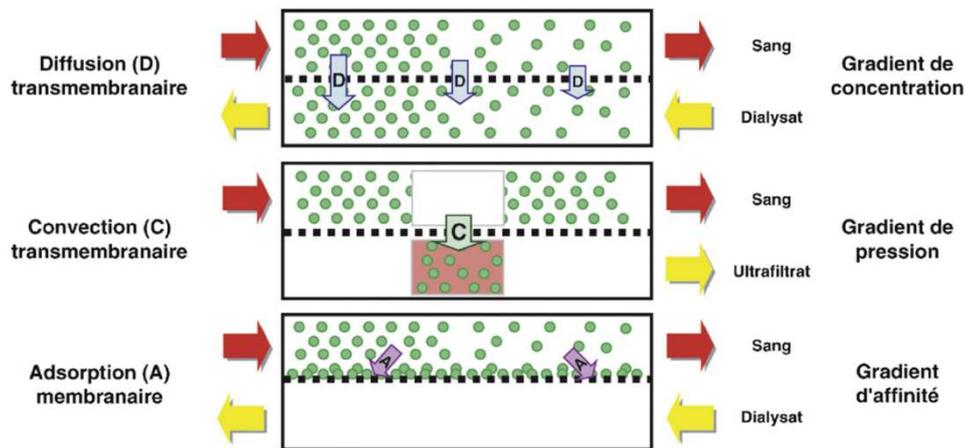


Figure 5 : Principes physiques gouvernant les flux de solutés dans un hémodialyseur (selon Canaud, 2009).

Ces phénomènes physiques caractérisent la modalité du transfert des solutés selon le mode d'hémodialyse choisie. La majeure partie des échanges de solutés durant une séance d'hémodialyse conventionnelle sont réalisés par diffusion. En hémofiltration, le transfert des solutés est purement convectif et afin d'éviter une soustraction excessive de volume plasmatique, une solution de substitution ultrapure est réintroduite dans le circuit sanguin. Cette méthode permet d'augmenter le volume d'ultrafiltration et ainsi accroître les échanges convectifs en vue d'une épuration plus efficace. Si cette approche est intégrée à l'hémodialyse, elle est désignée sous le nom d'hémodiafiltration, englobant à la fois des mécanismes de transfert diffusifs et convectifs. L'hémodialyse conventionnelle, l'hémofiltration et l'hémodiafiltration sont les trois grandes modalités d'épuration extrarénale mais il existe de multiples variantes qui se distinguent par leurs performances et méthodes d'épuration.

## 5.1 Traitement par hémodialyse

Le traitement par hémodialyse permet de retirer l'excès d'eau et de solutés chez le patient IRCT. La dose de dialyse, à savoir la quantité d'ultrafiltration et la quantité de solutés prescrits, se base sur des marqueurs cliniques permettant de réaliser la séance d'hémodialyse la plus appropriée possible.

### 5.1.1 Surcharge hydrique

Il existe deux compartiments hydriques : intracellulaire et extracellulaire. Le volume d'eau intracellulaire représente 40% du poids corporel chez l'adulte. Le volume extracellulaire en représente 20%, subdivisé en deux compartiments : le compartiment plasmatique (4% du poids corporel) et interstitiel (16% du poids corporel) (figure 6).

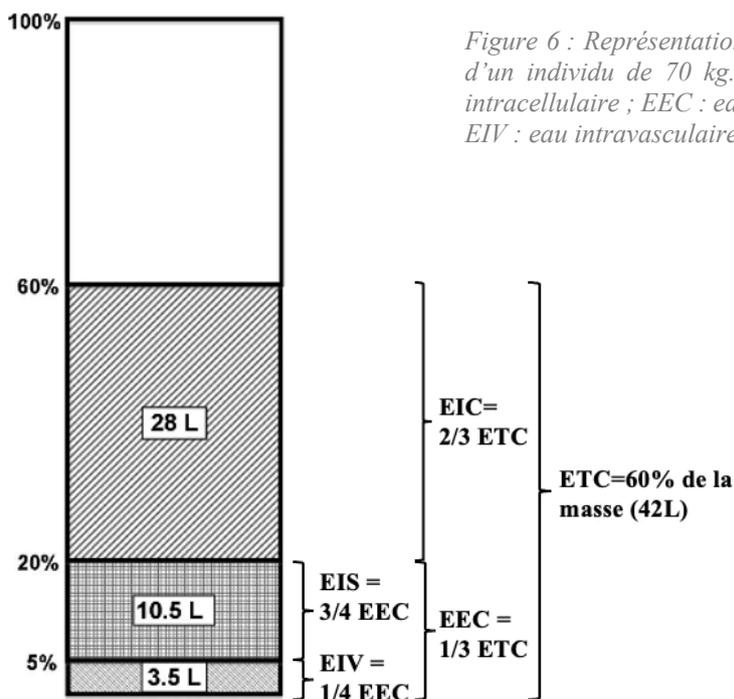


Figure 6 : Représentation de la répartition de l'eau dans le corps d'un individu de 70 kg. ETC : eau totale du corps ; EIC : eau intracellulaire ; EEC : eau extracellulaire ; EIS : eau interstitielle ; EIV : eau intravasculaire. Selon Fallick et coll., (2011).

La grande perméabilité hydraulique des membranes cellulaires permet la libre circulation de l'eau entre les différents compartiments. L'eau se déplace des régions où la concentration en solutés est faible vers celles où la concentration est élevée. C'est le sodium qui régule la quantité d'eau au niveau du compartiment extracellulaire.

La surcharge hydrique, retrouvé chez le patient IRCT renvoie à l'expansion du volume du liquide extracellulaire lié à un déséquilibre sodique. Le liquide en excès est retiré en séance d'hémodialyse à partir de l'ultrafiltration. La quantité de volume de liquide à retirer pendant l'hémodialyse est généralement basée sur le poids sec du patient, qui représente le poids minimum tolérable après la dialyse, permettant de minimiser les signes ou les symptômes d'hypovolémie ou d'hypervolémie.

Au décours d'une séance d'hémodialyse, l'excès d'eau est retiré à partir du compartiment plasmatique (accès artérioveineux). Étant donné qu'une plus grande quantité d'eau se trouve dans le compartiment intracellulaire et afin d'éviter une chute de pression artérielle, un transfert d'eau est réalisé des compartiments interstitiel et intracellulaire vers le compartiment plasmatique : c'est le remplissage vasculaire (« reffilling » en anglais). Ce transfert dépend de plusieurs paramètres liés au temps de dialyse, aux taux et volumes d'ultrafiltration et de l'épuration des molécules (Singh et coll., 2017).

### 5.1.2 Clairance des solutés

L'épuration des solutés pendant la séance d'hémodialyse est mesurée à partir de la clairance, qui exprime la quantité de sang débarrassée du soluté considéré par unité de temps. En routine clinique, le marqueur de clairance le plus fréquemment utilisé est le  $Kt/V$ , qui représente la fraction d'eau totale du corps ayant été débarrassée d'urée (Hanoy et coll., 2019).

Au décours de la séance de dialyse, la clairance d'un soluté induit un déséquilibre dans sa concentration corporelle. Un phénomène de compartimentalisation se manifeste lorsque le soluté en question se déplace pour être épuré au niveau de l'hémodialyseur. Il circule dans la circulation sanguine, où sa concentration est normalement plus faible, ce qui peut engendrer un stress circulatoire important qui sera discuté en partie 3 de Revue de littérature. Après la dialyse, un phénomène de rebond se produit au cours des minutes/heures suivant le traitement, impliquant le réajustement de la concentration du soluté dans les différents compartiments.

En hémodialyse, un phénomène de recirculation se produit et ampute l'efficacité des séances. Une proportion de sang veineux épuré, se mélange au niveau de l'accès vasculaire et dilue le sang artériel, chargé en toxine, réduisant leur concentration et leur épuration. Cette recirculation est mesurée par les moniteurs-générateur de dialyse (Sherman et coll., 1993).

### 5.1.3 Stress induit par la dialyse

La prescription d'une séance de dialyse ainsi que le choix de la méthode employée sont liés à une stratégie à long terme, visant à garantir l'efficacité d'un traitement en fonction des besoins métaboliques du patient et de sa tolérance au traitement (Canaud, 2009 ; Eswari et coll., 2020 ; Petitclerc, 2011). La durée et la fréquence des séances peuvent varier en fonction de la modalité thérapeutique choisie. Le schéma thérapeutique conventionnel comporte un traitement appliqué de façon intermittente, à raison de trois fois par semaine, sous forme de séances courtes (quatre heures en moyenne) à des patients en ambulatoire. La nature intermittente de l'hémodialyse est caractérisée par des variations cycliques et non physiologiques, impliquant un stress circulatoire important. Ces variations métaboliques cycliques se décomposent en une période intradialytique marquée par une réduction du taux de toxines urémiques et une correction des anomalies hydroélectriques, ainsi qu'une période interdialytique marquée par l'accumulation de déchets et toxines urémiques, une augmentation du statut volumique et la reconstitution des anomalies métaboliques qui caractérise l'urémie (Ohashi et coll., 2018 ; Canaud et coll., 2020) (figure 7).

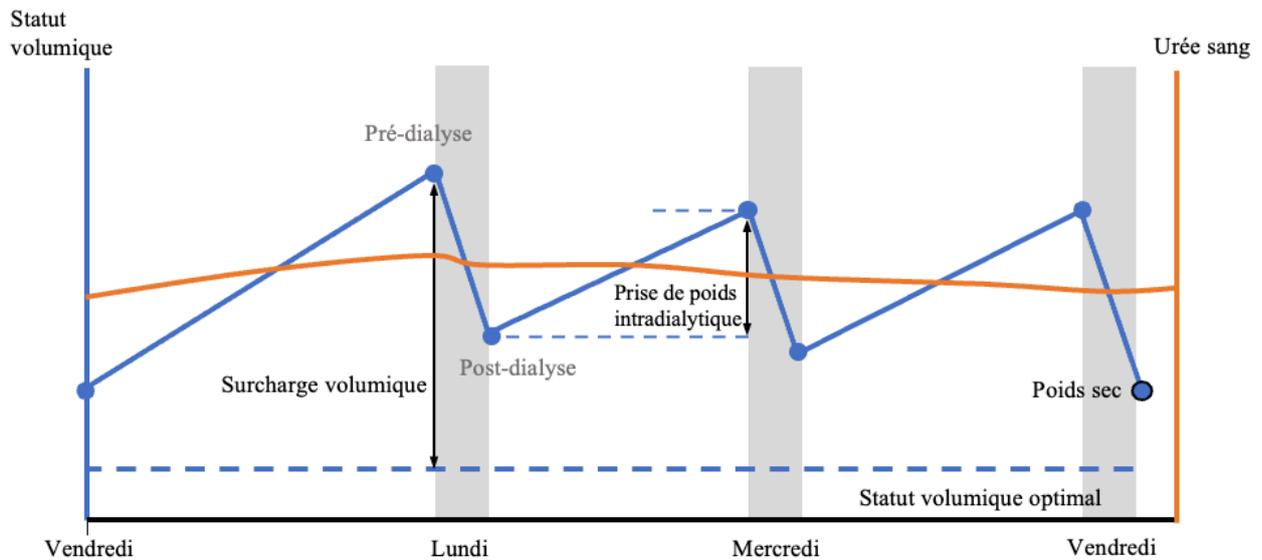


Figure 7 : Représentation du statut volumique optimal et de la cinétique des solutés (exemple de l'urée) lors d'une semaine d'hémodialyse conventionnelle. L'oscillation du volume plasmatique reflète la prise de poids intradialytique et l'ultrafiltration dialytique. Le poids sec est approximé par le poids post-dialyse (Inspirée de : Ohashi et coll., 2018 ; Canaud, 2009).

Au décours de la séance d'hémodialyse, la combinaison de l'ultrafiltration et de l'hémodialyse présente clairement un défi hémodynamique. Si la perte de volume est trop importante, elle peut favoriser l'apparition d'effets cliniques, telles que des hypotensions induites de dialyse. Ce phénomène peut avoir des conséquences importantes sur le plan cardiaque qui seront décrites en partie 3 (3) de Revue de littérature.

## Approfondissement 1

Le terme dialyse : en grec, « dia » correspond à « passer à travers » et « lyse » correspond à « dissolution » ou « perte ». Ce mot est de nos jours associé à l'épuration extrarénale.

### Historique

La première dialyse humaine a été réalisée par G.Haas en 1924. Mais c'est en 1943 que Willem Johan Kolff a créé le premier rein artificiel, aux Pays-Bas pendant la Seconde Guerre mondiale : « The rotating drum dialyser » (figure 8). À la fin de la guerre, Kolff a fait don de ses reins artificiels à d'autres hôpitaux afin de faire connaître cette technologie. Kolff est considéré comme le père des organes artificiels et comme l'un des médecins les plus importants du XXe siècle. L'hémodialyse était réservée aux traitements d'insuffisance rénale aiguë à cause des difficultés rencontrées pour les accès vasculaires non adaptés à un usage chronique. C'est à partir de la réalisation du premier abord vasculaire permanent par B.H Scribner et W.E Quinton en 1960, que la technique d'hémodialyse intermittente va prendre un essor important. La fistule artérioveineuse a été créée en 1966 par Brescia et Cimino pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique. Depuis, les progrès techniques réalisés ont permis d'améliorer la qualité d'épuration, la tolérance hémodynamique et d'assurer la sécurité de l'hémodialyse intermittente. Les grands progrès techniques concernent principalement la composition du dialysat, la biocompatibilité des matériaux et les nouvelles modalités d'hémodialyse.

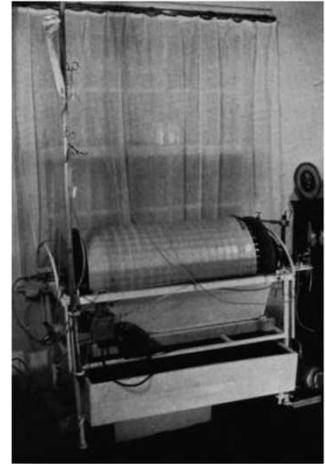


Figure 8 : Rein de Kolff

### La composition du dialysat

Le dialysat fabriqué extemporanément par le générateur de dialyse doit contenir les six ions les plus importants du milieu extracellulaire (sodium, potassium, calcium, magnésium, bicarbonate et chlore). À pH neutre, les ions bicarbonates précipitent avec le calcium et le magnésium et forme des précipités insolubles (carbonate de magnésium et calcium) néfastes pour le patient et le traitement de dialyse. Afin de répondre à cette problématique, plusieurs approches ont été développées. Une des premières réponses a été proposée par le néphrologue français, Charles Mion en 1964 avec le remplacement du bicarbonate par de l'acétate. Cependant, une hyperacétatémie, notamment en fin de dialyse, a des conséquences cliniques importantes : instabilité hémodynamique (vasodilatation périphérique), altération de la contractilité myocardique, bio-incompatibilité et inflammation, acidose. Le bicarbonate a été réintroduit avec l'ajout d'un acide (acide acétique) afin de prévenir la précipitation du bicarbonate avec les cations divalents. Depuis les années 1980, c'est la méthode la plus universellement utilisée. Deux concentrés sont réalisés séparément afin de séparer le bicarbonate des cations. D'autres alternatives ont été proposées dans la littérature pour la création du dialysat comme l'acide chlorhydrique et le citrate, visant à améliorer la sécurité et l'efficacité des séances de dialyse, en gérant le pH, l'acidité et les risques de dépôts de minéraux.

### Biocompatibilité

Les derniers progrès réalisés dans les systèmes d'épuration extrarénale concernent l'amélioration de la biocompatibilité des matériaux utilisés. La biocompatibilité de la membrane notamment, se caractérise par sa capacité à suppléer la fonction rénale défaillante tout en ayant une réactivité organique minimale. Les membranes sont de nature cellulosique ou à base de polymères synthétiques et se présentent sous forme de plaques ou de capillaires (figure 9). Plusieurs matériaux ont été proposés pour la production de membranes. Des améliorations significatives devraient être nécessaires pour améliorer les propriétés du matériau de la membrane telles que la bio-compatibilité, la perméabilité, les propriétés hydrauliques et la modification de la surface totale de membrane. La fabrication technique de membranes avec le soutien de la technologie de filage nanocontrôlée a ouvert la membrane aux substances de poids moléculaire moyen et élevé, tout en préservant les pertes d'albumine (protéine importante à préserver, jouant un rôle dans le transport sanguin) (Canaud et coll., 2021). Ce domaine de recherche complexe, combine la science des matériaux, les sciences appliquées, la microfluidique et la technologie de nanofabrication (Eswari et coll., 2020).

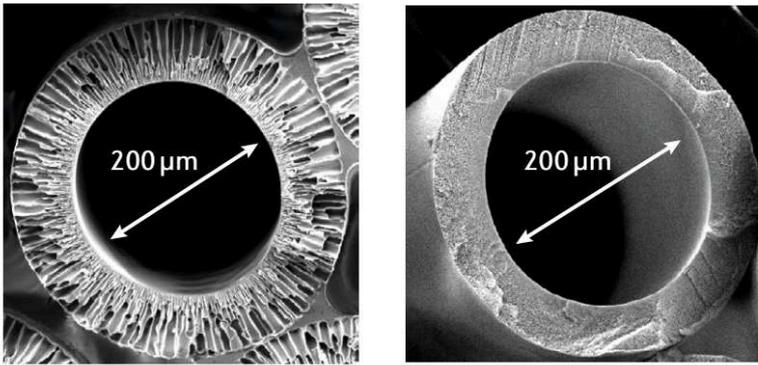


Figure 9 : Images microscopiques de membranes à base de polymères synthétiques. A : Membrane utilisée en hémofiltration (échanges convectifs) ; B : Membrane utilisée en hémodiafiltration (échanges diffusives et convectives) (selon Ronco et coll., 2018).

## Nouveaux outils

La surveillance automatisée du volume plasmatique est un outil disponible sur certains générateur/moniteurs d'hémodialyse. Cette technique repose essentiellement sur des mesures optiques non invasives, réalisées sur la ligne artérielle du circuit extracorporel. La réduction du volume du liquide plasmatique entraîne une augmentation de la concentration des éléments constitutifs du sang, tels que l'hémoglobine, les protéines et cellules sanguines. Les méthodes optiques de surveillance sanguine sont employées pour évaluer la variation de concentration de ces éléments entre le début de l'hémodialyse et le moment de la mesure, en se basant généralement sur le taux d'hémoglobine ou d'érythrocytes. Cette évaluation est exprimée en pourcentage de variation et est désignée sous le terme de volume sanguin relatif (VSR) (figure 10). Toutefois, cette mesure présente quelques limites et peut être influencée par une recirculation importante. À partir de cet outil il est possible d'établir un seuil critique de réduction du volume plasmatique, en dessous duquel des symptômes d'hypovolémies apparaissent, ce que l'on appelle le VSR critique. À l'approche de ce seuil, une intervention thérapeutique par l'équipe soignante est possible (perfusion de sérum physiologique, de solution hypertonique (chlorure de sodium), une réduction du volume d'ultrafiltration, la mise en position de Trendelenburg) permet d'éviter l'hypotension tout en continuant la dialyse afin d'atteindre l'objectif de séance au poids sec et de qualité d'épuration. Un contrôle automatisé du taux d'ultrafiltration est permis sur certaines machines. Basé sur les changements de VSR, une boucle de rétrocontrôle automatique permet de diminuer le débit d'ultrafiltration, d'améliorer la stabilité hémodynamique et limiter les symptômes de l'hypovolémie. Les résultats de cette méthode de rétrocontrôle montrent des effets mitigés sur la réduction des hypotensions induites de dialyse et peu d'étude se sont intéressées à ses effets sur d'autres éléments cliniques (Leung et coll., 2017 ; Canaud et coll., 2020 ; Kron et coll., 2020).

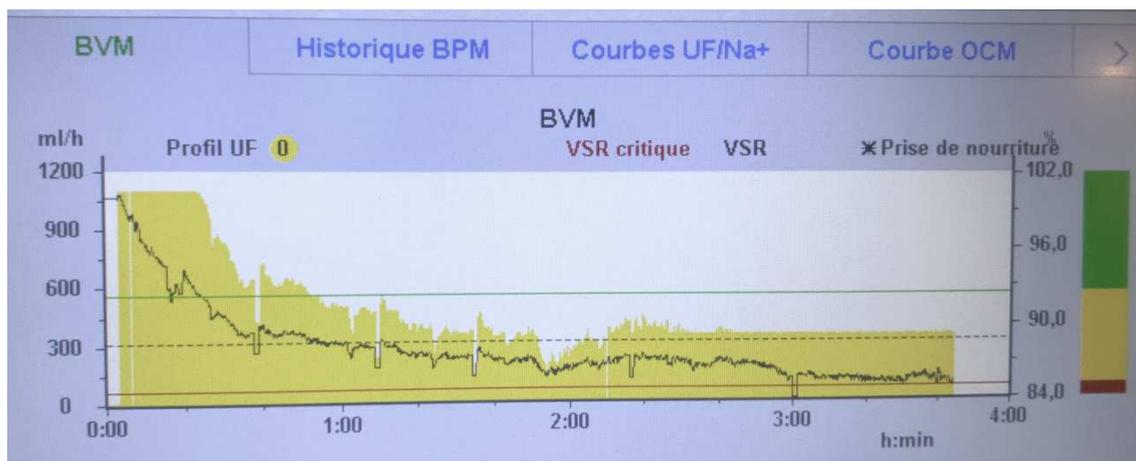


Figure 10 : Évolution du volume sanguin relatif au cours d'une séance de dialyse.

## **Partie 2**

# **Remodelage morpho-fonctionnel cardiaque du patient atteint d'insuffisance rénale chronique terminale**

## Partie 2 : Remodelage morpho-fonctionnel cardiaque du patient atteint d'insuffisance rénale chronique terminale

### 1 Préambule

Les cardiopathies sont fréquentes chez les patients porteurs d'une maladie rénale chronique, avec un impact majeur sur la survie du patient. La prévalence des anomalies cardiaques augmente avec la gravité de l'insuffisance rénale et atteint son « apogée » au stade 5 de la pathologie (i.e. IRCT) (Zolty et coll., 2008 ; Park et coll., 2012). Le patient en insuffisance rénale chronique a plus de risque de mourir d'une atteinte cardiovasculaire que d'atteindre le stade nécessitant la dialyse. Comparés à une population en bonne santé appariée en âge et sexe, les patients IRCT ont 10 à 30 fois plus de risque de décès d'origine cardiovasculaire (Go et coll., 2004). Selon les données du système Américain de données sur les maladies rénales (U.S Renal data system - USRDS 2022), les affections cardiovasculaires constituent une part significative de la mortalité globale, avec environ 43% des décès totaux, dont 75% sont attribuables à la mort subite et à l'infarctus du myocarde (figure 11).

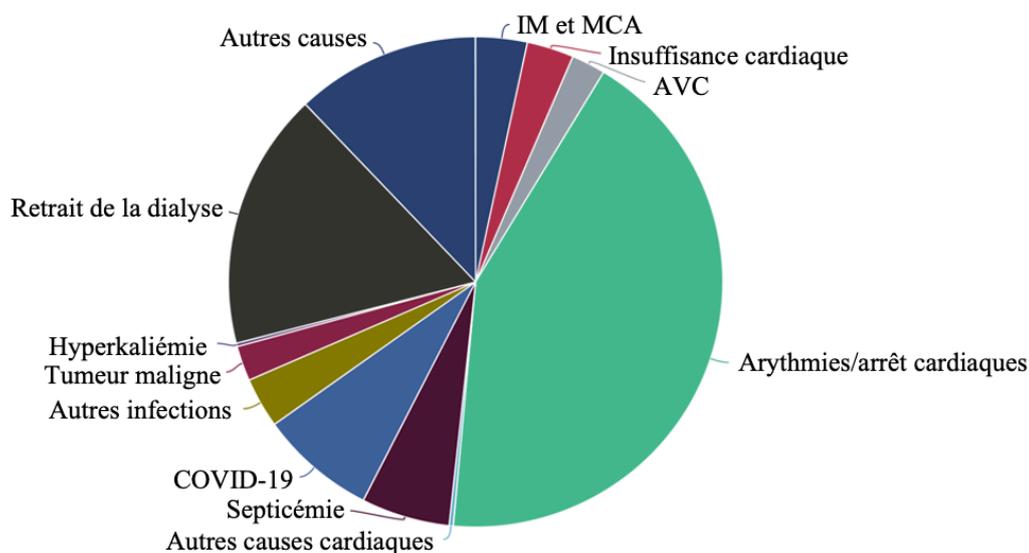


Figure 11 : Causes des mortalités sans inclusion des causes de décès manquantes et inconnues, chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale et hémodialysés, décédés en 2020, selon le système américain de données sur les maladies rénales (USRDS 2022). IM : Infarctus du myocarde ; MCA : maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ; AVC : accident vasculaire cérébrale.

## 2 Remodelage morpho-fonctionnel cardiaque du patient IRCT

L'évaluation non-invasive de la morphologie et de la fonction cardiaque peut être réalisée par échocardiographie, par IRM, par imagerie nucléaire ou bien encore par tomodensitométrie (ou scanner) (Lang et coll., 2015). L'échocardiographie est aujourd'hui la technique d'examen la plus répandue et recommandée en routine clinique (Nagueh et coll., 2011). Par rapport aux autres techniques, elle présente l'avantage d'être moins coûteuse et non-vulnérante. Elle dispose d'une bonne résolution spatiale et temporelle. C'est également la technique privilégiée pour évaluer en routine la morphologie et la fonction cardiaque des patients IRCT (Collins et coll., 2012 ; Palamuthusingam et coll., 2020). À partir des images 2D échocardiographiques, il est possible d'évaluer la fonction myocardique, en utilisant la technique d'imagerie de déformation à haute résolution. Les paramètres issus de cette technique, permettent d'appréhender la fonction myocardique globale et régionale pour une évaluation plus sensible et compréhensive. Ainsi, ces travaux de thèse se basent principalement sur des paramètres issus de l'échocardiographie et de l'imagerie de déformation, une technique qui sera détaillée dans la suite de ce document.

### 2.1 Morphologie cardiaque

Dans l'IRCT, l'HVG est une réponse adaptative du cœur à une majoration chronique du travail cardiaque causée par une augmentation des conditions de charge, modulées principalement par la majoration des pressions artérielles (i.e. post-charge) et/ou du volume sanguin (i.e. précharge) (London et coll., 1997). Elle permet de répartir la tension entre un plus grand nombre de sarcomères pour réduire la charge sur chaque cardiomyocyte. L'HVG peut être physiologique, comme chez le sportif, ou pathologique. Cette dernière correspond à un remodelage cardiaque inadapté, souvent associé à des dysfonctions diastoliques et/ou systoliques (Opie et coll., 2006).

#### 2.1.1 Évaluation de la morphologie cardiaque

Conformément aux recommandations des sociétés savantes Américaines et Européennes (Lang et coll., 2015), l'évaluation de la morphologie cardiaque par échocardiographie comprend notamment les mesures des dimensions linéaires du VG, de ses volumes téléystoliques et télédiastoliques ainsi que de sa masse (MVG), qui seront détaillées en partie 1 (4.2.1) Matériels et Méthodes. La MVG est estimée et calculée avec la formule de Devereux (Devereux et coll., 1986). Cette estimation prend en compte l'épaisseur du septum intra-ventriculaire et de la paroi postérieure en télédiastole (PPd), ainsi que le diamètre télédiastolique du VG (DTD). La MVG est indexée à la surface corporelle (MVG<sub>i</sub>) afin de s'affranchir des différences morphologiques inter-individuelles. Cette mesure doit être indexée à la

taille<sup>2,7</sup>, pour une population obèse (Lang et al., 2015). L'indexation à la surface corporelle repose sur la mesure du poids, ce qui la rend dépendante du statut volumique du patient variant au cours et entre les dialyses (Harnett et coll., 1993 ; Martin et coll., 2003). Il est donc recommandé, pour obtenir la MVGi, de réaliser la mesure en fin de dialyse ou le jour suivant le traitement, en tenant compte du poids sec du patient (Foley et coll., 2000). Les valeurs de référence sont présentées en tableau 2.

À partir de la MVGi et de l'épaisseur relative des parois (ERP), il est possible de caractériser le type de remodelage du patient. L'ERP est calculée à partir de la formule suivante :

$$ERP = \frac{2 \times PPd}{DTD}$$

	Femme	Homme
<b>MVG (g)</b>	62 – 162	88 – 224
<b>MVGi (g/m<sup>2</sup>)</b>	43 – 95	49 – 115
<b>Épaisseur relative des parois (cm)</b>	0,22 – 0,42	0,24 – 0,42
<b>Épaisseur du septum intraventriculaire (cm)</b>	0,6 – 0,9	0,6 – 1,0

Tableau 2 : Intervalle des valeurs normales de la masse du ventricule gauche et des indices permettant de la calculer, selon Lang et coll. (2015).

Selon les recommandations, l'HVG est définie comme une MVGi supérieure à 95 g/m<sup>2</sup> pour les femmes et à 115 g/m<sup>2</sup> pour les hommes. Une ERP supérieure à 0,42 indique un phénotype concentrique (Lang et coll., 2015). Les 4 types de géométrie cardiaque sont présentés en figure 12.

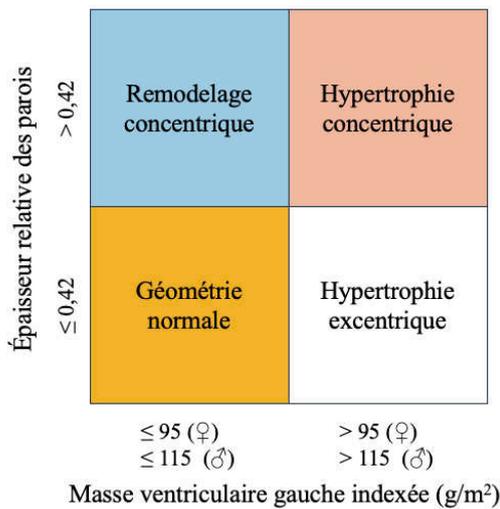


Figure 12 : Classification de la géométrie cardiaque en fonction de la masse ventriculaire gauche indexée et de l'épaisseur relative pariétale (Lang et coll., 2015).

### 2.1.2 La morphologie cardiaque du patient IRCT

La MVGi des patients IRCT est rapportée, de manière consensuelle, augmentée en comparaison à une population contrôle (tableau 3).

Auteur	Outils	Groupes	Durée du traitement par hémodialyse (mois)	n	Âge (années)	Masse VG indexée (g/m <sup>2</sup> )	
<i>Deligiannis et coll., 1999</i>	2D	IRCT	79±86	16	46±14	133±43	↗
		Contrôle		15	47±6	80±14	
<i>Paoletti et coll., 2005</i>	2D	IRCT	-	187	58±11	164±50	↗
		Contrôle		52	54±10	115±22	
<i>Murata et coll., 2010</i>	2D	IRCT	10(2–66)	23	63±11	121±24	↗
		Contrôle		28	60±10	76±8	
<i>Liu et coll., 2011</i>	2D	IRCT	79±68	60	63±10	150±53	↗
		Contrôle		56	60±10	96±24	
<i>Karaveloglu et coll., 2013</i>	2D	IRCT	96(12-252)	50	51±13	115±29	↗
		Contrôle		34	52±8	92±16	
<i>Kovács et coll., 2014</i>	3D	IRCT	51(68)	44	48(24)	136(46)	↗
		Contrôle		44	48(23)	71(8)	
<i>Pirat et coll., 2015</i>	2D	IRCT	107±79	33	36±6	131±27	↗
		Contrôle		26	36±8	89±10	
<i>Sun et coll., 2016</i>	2D-3D	IRCT	6	66	48±14	108±29	↗
		Contrôle		22	49 ± 15	84±21	
<i>Odudu et coll., 2016</i>	IRM	IRCT	3±3	54	57±15	63(54-79)	↗
		Contrôle		29	56±17	46(42-53)	
<i>Yip et coll., 2018</i>	2D	IRCT	80±41	26	43±12	156±62	↗
		Contrôle		26	44 ± 11	85±19	
<i>Tamulénaitė et coll., 2018</i>	2D	IRCT	46(8)	38	59(50–72)	112(28)	↗
		Contrôle		32	57(56–60)	84(17)	
<i>Stromp et coll., 2018</i>	IRM	IRCT	58±38	29	54±13	94±28	↗
		Contrôle		33	54± 11	60±13	
<i>Ravera et coll., 2019</i>	2D	IRCT	-	25	58±13	126±47	↗
		Contrôle		60	53±10	83±24	

Tableau 3 : Résumé des données de la littérature sur la masse ventriculaire gauche (VG) indexée des patients IRCT, comparée à une population contrôle saine. Données exprimées en moyenne ± écart type, médiane (interquartile) et médiane (quartile 1 – quartile 3). ↗ : augmentation significative ; 2D : échocardiographie 2 dimensions ; 3D : échocardiographie 3 dimensions ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; - : données non disponibles

Selon Foley et coll. (1995), parmi les patients IRCT présentant une HVG (n=325), 60% présentaient une hypertrophie concentrique et 40% une hypertrophie excentrique. En revanche, pour Nubé et coll., (2018), sur une cohorte de 229 patients, 38% présentaient une hypertrophie concentrique et 62% une hypertrophie excentrique. Il n'y a donc pas de réel consensus concernant le type d'HVG prédominant dans la population de patients IRCT. La mesure de la MVG par échocardiographie chez le patient IRCT est complexe, du fait de la dépendance des variables qui permettent de l'obtenir au statut volumique, ce qui peut expliquer en partie les différences observées dans la littérature. Les comorbidités (e.g. hypertension, diabète, etc.), variables d'un patient à l'autre, ainsi que de la durée de traitement, constituent d'autres paramètres explicatifs potentiels (Foley et coll., 2000 ; Suh et coll., 2022).

Une HVG pathologique s'accompagne d'une accumulation excessive de matrice extracellulaire cardiaque, également appelée fibrose. L'échocardiographie ne permet pas d'obtenir d'informations précises sur les aspects structuraux du muscle cardiaque. L'estimation de la fibrose peut en revanche être effectuée à partir de l'IRM et avec l'utilisation d'un produit de contraste (Lang et coll., 2015). Cependant, peu d'études sont disponibles chez les patients IRCT, liées principalement à la dangerosité de l'utilisation de ces agents de contraste. Une augmentation de la fibrose est toutefois rapportée chez plus de 90% d'entre eux par des études post-mortem (Mall et coll., 1990) et par des biopsies endomyocardiques (Aoki et coll., 2005). La revue de littérature de Graham-Brown et coll. (2017) décrit que 3 études ont mis en évidence par IRM et l'utilisation d'une technique alternative (cartographie T1 myocardique sans contraste ; voir approfondissement 1), une augmentation de la fibrose chez le patient IRCT en comparaison à une population contrôle. Cette augmentation de fibrose était corrélée avec la MVGi, la concentration sanguine de troponine T (Rutherford et coll., 2016) et les indices de fonction régionale myocardiques (déformations circonférentielle et longitudinale globale (partie 2 (2.2) Revue de littérature) (Graham Brown et coll., 2016). La soluble suppression Tumorigenicity 2 (sST2) est un marqueur de fibrose myocardique (Yancy et coll., 2017). Un lien entre sST2, MVGi et le risque de décès est bien établi chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (Plawecki et coll., 2018). Les comorbidités, telles que l'hypertension et le diabète, retrouvées fréquemment chez les patients IRCT, sont également associées à la présence de fibrose et à une HVG, ce qui accroît le risque de développement de fibrose au sein de cette population (Longenecker et coll., 2002 ; Kehate et Molkentin, 2010).

La présence d'une maladie rénale chronique est associée à des atteintes structurelles et fonctionnelles de la microcirculation coronaire (Vancheri et coll., 2020). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique évolutive, les facteurs de risque spécifiques à l'urémie, l'activation du système rénine-angiotensine (RAA), le stress oxydatif et l'inflammation de bas grade favorisent la raréfaction microvasculaire coronarienne et la fibrose myocardique. Des études cliniques ont montré que chez ces patients libres de toute maladie épicaudique obstructive, la dysfonction microcirculatoire coronaire est liée avec le dysfonctionnement myocardique et les événements cardiovasculaires (Bajaj et coll., 2020), et que la gravité de cette altération est associée au stade de l'insuffisance rénale chronique.

## Approfondissement 2

La fibrose, liée principalement à l'accumulation de collagène, est classée en deux types : fibrose interstitielle et fibrose de remplacement. La fibrose interstitielle peut se diviser en deux formes : réactive et infiltrante. La forme réactive observée dans les cardiomyopathies dilatées ou les états de surcharge de pression se développe dans les espaces périvasculaires et interstitiels du tissu cardiaque (Weidemann et coll., 2009). La forme infiltrante est caractérisée par une infiltration de substances dans les tissus. La fibrose de remplacement est une cicatrisation qui se produit après une lésion des cardiomyocytes. Elle est notamment retrouvée dans les cardiomyopathies ischémiques (Graham-Brown et coll., 2017).

L'évaluation de la fibrose de manière non-invasive s'effectue par IRM et a fait l'objet de récentes études chez le patient IRCT. Les techniques du rehaussement tardif au gadolinium et la quantification de la matrice extracellulaire permettent d'évaluer la présence, l'étendue et l'impact de la fibrose dans le muscle cardiaque. Elles fournissent des informations complémentaires pour une évaluation complète de la fibrose myocardique. Malheureusement, l'utilisation d'agents de contraste à base de gadolinium est dangereuse chez les patients IRCT (risque de fibrose systémique néphrogénique). La cartographie T1 myocardique sans contraste (« native T1 mapping » en anglais) est une technique qui consiste à perturber les atomes d'un objet ou tissu (spins nucléaires) par un champ magnétique. Cette technique mesure le temps de relaxation des spins nucléaires pour revenir à leur alignement initial après perturbation. Le temps de relaxation étant différent en fonction du tissu, ces valeurs sont traduites visuellement en couleur pour créer une cartographie. Contrairement aux images traditionnelles fournissant une représentation qualitative, cette technique fournit des valeurs quantitatives et permet de caractériser les tissus (figure 13). Les temps de relaxation T1 augmentent avec l'expansion interstitielle due à l'œdème, l'infarctus, l'infiltration et la fibrose, et fournissent ainsi un marqueur sensible, bien que non spécifique, de différents états pathologiques du myocarde. Des temps T1 élevés sont en corrélation avec la fibrose interstitielle dans divers conditions cardiaques (HVG, cardiopathie valvulaire), y compris chez les patients IRCT présentant ces conditions cardiaques pathologiques. Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires afin de mieux distinguer la présence de fibrose myocardique dans cette population (Radhakrishnan et coll., 2019 ; Graham-Brown et coll., 2016).

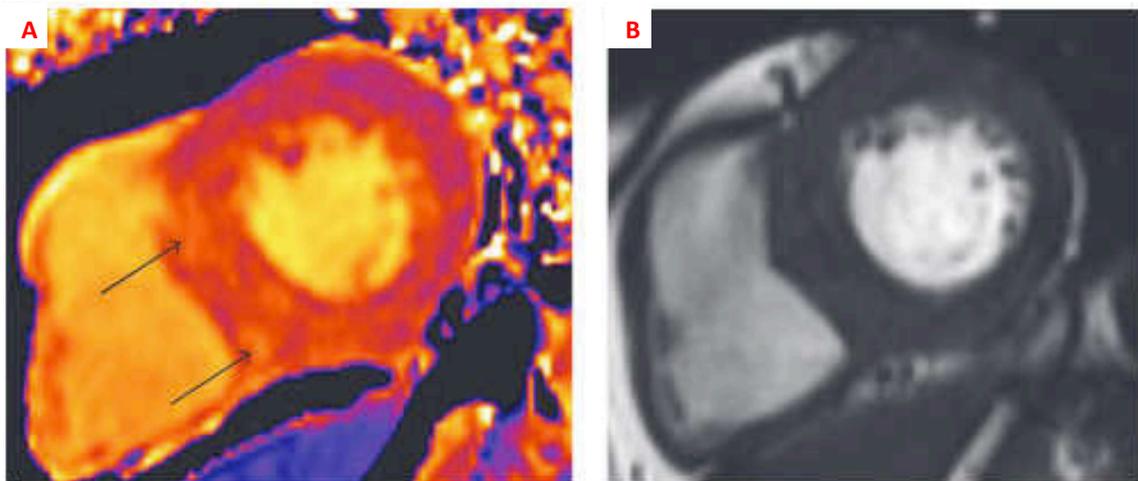


Figure 13 : Différence entre une carte T1 native (a) et une image ciné de la séquence d'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque (b), en coupe transversale médiane du ventricule gauche chez un patient dialysé. Les flèches noires indiquent des zones d'intensité de signal discrètement augmentée, représentant probablement une fibrose myocardique, mais aucune anomalie tissulaire n'est visible sur l'IRM simple.

## 2.2 Fonction cardiaque

### 2.2.1 La fonction systolique

La systole VG correspond à la phase du cycle cardiaque au cours de laquelle le VG se contracte pour expulser le sang dans l'aorte et le système circulatoire.

#### 2.2.1.1 Evaluation de la fonction systolique globale

L'évaluation de la fonction systolique globale repose essentiellement sur la mesure de la fraction d'éjection (FE) exprimée en pourcentage (%). C'est un indice global qui ne permet pas d'avoir des informations sur la capacité contractile du myocarde. La FE est obtenue en utilisant la méthode de Simpson biplan, basée sur l'estimation des volumes télédiastolique et télésystolique à partir des images échocardiographiques 2D (voir partie Matériels et Méthodes). Une FE normale est définie comme étant supérieure à 54% pour les femmes et 52% pour les hommes (Lang et coll., 2015).

La quantification du  $\dot{Q}_c$  est un élément complémentaire de l'analyse de la performance ventriculaire. Il est obtenu à partir du produit entre le volume d'éjection systolique (VES) et la fréquence cardiaque (Fc). L'évaluation de ces paramètres sera décrite en partie Matériels et Méthodes.

#### 2.2.1.2 Evaluation de la fonction systolique régionale myocardique

Afin de mieux appréhender les différents indices de la fonction régionale myocardique, nous allons commencer par un rappel des fondements anatomiques et mécaniques de la contraction cardiaque. Cette description s'appuie sur l'utilisation d'un modèle du VG conceptualisé comme une forme d'ellipsoïde prolata (Rankin et coll., 1976) (figure 14). On le représente sous forme d'un cône qui se découpe sur le plan sagittal en 3 parties : la base au niveau des valves mitrales, les piliers au niveau des muscles papillaires et l'apex au niveau de la pointe du VG.

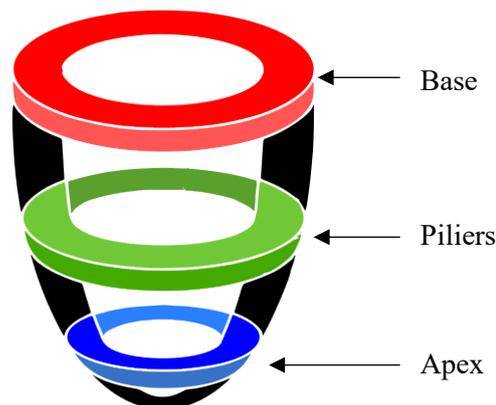


Figure 14 : Modèle de ventricule gauche : ellipsoïde prolate avec découpe dans le plan sagittal en 3 niveaux

L'organisation des fibres dans la paroi myocardique a été mise en évidence à partir d'études basées sur la dissection cardiaque de modèles animaux ou humains post-mortem (Sengupta et coll., 2006) (figure 15). La paroi myocardique qui délimite le VG est composée de différents feuilletts. Les fibres sont organisées de manière hélicoïdale et confèrent au VG une structure chirale. Selon l'axe longitudinal, les fibres sous-endocardiques (couche la plus interne du myocarde) présentent une orientation dextrogyre (i.e. orientées vers la droite,  $+60^\circ$ ). Les fibres progressent graduellement vers une orientation circonférentielle dans le mur médian, puis adoptent une orientation lévogyre (i.e. inclinées vers la gauche,  $-60^\circ$ ) dans la région du sous-épicaarde (couche la plus externe du myocarde (Torrent Gaspé et coll., 2001 ; Sengupta et coll., 2006). On retrouve donc une disposition des fibres qui s'enroulent autour du VG suivant une double hélice. La région sous-endocardique contient également des trabéculations et les muscles papillaires qui ont une orientation plus longitudinale.

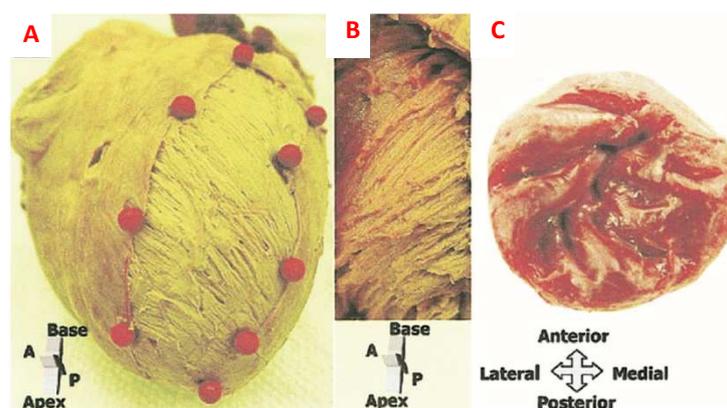
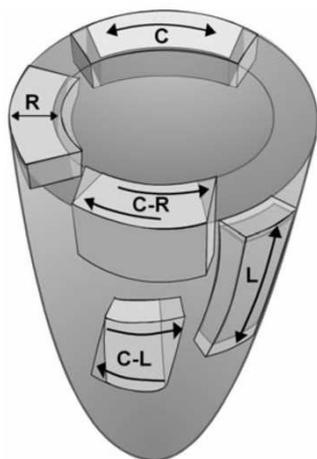


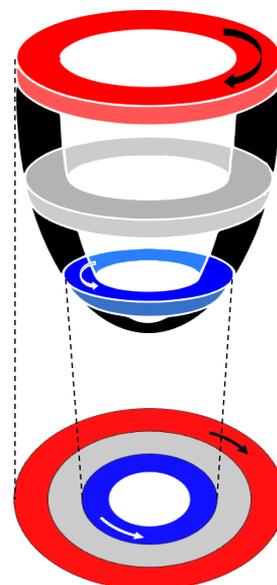
Figure 15 : Disposition hélicoïdale des fibres musculaires dans le ventricule gauche d'un cœur de porc adulte explanté. La disposition des fibres musculaires dans le plan circonférentiel-longitudinal passe d'une hélice gauche dans le sous-épicaarde (A) à une hélice droite dans le sous-endocaride (B). La disposition hélicoïdale de la région sous-endocardique se reflète également dans la disposition des trabécules près de l'apex (C). A : antérieur ; P : postérieur. Selon Sengupta et coll., (2006).

Au cours de la systole, en lien avec cette distribution des fibres au sein de la paroi, la contraction des cardiomyocytes est à l'origine de déformations linéaires : longitudinales, circonférentielles et radiales (figure 16). De plus, liée à l'orientation hétérogène des fibres myocardiques, la contraction des cardiomyocytes induit également des déformations internes à la paroi, appelées contraintes de cisaillement (i.e. circonférentielles-radiales, radiales-longitudinales et circonférentielles-longitudinales). Celles-ci permettent d'optimiser l'éjection, en contribuant à amplifier le raccourcissement des cardiomyocytes.



*Figure 16 : (A) Schématisations des déformations myocardiques radiales (R), circonférentielles (C) et longitudinales (L) ainsi que des contraintes de cisaillement circonférentielles-radiales (C-R), et circonférentielles-longitudinales (C-L). Selon Nottin et coll., (2008)*

Les fibres de la région sous-endocardique, de par leur orientation très verticalisée, assurent principalement la fonction longitudinale. Les fibres médianes s'étendent sur la circonférence et contribuent de manière significative à la fonction circonférentielle (Sengupta et coll., 2008). Les contraintes de cisaillement circonférentielles-longitudinales entraînent des rotations opposées à la base (sens horaire) et à l'apex (sens anti-horaire) engendrant une torsion du VG (figure 17). La base est alors tirée vers l'apex, ce qui facilite le raccourcissement (i.e. en complément des déformations longitudinales) du VG. La torsion joue un rôle fondamental dans l'efficacité mécanique de la contraction en optimisant l'éjection (Buckberg et coll., 2006).



*Figure 17 : Représentation de la rotation du ventricule gauche s'effectuant dans le sens horaire à la base du ventricule gauche et dans le sens anti-horaire à l'apex*

Durant la systole, les déformations et contraintes de cisaillement systoliques, entraînent le stockage d'énergie potentielle dans les tissus conjonctifs, et à l'étage sarcomérique, dans la molécule de titine principalement (Helmes et coll., 2003 ; Sengupta et al., 2006). La restitution de cette énergie durant la diastole, en complément de la relaxation cardiomyocytaire liée au repompage du calcium, favorise un retour élastique des fibres, facilitant ainsi le remplissage ventriculaire (partie 2 (2.2.2) Revue de littérature). On parle de couplage systolo-diastolique.

L'évaluation de la fonction régionale myocardique par échocardiographie a initialement été réalisée par la technique du Doppler Tissulaire (« Doppler Tissular Imaging » en anglais – DTI) mesurant le déplacement des parois myocardiques (Gorscan et coll., 1996). Cette technique permet d'évaluer la fonction longitudinale à partir du déplacement de l'anneau mitral dans un plan longitudinal. Le pic de vitesse systolique ( $s'$ ), est un indice de fonction systolique du VG (Lang et coll., 2015). Cependant, comme toutes les techniques basées sur le Doppler, les vitesses de déplacement dépendent de l'angle du faisceau ultrasonore, limitant l'examen à la seule fonction longitudinale, et nécessitent une fréquence d'images très élevée (Mor-Avi et coll., 2011).

L'imagerie de déformation à haute résolution, développée dans les années 2000, est une technique de choix pour évaluer la fonction régionale myocardique. Elle permet la mesure des différentes déformations dans tous les plans par un suivi semi-automatique des marqueurs acoustiques naturels présents au sein de l'image ultrasonique bidimensionnelle (voir partie 1 (4.2.5) Matériels et Méthodes). La déformation longitudinale globale (global longitudinal strain en anglais – GLS), calculée à partir des incidences apicales 4, 2 et 3 cavités (voir partie 1 (4.1) Matériels et Méthodes), reste la plus étudiée. Le GLS est aujourd'hui reconnu comme un excellent marqueur pronostique (Mentz et coll., 2015 ; Medvedofsky et coll., 2018 ; Valocikova et coll., 2016). La valeur normale du pic du GLS est comprise entre 18 et 25%, cette variation pouvant être expliquée par les différences entre les logiciels constructeurs (Lang et coll., 2015). Le pic de déformation circonférentiel est également utilisé pour étudier la fonction systolique du VG. Outre les déformations linéaires, l'évaluation des rotations basale et apicale ainsi que de la torsion VG (« twist » en anglais), par simple calcul à chaque instant  $t$  de la différence nette entre ces deux rotations, vient en complément dans une approche compréhensive de la fonction régionale systolique VG (Helle-Valle et coll., 2005).

### 2.2.1.3 La fonction systolique du patient IRCT

En comparaison à une population contrôle, la FE du patient IRCT n'est en général pas modifiée, attestant d'une relative préservation de la fonction systolique globale (tableau 4). Les conclusions quant à d'éventuelles atteintes de la fonction régionale myocardique systolique dépendent pour beaucoup de la méthodologie d'évaluation et de la sensibilité des indices fonctionnels usités. Des résultats contrastés sont obtenus concernant le pic de vitesse de l'onde s' (tableau 4) alors que par imagerie de déformation, la fonction longitudinale évaluée par échocardiographie 2D (Kramann et coll., 2014 ; Pirat et coll., 2015 ; Ravera et coll., 2019) et 3D (Chen et coll., 2014 ; Sun et coll., 2016) ou par IRM (Odudu et coll., 2016), apparaît altérée à un stade infraclinique. La fonction circonférentielle a fait l'objet de beaucoup moins d'études et les résultats très divergeants d'une étude à l'autre ne permettent pas de conclure à une éventuelle dégradation. Une seule étude à notre connaissance s'est intéressée à la mécanique de rotation/torsion du patient IRCT en comparaison à une population contrôle (Yip et coll., 2018). Les auteurs rapportent un déclin de la rotation apicale sans modifications de la rotation basale et de la torsion (torsion contrôle :  $9,6 \pm 1,9^\circ$  ; IRCT :  $8,2 \pm 3,1^\circ$ ). Des études complémentaires sont ainsi nécessaires afin de confirmer ou infirmer ces résultats. Les divergences de résultats entre études ayant eu recours au DTI ou à l'imagerie de déformation pourraient être en partie expliquées par le moment choisi pour réaliser l'évaluation fonctionnelle. Certains auteurs ont effectué les bilans avant le début de la dialyse (Murata et coll., 2010 ; Kavacs et coll., 2014 ; Yip et coll., 2018), tandis que d'autres les ont réalisés dans l'espace intradialytique, impactant directement les conditions de charges dont sont dépendant les différents indices de la fonction régionale myocardique systolique (Ferferieva et coll., 2012 ; Park et coll., 2010). Les comorbidités, diverses et variables au sein de la population IRCT, pourraient également constituer une explication à cette hétérogénéité des résultats, celle-ci impactant directement les valeurs des différents indices de la fonction myocardique.

Auteurs	Outils	Groupe	Durée du traitement par hémodialyse (mois)	n	Âge (années)	FE (%)	s' (cm/s)	DL (%)	DC (%)	VDLs (.s <sup>-1</sup> )	VDCs (.s <sup>-1</sup> )
<i>Gulel et coll., 2008</i>	DTI/2D	IRCT	53±47	31	47±12	66±3	4±8	-	-	-	-
		Contrôle		23	44±8	64±8	5±2	-	-	-	-
<i>Murata et coll., 2010</i>	2D	IRCT	10(2-66)	23	63±11	62±9	-	-18±4	-22±5	-	-
		Contrôle		28	60±10	65±6	-	-19±2	-23±4	-	-
<i>Liu et coll., 2011</i>	DTI/2D	IRCT	79±68	60	63±10	64±9	9±2	-19±4	-20±6	-	-1,8±0,6
		Contrôle		56	60±10	68±14	9±2	-19±6	-22±6	-	-2,0±0,5
<i>Karaveloglu et coll., 2013</i>	DTI	IRCT	96(12-252)	50	51±13	68±6	9±3	-	-	-	-
		Contrôle		34	52±8	67±6	10±2	-	-	-	-
<i>Kraman et coll., 2014</i>	2D	IRCT	39±55	171	64±14	-	-	-12±4	-14±6	-0,9±0,3	-
		Contrôle		50	63±12	-	-	-18±4	-17±9	-1,2±0,3	-
<i>Chen et coll., 2014</i>	3D	IRCT	66±40	35	53±8	58±2	-	-26±7	-	-	-
		Contrôle		32	53±7	63±2	-	-39±4	-	-	-
<i>Kovács et coll., 2014</i>	3D	IRCT	51(68)	44	48(24)	63(10)	-	-20(3)	-20(4)	-	-
		Contrôle		44	48(23)	64(4)	-	-20(3)	-21(3)	-	-
<i>Pirat et coll., 2015</i>	2D	IRCT	107±79	33	36±6	58±2	-	-10±2	-15±4	-0,6±0,1	-0,8±0,2
		Contrôle		26	36±8	61±3	-	-15±3	-18±3	-0,8±0,2	-1,0±0,2
<i>Sun et coll., 2016</i>	2D-3D	IRCT	6	66	48±14	67±5	-	-17±2	-28±3	-	-
		Contrôle		22	49±15	67±4	-	-19±2	-29±2	-	-
<i>Odudu et coll., 2016</i>	IRM	IRCT	3±3	54	57±15	51±10	-	-16±4	-	-	-
		Contrôle		29	56±17	59±5	-	-19±4	-	-	-
<i>Yip et coll., 2018</i>	2D	IRCT	80±41	26	43±12	59±14	-	-	-	-	-
		Contrôle		26	44±12	62±6	-	-	-	-	-
<i>Tamulénaité et coll., 2018</i>	DTI/2D	IRCT	46(8)	38	59(50-72)	64(6)	8(7-9)	-	-	-	-
		Contrôle		32	57(56-60)	67(7)	9(8-10)	-	-	-	-
<i>Ravera et coll., 2019</i>	2D	IRCT	-	25	58±13	-	-	-17±3	-	-	-
		Contrôle		60	53±10	-	-	-21±3	-	-	-

Tableau 4 : Résumé des données de la littérature sur la fraction d'éjection (FE) et les indices permettant d'évaluer la fonction régionale myocardique des patients IRCT, comparées à une population contrôle. Données exprimées en moyenne ± écart type, médiane (interquartile) et médiane (quartile 1 – quartile 3). ∇ : diminution significative ; = : différence non significative ; DTI : Doppler tissulaire ; 2D : imagerie de déformation 2D ; 3D : imagerie de déformation 3D ; s' : onde systolique (évaluée par DTI) ; DL : déformation longitudinale ; DC : déformation circonférentielle ; VDLs : vitesse de déformation longitudinale systolique ; VDCs : vitesse de déformation circonférentielle systolique ; - : données non disponibles

### 2.2.2 La fonction diastolique

La diastole correspond à une phase de relâchement des cardiomyocytes pour permettre le remplissage du VG. Elle se compose d'une phase de relaxation isovolumique suivie du remplissage, sous composé d'un remplissage passif et actif. Dès le début de la relaxation isovolumique, le relâchement des cardiomyocytes vise à restaurer une forme initiale, non stressé du VG. La libération de l'énergie préalablement stockée en systole favorise un mouvement de détorsion. La rotation horaire rapide de l'apex favorise la création d'un gradient de pression intraventriculaire. Ce gradient de pression permet un mouvement du sang de la base vers l'apex par succion. Simultanément l'augmentation de la pression dans l'oreillette gauche, augmente le gradient de pression atrioventriculaire. Quand ce gradient de pression est suffisamment important, les valves mitrales s'ouvrent et le ventricule se remplit, c'est la phase passive. La phase active, liée à la contraction de l'oreillette gauche permet de finaliser le remplissage ventriculaire. Par échocardiographie, l'onde E (pour « Early filling » en anglais) représente le remplissage passif et l'onde A (pour « Atrial filling » en anglais) le remplissage actif (Notomi et coll., 2008 ; Thomas et coll., 2019).

#### 2.2.2.1 Évaluation de la fonction diastolique

Afin de caractériser la fonction diastolique, les sociétés savantes recommandent une analyse du pic de vitesse de l'onde E mitrale et du pic de vitesse  $e'$  évalué par DTI des parois septale et latérale. L'onde  $e'$  moyenne (i.e. septale et latérale) est utilisée comme un indice de relaxation (Nagueh et coll., 2016). Le rapport  $E/e'$  est utilisé pour estimer les pressions de remplissage du VG. L'évaluation de ces paramètres sera détaillée en partie 1 (4.2.3) Matériels et Méthodes. En plus des paramètres mentionnés précédemment, le pic de vitesse diastolique tardif du flux mitral (A) est également inclus pour le calcul du ratio  $E/A$ . Ce ratio est un indice de fonction diastolique global dont les valeurs normales sont comprises entre 0,75 et 1,5 (Mottram et coll., 2005 ; Nagueh et coll., 2016). Ces indices présentent le désavantage d'être charge dépendant (Nagueh et coll., 2016).

Par imagerie de déformation, la fonction diastolique peut être appréciée à partir du pic de vitesse de déformation en diastole (Lang et coll., 2015 ; Opdahl et coll., 2015). Le pic de vitesse de déformation longitudinal diastolique (figure 18) ainsi que le pic de détorsion peuvent être utilisés comme des indices de la relaxation ventriculaire (Notomi 2008 ; Nagueh et coll., 2016).

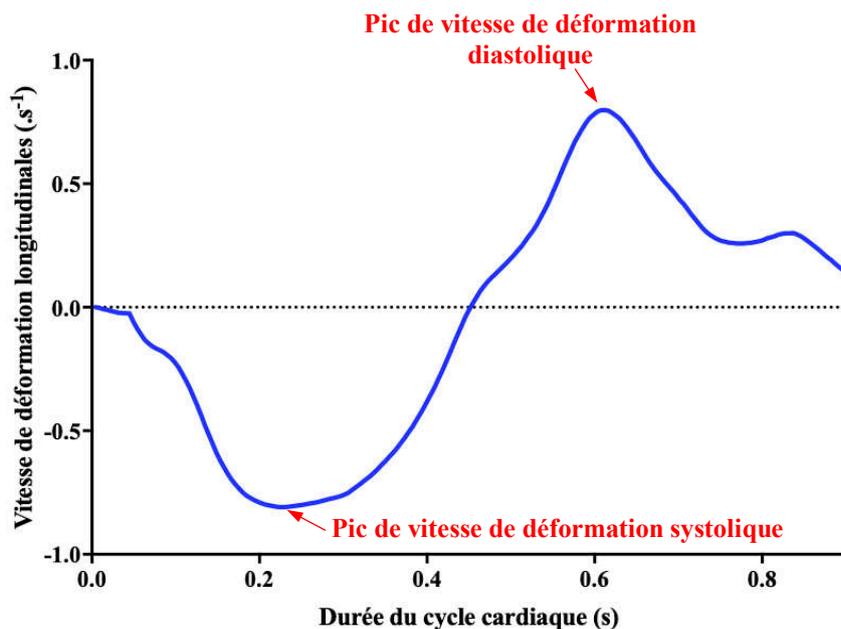


Figure 18 : Représentation de la vitesse de déformation longitudinale durant le cycle cardiaque. Les flèches indiquent les pics de vitesse de déformation en systole et diastole

#### 2.2.2.2 La fonction diastolique du patient IRCT

En comparaison à une population contrôle, le ratio E/A du patient IRCT ne semble pas modifié, indiquant une fonction diastolique globale préservée (tableau 5). Pour l'ensemble des études, le rapport E/e' est augmenté chez le patient IRCT en comparaison à une population contrôle, ce qui indique une augmentation des pressions de remplissage diastolique. Un ensemble d'auteurs rapporte une diminution de l'onde e' évaluée par DTI, qui semble indiquer une anomalie de la relaxation ventriculaire. Par imagerie de déformation 2D et IRM, deux seules études disponibles (Kramann et coll. 2014 et Odudu et coll., 2016), rapportent un déclin de la vitesse de déformation diastolique longitudinale. L'utilisation de l'imagerie de déformation, moins dépendante des conditions de charges que le DTI, confirment l'altération de la relaxation du patient IRCT en comparaison à un groupe contrôle. Aucune étude ne s'est intéressée aux autres paramètres issus de l'imagerie de déformation, notamment la détorsion. Des études supplémentaires sont nécessaires pour caractériser la fonction diastolique du patient IRCT.

Auteur	Outils	Groupe	n	Durée du traitement par hémodialyse (mois)	Âge (années)	E/A		E/e'	e' (cm/s)		VLDL (.s <sup>-1</sup> )	
<b>Gulel et coll., 2008</b>	2D	IRCT	31	53±47	47±12	1,2±0,8	=	11±3	8±1	↘	-	-
		Contrôle	23		44±8	1,7±0,8		19±8	5±2		-	-
<b>Murata et coll., 2010</b>	2D	IRCT	23	10(2-66)	63±11	1±0,5	=	12±6		-	-	-
		Contrôle	28		60±10	1±0,4		9±2			-	-
<b>Liu et coll., 2011</b>	2D	IRCT	60	79±68	63±10	0,6±0,2	=	18±10	5±2	↘	-	-
		Contrôle	56		60±10	0,5±0,2		10±4	8±2		-	-
<b>Karaveloglu et coll., 2013</b>	2D	IRCT	50	96(12-252)	51±13	0,8±0,3		9±3	6±3	↘	-	-
		Contrôle	34		52±8	1,2±0,3		6±2	12±2		-	-
<b>Kraman et coll., 2014</b>	2D - ID	IRCT	171	39±55	64±14	-	-			-	0,9±0,3	↘
		Contrôle	50		63±12	-				-	1,7±0,4	
<b>Chen et coll., 2014</b>	3D	IRCT	35	66±40	53±8	1,1±0,3	↗	14±3	7±1	=	-	-
		Contrôle	32		53±7	0,9±0,2		10±3	8±2		-	-
<b>Sun et coll., 2016</b>	2D	IRCT	66	6	48±14	1,0 ± 0,5	=	6,5±3	-	-	-	-
		Contrôle	22		49 ± 15	0,9 ± 0,4		5,5±2	-	-	-	-
<b>Odudu et coll., 2016</b>	IRM - ID	IRCT	54	3±3	57±15	-	-		-	-	1,0±0,2	↘
		Contrôle	29		56±17	-			-	-	1,3±0,2	
<b>Yip et coll., 2018</b>	2D	IRCT	26	80±41	43±12	1,1 ± 0,4	=	15±5	-	-	-	-
		Contrôle	26		44±12	1,2 ± 0,4		10±2	-	-	-	-
<b>Ravera et coll., 2019</b>	2D - ID	IRCT	25	-	58±13	-	-	11±3	-	-	-	-
		Contrôle	60		53±10	-		9±2	-	-	-	-

Tableau 5 : Résumé des données de la littérature concernant la fonction diastolique des patients IRCT, comparées à une population contrôle saine. Données exprimées en moyenne ± écart type. ↗ : augmentation significative ; ↘ : diminution significative ; = : différence non significative 2D : Échocardiographie 2 dimensions ; 3D : Échocardiographie 3 dimensions ; ID : Imagerie de déformation ; E/A : ratio entre le pic protodiastolique mitral E et le pic diastolique tardif mitral A ; E/e' : ratio entre les pics protodiastoliques E mitral et e' pariétal ; e' : onde protodiastolique pariétal ; VLDL : Vitesses de déformation diastoliques longitudinales ; - : données non disponibles

## **Bilan**

Le patient IRCT présente un remodelage cardiaque pathologique. L'HVG dont la prévalence est importante dans cette population est caractérisé par une MVGi systématiquement rapportée plus importante en comparaison à une population contrôle, et la présence de fibrose. La fonction globale systolique et diastolique semble préservée. La fonction cardiaque résulte d'interactions complexes entre des déformations longitudinales, circonférentielles et une mécanique de rotation/torsion qui sous-tendent la performance du VG. L'imagerie de déformation permet d'évaluer ces déformations et les mouvements de rotation/torsion, permettant de caractériser la fonction régionale myocardique à l'aide d'indices moins dépendants des conditions de charges. Au niveau myocardique, la baisse de fonction systolique longitudinale rapportée chez le patient IRCT en comparaison à une population contrôle, sous-tend l'altération de la fonction systolique du patient à un stade infraclinique. La relaxation du VG semble diminuée chez le patient IRCT en comparaison à une population contrôle. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de caractériser la fonction régionale myocardique du patient IRCT tant systolique que diastolique. Plusieurs facteurs sont impliqués dans ce remodelage délétère et vont être abordés dans la partie suivante.

### 3 Facteurs impliqués dans le remodelage morpho-fonctionnel du patient IRCT

Plusieurs facteurs contribuent au remodelage morpho-fonctionnel cardiaque délétère du patient IRCT. On distingue les facteurs hémodynamiques et non hémodynamiques propres à la pathologie rénale des comorbidités et facteurs de risque traditionnels (obésité, diabète, hypertension), dont la prévalence est importante dans cette population. Le remodelage cardiaque pathologique dans l'IRCT est une réponse adaptative du cœur causée principalement, mais pas exclusivement (e.g. cardiomyopathie urémique), par une augmentation anormale et soutenue des conditions de charges. La pré-charge cardiaque représente l'ensemble des facteurs qui contribuent au stress (ou à la tension) passif de la paroi ventriculaire en fin de diastole et dépend de l'augmentation du retour veineux et de la compliance ventriculaire. La post-charge cardiaque représente l'ensemble des facteurs qui contribuent à la contrainte (ou tension) totale de la paroi du myocarde pendant l'éjection systolique, et dépend majoritairement d'une majoration des pressions artérielles (Norton et al., 2001). Les contraintes mécaniques au sein de la paroi activent des voies de signalisation intracellulaires spécifiques au remodelage pathologique, qui conduisent notamment à la réexpression d'un programme génétique similaire à celui observé lors du développement embryonnaire, réexprimant des gènes qui sont normalement inactifs. De plus, ces contraintes stimulent la production de protéines impliquées dans la croissance et la prolifération des cellules cardiaques. Les voies de signalisation les mieux décrites dans la littérature sont : la voie des récepteurs couplés aux protéines G, la voie des récepteurs adrénérgiques et la voie de l'angiotensine II (Mercadier et coll., 2007).

#### 3.1 Facteurs spécifiques à la maladie rénale

##### 3.1.1 Rétention d'eau et de sodium.

L'IRCT est caractérisée par une augmentation du déséquilibre sodique impliquée dans l'augmentation du volume extracellulaire (partie 1 (5.1.1) Revue de littérature). Cette surcharge volumique conduit à une augmentation du retour veineux et de fait du volume ventriculaire et de la pression télédiastoliques (i.e. augmentation de la pré-charge cardiaque) favorisant sur le long terme le développement d'une HVG et d'une dysfonction diastolique du VG (Chaignon et coll., 1981 ; Miller., 2016 ; Schefold et coll., 2016). Des preuves suggèrent que la surcharge volumique liée à la rétention de sodium et/ou à une ultrafiltration inadéquate, jouent bien un rôle dominant dans le remodelage cardiaque pathologique du patient IRCT (Charra et coll., 2003 ; Loutradis et coll., 2021)

### 3.1.2 Fistule artérioveineuse

La fistule artérioveineuse détourne le sang artériel à haute pression vers le côté veineux à basse pression, augmentant de fait la pré-charge cardiaque (figure 19). La présence de la fistule contribue à réduire les résistances vasculaires périphériques et la pression artérielle systémique est maintenue par l'élévation du  $\dot{Q}_c$ , grâce à l'augmentation de la Fc et du VES. Un débit de fistule trop important accentue l'augmentation de la pré-charge cardiaque, favorisant à long terme le remodelage cardiaque délétère (Iwashina et coll., 2002 ; Wu et coll., 2017 ; Blanchard et coll., 2020). Il est recommandé de placer cet accès artérioveineux au plus distal possible afin d'éviter un débit de fistule trop important (Basile et Lamonte, 2018).

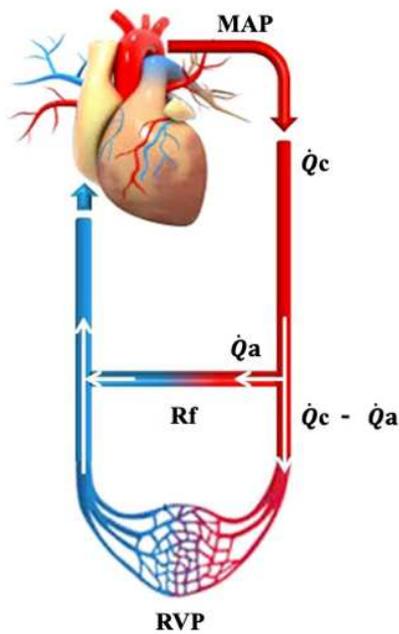


Figure 19 : L'accès artérioveineux (fistule) et la circulation systémique sont connectés en parallèle. Le débit de l'accès artérioveineux  $\dot{Q}_a$  augmente le retour veineux et diminue les résistances vasculaires périphériques (RVP). Selon Basile et Lamonte, (2018).

### 3.1.3 L'artériosclérose

La coupe transversale d'une artère fait apparaître plusieurs couches (figure 21A). La média permet de réguler le tonus vasculaire (vasodilatation ou vasoconstriction) par la contraction ou relaxation des cellules musculaires lisses qui la composent. L'intima (couche la plus interne du vaisseau), constituée principalement d'une couche de cellules endothéliales, joue un rôle d'intégrateur des contraintes mécaniques et des facteurs circulants qui régulent l'activité de la média, principalement par la libération de monoxyde d'azote (NO), un puissant vasodilatateur. L'adventice (couche la plus externe) contribue à maintenir la structure et l'élasticité du vaisseau. La fonction vasculaire est également régulée par l'activité du système nerveux autonome, dont les terminaisons sont présentes à l'interface entre l'adventice et la média. Le système artériel est un système dynamique et adaptatif, qui présente deux fonctions distinctes et interdépendantes : fournir un apport adéquat de sang du cœur aux tissus périphériques (fonction de conduit) ; et amortir les oscillations de la tension artérielle causées par l'éjection ventriculaire intermittente (fonction d'amortissement). Lors de l'éjection ventriculaire, une onde de pression se crée et se propage du VG vers la périphérie. Au cours de son acheminement, une onde de réflexion se crée au niveau des bifurcations et dans les réductions progressives des diamètres de l'arbre artériel, se propageant de la périphérie vers l'aorte. Cette onde rétrograde favorise le maintien d'une pression artérielle diastolique suffisante pour la perfusion myocardique (Zanolie et coll., 2015) (figure 20).

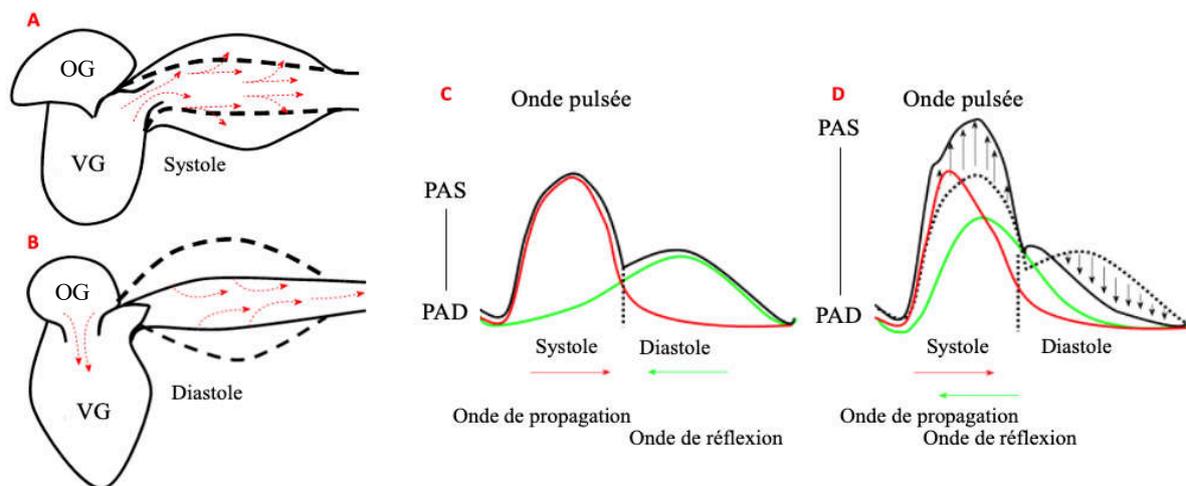


Figure 20 : Schématisation du rôle de la compliance artérielle dans l'amortissement du flux sanguin et des oscillations de pression générées par le cœur (A et B) et l'impact de la rigidité artérielle sur l'onde pulsée (C et D). A : Systole ; B : Diastole ; C : Onde pulsée avec un rigidité artérielle normale ; D : Onde pulsée avec une augmentation de la rigidité artérielle ; VG : ventricule gauche ; OG : Oreillette gauche ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

L'artériosclérose définit l'ensemble des affections impliquées dans ce remodelage artériel, qui peuvent être caractérisées par une dilatation ou une hypertrophie artérielle et impliquent une augmentation de la rigidité des artères, particulièrement de petits calibres (figure 21B). L'artériosclérose, dont la prévalence est importante chez le patient IRCT, contribue à une réduction de la fonction d'amortissement, traduisant un retour plus précoce de l'onde rétrograde. Les conséquences sont une augmentation de la pression artérielle systolique et une baisse de la pression artérielle diastolique. L'augmentation de la pression artérielle systolique induit une augmentation de la post-charge cardiaque tandis qu'une baisse de la pression diastolique est responsable d'une minoration de la perfusion coronaire pendant la diastole, augmentant ainsi le risque d'ischémie myocardique (Guérin et coll., 2000 ; London et coll., 2003 ; Chirakarnjanakorn et coll., 2017). Le remodelage morphologique de la paroi artérielle chez le patient IRCT est notamment caractérisé par une prévalence élevée de plaques athéroscléreuses hautement calcifiées (i.e. athérosclérose) (London et coll., 1997). La présence de ces plaques contribue à réduire la lumière interne et à une restriction du flux sanguin altérant considérablement la fonction conduit. Ces altérations participent à l'augmentation de la post-charge cardiaque et impliquent la génération d'une onde de pression plus élevée lors de la phase d'éjection dans un système artériel rigide et présentant un diamètre réduit.

Les causes de ce remodelage morphologique et fonctionnel des vaisseaux sont multifactorielles et sont liées principalement à la pathologie urémique (Zanoli et coll., 2019). L'inflammation, le stress oxydant, les toxines urémiques ou encore la dyslipidémie engendrent l'hypertrophie des cellules musculaires lisses vasculaires ainsi qu'une accélération de la calcification et du dépôt de plaques d'athéromes. Le stress hémodynamique lié aux variations volumiques du patient IRCT, favorise la dysfonction endothéliale, par réduction de la biodisponibilité en NO et l'augmentation de la rigidité artérielle (Moody et coll., 2012).

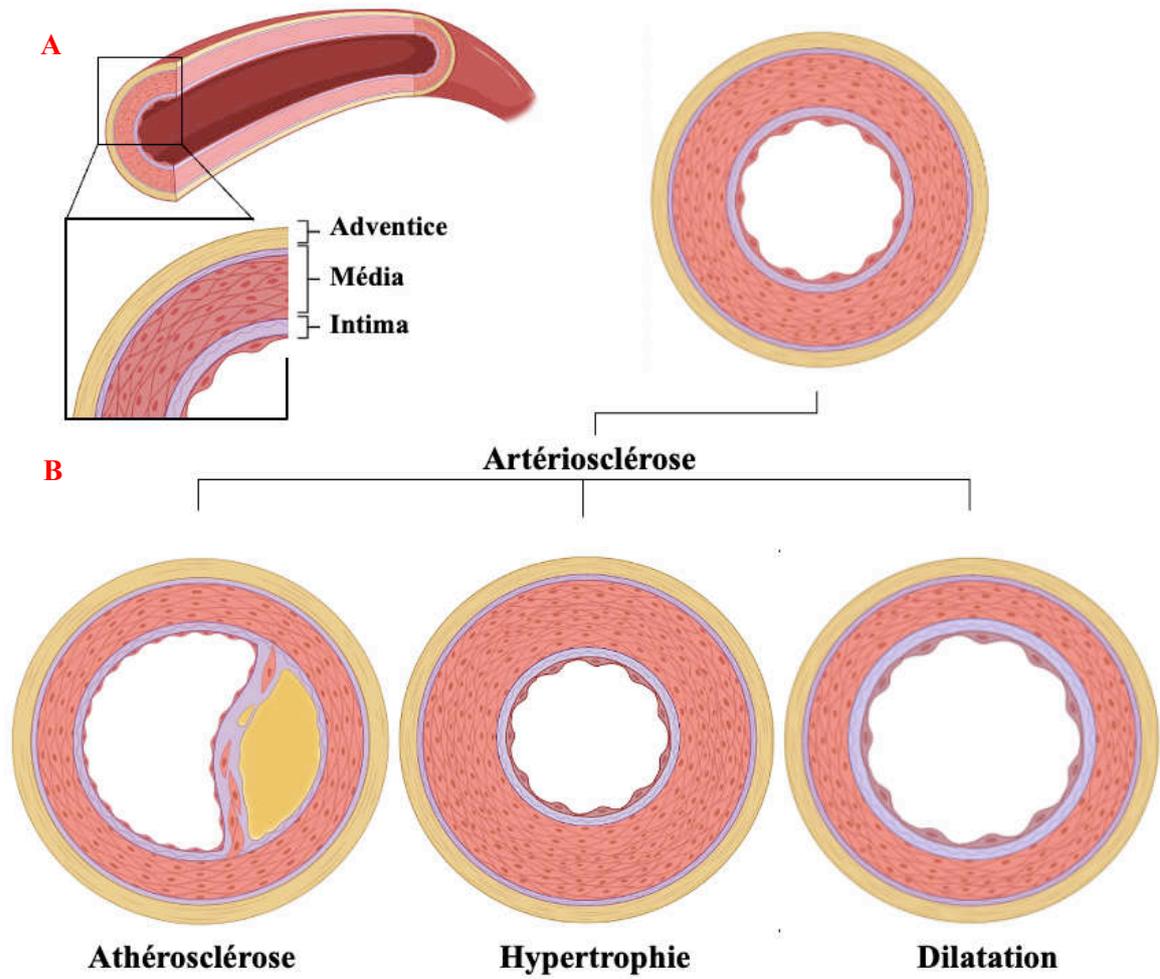


Figure 21 : Représentation des différentes structures de la paroi vasculaire (A) et des spectres du remodelage vasculaire (B)

### 3.1.4 L'anémie

L'anémie correspond à une diminution du taux de globules rouges dans le sang induisant une diminution de l'apport d'oxygène aux tissus. La réponse physiologique non hémodynamique à cette hypoxie tissulaire se traduit par une augmentation des capacités d'extraction de l'oxygène ainsi qu'une augmentation de production d'EPO, hormone produite par les reins et le foie, nécessaire à la synthèse des globules rouges. Le patient IRCT est anémique, en raison principalement d'une incapacité des reins à synthétiser suffisamment d'EPO (Schefold et coll., 2016). Cette anémie persistante induit la mise en place d'adaptations hémodynamiques compensatrices complexes, dans le but d'augmenter le  $\dot{Q}_c$  et la perfusion tissulaire. Ces adaptations comprennent une augmentation de la pré-charge proportionnelle à l'augmentation du retour veineux, expliquée par la réduction des résistances vasculaires en lien avec les changements de viscosité sanguine, ainsi qu'une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique (SNS) stimulant l'activité inotrope et chronotrope cardiaque (Metivier et coll., 2000). La persistance de l'anémie soutenue chez les patients IRCT, contribue au remodelage cardiaque pathologique chez les patients présentant une pathologie cardiaque sous-jacente ou chez les patients ne présentant pas d'anomalie cardiaque mais une anémie sévère définie par un taux d'hémoglobine (protéine qui assure le transport de l'oxygène)  $\leq 5\text{g/dl}$  (London, 2001). Un traitement par EPO permet d'augmenter le taux de globules rouges. Sur plusieurs mois, il conduit à une régression de l'HVG (Silberberg et coll., 1989 ; Parfrey et coll., 2009).

### 3.1.5 Facteurs neuro-humoraux.

Le système RAA contribue à la régulation de la fonction cardiovasculaire. La rénine produite par l'appareil juxta-glomérulaire du rein, en réponse à une baisse de pression artérielle ou de la charge de sodium au niveau du tubule rénal, active par l'intermédiaire de l'angiotensine I et II la production d'aldostérone contribuant à l'augmentation de la volémie. L'angiotensine II renforce les effets inotropes positifs cardiaques et la vasoconstriction. Dans l'insuffisance rénale, la réduction du débit sanguin rénal et la diminution du DFG entraînent une suractivation de ce système, ayant pour conséquence une rétention hydrosodée et une augmentation de la vasoconstriction, associées à une hausse prolongée de la pré-charge et de la post-charge cardiaque. De plus, le système RAA, par l'intermédiaire de l'angiotensine II, active de manière indépendante et directe des voies de signalisation au niveau du cardiomyocyte impliquées dans le développement de l'HVG et de la fibrose (Mehta et coll., 2007). De manière intéressante, sur modèles animaux et chez l'Homme, l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine permet de réguler la fonction cardiaque et de réduire l'HVG et la fibrose (Crackower et coll., 2002 ; Liu et coll., 2017).

La régulation du système cardiovasculaire dépend également de l'activité du système nerveux autonome. Les barorécepteurs et chémorécepteurs, détecteurs sensibles aux variations de pression artérielle et de la composition chimique du sang, stimulent le SNS qui déclenche la libération de la noradrénaline et de l'adrénaline. Ces hormones et neurotransmetteurs se lient à des récepteurs ( $\beta$  au niveau du cœur et  $\alpha$  au niveau des vaisseaux sanguins), et entraînent une augmentation de l'activité inotrope et chronotrope cardiaque et une vasoconstriction. Le remodelage vasculaire du patient IRCT et l'augmentation de pression artérielle chronique induisent une altération de la sensibilité du baroréflexe, ce qui entrave la régulation de la pression artérielle et entraîne une incompetence chronotrope (Kaur et coll., 2016). De plus, la dysfonction rénale diminue la clairance des catécholamines augmentant le taux circulant de noradrénaline, suractivant les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques au niveau du cardiomyocyte. Cette suractivation active de manière directe l'activation des voies de signalisation impliquées dans l'HVG (Wang et coll., 2019). En effet, il a été démontré que la perfusion prolongée de noradrénaline induit une HVG, indépendamment des modifications de la pression artérielle sur modèles animaux (Wang et Shapiro, 2019). L'utilisation d'agents bloquant les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques ( $\beta$ -bloquants) permet de limiter l'HVG chez le patient hémodialysé présentant une cardiomyopathie dilatée et réduit le risque de mortalité (Cice et coll., 2003). Une suractivation sympathique entraîne également une vasoconstriction rénale et déclenche l'activité du système RAA augmentant la surcharge hémodynamique (augmentation des conditions de charges cardiaques) et les désordres neuro-hormonaux décrits précédemment. De plus, comme nous le verrons dans la partie 3, Revue de littérature, les variations hémodynamiques, auxquelles font face les patients IRCT en lien avec leur traitement par hémodialyse, influencent également l'activité de ces systèmes.

### 3.1.6 Déséquilibre en éléments minéraux.

Les reins jouent un rôle essentiel dans la régulation du phosphate, principalement en lien avec l'action de 3 hormones : l'hormone parathyroïdienne (PTH), le facteur de croissance des fibroblastes 23 (« Fibroblast Growth Factor 23 » en anglais - FGF-23) et une forme active de la vitamine D. La PTH et le FGF-23 inhibent la réabsorption du phosphate par les reins alors que la forme active de la vitamine D a un effet hyperphosphatémiant en stimulant sa réabsorption par les intestins et en inhibant la PTH (Bacchetta et coll., 2010). La capacité réduite des reins à éliminer le phosphate entraîne une hyperphosphatémie, conduisant à des niveaux élevés et persistants de PTH et de FGF-23 ainsi qu'une carence en vitamine D (Schefold et coll., 2016). Ces trois facteurs interviennent de manière indépendante dans le remodelage cardiaque en interférant de manière directe, via l'activation de leurs récepteurs au niveau des cardiomyocytes, en activant des voies signalisation impliquées dans l'HVG et le développement de la fibrose (Wang et Shapiro, 2019). De plus, la PTH, le FGF-23 et la vitamine D régulent mutuellement leur expression et pourraient également être en mesure d'amplifier leurs actions cardiaques respectives, mais les mécanismes restent à élucider (Wang et Shapiro, 2019). Ces

mécanismes sont également impliqués dans la régulation du calcium. Le désordre de régulation du métabolisme phosphocalcique est également en lien avec l'augmentation des calcifications vasculaires et de la rigidité artérielle impliquées dans le remodelage cardiaque délétère (Slinin et coll., 2005).

### 3.1.7 Toxines urémiques

Les reins ont un rôle d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation issus du métabolisme cellulaire et des substances étrangères. Dans l'insuffisance rénale chronique, l'accumulation de toxines urémiques joue un rôle important dans la progression du remodelage cardiaque physiopathologique (Canaud et coll., 2020). L'identification de ces toxines et/ou de leurs médiateurs sur le plan clinique est rendue difficile, du fait de leur variation de concentration avec l'hémodialyse. Les toxines urémiques sont classées en fonction de leur poids moléculaire. Les toxines de poids moléculaire élevé et liées aux protéines sont difficilement éliminées par l'hémodialyse. Deux d'entre elles, le sulfate d'indoxyle et le sulfate de p-crésyle, ont démontré, à travers des études menées sur des cardiomyocytes isolés et modèles animaux, des effets sur l'inflammation, l'HVG et la fibrose myocardique (Lekawanvijit, 2018). Chez les patients IRCT, l'inflammation est le résultat de mécanismes complexes, impliquant en particulier divers facteurs d'origine urémique. Cela inclut des interactions avec des éléments tels que la surcharge hydrosodée, l'hypoxie tissulaire, les dysfonctionnements immunitaires et l'accroissement du stress oxydatif au niveau cellulaire. D'autres facteurs exogènes comme l'hémodialyse (biocompatibilité) et les cathéters veineux, sont également contributifs à cette inflammation spécifique à l'IRCT (Yao et coll., 2004). Des biomarqueurs circulants permettent de caractériser cette inflammation. La protéine C-réactive (CRP), l'interleukine-6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) sont des cytokines pro-inflammatoires augmentant avec le déclin de la fonction rénale (Wang et coll., 2022). Les mécanismes inflammatoires, associés aux facteurs biochimiques et neuro-hormonaux, régulent la croissance et l'expression génétique des myocytes cardiaques et d'autres cellules présentes dans le myocarde, favorisant le remodelage et la baisse de fonction cardiaque chez le patient IRCT (Dungey et coll., 2017 ; Schefold et coll., 2016). Le stress oxydant se définit par un déséquilibre de la balance entre les défenses anti-oxydantes et la production d'espèces réactives de l'oxygène. Le stress oxydatif est important quand les défenses antioxydants sont inférieures à la quantité d'espèces réactives de l'oxygène. Les facteurs liés à la pathologie rénale décrits précédemment tels que la surcharge hémodynamique, les désordres minéraux et l'accumulation de toxines urémiques génèrent du stress oxydatif (Wang et Shapiro, 2019). Au niveau cellulaire, les espèces réactives de l'oxygène vont entraîner des réactions chimiques touchant les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN, activant des voies de signalisations inappropriées et associées à l'HVG ou encore à la mort cellulaire, favorisant donc le remodelage cardiaque pathologique (Rysz et coll., 2020). Le GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) est une protéine appartenant à la famille des facteurs de croissance. Une augmentation de GDF-15 est associée à la perte de fonction rénale et pourrait jouer un

rôle dans le remodelage cardiaque en participant aux processus inflammatoires et au stress oxydatif. GDF-15 peut être employé comme biomarqueur fournissant des informations complémentaires sur le diagnostic de l'insuffisance cardiaque des patients IRCT (Khan et coll., 2009 ; Nair et coll., 2017). De plus, une surexpression de myostatine (protéine des cellules musculaires lisses) a été observée chez les patients IRCT et jouerait un rôle dans le remodelage vasculaire (Esposito et coll., 2020). Les mécanismes d'action de ces biomarqueurs et leur implication au niveau cardiaque chez le patient IRCT restent à étudier.

### **3.2 Comorbidités et facteurs de risques traditionnels**

L'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le diabète, le mode de vie et le tabagisme et le profil du patient (obésité, âge, sexe) sont des facteurs de risques additionnels pouvant également impacter négativement le système cardiovasculaire. Selon le système Américain de données sur les maladies rénales (U.S Renal data system - USRDS), le diabète et l'hypertension sont les comorbidités les plus importantes impliquées dans l'insuffisance rénale (Vlagopoulos et coll., 2005 ; Jankowski et coll., 2021).

#### **3.2.1 Hypertension**

L'hypertension artérielle est caractérisée par des valeurs anormalement élevées de pression exercée par le sang sur la paroi des artères. Elle est diagnostiquée par une mesure supérieure à 140 mmHg de pression systolique et supérieure ou égale à 90 mmHg pour la pression diastolique (Mancia et coll., 2007). L'hypertension artérielle dans la population générale est considérée comme un facteur de risque majeur et incontesté pour les maladies cardiovasculaires (Ezzati et coll., 2002). Chez le patient IRCT, la prévalence de l'hypertension artérielle est estimée entre 60 et 80% (Cheigh et coll., 1992 ; Longenecker et coll., 2002). L'étude observationnelle, multicentrique de Foley et coll., (1996) démontre que l'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur pour le développement de l'HVG et la dysfonction cardiaque. L'hypertension génère une augmentation de post-charge cardiaque induisant un remodelage cardiaque délétère comme évoqué précédemment (partie 2 (3.1.1) Revue de littérature). L'hypertension artérielle a également un impact indirect sur le remodelage cardiaque en suractivant le système RAA et SNS (Zaccolli et coll., 2004). Un traitement anti-hypertenseur permet de diminuer la pression artérielle des patient hypertendus et réduit le remodelage cardiaque délétère du patient IRCT (Lin et coll., 2017 ; Zaccolli et coll., 2004).

### 3.2.2 Diabète

Le diabète se caractérise par une hyperglycémie chronique, associée à une perte de sensibilité à l'insuline (hormone ayant un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie glucidique) et à une altération progressive des capacités insulino-sécrétoires des cellules  $\beta$  pancréatiques (Tenenbaum et coll., 2018). L'hyperglycémie chronique entraîne un large éventail de perturbations systémiques et intracellulaires, induisant une altération de l'appareil contractile et de relaxation des cardiomyocytes mais également des dysfonctions du système vasculaire et neurohumoral (Seferović et Paulus, 2015). Le diabète est la principale cause de l'IRCT aux États Unis avec une prévalence de 60% (Johansen et coll., 2022). En France, d'après le registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique (REIN), la prévalence du diabète chez les patients IRCT en 2019 atteint les 48,5%. C'est un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde (Iseki et Fukiyama, 2000 ; Haapio et coll., 2010). Les patients IRCT diabétiques présentent une HVG plus importante en comparaison à des patients IRCT non-diabétiques (Foley et coll., 1997). La gestion du diabète chez les patients en hémodialyse est complexe en raison des fluctuations fréquentes de la glycémie associées au traitement intermittent. Cette complexité exige un ajustement constant des doses de médicaments hypoglycémifiants, ce qui peut également contribuer à expliquer le remodelage cardiaque plus prononcé chez les patients diabétiques par rapport aux patients non-diabétiques (Alalawi et coll., 2021).

### 3.2.3 Dyslipidémie

La dyslipidémie est caractérisée par la présence d'un taux élevé de cholestérol plasmatique total, de lipoprotéines de basse densité (« low-density lipoprotein » en anglais - LDL), de triglycérides et/ou une baisse du taux de lipoprotéines de haute densité (« high density lipoprotein » en anglais - HDL) (Grundy et coll., 2018). Le risque de maladie coronarienne est directement lié au taux de LDL et inversement lié au taux de HDL (Assman et coll., 1999). L'augmentation de cholestérol promeut l'athérosclérose (partie 3 (3.1.3) Revue de littérature) qui diminue la réserve de flux sanguin coronaire et la densité capillaire, limitant l'apport sanguin au muscle cardiaque (Yao et coll., 2020). La prévalence de la dyslipidémie chez le patient IRCT est estimée entre 20 et 40%. Un traitement visant à réduire le taux sanguin de LDL à 100 mg/dL est recommandé afin de diminuer le risque de pathologie coronarienne (Wang et coll., 2011 ; Wanner et coll., 2014).

### 3.2.4 Autres facteurs de risques

Différents facteurs de risque supplémentaires ont un impact indépendant sur le système cardiovasculaire et favorisent le remodelage cardiaque délétère du patient IRCT (Vlagopoulos et coll., 2005).

Le tabagisme est un facteur de risque cardiovasculaire important chez l'IRCT. Présent chez près de 50% des patients hémodialysés, le tabagisme actif est associé à un taux accru d'insuffisance cardiaque et de maladie vasculaire périphérique, ainsi qu'à un taux de survie plus faible (Foley et coll., 2003). Les substances toxiques libérées par la fumée de cigarette, augmentent la dysfonction et la destruction des cellules endothéliales et participent à la progression de l'athérosclérose. Elles provoquent également une hypoxie contribuant à augmenter la coagulation et favorisant l'apparition d'événements ischémiques (Dalkou et Claire, 2017). Le tabagisme prédit de manière indépendante un risque accru de maladie coronarienne de 22% par rapport aux non-fumeurs chez les patients IRCT (Stack et coll., 2001). Le tabagisme est également associé à des taux accélérés de perte de la fonction rénale, augmentant ainsi les facteurs de l'insuffisance rénale induisant un remodelage cardiaque délétère (Orth, 2002)

L'obésité et la sédentarité sont des facteurs de risque cardiovasculaire indirects qui favorisent les troubles métaboliques et l'augmentation de l'hypertension artérielle, du diabète et de la dyslipidémie. Les patients IRCT présentent une capacité d'exercice réduite ainsi qu'un niveau inférieur d'activité physique à celui d'une population contrôle saine (Johansen et coll., 2000 ; Sietsema et coll., 2004). L'inactivité physique est associée à un risque accru de mortalité cardiovasculaire dans cette population, comme dans la population générale (Ekelund et coll., 2019 ; Martins et coll., 2021). La malnutrition et l'obésité (i.e. indice de masse corporelle  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) sont associées à une augmentation de l'inflammation et de l'athérosclérose, favorisant l'HVG et le risque de mortalité cardiovasculaire (Pecoits-Filho et coll., 2002 ; Maruyama et coll., 2016 ; Ladhani et coll., 2016).

L'âge, la prédisposition génétique et le vieillissement sont des facteurs de risque cardiovasculaire non modifiables. Le processus de vieillissement entraîne des modifications tant au niveau cardiaque que vasculaire, telles que l'augmentation de la rigidité artérielle, la diminution de la contractilité du VG et des altérations dans la réponse du SNS. Ces changements contribuent à l'apparition des éléments mentionnés précédemment, qui influent sur le remodelage cardiovasculaire (North et Sinclair., 2012). Des disparités entre les sexes existent liées notamment à des différences hormonales. Les hommes développent souvent une hypertrophie excentrique, tandis que les femmes présentent des formes concentriques. En effet, les femmes sont moins susceptibles de développer des pathologies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose, probablement en raison de l'effet protecteur des œstrogènes, mais ce risque augmente significativement après la ménopause. Les caractéristiques spécifiques hommes et femmes, constituent un facteur de risque et peuvent avoir un impact sur la progression du remodelage cardiaque (Le Ven et coll., 2015 ; Kessler et coll., 2019).

### 3.3 Impact de la dialyse

L'hémodialyse, nécessaire à la survie du patient, permet d'éliminer les toxines urémiques et de corriger la surcharge volumique. Le remodelage morpho-fonctionnel délétère préexistant chez le patient ne peut être totalement rectifié par la dialyse. En effet, la mortalité est élevée chez les patients hémodialysés et l'incidence des pathologies cardiovasculaires augmente chez les patients qui n'avaient pas de problème cardiaque avant de commencer l'hémodialyse (Johnson et coll., 2009 ; McCullough et coll., 2016). De plus, L'hémodialyse ne permet pas non plus de normaliser l'HVG présente avant le début du traitement (Foley et coll., 2000 ; Zaccoli et coll., 2004). L'hémodialyse est considérée comme un facteur indépendant impliqué dans le remodelage cardiaque délétère (Chirakarnjanakorn et coll., 2017). La nature « non-physiologique » de l'hémodialyse intermittente (i.e. traitement conventionnel), contribue à un stress circulatoire et aux lésions ischémiques des principaux organes tel que le cœur. Les variations de volémie cycliques entraînent une charge cardiaque chronique et des modifications de condition de charge aiguës répétées, qui favorisent le remodelage pathologique et le développement de la fibrose (Canaud et coll., 2020).

L'hémodialyse est associée à des perturbations de la perfusion segmentaire du myocarde entraînant des anomalies aiguës du mouvement de la paroi du myocarde et un dysfonctionnement transitoire du VG (Odudu et coll., 2016). La répétition de ces anomalies de contraction segmentaires accélère le remodelage morpho-fonctionnel délétère cardiaque et à long-terme, conduit progressivement le patient vers l'insuffisance cardiaque et augmente le risque de mortalité (Burton et coll., 2009 ; Assa et coll., 2012 ; Odudu et coll., 2016). Burton et coll., (2009) ont montré que les patients présentant des anomalies de contraction segmentaires transitoires induites par l'hémodialyse, en vie à 12 mois de suivi, avaient une FE significativement réduite, alors que la FE de ceux qui ne présentaient pas d'anomalies de contraction segmentaires induites par l'hémodialyse est restée inchangée ( $55\pm 10\%$  vs  $62\pm 11\%$ , respectivement ;  $p < 0,001$ ). De manière intéressante, une proportion des segments présentant une anomalie de contraction induite de dialyse au début de l'étude (32%), a vu ces anomalies s'aggraver, témoignant ainsi d'une persistance de l'anomalie de contraction segmentaire (aussi nommée hibernation myocardique). Ces segments où l'anomalie de contraction est plus prononcée et persistante pourraient correspondre à des zones du myocarde subissant un remodelage pathologique, et le développement de fibrose (Kloner., 2020).

#### **Bilan**

Un ensemble de facteurs contribue au remodelage pathologique du patient IRCT (figure 22). Les facteurs hémodynamiques, dont certains liés à la pathologie urémique, des comorbidités et facteurs de risque traditionnels interviennent directement et/ou indirectement dans les processus de ce remodelage. L'hémodialyse conventionnelle est également impliquée et nous allons dans la prochaine partie, nous intéresser plus spécifiquement à l'impact de celle-ci sur la fonction cardiaque.

## Insuffisance rénale chronique terminale

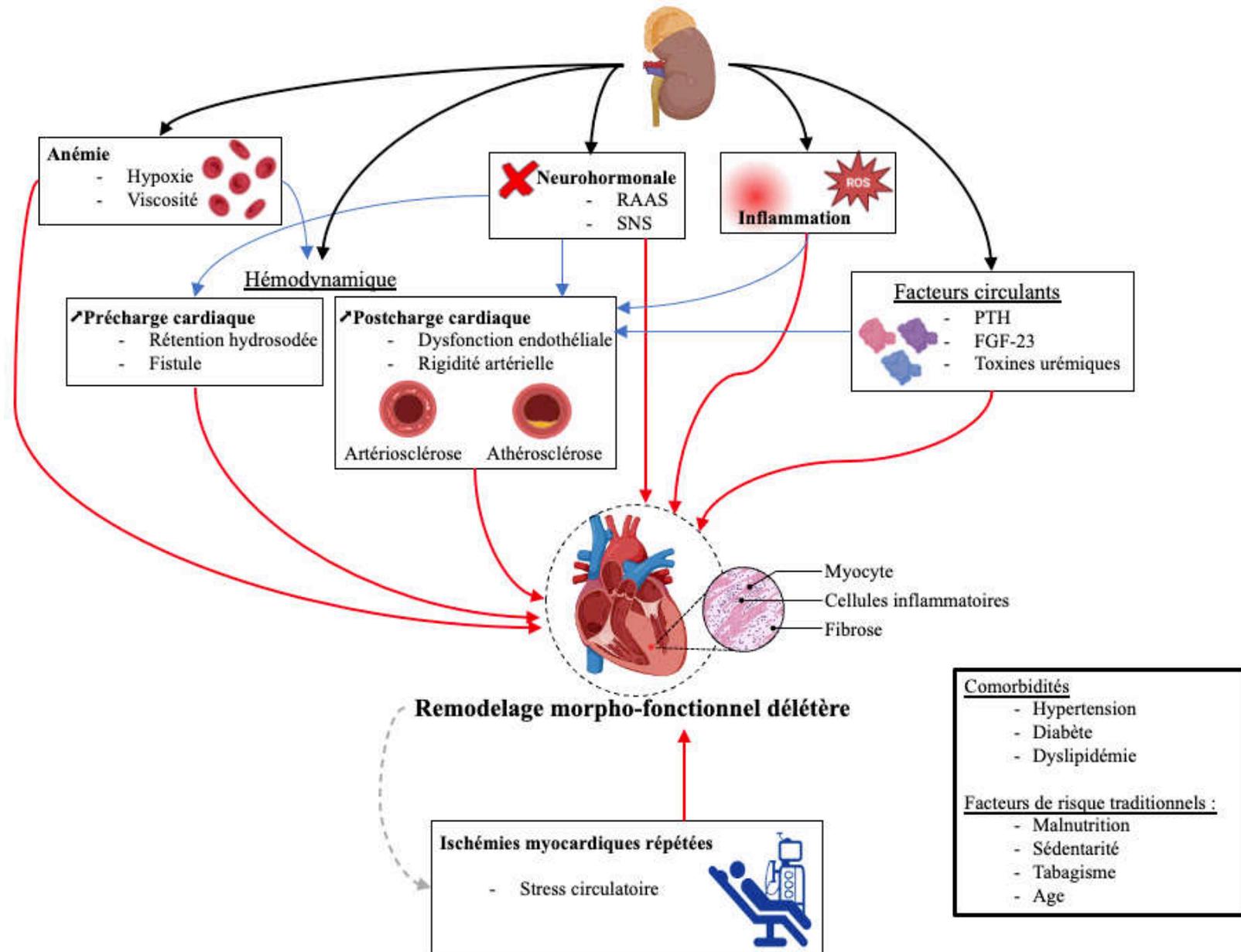


Figure 22 : Schéma récapitulatif des facteurs ayant un impact sur le remodelage morpho-fonctionnel délétère du patient IRCT  
 ROS : Espèces réactives de l'oxygène ; RAAS : système rénine angiotensine-aldostérone ; SNS : système nerveux sympathique

## **Partie 3**

# **Fonction régionale myocardique en hémodialyse**

### Partie 3 : Fonction régionale myocardique en hémodialyse

Nous avons précédemment expliqué que le traitement par hémodialyse est considéré comme un facteur de risque indépendant du remodelage cardiaque délétère en lien avec la répétition de dysfonctions transitoires pouvant survenir au décours de la séance. L'origine de ces anomalies suscite actuellement de nombreux débats et est sujette à controverses, elle sera détaillée dans cette partie.

#### 1 Fonction régionale myocardique au décours de l'hémodialyse

##### 1.1 Fonction régionale myocardique : approche globale.

Peu d'études se sont intéressées aux effets de l'hémodialyse sur la fonction régionale myocardique. D'après les études disponibles dans la littérature, les pics de déformation longitudinale et circonférentielle diminuent au décours de l'hémodialyse, témoignant d'une altération de la fonction systolique des fibres qui gouvernent ces déformations au cours de la séance (tableau 6). Très peu d'études se sont intéressées à la mécanique de rotation et torsion du VG, avec des résultats contrastés, allant d'une réduction à une absence de modification, ne permettant pas d'établir de conclusions sur l'évolution de ce paramètre et appelant à des travaux complémentaires.

##### 1.2 Fonction régionale myocardique : approche segmentaire.

L'analyse segmentaire a pour but de mettre en évidence les segments du myocarde présentant une anomalie de contraction suite à une diminution de perfusion (Lang et coll., 2015). La segmentation aide à l'identification de la ou des coronaire(s) coupable(s) (figure 23). Cette approche est utilisée depuis de nombreuses années dans le cadre de l'infarctus du myocarde (Kerber et coll., 1973 ; Heger et coll., 1979).

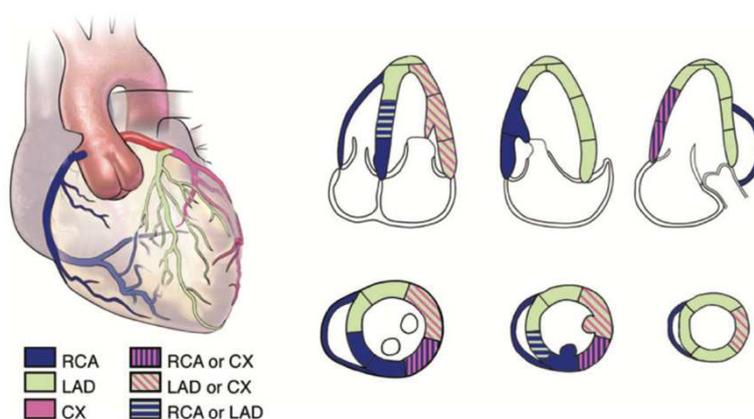


Figure 23 : Distribution typique de l'artère coronaire droite (RCA), de l'artère coronaire descendante antérieure gauche (LAD) et de l'artère coronaire circonflexe (CX). La distribution artérielle varie d'un patient à l'autre. Certains segments ont une perfusion coronaire variable. (Lang et coll., 2015).

Auteurs	Outils	Durée du traitement par hémodialyse (mois)	n	Âge (années)	Temps d'évaluation	S' (cm/s)	SL (%)	SC (%)	Torsion (deg)
<b>Choi et coll., 2008</b>	DTI/2D	82±38	29	54±15	Avant	7±1	= -18±3	∇ -	-
					Après	6±1	= -16±4	∇ -	-
<b>Murata et coll., 2011</b>	2D	10(2-66)	23	63±11	Avant	-	-18±4	= -22±5	= -
					Après	-	-18±4	= -24±5	= -
<b>Kovács et coll., 2014</b>	2D	13(17)	60	48(24)	Avant	-	-20(3)	∇ -20(4)	∇ -
					Après	-	-21(6)	∇ -22(7)	∇ -
<b>Ahn et coll., 2017</b>	3D	>1	58	59±12	Avant	-	-25±3	∇ -33±4	18±8
					Après	-	-21±2	∇ -31±3	∇ 13±7
<b>Yip et coll., 2018</b>	2D	80±41	26	43±12	Avant	-	-	-	8±3
					Après	-	-	-	-
<b>Guler et coll., 2020</b>	3D	57(6-207)	38	53±14	Avant	-	-14±5	∇ -15±4	5±4
					Après	-	-11±5	∇ -12±5	∇ 6±5

Tableau 6 : Résumé des données de la littérature concernant l'évolution de la fonction cardiaque au décours de la dialyse. Données exprimées en moyenne ± écart type ou médiane (interquartile). ∇ : diminution significative ; = : différence non significative ; DTI : Doppler tissulaire ; 2D : Imagerie de déformation 2D ; 3D : Imagerie de déformation 3D ; FE : fraction d'éjection ; s' : onde systolique ; LS : déformations longitudinales ; CS : déformations circonférentielles ; - : données non disponibles

L'approche segmentaire est communément réalisée à partir de l'examen des coupes apicales 4, 2 et 3 cavités. Chacune de ces coupes est divisée en plusieurs segments qui peuvent être représentés sur un diagramme en œil de bœuf (figure 24).

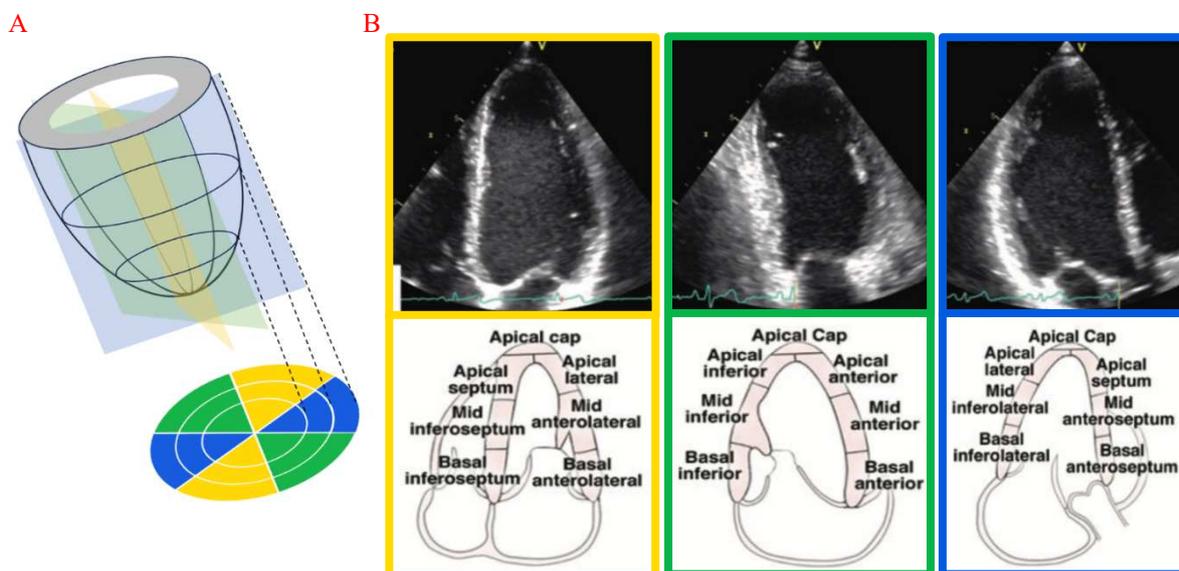


Figure 24 : A : Représentation des différentes orientations des incidences apicales 4, 2 et 3 cavités par rapport à la représentation en œil de bœuf des segments. B : Les panneaux supérieurs montrent les images réelles et les panneaux inférieurs décrivent schématiquement les segments de la paroi du ventricule gauche dans chaque vue selon un modèle à 17 segments (selon Lang et coll., 2015). Par convention ces images sont inversées par rapport à la position physiologique du cœur.

Les modèles proposés par les recommandations des sociétés savantes sont à 16, 17 ou 18 segments. Ils diffèrent essentiellement en fonction du nombre de segments pris en compte au niveau de l'apex (figure 25) (Lang et coll., 2015) et dépendent également du logiciel constructeur utilisé (Voigt et coll., 2015).

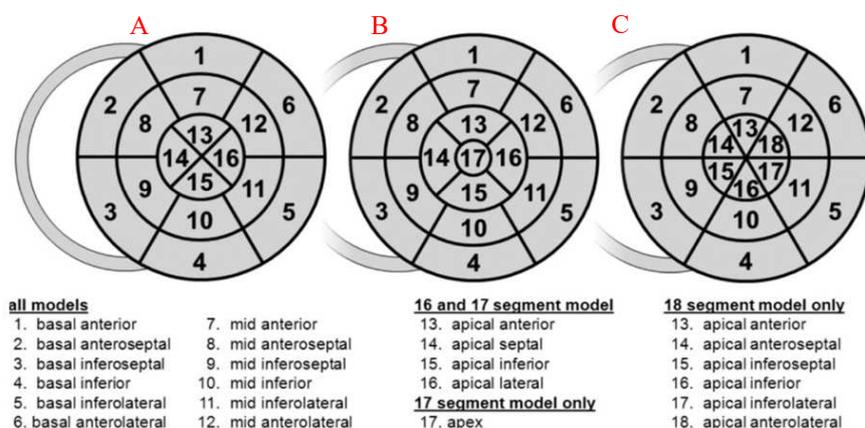


Figure 25 : Modèles à 16 (A) ; 17 (B) et 18 (C) segments selon Lang et coll. (2015).

Les différentes méthodes utilisées pour l'analyse fonctionnelle segmentaire sont :

- L'évaluation du score pariétal (« wall motion score index » en anglais – WMS). Il s'agit d'une analyse visuelle pour définir un ou plusieurs segment(s) présentant une anomalie de contraction. Un score est attribué à chaque segment en fonction de son état de contraction (i.e. de son mouvement) : (1) normal ou hyperkinétique, (2) hypokinétique, (3) et (4) dyscinétique (Lang et coll., 2015). Cette méthode, utilisée en routine clinique, reste très opérateur dépendant.
- L'évaluation de la fraction de raccourcissement. Cet indice est mesuré à partir du suivi semi-automatique réalisé uniquement sur le bord endocardique. Il est divisé en plusieurs segments et la fraction de raccourcissement est mesurée pour chacun d'entre eux (Tsai et coll., 1997 ; Bosch et coll., 1995) (figure 26).

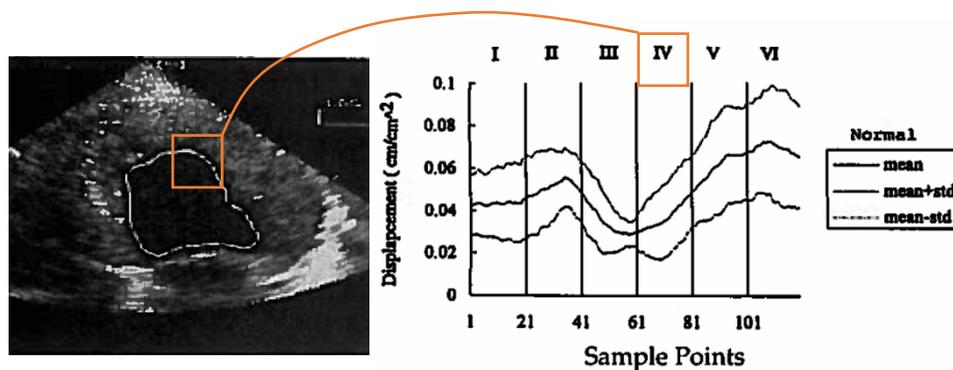


Figure 26 : Représentation du mouvement segmentaire à partir d'une incidence apicale 4 cavités évalué par la fraction de raccourcissement. Les segments III et IV sont considérés comme des segments présentant une anomalie de contraction par rapport aux autres segments (selon Tsai et coll., 1997).

- L'imagerie de déformation de haute résolution, qui permet de quantifier la déformation (longitudinale et circonférentielle) de chaque segment considéré. Cette déformation est représentée sur l'ensemble du cycle cardiaque (figure 27).

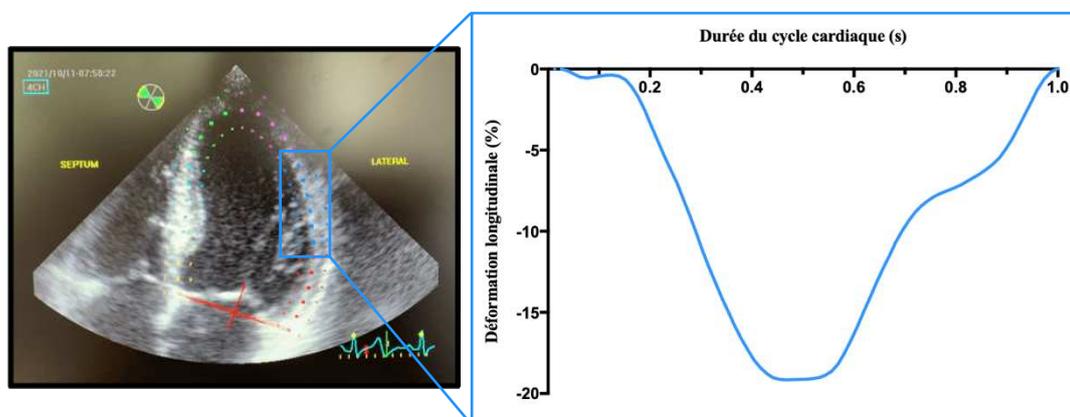


Figure 27 : Représentation de la déformation longitudinale d'un segment au cours du cycle cardiaque par imagerie de déformation à partir d'une incidence apicale 4 cavités sur le segment médian antéro-latéral.

L'analyse fonctionnelle segmentaire réalisée à partir du score pariétal est une technique largement utilisée en routine clinique. Elle nécessite tout de même une expertise importante et ne fournit qu'une évaluation semi-quantitative de la fonction. L'analyse segmentaire réalisée à partir de la fraction de raccourcissement et de l'imagerie de déformation permet d'obtenir une évaluation quantitative de la fonction mais nécessite des outils dédiés. Contrairement au score pariétal et à l'imagerie de déformation, la fraction de raccourcissement n'est pas une technique recommandée par les sociétés savantes (Lang et coll., 2015).

L'avènement de l'imagerie de déformation a enrichi la capacité de l'échocardiographie à repérer et à caractériser de manière objective des schémas spécifiques d'ischémie et d'infarctus (Gorscan et coll., 2011). Des recherches menées sur des modèles expérimentaux ou en clinique, notamment dans le contexte du syndrome coronarien, ont établi un lien très étroit entre les épisodes d'ischémie myocardique aiguë et l'altération des déformations myocardiques des segments perfusés par la ou les artères coupables (Urheim et coll., 2000 ; Kukulski et coll., 2003). Les territoires ischémiés sont caractérisés à partir d'indices issus de l'imagerie de déformation, permettant de mettre en évidence une réduction de l'amplitude et de la synchronisation des déformations myocardiques segmentaires (Voigt et coll., 2003 ; Asanuma et coll., 2015). La réduction de l'amplitude de contraction segmentaire est évaluée à partir du pic de déformation segmentaire. Une anomalie de contraction segmentaire est généralement définie à partir d'une réduction du pic de déformation de plus de 20% par rapport à sa déformation initiale (plus de détails dans la partie 1 (4.2.5) Matériel et Méthodes). La synchronisation segmentaire est évaluée à partir des contractions post-systoliques, définies par le raccourcissement des segments après la fin de la systole et ne contribuant pas à l'éjection du sang. Les contractions post-systoliques peuvent être mesurées à partir de l'indice post-systolique (« post systolic index » en anglais – PSI) (plus de détails dans la partie 2 (3.4) Matériel et Méthodes).

Une augmentation significative du nombre d'anomalies de contraction segmentaires a été rapportée dans la littérature au décours de l'hémodialyse, leur prévalence variant selon les études entre 23 et 64% (Odudu et coll., 2016). Cette différence peut s'expliquer par les différentes techniques utilisées (score pariétal, fraction de raccourcissement, imagerie de déformation) et les caractéristiques des patients évalués (HVG, dysfonction systolique préexistante). D'après l'étude de Nie et coll., (2016), l'imagerie de déformation apparaît comme une méthode fiable, robuste et plus sensible pour évaluer les anomalies de contraction segmentaires chez le patient hémodialysé en comparaison aux autres techniques (i.e. score pariétal et fraction de raccourcissement). Les données disponibles dans la littérature concernant les anomalies de contraction segmentaires évaluées par imagerie de déformation pendant une séance d'hémodialyse sont représentées en figure 28 à partir du diagramme en œil de bœuf. Celle-ci concernent uniquement des anomalies de contraction segmentaires évaluées dans un plan longitudinal, avec des résultats disparates entre les études. À notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée aux effets de la dialyse sur la fonction circonférentielle, ni l'asynchronisme segmentaire, évalué à partir de l'indice post-systolique.

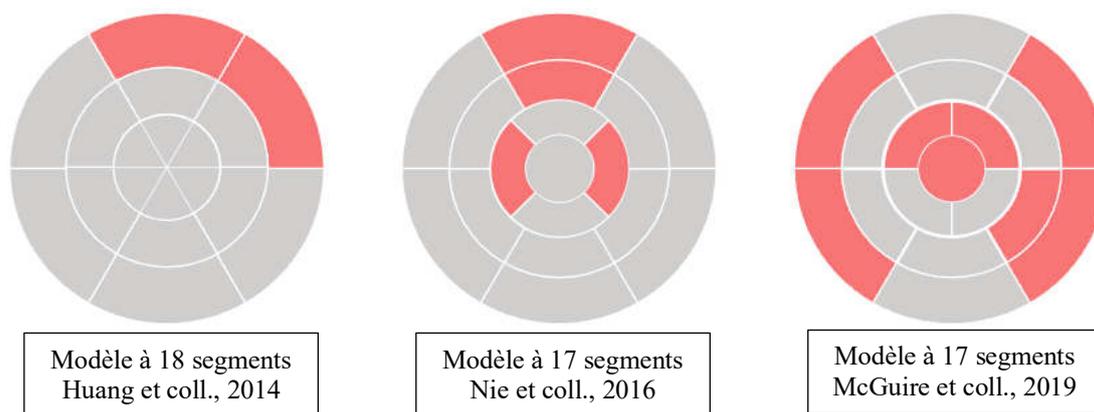


Figure 28 : Représentation des segments présentant une anomalie de contraction segmentaire évaluée par imagerie de déformation (rouge), 30 min avant la fin de dialyse (Huang et coll., 2014) ; 30 min après la fin de la dialyse (Nie et coll., 2016) ; à 2,5 heures de dialyse (McGuire et coll., 2019).

## 2 Ischémies tissulaires et anomalies de contraction segmentaires en hémodialyse.

En 1989, Zuber et. coll. ont identifié des signes d'ischémie sur l'électrocardiogramme de patients au décours d'une séance de dialyse. Par la suite, plusieurs études ont confirmé la survenue d'une dépression du segment ST (indicateur d'ischémie myocardique) au cours de la dialyse avec une prévalence variant de 15 à 40%. Par ailleurs, à la suite de dialyses compliquées par des HID, des niveaux importants de troponine I cardiaque ont été relevés, témoignant de la survenue de dommages tissulaires (Hung et coll., 2004). Singh et coll., (1994) ont mis en évidence par Pet-scan chez 10 patients libres de toute coronaropathie un défaut de perfusion myocardique au cours de la dialyse parmi 7 d'entre eux. Utilisant la même méthode, McIntyre et coll., (2008) ont montré chez 4 patients (dont 3 présentaient un diabète) un lien direct entre la réduction de la perfusion myocardique et les anomalies de contraction segmentaires mesurées par échocardiographie. Dasselaar et coll., (2009) ont confirmé ces résultats chez 7 patients non- coronariens en utilisant le score pariétal pour définir les anomalies de contraction segmentaires. La diminution plus importante de la perfusion myocardique en fin de séance, qui correspondant au pic de stress de l'hémodialyse, induit le plus d'anomalies de contraction segmentaires (McIntyre et coll., 2008 ; Dasselaar et coll., 2009). Buchanan et coll., (2017), ont confirmé le lien entre la diminution de perfusion myocardique et la fonction régionale myocardique à l'aide de l'IRM fonctionnelle. Dans cette étude, les auteurs n'ont cependant pas observé de réduction de flux des artères coronaires principales. Sur la base de ces résultats, il a été proposé qu'une réduction de perfusion au niveau de la microcirculation pourrait expliquer le déclin de la fonction régionale myocardique au décours de la dialyse (Selby et McIntyre, 2007 ; Buchanan et coll., 2017).

Dans certains cas, malgré une restauration partielle du flux sanguin myocardique, des anomalies de contraction persistantes peuvent être observées en post-dialyse (McIntyre et coll., 2008). La sidération myocardique (« myocardial stunning » en anglais), notion issue de modèles expérimentaux, a été avancée dans le cadre de la dialyse comme la présence d'anomalies de contraction segmentaires persistantes malgré la restauration d'un flux coronaire normal (Braunwald and Kloner, 1982 ; Kloner, 2020). Elle est définie par échocardiographie comme la présence d'anomalies de contraction segmentaires persistantes mesurées après la séance d'hémodialyse ou la présence de deux segments ou plus présentant une anomalie de contraction segmentaire (Selby et coll., 2006 ; McIntyre et coll., 2008 ; Penny et coll., 2019). L'hémodialyse conventionnelle est considérée par certains auteurs comme un modèle unique d'ischémie/reperfusion à l'origine de sidérations myocardiques (Odudu et McIntyre., 2016 ; Mahmoud et coll., 2017). Au niveau cellulaire, une ischémie de courte durée (moins de 15 minutes) entraîne des lésions myocardiques réversibles. Lors de la reperfusion, la réoxygénation tissulaire induit une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène associée à une surcharge calcique responsable d'altération de la fonction du VG (Powers et coll., 2007).

### **3 Étiologie de l'ischémie myocardique induite de dialyse.**

Les ischémies myocardiques impliquées dans la survenue d'anomalies de contraction segmentaires et de sidération myocardique au décours de la dialyse sont induites par une réduction de perfusion tissulaire. Les mécanismes à l'origine de cette altération de perfusion ne sont pas encore totalement élucidés mais pourraient être en lien avec des facteurs hémodynamiques et non hémodynamiques.

#### **3.1 Facteurs hémodynamiques.**

Les anomalies de contraction segmentaires et sidérations myocardiques induites par la dialyse sont étroitement dépendantes du volume d'ultrafiltration et surtout du débit horaire d'ultrafiltration, et ce même en l'absence de pathologies coronariennes (Burton et coll., 2009 ; McIntyre, 2010). La baisse rapide du volume plasmatique par l'ultrafiltration engendre dans 20 à 30% des dialyses des HID (Bos et coll., 2000). Ces HID sont la résultante d'un système de régulation de pression artérielle défaillant (Reeves et coll., 2018). En effet, outre le remplissage vasculaire insuffisant, le remodelage morpho-fonction délétère du patient IRCT, la défaillance du système neuro-hormonal et l'augmentation de la température centrale provoquée par l'hémodialyse conduisent à une réduction de la capacité de vasoconstriction, un déclin des résistances périphériques et de fait une diminution de perfusion tissulaire (Van Der Sande et coll., 2000 ; Robinson et coll., 2002 ; Rubinger et coll., 2008). De plus, la diminution des résistances artérielles provoque une augmentation de la capacitance veineuse (i.e. augmentation de la capacité des veines à stocker du sang) (i.e. phénomène de DeJager-Krogh), qui associée à l'hypovolémie exacerbe la réduction du retour veineux (Daugidas et coll., 2001 ; Saito et coll., 2019).

La baisse de fonction contractile cardiaque et l'échec de régulation de la Fc pour compenser la diminution du VES peuvent également jouer un rôle dans le processus de défaillance de régulation de la pression artérielle (Owen et coll., 2009 ; Reeves et coll., 2018). Une baisse de volume plasmatique et la défaillance du système de régulation de la pression artérielle sont ainsi à l'origine de variations hémodynamiques pouvant générer des hypoperfusions tissulaires et des ischémies myocardiques (McIntyre, 2009 ; Burton et coll., 2009 ; McGuire et coll., 2018).

### **3.2 Facteurs non-hémodynamiques.**

Dasselaar et coll., (2009) ont observé par Pet-scan une diminution de perfusion myocardique au début de la dialyse, avant même la réduction de volume plasmatique et absence de variation de la pression artérielle systémique. De plus, Assa et coll., (2012) ont mis en évidence une anomalie de contraction segmentaire 60 minutes après le début du traitement, avant l'apparition d'une ultrafiltration significative. Plus important, des anomalies de contraction ont été rapportées en début de traitement lors d'une dialyse isovolémique (sans ultrafiltration) (Assa et coll., 2018). Certains auteurs rapportent par ailleurs un taux et un volume d'ultrafiltration identiques entre les patients qui développaient une dysfonction systolique du VG et ceux qui n'en développaient pas (Assa et coll., 2012 ; Dubin et coll., 2014). L'hémodynamique globale (ultrafiltration et pression artérielle) ne semble donc pas totalement expliquer la baisse de perfusion myocardique induite par l'hémodialyse. D'autres facteurs semblent impliqués afin d'accroître la vulnérabilité du patient à l'ischémie.

#### **3.2.1 Remodelage cardiaque délétère.**

Assa et coll., (2012) ont établi que les patients présentant des anomalies de contraction segmentaires présentaient une HVG plus prononcée et une dysfonction systolique préexistante majorée, comparativement à ceux qui n'avaient pas montré d'anomalies de contraction segmentaires induites par l'hémodialyse. Les patients présentant les altérations fonctionnelles et structurelles (développées en partie 2 Revue de littérature), semblent plus sensibles aux ischémies induites par la procédure d'hémodialyse (Burton et coll., 2009 ; Assa et coll., 2012).

### 3.2.2 Viscosité sanguine

La viscosité sanguine, qui représente la résistance intrinsèque du sang à l'écoulement, influence directement le tonus vasculaire en stimulant la production de NO par le biais de la contrainte de cisaillement exercée sur les cellules endothéliales. Chez les personnes saines, le système vasculaire s'adapte pour maintenir la perfusion tissulaire et répondre à la demande en oxygène, et la viscosité n'a pas d'impact majeur sur la perfusion tissulaire. Cependant, en situation pathologique, pour des organes dépourvus d'une forte capacité d'autorégulation, avec un métabolisme oxydatif faible et une faible densité capillaire fonctionnelle, comme cela peut être le cas chez les patients IRCT, la viscosité sanguine peut entraver le flux sanguin, en particulier au niveau microcirculatoire. En effet, en perturbant le passage des globules rouges dans les microvaisseaux et en favorisant l'agrégation plaquettaire et la thrombose, l'augmentation de la viscosité sanguine peut exacerber l'hypoxémie dans les lits microcirculatoires les plus sensibles, tels que le cœur, et pourrait donc augmenter l'occurrence des anomalies de contraction segmentaires au cours de l'hémodialyse et aggraver les lésions ischémiques (Pop et coll., 2002 ; Lenz et coll., 2007 ; Cecchi et coll., 2009). Chez les patients IRCT, les variations rapides et intenses de la viscosité sanguine peuvent représenter un état de stress hémorhéologique, notamment chez les patients présentant des anomalies préexistantes au niveau de la microcirculation (Canaud et coll., 2010). La baisse de perfusion au niveau de la microcirculation, reconnue comme facteur important dans l'apparition des anomalies de contraction segmentaires (Buchanan et coll., 2017), pourrait donc avoir chez le patient IRCT une origine hémorhéologique. Il a été supposé que les conséquences du volume d'ultrafiltration, en plus de son impact sur la pression artérielle, sont associées à une hémococoncentration potentielle, en augmentant le stress de cisaillement microcirculatoire, ce qui peut entraîner une réduction de la microperfusion (McIntyre et coll., 2009).

L'étude menée par Jung et coll., (2016) a révélé que les patients qui présentaient les majorations de viscosité sanguine les plus importantes au décours de l'hémodialyse, avaient un taux mortalité cardiovasculaire plus élevé, en comparaison aux patients qui présentaient une variation plus faible. La viscosité sanguine est aujourd'hui proposée comme un facteur important dans l'étiologie des dysfonctions cardiaques chez les patients hémodialysés (Tzoulaki et coll., 2007). Des études supplémentaires sont néanmoins nécessaires afin de confirmer le lien entre l'augmentation de la viscosité et les anomalies de contraction segmentaires induites d'hémodialyse.

Le sang est un fluide non-Newtonien, ce qui signifie que sa viscosité varie en fonction de ses propriétés rhéologiques (approfondissement 3) et des conditions hémodynamiques, telles que la vitesse de cisaillement. Celle-ci varie considérablement selon le territoire vasculaire, étant faible dans les vaisseaux de grand diamètre (aorte, veines larges) et élevée dans les vaisseaux de petit diamètre (artérioles, capillaires) (figure 29) (Connes et coll., 2016). Lors de la mesure de la viscosité avec un viscosimètre (voir partie Matériels et Méthodes), il est crucial de réaliser cette mesure à plusieurs vitesses de cisaillement, et non à une seule. L'augmentation de la viscosité sanguine au décours de l'hémodialyse a été confirmée à différentes vitesses de cisaillement (Canaud et coll., 2010), reflétant ainsi des changements à la fois dans la macro- et la micro-circulation. Toutefois, les mécanismes sous-jacents à cette augmentation restent à élucider.

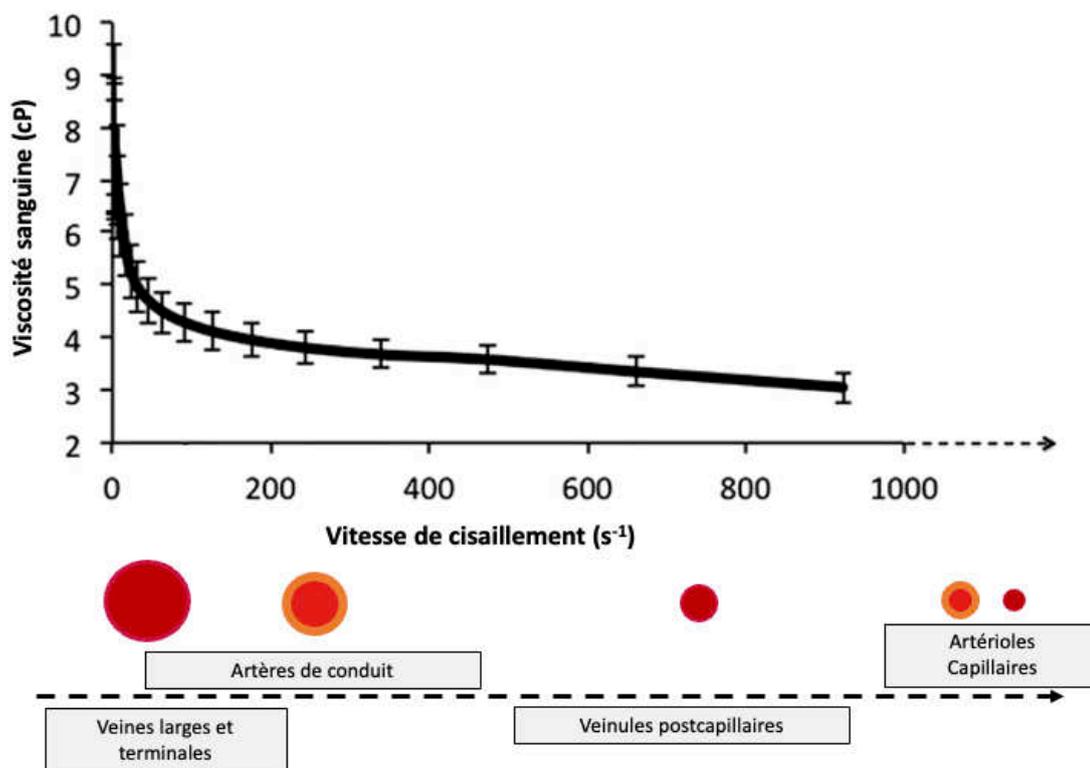


Figure 29 : Représentation de la viscosité du sang en fonction de la vitesse de cisaillement retrouvée dans le système vasculaire. Adapté de Connes et coll., (2016).

## Approfondissement 3

Le sang est un fluide non-Newtonien caractérisé par plusieurs propriétés : sa viscosité varie en fonction de la vitesse de cisaillement ; il manifeste un comportement rhéofluidifiant, avec une diminution de la viscosité à mesure que la vitesse de cisaillement augmente ; il a des propriétés viscoélastiques (il est caractérisé par la présence d'un seuil d'écoulement en dessous duquel ne s'écoule pas) ; il démontre une thixotropie, sa viscosité fluctuant selon l'historique récent des contraintes appliquées, en lien avec son comportement dynamique antérieur.

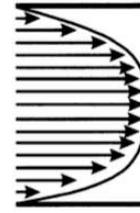


Figure 30 : Modèle schématique de la vitesse d'écoulement des liquides non newtoniens. Selon Pop et coll., (2002).

Lorsque le sang s'écoule dans un vaisseau, les couches de liquide adjacentes se déplacent à des vitesses différentes (figure 30). La viscosité du sang est calculée en faisant le rapport entre la contrainte de cisaillement et la vitesse de cisaillement. La vitesse de cisaillement ( $\dot{\gamma}$ ) représente le taux de variation du déplacement entre les différentes couches du fluide par rapport à leur distance, tandis que la contrainte de cisaillement ( $\tau$ ) est la force tangentielle par unité de surface exercée par un fluide adjacent à une autre couche en mouvement.



Figure 31 : Viscosimètre à géométrie cône/plan

Pour caractériser les propriétés biophysiques du sang, on utilise un viscosimètre ou un rhéomètre pour soumettre le sang à différentes vitesses ou contraintes de cisaillement. Il existe divers types de viscosimètre, comme le viscosimètre à cône-plan, où le sang est cisailé par un cône en rotation à différentes vitesses (figure 31). On utilise un protocole en boucle, où les vitesses de cisaillements augmentent progressivement (figure 32, courbe 1) puis diminuent (figure 32, courbe 2)

À faible vitesse de cisaillement, la viscosité sanguine dépend de l'hématocrite, qui représente la mesure de la portion du sang occupée par les cellules (globules rouges, globules blanc et plaquettes), et de l'agrégation érythrocytaire, processus physiologique qui se caractérise par la formation de structures tridimensionnelles appelées "rouleaux", semblables à une pile de pièces de monnaie (figure 32A). Lorsqu'on augmente la vitesse de cisaillement, la viscosité sanguine diminue car les agrégats érythrocytaires préformés se désagrègent et les globules rouges individualisés se déforment et s'alignent dans le sens du flux. La déformabilité exceptionnelle des globules rouges leur permet de se faufiler dans des capillaires et fenestrations très étroits (figure 32B). C'est un facteur primordial des résistances vasculaire au niveau microcirculatoire. Lorsqu'on rediminue la vitesse de cisaillement, les globules rouges déformés reprennent progressivement leur forme initiale puis s'agrègent entre eux : la viscosité sanguine réaugmente. Ainsi, pour une vitesse de cisaillement donnée, la valeur de viscosité sanguine diffère en fonction de l'histoire "hémodynamique" récente appliquée sur le sang : c'est ce que l'on appelle la thixotropie. Ce caractère est représenté par la différence entre les 2 courbes (1 et 2) (Connes et coll., 2016). Le plasma est un fluide newtonien, ce qui signifie que sa viscosité ne varie pas en fonction du taux de cisaillement. La viscosité du plasma dépend de la concentration des protéines plasmatiques, influencée en grande partie par la concentration en fibrinogène (Connes et coll., 2008). Toute augmentation de la concentration de ces protéines peut entraîner une augmentation de la viscosité du plasma, et donc du sang total (Kesmarky et coll., 2008).

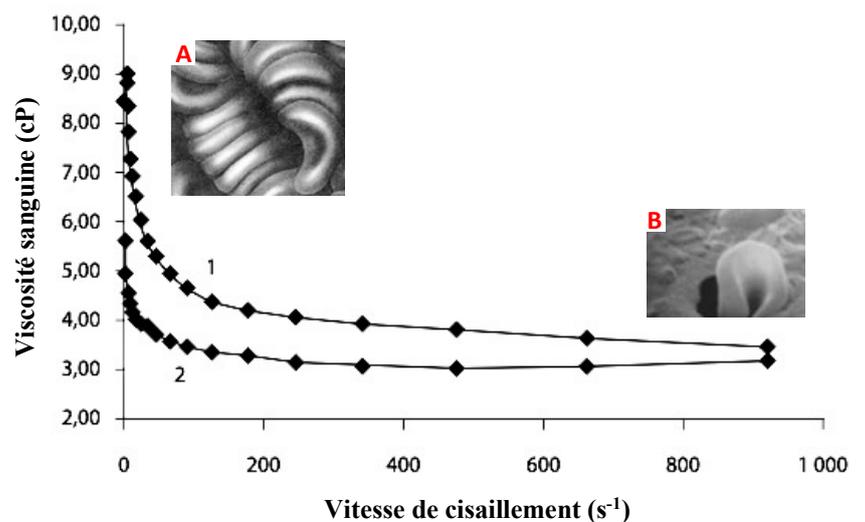


Figure 32 : Représentation de la viscosité sanguine à différentes vitesses de cisaillement. Courbe 1 : la vitesse de cisaillement augmente ; courbe 2 : la vitesse de cisaillement diminue. A : Agrégation érythrocytaire ; B : Déformabilité érythrocytaire. Adapté de Connes et coll., (2016)

### 3.2.3 Facteurs circulants

L'hémodialyse induit un certain nombre de modifications électrolytiques et acido-basiques, pouvant aggraver le stress circulatoire et de plus affecter la contractilité cardiaque (Daugirdas et coll., 2001 ; Kyriazis et coll., 2004 ; Assa et coll., 2014). Des réactions dues à une bio-incompatibilité, entraînant une exacerbation de l'inflammation et du stress oxydatif, peuvent également affecter la fonction contractile au décours de la dialyse. Assa et coll., (2014) ont observé que les patients présentant des anomalies de contraction induites de dialyse avaient des valeurs significativement plus élevées des marqueurs classiques inflammatoires (i.e. CRP de haute sensibilité ; IL-6, ratio IL6 : interleukine-10) avant le traitement.

La limitation de l'efficacité à restaurer la composition du milieu interne des molécules à gros et moyen poids moléculaires est rapportée comme étant un syndrome résiduel contribuant aux risques cardiovasculaires (Kjellstrand et coll., 2004 ; McIntyre, 2010). Le stress circulatoire hépatosplanchnique (le système circulatoire de la région hépatique et splanchnique, relatif aux organes abdominaux, qui contient une grande majorité du volume sanguin circulant) peut également conduire à une translocation bactérienne dont les endotoxines qui sont des macromolécules complexes de haut poids moléculaire (Kotanko et coll., 2006). Une libération d'endotoxines dans la circulation systémique peut impacter le système cardiovasculaire (Szeto et coll., 2018). Une corrélation a été retrouvée entre le niveau d'endotoxine en début de séance et le nombre d'anomalie de contraction segmentaires induite par l'hémodialyse, le nombre d'hypotension intradialytique, le taux d'ultrafiltration ainsi que le taux de troponine T (McIntyre et coll., 2011). Les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore élucidés mais ces endotoxines pourraient intervenir dans le processus inflammatoire et la genèse d'espèces réactives de l'oxygène. L'augmentation de l'inflammation et des espèces réactives de l'oxygène peuvent exacerber les lésions de reperfusion contribuant à l'augmentation des sidérations myocardiques (Zuidema et Dellsperger, 2012).

## **Bilan**

Le processus d'hémodialyse conventionnelle impose un stress circulatoire important, induisant des ischémies myocardiques. Ces ischémies ont pour conséquence des anomalies de contraction segmentaires, documentées par IRM et par échocardiographie en utilisant l'imagerie de déformation. L'origine de ces altérations transitoires de perfusion myocardique est à ce jour largement incomprise. L'hémodynamique est avancée par certains auteurs comme pouvant jouer un rôle mais remis en cause par d'autres. La viscosité sanguine apparaît comme un candidat valide, mais le lien avec la fonction régionale myocardique reste à établir. Différents facteurs propres aux caractéristiques morpho-fonctionnelles cardiaques du patient ou en lien avec la procédure d'hémodialyse augmentent la sensibilité du patient à l'ischémie. Des preuves sont encore nécessaires pour établir des liens de cause à effet et clarifier les interactions entre ces différents systèmes physiopathologiques. Des contremesures sont néanmoins nécessaires afin de limiter le déclin de la fonction cardiaque au décours de l'hémodialyse et seront discutées dans la partie suivante.

## **Partie 4**

# **Contre-mesures cardioprotectrices en hémodialyse**

## **Partie 4 : Contre-mesures cardioprotectrices en hémodialyse**

Il apparaît nécessaire de proposer des contre-mesures visant à atténuer les effets délétères au plan cardiaque de l'hémodialyse discutés dans la partie précédente. Plusieurs méthodes et techniques ont fait l'objet d'une attention particulière que nous allons aborder dans cette partie.

### **1 Contre-mesures pour une optimisation hémodynamique.**

Pour rappel, les facteurs impliqués dans l'étiologie des anomalies de contraction segmentaires sont multiples et intègrent au moins en partie l'instabilité hémodynamique, reconnu comme facteur prédictif indépendant. Dans ce contexte, le développement de stratégies visant à limiter les HID et optimiser les débits et volumes d'ultrafiltration semble primordial (Burton et coll., 2009 ; Canaud et coll., 2021). La préservation de l'hémodynamique global en réponse à l'ultrafiltration pendant la dialyse exige une augmentation concomitante du  $\dot{Q}_c$  et des résistances vasculaires périphériques (Reeves et Causland., 2018). Diverses approches visant à cibler ces paramètres ont été proposées et seront abordées dans cette partie.

#### **1.1 Retour veineux et vasoconstriction périphérique**

L'augmentation du retour veineux est à l'origine d'une amélioration du remplissage diastolique ventriculaire gauche, conduisant à une majoration de l'étirement des fibres myocardiques en télédiastole, augmentant ainsi via le mécanisme de Frank-Starling leur force de contraction et de fait le VES. Dans ce contexte, l'utilisation d'un dispositif de compression pneumatique intermittente des membres inférieurs a été envisagé. Il permet de générer un gradient de pression au niveau des membres inférieurs afin d'accroître le retour veineux (Chen et coll., 2011). La méta-analyse menée par Torres et coll., (2019) a révélé que l'application de ce type d'approche permet de réduire les épisodes d'hypotension intradialytique. Cependant, aucune recherche n'a exploré les éventuels effets sur la fonction cardiaque.

La revue de Selby et McIntyre, (2006) montre que la réduction de la température du dialysat permet de limiter le déclin de la pression artérielle au décours de la dialyse et de réduire le nombre d'HID. De façon très intéressante, une diminution des anomalies de contraction segmentaires a été observée en fin de dialyse et 30 minutes après l'arrêt du branchement lors de l'utilisation d'un dialysat à 35°C en comparaison à un dialysat à 37°C (Selby et coll., 2006). La diminution de la température du dialysat (de 35 à 36°C) conduit logiquement à une légère hypothermie. Celle-ci entraîne une augmentation de l'activité sympathique, ce qui se traduit par une activité chronotrope positive et une vasoconstriction périphérique, augmentant ainsi la pression artérielle (Levy et coll., 1992 ; Champion et coll., 2015). L'utilisation de cette méthode en routine clinique reste limitée car le refroidissement du dialysat peut

présenter des inconvénients tels qu'une réduction de l'efficacité de la dialyse en raison d'une baisse excessive de la température centrale du patient, ainsi que de la séquestration périphérique des solutés due à une vasoconstriction trop importante.

Des stratégies pharmacologiques pour lutter contre l'instabilité hémodynamique via des effets vasoconstricteurs ont également été étudiées. Par exemple, la Midodrine est un médicament qui stimule les récepteurs alpha-adrénergiques, ce qui provoque une vasoconstriction et une augmentation de la pression artérielle. Une baisse du nombre d'hypotension intradialytique a été retrouvée sous Midodrine (Prakash et coll., 2004). L'arginine-vasopressine est une hormone antidiurétique qui, à forte concentration, a également un rôle vasoconstricteur ; elle a ainsi été proposée pour limiter les instabilités hémodynamiques de dialyse (McIntyre et Burton, 2009 ; Chang., 2017). Des travaux supplémentaires sont requis chez le patient IRCT pour confirmer les effets hémodynamiques de ces stratégies pharmacologiques et explorer notamment leurs impacts sur la fonction cardiaque.

## **1.2 Optimisation du volume et/ou du débit d'ultrafiltration**

L'ultrafiltration est un élément important contribuant aux fluctuations hémodynamiques et aux lésions ischémiques (Partie 3 (3.1) Revue de littérature) (Burton et coll., 2009 ; Canaud et coll., 2020). Contrôler le volume et le taux d'ultrafiltration permet d'optimiser la stabilisation hémodynamique et d'atteindre la perte de poids désirée (i.e. poids sec) à un rythme compatible avec la tolérance hémodynamique maximale du patient.

L'utilisation de concentrations supra-physiologiques de sodium du dialysat permet de limiter les hypotensions en augmentant le volume extracellulaire (Partie 1 (5.1.1) Revue de littérature). Cependant, l'utilisation répétée de cette approche peut induire à long terme un gain de poids interdialytique, et donc imposer une augmentation des débits et volumes d'ultrafiltration lors des séances d'hémodialyse ultérieures, contribuant de fait à accroître le risque d'HID (McIntyre et Burton., 2009).

Pour limiter les incidences hémodynamiques, une autre approche consiste à réduire le débit de filtration et à augmenter la durée et/ou la fréquence du traitement (e.g. hémodialyse nocturne, jours alternés ou séance quotidienne) (Saran et coll., 2006 ; Fotheringham et coll., 2019). Il a été clairement démontré que le passage d'une hémodialyse conventionnelle à des séances plus fréquentes ou prolongées a des incidences cardiaques bénéfiques, avec une diminution des anomalies de contraction segmentaires induites de dialyse et de l'HVG et à une amélioration de la FE VG (Susantitaphong et coll., 2012 ; Jefferies et coll., 2011). Cette stratégie efficace, bien développée au Japon, reste néanmoins limitée dans les pays occidentaux (Nitta et coll., 2019) car elle génère une augmentation des coûts liés au temps infirmier, aux consommables et à la logistique, constituant un obstacle économique important à son utilisation (Hakim et Saha, 2013 ; Canaud et coll., 2020).

La surveillance automatisée de la volémie sur certains générateurs/moniteurs d'hémodialyse permet de déclencher en temps utiles une intervention du personnel (i.e. perfusion de sérum physiologique, réduction du volume d'ultrafiltration, inclinaison corporelle i.e. position de Trendelenburg) si la réduction du volume plasmatique est trop importante (Approfondissement 1). Cependant, une étude randomisée chez 227 patients, n'a pas retrouvé de différence pour ce qui concerne les variations intradialytiques de pression artérielle, le nombre HID ou encore la variation de poids sec après 6 mois d'intervention avec ces équipements en comparaison à des générateurs standards (Reddan et coll., 2005). De nouvelles avancées technologiques ont permis l'intégration de logiciels de rétrocontrôle (« biofeedback » en anglais) aux moniteurs/générateurs d'hémodialyse. Ce rétrocontrôle adapte automatiquement et temporairement le taux d'ultrafiltration et la conductivité sodique du dialysat (i.e. augmentation de la concentration de sodium dans le dialysat) en cas de diminution notable du volume sanguin. Selby et coll., (2006), dans un essai croisé randomisé portant sur 8 patients présentant une HVG et des HID, ont montré une réduction du nombre d'anomalies de contraction segmentaires et d'HID lors de l'utilisation du rétrocontrôle par rapport à une dialyse standard. Bien que cette technique conduise apparemment à une meilleure gestion du stress circulatoire associé à l'ultrafiltration, ses effets bénéfiques sur la stabilité hémodynamique cardiaque restent indéterminés et le lien avec la préservation de la fonction cardiaque à établir (Canaud et coll., 2020).

### **1.3 L'hémodiafiltration**

L'hémodiafiltration permet de diminuer le nombre d'HID en comparaison à une hémodialyse standard, mais les mécanismes impliqués ne sont pas encore totalement élucidés (Locatelli et coll., 2010 ; Maduell et coll., 2013). L'effet Gibbs-Donnan, basée sur la préservation de la concentration sodique sanguine et ainsi du volume plasmatique, semble être le mécanisme le plus approprié pour expliquer les effets bénéfiques de l'hémodiafiltration au plan hémodynamique (figure 33) (Kawanishi., 2018). Les répercussions au plan cardiaque de cette technique restent cependant peu documentées et les quelques résultats peu convaincants. À partir de l'IRM et Pet-scan, aucune modification du débit coronaire n'a été observée entre les deux modalités de traitement et l'occurrence des anomalies de contraction était similaire entre les deux modalités (De Andrade et coll., 2014 ; Buchanan et coll., 2017). Sur le long terme, l'hémodiafiltration ne semble pas avoir d'effets bénéfiques sur l'HVG, la FE et la mortalité par rapport à l'hémodialyse conventionnelle (Mostovaya et coll., 2014 ; Kawanishi., 2018).

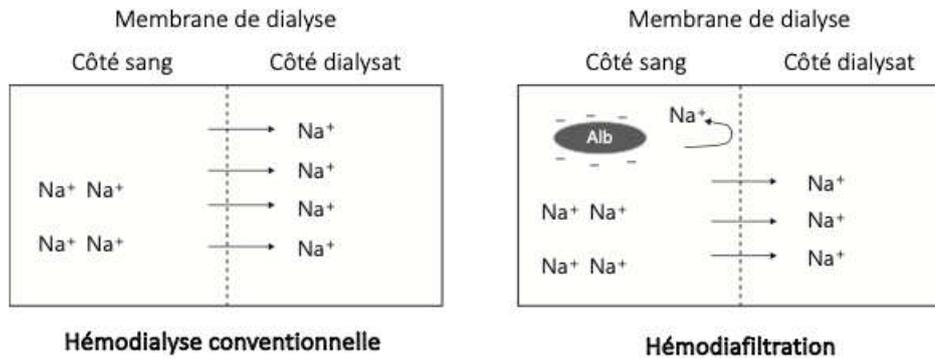


Figure 33 : Représentation de l'effet Gibbs-Donnan : la plus grande quantité d'ultrafiltration en hémodiafiltration provoque une augmentation de concentration de grosses molécules telles que l'albumine dans le dialyseur, côté sang de la membrane. Cela entraîne une diminution de la diffusion du sodium du sang vers le dialysat. Cette moindre diminution de concentration sodique côté sang, permet de maintenir un volume plasmatique plus élevé et une pression artérielle plus importante, en comparaison à une hémodialyse conventionnelle.  $\text{Na}^+$  : ion sodium ; Alb : albumine. Adapté de Kawanishi. (2018).

## 2 Préconditionnement ischémique

Une stratégie prometteuse pour atténuer les dysfonctions cardiaques induites par l'hémodialyse pourrait consister à renforcer les mécanismes de protection contre l'ischémie (Odudu et McIntyre, 2016).

Murry et coll. (1986) ont les premiers introduit le concept de « preconditionnement ischémique », rapportant chez l'animal qu'un bloc de courtes périodes d'ischémies myocardiques par occlusion d'une artère coronaire suivies d'une reperfusion réalisée avant une ischémie prolongée pouvait réduire la taille de l'infarctus. Cependant, prouver son existence chez l'Homme est difficile car la taille de l'infarctus n'est pas une mesure courante en clinique. Malgré cela, plusieurs approches intégrant chirurgie cardiaque, angioplastie coronaire ou angor pré-infarctus ont montré des indications de preconditionnement, notamment des améliorations de certains paramètres lors d'événements cardiaques (Argaud et coll., 2006). Le preconditionnement ischémique n'affecte pas seulement les tissus cardiaques directement exposés au stimulus initial et à une ischémie ultérieure plus sévère, il peut également améliorer la fonction des tissus cardiaques sains environnants (Przyklenk et coll., 1993).

Une autre forme de preconditionnement ischémique existe : le preconditionnement ischémique à distance ou « remote preconditionning » pour les anglosaxons. Celui-ci consiste à réaliser de brèves ischémies/reperfusions sur un membre éloigné du cœur, comme le bras ou la jambe, afin de protéger des tissus distants tels que le cœur. La réponse cardioprotectrice est démontrée selon un schéma biphasique : une phase précoce, qui survient immédiatement après le preconditionnement et qui persiste jusqu'à 4 heures, suivie d'une deuxième phase qui commence 24 heures après la stimulation de preconditionnement et dure environ 72 heures (figure 37) (Hausenloy et Yellon, 2010). Les effets cardioprotecteurs du preconditionnement ischémique à distance ont été largement démontrés sur

modèles animaux (Przyklenk et coll., 1994) et en clinique (Kharbanda et coll., 2002) (Pickard et coll., 2015).

Sachant l'occurrence d'ischémies cardiaques induites par le processus de dialyse, l'application d'un préconditionnement ischémique à distance pourrait potentiellement préserver la fonction cardiaque pendant le traitement (Crowley et McIntyre, 2013). Cependant, peu d'études sont disponibles pour vérifier cette hypothèse. Park et coll., (2014) ont observé une diminution des concentrations plasmatiques de troponine T cardiaque après un programme de 12 semaines de préconditionnement ischémique à distance chez des patients hémodialysés, laissant augurer des effets cardioprotecteurs de ce type d'approche. Cependant, Bacci et coll., (2018), n'ont pas retrouvé de différence dans la concentration de troponine I cardiaque après seulement 3 séances de préconditionnement ischémique à distance. À notre connaissance, une seule étude a exploré les effets cardioprotecteurs du préconditionnement ischémique à distance sur la fonction régionale myocardique. Salerno et coll., (2020) ont retrouvé une diminution significative du nombre d'anomalies de contraction segmentaire au pic de stress de l'hémodialyse (i.e. 225 minutes de séance) chez un groupe de patients ayant réalisés un préconditionnement ischémique à distance (4 séries de 5 minutes d'occlusion du membre inférieur suivies de 5 min de reperfusion, placées juste avant la séance de dialyse) en comparaison à un groupe contrôle (figure 34A). Les effets cardioprotecteurs du préconditionnement ischémique à distance ont été retrouvés dans ce travail 48 heures et jusqu'à 28 jours après l'intervention (figure 34B). Le préconditionnement ischémique à distance provoque la libération de signaux hormonaux circulants, démontrée par la protection obtenue en utilisant le plasma ou le dialysat après des cycles de préconditionnement périphérique, appliqués à un autre modèle comme un cœur isolé perfusé (Michelsen et coll., 2012). Ce processus pourrait impliquer des molécules comme l'adénosine, la bradykinine, les opioïdes et l'interleukine-10 en tant que déclencheurs locaux, ainsi que des médiateurs au niveau cellulaire tels que la Protéine kinase C (PKC), le système RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase) ou encore la voie du NO, visant à renforcer la résistance au stress oxydatif et réduire les dommages mitochondriaux (Argaud et coll., 2006 ; Heusch, 2015). Cette technique préserve également la capacité de déformabilité érythrocytaire (Grau et coll., 2016), un facteur important de la viscosité sanguine dans le secteur vasculaire à haute vitesse de cisaillement (i.e. microcirculation). Ceci implique que les effets cardioprotecteurs du préconditionnement ischémique à distance pourraient aussi passer par une réduction de l'élévation de la viscosité, affectant possiblement la microcirculation coronaire.

En dépit de ces premiers résultats encourageants, il est cependant nécessaire de mener d'autres études afin de confirmer la cardioprotection grâce à cette approche, d'en évaluer plus précisément les bénéfices et mécanismes sous-jacents.

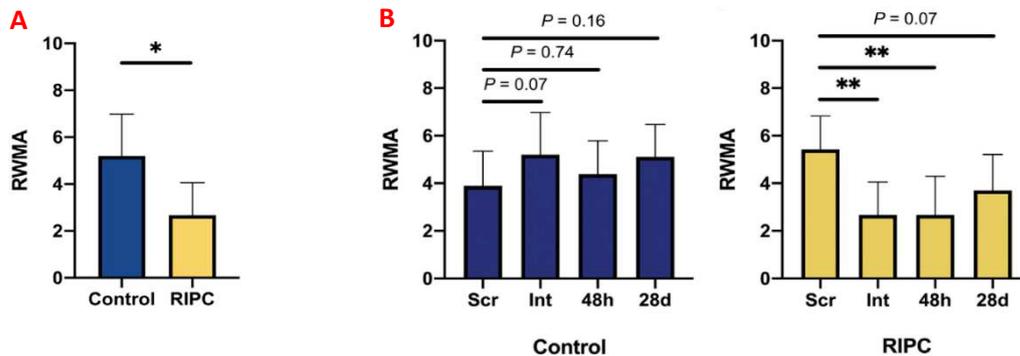


Figure 34 : Diminution significative du nombre d'anomalies de contraction segmentaires (RWMA) dans le groupe ayant réalisé le préconditionnement ischémique à distance (RIPC) et le groupe contrôle (control) au pic de stress de l'hémodialyse (225 minutes de séance) (A). Le groupe contrôle ne présente pas d'évolution de RWMA alors que le groupe RIPC présente une diminution significative des RWMA jusqu'à 28 jours après l'intervention (B). Scr : évaluation avant la séance d'hémodialyse ; Int : intervention (contrôle ou RIPC). Selon Salerno et coll., (2020).

## Bilan

La dialyse est accompagnée d'une instabilité hémodynamique et diverses stratégies ont été proposées afin d'assurer un meilleur contrôle et une meilleure régulation de la pression artérielle intradialytique. Les données disponibles quant aux bénéfices de ces contre-mesures sur la fonction régionale myocardique au cours de la dialyse sont limitées et des études supplémentaires sont nécessaires afin d'investiguer le lien entre préservation de l'hémodynamique et de la fonction régionale myocardique. Des stratégies reposant sur le préconditionnement ischémique à distance offrent des perspectives intéressantes. Des travaux complémentaires sont toutefois nécessaires pour confirmer les premiers résultats et approfondir la compréhension des mécanismes, autorisant potentiellement la sélection des traitements les plus adéquats.

### 3 Cardioprotection par l'exercice physique

L'exercice physique semble être une stratégie cardioprotectrice intéressante de par ses effets hémodynamiques et non-hémodynamiques. Ces éléments vont être discutés dans les rubriques suivantes.

#### 3.1 Exercice physique appliqué en aigu

Durant un exercice physique, le système cardiovasculaire s'adapte afin de répondre à la demande en oxygène et nutriments des muscles actifs et d'accroître l'élimination des déchets métaboliques. Lors d'un exercice dynamique, une diminution de l'activité parasympathique et une augmentation de l'activité sympathique sont à l'origine d'effets chronotrope, inotrope et lusitrope positifs. La contraction musculaire conduit à une augmentation du retour veineux, qui via le mécanisme de Frank-Starling majore également la réponse inotrope. L'augmentation subséquente du  $\dot{Q}_c$  génère une hausse de pression artérielle systolique, et de fait une augmentation des contraintes de cisaillement sur l'endothélium vasculaire, qui associée à la libération de métabolites produits par les muscles actifs, induit une vasodilatation artérielle et une réduction des résistances artérielles périphériques. La résultante de ces phénomènes adaptatifs est une augmentation du flux sanguin au niveau des territoires en activité, permettant de répondre ainsi aux besoins métaboliques accrus. Au niveau cardiaque, le débit coronaire augmente proportionnellement à l'intensité d'effort, essentiellement en raison de la réduction des résistances coronaires et de façon moindre par l'augmentation des pressions de perfusion (Rivera-Brown et Frontera, 2012).

Il a été envisagé que cette réponse cardiovasculaire à l'exercice aigu, notamment lié à une augmentation du  $\dot{Q}_c$ , de la pression artérielle moyenne et de la perfusion coronaire, pourrait jouer un rôle dans l'atténuation des anomalies de contraction segmentaire observées pendant une hémodialyse standard. Deux études exploratoires ont précisément évalué les bénéfices d'un exercice intradialytique appliqué en aigu sur la fonction régionale myocardique (Penny et coll., 2018 ; McGuire et coll., 2018). Les auteurs ont observé une réduction du nombre d'anomalies de contraction segmentaires pendant une session de dialyse avec la mise en place d'un exercice intradialytique comparée à une hémodialyse standard (figure 35). Cependant, ces études comportent un nombre important de limites, limitant la robustesse des conclusions qu'elles apportent. Basées sur un échantillon de patients restreint ( $n < 20$ ), elles présentent une puissance statistique limitée et un risque accru d'erreur de type II. En outre, l'étude de Penny et coll. (2018) porte sur des patients déjà engagés dans un programme d'activité physique, ne permettant pas de discerner les effets d'un exercice aigu de ceux d'une prise en charge chronique. McGuire et coll. (2019) ont, quant à eux, effectué le bilan échocardiographique nécessaire à l'étude de la fonction régionale myocardique 1h30 avant la fin de la séance, sans pouvoir analyser donc les effets de l'exercice intradialytique au moment du pic de stress de la séance (McIntyre et coll., 2008 ; Penny et

coll., 2018). De plus, dans ces deux études seule la fonction myocardique longitudinale est appréhendée. Or, comme nous l'avons vu en partie 2 (2.2.1.2) Revue de littérature, la fonction cardiaque dépend d'interactions complexes entre des déformations longitudinales mais aussi circonférentielles et une mécanique de rotation/torsion ventriculaire, contributeur important de la performance VG (Buckberg et coll., 2006 ; Sengupta et coll., 2008). Par ailleurs, il convient de noter l'absence de contrôle des conditions de charge cardiaque, pourtant fortement influencées par l'ultrafiltration, dans l'interprétation des résultats fonctionnels. Cela représente une limite importante car pour rappel, les indices issus de l'imagerie de déformation ne sont pas totalement indépendants des conditions de charge cardiaque (partie 2 Revue de littérature) (Ferferieva et coll., 2012 ; Park et coll., 2012).

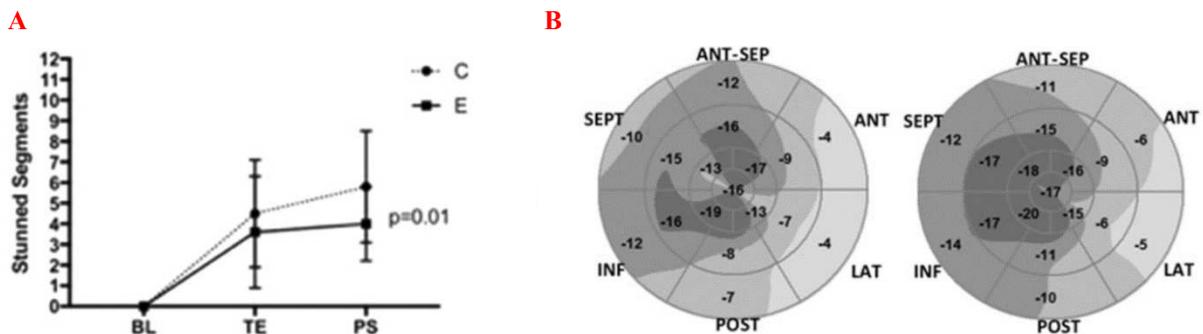


Figure 35 : A : Nombres de segments présentant une anomalie de contraction. BL : début de la séance d'hémodialyse ; TE : post-exercice ; PS : Pic de stress de l'hémodialyse ; C : hémodialyse standard ; E : hémodialyse avec exercice intradialytique. Selon Penny et coll., (2018).  
 B : Moyenne des pics de déformation longitudinale segmentaire du ventricule gauche représentés à l'aide de diagrammes en œil de bœuf à 2h30 d'hémodialyse pour la séance d'hémodialyse standard (gauche) et la séance d'hémodialyse avec exercice intradialytique (droite). Le gris foncé indique une déformation longitudinale plus élevée, le gris clair une déformation longitudinale plus faible. Selon McGuire et coll., (2019).

**Dans ce contexte, notre première étude consiste à évaluer les effets de l'exercice physique intradialytique appliqué en aigu sur la biomécanique myocardique appréhendée de manière fine et compréhensive. La deuxième étude se focalise sur les effets aigus de l'exercice physique intradialytique sur les anomalies de contraction segmentaires et le phénomène de sidération myocardique.**

## 3.2 Mécanismes de cardioprotection par l'exercice physique aigu en hémodialyse

### 3.2.1 Facteurs Hémodynamiques

À partir d'une analyse des réponses cardio-respiratoires, McGuire et coll. (2021) ont rapporté une augmentation du  $\dot{Q}c$ , des pressions artérielles systémiques et de la différence artérioveineuse en oxygène au décours d'un exercice physique intradialytique de 30 minutes réalisé à intensité modérée (i.e. 90% du seuil ventilatoire) en début de séance. Ces résultats indiquent, en accord avec les données disponibles, que la plupart des patients semblent avoir une réponse cardiovasculaire normale à l'exercice d'intensité modérée (Jeong et coll., 2018). Cette réponse renforce l'idée que les facteurs hémodynamiques pourraient jouer un rôle dans la préservation précédemment évoquée de la fonction régionale myocardique au décours de la dialyse (partie 4 (1) Revue de littérature). Cependant, en période post-exercice et jusqu'à la fin de la séance, aucune différence significative de  $\dot{Q}c$  et de pression artérielle n'a été observée par rapport à une séance d'hémodialyse standard (Jeong et coll., 2018 ; McGuire et coll., 2021). Ces mêmes résultats ont également été retrouvés dans les études de Penny et coll., (2018) et McGuire et coll., (2019), pour lesquelles par ailleurs aucune corrélation entre les paramètres hémodynamiques et les altérations de la fonction régionale myocardique n'a été constatée. L'ensemble de ces résultats interroge sérieusement l'hypothèse d'une implication de l'hémodynamique dans la cardioprotection induite par l'exercice chez le patient IRCT. Toutefois, le fait que sur la période d'effort l'hémodynamique cardiaque et systémique diffère entre les deux conditions ne permet pas totalement d'infirmer cette hypothèse. Il est donc essentiel de questionner par des approches méthodologiques autres le rôle précis des facteurs hémodynamiques dans la préservation de la fonction régionale myocardique induite par l'exercice.

### 3.2.2 Volémie plasmatique

Ookawara et coll., (2016) ont été les premiers à rapporter en comparaison à une dialyse standard une amélioration du remplissage vasculaire à la suite d'un exercice physique intradialytique, permettant une préservation du volume plasmatique. Ces résultats ont été récemment confirmés dans le cadre d'un essai croisé randomisé chez 20 patients (Yabe et coll., 2022) (figure 36). Les mécanismes sous-jacents sont complexes, multifactoriels et pas encore totalement élucidés. Banerjee et coll., (2004) ont observé une augmentation des protéines totales sériques, à la suite d'un exercice intradialytique. Ces résultats laissent supposer que l'augmentation du gradient oncotique grâce au relargage dans le plasma de protéines par les muscles actifs favorise un accroissement du remplissage vasculaire préservant ainsi le volume plasmatique. Néanmoins, les mécanismes précis de l'effet de l'exercice intradialytique sur

l'amélioration du remplissage vasculaire restent à être élucidés, et des recherches supplémentaires sont requises pour établir un lien avec la préservation de la fonction cardiaque.

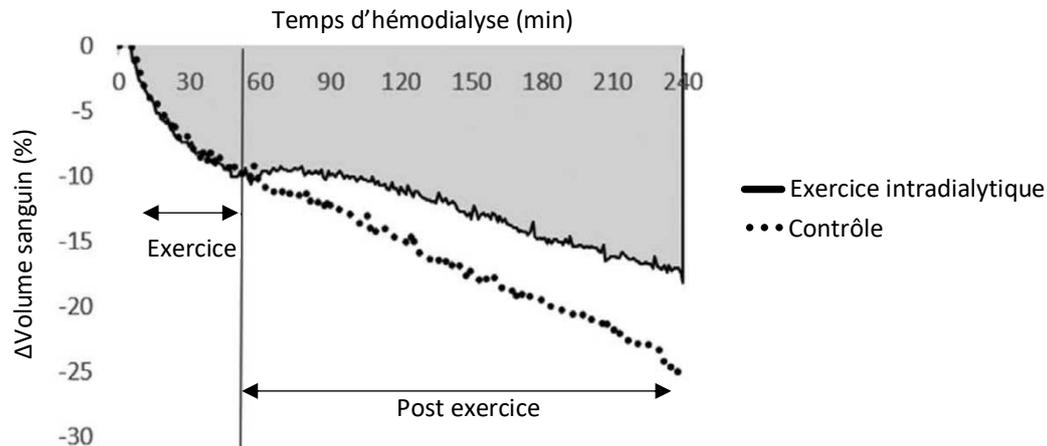


Figure 36 : Variation de volume sanguin au décours de l'hémodialyse en situation contrôlée et lors d'une session avec un exercice intradialytique. La zone grise (■) représente la variation de volume sanguin cours du temps pendant la séance d'hémodialyse ( $\Delta BV_{ASC}$ ) en situation d'exercice intradialytique.

Durant une session avec exercice intradialytique, le  $\Delta BV_{ASC}$  mesuré en post exercice était significativement plus bas que dans la situation contrôlée (exercice intradialytique :  $44,9 \pm 14,3\%$  vs contrôle :  $50,3 \pm 14,3\%$  ;  $p < 0,05$ ).

Adapté de Yabe et coll., (2022)

Cette préservation du volume plasmatique permettrait de limiter l'hémoconcentration (i.e. augmentation du taux d'éléments figurés dans le sang), facteur majeur influençant l'augmentation de la viscosité sanguine (Nader et coll., 2019). Pour rappel, la viscosité sanguine est un facteur important de la fonction endothéliale (partie 2 (3.1.4) Revue de littérature). En condition pathologique où cette fonction est altérée et que la densité capillaire fonctionnelle est réduite, comme cela peut être le cas chez les patients IRCT, l'augmentation de la viscosité sanguine peut limiter la perfusion tissulaire, notamment microcirculatoire. En effet, cette augmentation de viscosité sanguine favorise l'agrégation plaquettaire et perturbe le passage des globules rouges dans les vaisseaux sanguins de très petit calibre, ce qui peut conduire à hypoxémie tissulaire touchant de nombreux organes, dont les plus sensibles tel que le cœur (Pop et coll., 2002). Ce défaut de perfusion et d'oxygénation pourrait augmenter l'occurrence des anomalies de contraction segmentaires et aggraver les lésions ischémiques (Lenz et coll., 2007 ; Cecchi et coll., 2009). La baisse de perfusion myocardique est le facteur important dans l'apparition des anomalies de contraction segmentaires (Buchanan et coll., 2017), une mesure de viscosité sanguine pourrait permettre d'établir un lien avec la fonction régionale myocardique des patients IRCT en hémodialyse. L'exercice physique intradialytique, en augmentant le remplissage vasculaire, pourrait permettre de limiter l'augmentation de la viscosité sanguine pendant la séance d'hémodialyse. Cependant aucune étude, à notre connaissance, n'a évalué l'impact de l'exercice physique intradialytique sur la viscosité sanguine ni même fait de lien avec la fonction régionale myocardique.

### 3.2.3 Préconditionnement par l'exercice physique.

Il apparaît vraisemblable que les effets cardioprotecteurs de l'exercice physique intradialytique incluent des facteurs autres que hémodynamiques. L'exercice physique appliqué en aigu diminue la sensibilité des tissus aux dommages causés par une ischémie reperfusion, au même titre que le preconditionnement ischémique et à distance (partie 4 (2) Revue de littérature) (Thijssen et coll., 2018). Dans cette revue de la littérature, les effets du preconditionnement par l'exercice aigu sont établis *in vivo* sur des modèles expérimentaux animaux, *ex vivo* suite à une ischémie reperfusion sur cœur isolé perfusé ou encore *in vitro* sur cardiomyocytes isolés suite à un protocole d'anoxie réoxygénation. De telles approches ne sont évidemment pas envisageables chez l'homme ; cependant les résultats de diverses études cliniques plaident en faveur d'une cardioprotection liée au preconditionnement par l'exercice. Des niveaux d'activités physiques plus importants au cours de la semaine précédent un infarctus du myocarde étaient associés à une réduction des événements graves et à une mortalité réduite (Abete et coll., 2001 ; Rengo et coll., 2007). Chez les patients souffrant d'angine de poitrine, un exercice d'intensité modérée à élevée provoque une ischémie myocardique constatée à l'ECG (i.e. effet « angine d'échauffement »), cependant une atténuation des signes électrocardiographiques caractéristiques de l'ischémie est observée lors du deuxième effort (Williams et coll., 2014). De nombreux travaux expérimentaux et dans une moindre mesure, cliniques, ont démontré que le preconditionnement par l'exercice a un effet biphasique, consistant en une première fenêtre de protection précoce (quelques minutes à quelques heures) et une seconde fenêtre plus tardive (figure 37) (Thijssen et coll., 2022). Les mécanismes à l'origine de cette cardioprotection ne sont pas clairement élucidés. Certains candidats tels que les myokines, les métabolites musculaires, des facteurs humoraux (opioïdes, protéines de choc thermique) ou encore les cytokines inflammatoires, agissant au niveau local ou systémique, ont été avancés. Ils agissent par l'intermédiaire de l'activation de cascades de signalisation effectrices au niveau d'organes cibles, permettant de réduire l'inflammation, d'augmenter les défenses antioxydantes et offrant finalement une protection contre la mort cellulaire liée à une ischémie prolongée. Des approches translationnelles sont nécessaires afin de confirmer chez l'Homme ces résultats obtenus sur modèles expérimentaux (Powers et coll., 2014 ; Thijssen et coll., 2022) (approfondissement 4).

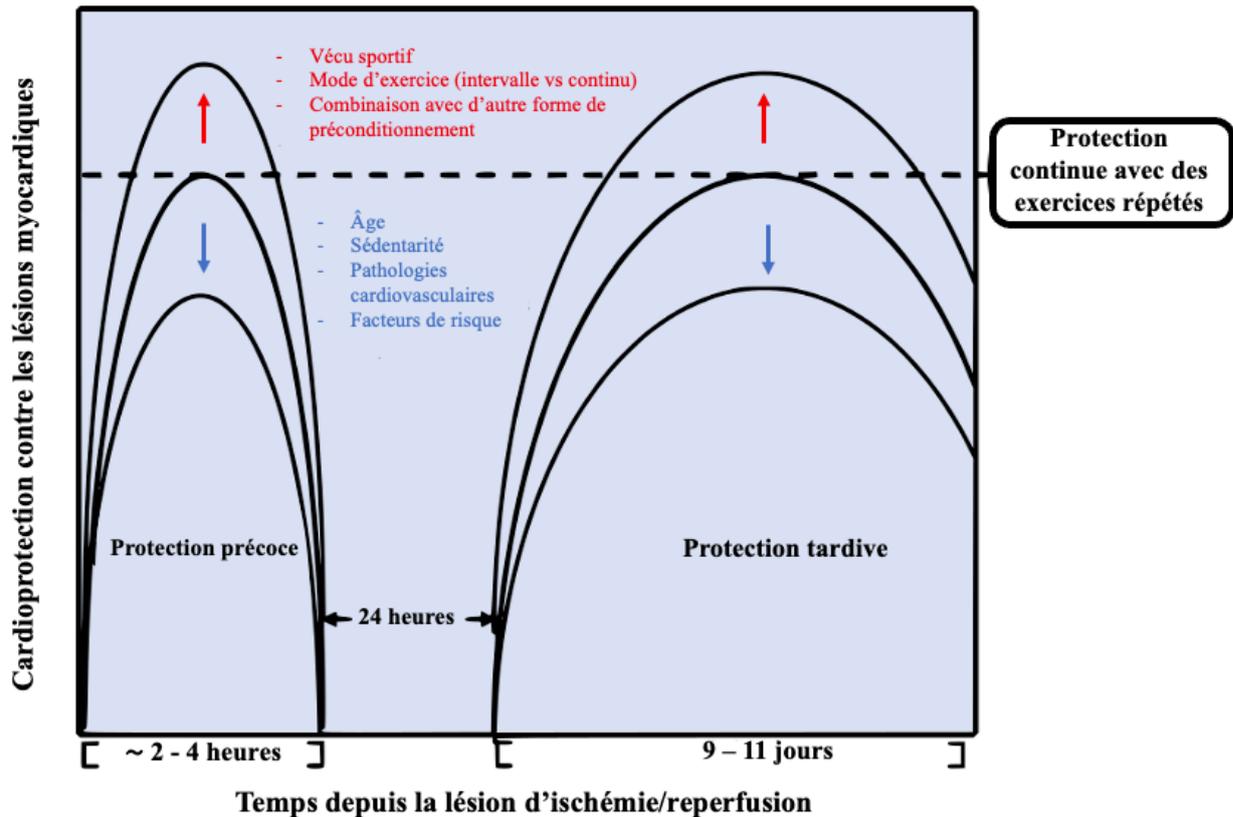


Figure 37 : Représentation de la modulation de la cardioprotection induite par le préconditionnement par l'exercice à court terme proposée par Thijssen et coll., (2022). Le stimulus de l'exercice (intensité, mode) et les facteurs liés au sujet (vieillesse, état d'entraînement antérieur, facteurs de risques) peuvent influencer l'ampleur de la cardioprotection induite par l'exercice contre les lésions myocardiques (adapté de Thijssen et coll., 2022).

En conclusion générale, les travaux actuels de la littérature ne permettent pas de déterminer les mécanismes précis impliqués dans la cardioprotection par l'exercice dans le cadre de l'hémodialyse. En considérant l'hémodialyse comme un modèle unique d'ischémie/reperfusion (Odudu et McIntyre, 2016), la réalisation d'un exercice en amont du traitement permettrait d'explorer les effets du préconditionnement cardiaque par l'exercice et de s'affranchir des effets hémodynamiques potentiels de l'exercice intradialytique. L'évaluation de la viscosité sanguine pourrait contribuer par ailleurs à affiner notre compréhension, en apportant des indications supplémentaires sur la perfusion myocardique. **Le but de cette troisième étude est d'évaluer le rôle joué par les facteurs hémodynamiques, la viscosité sanguine et le préconditionnement par l'exercice dans la cardioprotection induite par l'exercice physique aigu au décours de la dialyse.**

## Approfondissement 4

Au niveau cellulaire, la majorité des voies de signalisation impliquées dans le préconditionnement cardiaque semble converger vers la mitochondrie et aboutir à l'inhibition du pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP) reconnu comme un acteur clé de la mort cellulaire. Ainsi, l'inhibition de l'ouverture du mPTP est aujourd'hui considérée comme une cible majeure de la cardioprotection (Argaud et coll., 2006). Brièvement, parmi ces voies de signalisation on retrouve notamment deux voies de cardioprotection bien décrites dans la littérature, la voie SAFE (Survivor Activating Factor Enhancement) et la voie RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase). Il a été décrit qu'en réponse à l'exercice, plusieurs cytokines (dont IL-6 et  $TNF\alpha$ ) vont contribuer à l'activation de la voie SAFE tandis que des facteurs humoraux circulants, en agissant sur des récepteurs couplés à la protéine G, vont activer la voie RISK. L'activation de ces voies par l'exercice aboutie à l'inhibition de l'ouverture du mPTP (Heusch, 2015) (figure 38). Par ailleurs, l'activation des récepteurs couplés à la protéine G contribue également, par l'intermédiaire de la protéine kinase C, à l'ouverture des canaux potassiques sensibles à l'ATP ( $K_{ATP}$ ). L'ouverture de ces  $K_{ATP}$  prévient les lésions d'ischémies reperfusions par le biais de multiples altérations biochimiques mais les mécanismes restent à établir. De plus, il a été rapporté que l'exercice physique induit une augmentation de l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD), notamment l'isoforme SOD2 localisée au niveau mitochondrial. Cette dernière constitue la première ligne de défense antioxydante et permet, en limitant le stress oxydatif, de réduire l'ouverture du mPTP. Néanmoins, bien que l'activation de cette enzyme semble pouvoir être médiée par les cytokines IL-1 $\beta$  et  $TNF\alpha$ , les mécanismes impliqués restent à établir (Powers et coll., 2019 ; Thijssen et coll., 2022). Pour finir, le NO semble également être un élément clé de la cardioprotection par l'exercice. En effet, il a été rapporté chez l'Homme que l'exercice aigu augmente la production de NO, mise en évidence en clinique par une augmentation du taux plasmatique de ses métabolites : nitrite et nitrosothiol. Le NO, en agissant sur plusieurs cibles cellulaires, semble induire de nombreux effets cardioprotecteurs. Par exemple, lors d'une production accrue de NO, on observe une augmentation de la S-nitrosylation, une modification post-traductionnelle impactant l'activité de protéines et la signalisation cellulaire. Au niveau mitochondrial, l'exercice physique induit une S-nitrosylation de protéines impliquées dans l'homéostasie calcique et les fonctions mitochondriales, contribuant ainsi à la cardioprotection. Finalement, une autre voie bien décrite impliquée dans la cardioprotection est la voie GCs/GMPc/PKG, activée par le NO. Cette voie converge vers la mitochondrie et inhibe l'ouverture du mPTP. Néanmoins, cette voie a été récemment remise en question et son importance dans la cardioprotection médiée par le NO semble être moindre en comparaison

avec la S-nitrosylation. Pour finir, d'autres éléments ont été proposés comme contribuant aux effets cardioprotecteurs du preconditionnement par l'exercice, tels que l'augmentation des protéines de choc thermique (« Heat Shock Proteins » en anglais - HSP). Cependant, bien que leur niveau augmente avec l'exercice, leur influence directe sur la cardioprotection induite par l'exercice pourrait être limitée. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer de manière approfondie les effets cardioprotecteurs de l'exercice aigu et pour déterminer le rôle des différents facteurs, en particulier dans les phases distinctes du preconditionnement (aiguë et tardive) (Powers et coll., 2019 ; Thijssen et coll., 2022)

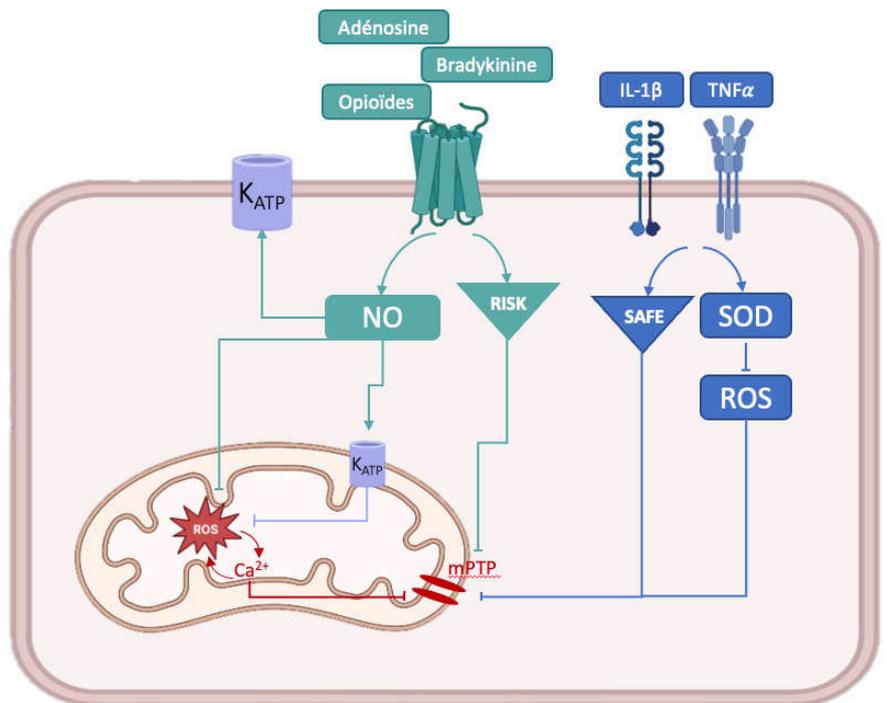


Figure 38 : Schéma récapitulatif et simplifié des voies de signalisation intracellulaires effectrices, proposées pour être impliquées dans le preconditionnement cardiaque par l'exercice (adapté de Thijssen et coll., 2022)

## **4 Le réentraînement par l'exercice physique intradialytique chez le patient IRCT**

L'application d'un exercice physique intradialytique dans le cadre de la prise en charge du patient IRCT est une stratégie prophylactique qui a été proposée depuis une trentaine d'années. Un nombre croissant de travaux scientifiques ont vu le jour ces dernières années, notamment en ce qui concerne son impact sur le système cardiovasculaire (Zhang et coll., 2022).

### **4.1 Recommandations sur le réentraînement par l'exercice physique intradialytique**

Plusieurs méta-analyses ont rapporté l'innocuité de l'exercice physique intradialytique chez les patients IRCT (Smart et coll., 2011 ; Sheng et coll., 2014 ; Chung et coll., 2017). Ces patients, souvent sédentaires et à risque élevé de mortalité cardiovasculaire, bénéficient désormais de recommandations émises par les sociétés savantes internationales, notamment au Royaume-Uni (Baker et coll., 2022). Celles-ci préconisent, avec un niveau de preuve élevé et une force de recommandation modérée (i.e. 1B), 150 minutes d'activité hebdomadaire à intensité modérée, pouvant être réalisées pendant la dialyse (intradialytique) ou en dehors de celle-ci (inter-dialytique). L'exercice pendant l'hémodialyse présente des avantages pratiques, comme une plus grande applicabilité du programme avec un taux d'abandon moindre par rapport à une prise en charge inter-dialytique, facilitant ainsi la formation rapide des patients et la supervision pluridisciplinaire sans nécessiter de temps supplémentaire en dehors du traitement (Konstantinidou et coll., 2002). Brièvement, les recommandations indiquent que l'exercice intradialytique doit être adapté, progressif et supervisé par un professionnel. Il doit être réalisé à partir d'un ergocycle adapté au lit du patient pour un effort de 30 minutes à intensité modérée prescrit à partir de l'échelle de perception d'effort de Borg (12-14) (voir partie Matériels et Méthodes). Une séance de renforcement musculaire de 30 minutes à intensité modérée, utilisant des exercices isométriques ou anisométriques avec charges légères, peut être incluse. De nombreuses méta-analyses ont clairement établi qu'un tel programme conduit à une augmentation de l'activité physique globale ainsi qu'à une amélioration de la qualité de vie (Sheng et coll., 2014 ; Pu et coll., 2019).

### **4.2 Impact sur le remodelage morpho-fonctionnel cardiaque.**

Excessivement peu de données sont disponibles dans la littérature scientifique. Récemment, Graham-Brown et coll. (2020) ont utilisé l'IRM cardiaque et ont montré chez 65 patients IRCT une réduction significative de la MVG après 6 mois d'exercice intradialytique par rapport à un groupe contrôle ayant poursuivi le traitement par hémodialyse sans exercice. A l'inverse, aucune évolution de MVG évaluée par échocardiographie n'a été observée après un réentraînement par l'exercice intradialytique de 3, 6 et 10 mois réalisé sur ergocycle (Momeni et coll., 2014 ; Deligiannis et coll., 1999 ; Kouidi et coll., 2009). Il est toutefois important de signaler que ces évaluations ont été réalisées en

dehors des séances de dialyse, période interdialytique marquée par un accroissement de la charge volumique dont les variables prédictives de MVG par échocardiographie (DTD notamment) sont dépendantes (Foley et coll., 2000). Considérant cette limite importante, il est raisonnable de supposer que le réentraînement intradialytique puisse avoir un effet bénéfique sur le remodelage cardiaque, tel qu'observé par IRM, méthode de référence pour mesurer l'HVG (Lang et coll., 2015). Graham-Brown et coll. (2020) ont également mis en évidence que cette régression de l'HVG était accompagnée d'une diminution de la fibrose myocardique interstitielle évaluée par cartographie T1 myocardique sans contraste (approfondissement 2).

Plusieurs mécanismes peuvent conduire à la réduction de MVG post-réhabilitation chez les patients IRCT. Comme discuté précédemment (partie 2 (3.1) Revue de littérature), les facteurs hémodynamiques impactent le remodelage cardiaque. Ors, plusieurs études ont montré les bénéfices d'un programme de réentraînement par l'exercice intradialytique sur la sensibilité du baroréflexe, qui a un rôle crucial dans le contrôle de la pression artérielle systémique (Deligiannis et coll., 1999 ; Petraki et coll., 2008). Rhee et coll., (2019) ont montré qu'un programme de 6 mois d'exercice intradialytique permettait de diminuer le nombre d'HID. Cependant, Graham-Brown et coll., (2020) n'ont pas retrouvé de différence d'évolution des pressions artérielles systémiques durant la dialyse entre avant et après 6 mois de réentraînement. L'impact du réentraînement par l'exercice sur les paramètres hémodynamiques globaux en cours de dialyse est donc controversé et le lien avec la fonction cardiaque reste à établir (Kanbay et coll., 2020 ; Graham-Brown et coll., 2021). D'autres mécanismes doivent être recherchés. Graham-Brown et coll., (2020) ont également retrouvé après 6 mois de réentraînement une diminution de la vitesse de l'onde de pouls. Une corrélation a été par ailleurs établie entre l'évolution de cette vitesse d'onde de pouls et celle de la MVG entre avant et après les 6 mois d'intervention. Ces résultats suggèrent une potentielle diminution de la post-charge, en partie expliquée par une diminution de la rigidité artérielle, qui pourrait impacter favorablement l'HVG, mais ces résultats restent à démontrer. Un programme de réentraînement intradialytique peut potentiellement améliorer l'efficacité de la dialyse. L'augmentation des débits sanguins et de la densité capillaire au niveau des muscles actifs favoriserait le transfert accru d'urée et de toxines des tissus vers le compartiment vasculaire, favorisant ainsi leur élimination ultérieure par le dialyseur (Parsons et coll., 2006). Plusieurs méta-analyses ont montré une amélioration de l'efficacité de la dialyse à partir du Kt/V (urée) après un programme de réentraînement par l'exercice intradialytique, même si ce résultat ne fait pas l'objet d'un consensus (Ferrari et coll., 2019 ; Scapini et coll., 2019 ; Brown et coll., 2021). Pour rappel, l'urée est une molécule de petit poids moléculaire et ne reflète pas la clairance des autres molécules de poids moléculaire plus important pouvant avoir un impact délétère sur le cœur (Partie 1 (5) Revue de littérature). Deux études monocentriques rapportent une réduction de l'hyperphosphatémie après un réentraînement intradialytique (Makhlough et coll., 2012 ; Salhab et coll., 2019). L'hyperphosphatémie est l'un des plus importants facteurs de risque nontraditionnels liés à l'urémie, qui est considéré comme facteur prédictif

de la morbidité cardiovasculaire. Elle est clairement associée à l'hypertension et à l'augmentation de la MVG (Christopoulou et coll., 2017), sa diminution après réhabilitation serait liée à une augmentation de l'élimination de la molécule de phosphate hautement dialysable (Orcy et coll., 2014). Améliorer l'efficacité de la dialyse pourrait ainsi atténuer les conséquences néfastes des toxines urémiques, en limitant l'exacerbation de leurs effets indésirables sur le système cardiovasculaire, notamment par une augmentation de l'inflammation et du stress oxydatif (Dungey et coll., 2017 ; Bishop et coll., 2023). En outre, l'exercice physique chronique semble prévenir l'accumulation excessive d'angiotensine II dans le cœur, freinant ainsi l'hypertrophie des cellules musculaires et la fibrose mis en avant sur modèles animaux d'insuffisance rénale (Ito et coll., 2018). De plus, l'exercice modifie l'expression de certains microARN (jouant un rôle important dans la régulation de l'expression génique au niveau post-transcriptionnel) circulants, offrant une possible protection contre l'HVG. Une étude menée chez les patients hémodialysés rapporte sur plasma une augmentation des taux de miR-150, connu pour ses effets cardioprotecteurs, et une réduction des taux de miR-210 et miR-146a, associées à l'insuffisance cardiaque, à la suite d'un exercice intradialytique. Cependant, les mécanismes précis impliqués dans la régression de l'HVG par l'exercice physique chronique restent encore à élucider (Bishop et coll., 2023).

Aucune étude à notre connaissance ne s'est intéressée à l'impact de l'exercice intradialytique chronique sur la fonction régionale myocardique. Pour rappel, la répétition des anomalies de contraction est impliquée dans le développement de l'HVG et augmente le risque de mortalité. Si les résultats des études préliminaires liées à l'exercice aigu (i.e. Penny et coll., 2018, McGuire et coll., 2019) se confirment, la préservation du nombre d'anomalies de contraction segmentaires à chaque dialyse sur plusieurs semaines de réentraînement pourrait induire des effets bénéfiques sur le remodelage cardiaque, en diminuant l'HVG et la fibrose (comme retrouvé sur les travaux de Graham-Brown et coll., 2020) et réduire le risque de mortalité. **L'objectif final de cette thèse est d'étudier les effets d'un programme d'exercices intradialytiques combinant aérobie et résistance, en conformité avec les recommandations en vigueur, sur les anomalies de contraction segmentaires et la biomécanique pariétale VG lors d'une séance d'hémodialyse conventionnelle chez des patients IRCT.**

# Matériels et méthodes

## Préambule

Les travaux issus de cette thèse reposent sur 2 essais cliniques :

- L'EXercice physique CHRONique perDIALytique : un rôle cardioprotecteur ? : « **EX-CHRODIAL** »
- L'EXercice physique Pré ou Per-DIALytique : un rôle cardioprotecteur ? : « **EXp-DIAL** »

EX-CHRODIAL est un essai prospectif, ouvert et bicentrique composé d'une phase aigüe en prélude à une phase chronique. EXp-DIAL est un essai prospectif, ouvert, croisé, randomisé et monocentrique. Ces 2 essais cliniques comprenaient un type de Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH) de Catégorie 2. Ils ont été soumis au comité de protection des personnes se livrant à des Recherches Médicales de Besançon et enregistrés sur la base de données ClinicalTrials.gov (N° NCT04697459 et NCT04831021). EX-CHRODIAL a été soutenue par la Société Française de Cardiologie (numéro de subvention SFC21EXCRO) et le Fonds de dotation Villa M (VILLAM2022EXCRO) et mené en collaboration avec les unités de dialyse de l'AIDER Santé de Nîmes et de Montpellier ainsi que de l'ATIR (Association Traitement Insuffisance Rénale) d'Avignon et l'UPR<sub>20217</sub> Handicap, Activité, Vieillesse, Autonomie et Environnement (HAVAÉ) de Limoges.

EXp-DIAL a été soutenu par la Fondation Charles Mion de Montpellier et conduit en collaboration avec le centre de l'AIDER Santé de Montpellier, le Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier (Service de cardiologie), l'Unité INSERM U<sub>1046</sub> PhyMedEx de Montpellier, l'UPR<sub>20217</sub> HAVAÉ de Limoges ainsi que le Laboratoire Inter-Universitaire de la Motricité (LIBM) de Lyon.

La méthodologie inhérente à ces deux essais cliniques nous a permis de mettre en place 3 études :

- Une première étude portant sur la cardioprotection induite par l'exercice physique intradialytique appliqué de manière aigüe.
  - o Étude 1A, centrée sur l'étude de la biomécanique VG (reposant exclusivement sur la cohorte EX-CHRODIAL).
  - o Étude 1B, axée sur les anomalies de contraction segmentaires et la sidération myocardique (reposant sur l'agrégation des patients issus de EX-CHRODIAL et EXp-DIAL).
- Une seconde étude visant à étudier l'impact de l'exercice physique per et pré-dialytique sur les anomalies de contraction segmentaires et la sidération myocardique (reposant exclusivement sur la cohorte EXp-DIAL).
- Une troisième et dernière étude portant sur la cardioprotection par l'exercice physique intradialytique appliqué de manière chronique, visant à étudier son impact sur les anomalies de contraction segmentaires et la sidération myocardique (reposant exclusivement sur la cohorte EX-CHRODIAL) au décours d'une dialyse standard.

Ce chapitre « Matériels et Méthodes » de thèse comprend une première partie commune aux 4 études cliniques : **méthodologie transversale** et une deuxième partie spécifique à chacune d'elles : **méthodologie spécifique**

# **Partie 1**

## **Méthodologie transversale**

## **Partie 1 : Méthodologie transversale**

### **1 Population et méthodologie de recrutement**

Les 2 études cliniques ont été conduites chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique en phase terminale traités par hémodialyse. Les patients ont été recrutés pour EX-CHRODIAL au sein de la Fondation Charles Mion, AIDER Santé sur les sites de Nîmes et de Montpellier ainsi qu'à l'ATIR (Association Traitement Insuffisance Rénale) à Avignon. Pour EXP-DIAL, ils ont été recrutés exclusivement sur le site de l'AIDER Santé de Montpellier. Pour chaque établissement de soin, les patients sont issus des services d'orientation, d'unité de dialyse médicalisée et d'unité d'auto-dialyse.

#### **1.1 Critères d'éligibilité et d'exclusion.**

##### **1.1.1 Éligibilité.**

Les patients devaient être âgés de 20 ans à 79 ans, sous hémodialyse depuis plus de 3 mois et stables dans leur traitement. Les participants ne devaient pas avoir pratiqué d'exercice physique intradialytique dans les 6 derniers mois avant l'inclusion, ni réaliser au moment de l'étude une activité physique régulière en dehors de la dialyse. Chaque patient a, au préalable à son engagement, reçu les informations détaillées sur les procédures de l'étude et a signé un consentement libre et éclairé spécifique avant toute inclusion au protocole.

##### **1.1.2 Exclusion.**

Les critères étaient les suivants :

- Le (la) patient(e) ne bénéficiait pas d'un régime d'assurance maladie.
- Le (la) patient(e) avait une espérance de vie inférieure à 6 mois.
- Le (la) patient(e) ne présentait pas une relative bonne échogénicité.
- Le (la) patient(e) participait à une autre étude interventionnelle de catégorie 1 ou avait participé à une autre étude interventionnelle dans les 3 derniers mois.
- Le (la) patient(e) était sous sauvegarde de justice ou sous tutelle ou sous curatelle.
- Il s'avérait impossible de donner au (à la) patient(e) des informations éclairées, ou le(la) patient(e) refusait de signer le consentement.
- La patiente était enceinte, parturiente ou allaitante.
- Le (la) patient(e) présentait une contre-indication à l'activité physique et/ou au réentraînement.

- Le (la) patient(e) présentait :
  - o une cardiopathie non stabilisée,
  - o une artériopathie oblitérante des membres inférieurs de stade 3 et 4,
  - o des troubles musculo-squelettiques,
  - o une insuffisance respiratoire sévère,
  - o un IMC  $> 35 \text{ kg/m}^2$ ,
  - o un pacemaker, stimulateur cardiaque et défibrillateur automatique implantable,
  - o une fraction d'éjection (FE)  $< 45\%$ ,
  - o une hypertension artérielle non contrôlée
  
- Le (la) patient(e) avait eu une transplantation cardiaque.

## 1.2 Visites de pré-inclusion et d'inclusion

La visite de pré inclusion a été réalisée par le néphrologue assurant le suivi habituel du patient au sein de l'unité de dialyse. Cette visite visait à présélectionner les patients potentiellement éligibles selon les critères d'inclusion et d'exclusion. Les informations orales et écrites (note d'information : Annexe 2 et 3) sur la mise en place de l'essai clinique, ses objectifs et contraintes ainsi que les droits et devoirs ont été délivrés. Dans le cadre de ces travaux de thèse, au total 300 patients ont été ciblés : 200 pour EX-CHRODIAL et 100 pour EXp-DIAL. La visite d'inclusion a permis de valider les critères d'inclusion et d'exclusion et de recueillir le consentement éclairé du patient. Dans le cadre de EX-CHRODIAL, cette visite a été réalisée au sein même des services de dialyse. Pour EXp-DIAL, elle a été réalisée dans le service de cardiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, au sein duquel une épreuve d'effort a été réalisée, permettant de valider l'inclusion des patients. L'anonymat des patients a été préservé par l'attribution d'un numéro d'identification unique, intégré au cahier d'observation.

## 2 Examen clinique et bilan biologique préalable.

Les paramètres cliniques ont été récupérés pour les besoins de chaque essai clinique dans les dossiers médicaux informatisés des patients et comprenaient :

- l'âge,
- le sexe,
- les paramètres anthropométriques
  - o le poids sec
  - o la taille
  - o l'IMC ( $\text{kg/m}^2$ )

- l'historique médical (transplantation(s) ; comorbidités ; antécédent cardiovasculaire)
- les traitements médicamenteux,
- l'historique de la néphropathie (nature ; début de mise en dialyse ; type d'abord vasculaire).

Des bilans biologiques ont été prescrits pour les besoins des 2 essais cliniques. Ils ont été réalisés à partir de prélèvements sanguins réalisés par le personnel infirmier directement sur la ligne artérielle du patient en condition de dialyse standard uniquement, et ce dans le but de caractériser la population d'étude. Les prélèvements suivants ont été réalisés au tout début de la dialyse:

- Sur tube acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA – tube violet ; 3,5 mL) pour la numération de la formule sanguine,
- Sur tube enduit d'héparine de lithium (tube vert ; 3,5 mL) pour l'évaluation du ionogramme, des concentrations sériques en urée, créatinine, NTproBNP, troponine, et CRP,
- Sur tube fluore de sodium (tube gris, 3,5 mL) pour le dosage du glucose,
- Sur tubes secs (2 tubes rouges, 3,5 mL) pour le dosage de l'albumine, du cholestérol (lipoprotéines de haute et basse densités : LDL et HDL), des triglycérides, de la Parathormone (PTH) et de la vitamine D.

### **3 Paramètres de dialyse**

Les paramètres du traitement de dialyse ont été recueillis et comprenaient le type et la localisation de l'abord vasculaire, le générateur utilisé, la technique de dialyse (hémodialyse, hémodiafiltration pré, post dilution ou mixte). Nous avons également recueilli la température du dialysat et sa composition avec la concentration des électrolytes (calcium, magnésium, potassium, glucose, bicarbonate et sodium), du système tampon (bicarbonate) et de l'acide utilisés. Après chaque session d'examen, les paramètres de séance de dialyse ont été notés sur la fiche de traitement du patient. Ces paramètres comprenaient :

- Durée
- Rapport Kt/V
- Volume et débit d'ultrafiltration
- Taux de recirculation

Les problèmes de coagulation en séance (perte de circuit, arrêt de dialyse pour risque de coagulation ou restitution liée à la coagulation du circuit) ont été relevés par l'équipe soignante et l'information récupérée pour les besoins des différentes études.

## 4 Bilan échocardiographique

Pour chacun des 2 essais cliniques, les bilans ont été réalisés lors de la première séance de dialyse de la semaine, après le long intervalle interdialytique où le patient a tendance à présenter la surcharge volumique et les événements cardiovasculaires les plus importants (Bleyer et coll., 2006). Pour chaque session de dialyse, les acquisitions échocardiographiques ont été réalisées juste avant le début de la dialyse ( $HD^{T0}$ ), 90 minutes après le début de celle-ci ( $HD^{T1}$ ) et 30 minutes avant la fin du traitement, correspondant au pic de stress de dialyse ( $HD^{TPic}$ ) (figure 39).

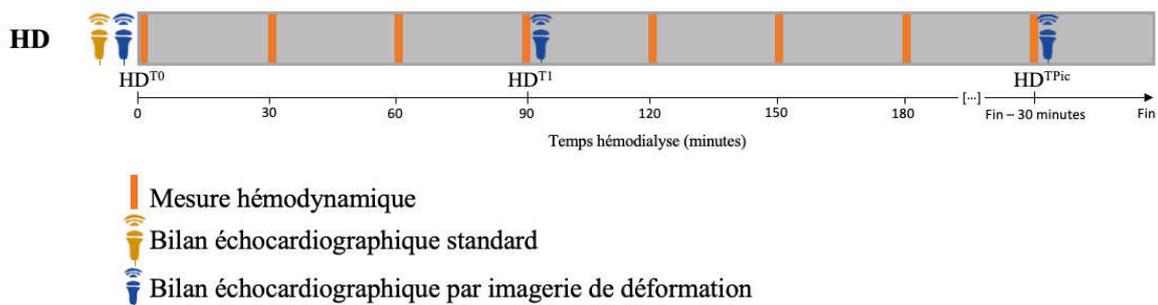


Figure 39 : Schéma expérimental de la session d'évaluation standard

Une échocardiographie conventionnelle a été réalisée à  $HD^{T0}$  et a permis de caractériser le remodelage cardiaque et les fonctions systolique et diastolique globales. Une évaluation de la fonction régionale myocardique par imagerie de déformation a été réalisée à  $HD^{T0}$ ,  $HD^{T1}$  et  $HD^{TPic}$ . La pression artérielle et le  $\dot{Q}c$  ont été relevés à  $HD^{T0}$ , puis toutes les 30 minutes au décours de la dialyse.

### 4.1 Acquisitions échocardiographiques

L'ensemble des acquisitions a été réalisé au lit du patient positionné en décubitus latéral gauche à l'aide d'un échographe Vivid Q (GE Healthcare, Horten, Norway) équipé d'une sonde ultrasonographique de 3,5 MHz (M4S, G.E Healthcare, Horten, Norvège) et couplé à un enregistrement ECG 3 pistes. La sonde a été positionnée sur la cage thoracique de façon à investiguer différentes fenêtres ultrasonores, qui correspondent aux sites privilégiés où la paroi thoracique est à proximité des structures cardiovasculaires, et qui permettent l'obtention des différentes incidences afin d'appréhender les cavités cardiaques sous différents angles. Dans le cadre de cette thèse, les bilans sont exclusivement centrés sur le VG.

Les différentes incidences utilisées étaient les suivantes (Figure 40) :

- parasternale grand axe (figure 40a)
- parasternale petit axe à la base (figure 40b)
- parasternale petit axe médian (figure 40c)
- parasternale petit axe à l'apex (figure 40d)
- apicale 4 cavités (figure 40e)
- apicale 2 cavités (figure 40f)
- apicale 3 cavités (figure 40g)
- apicale 5 cavités (figure 40h)

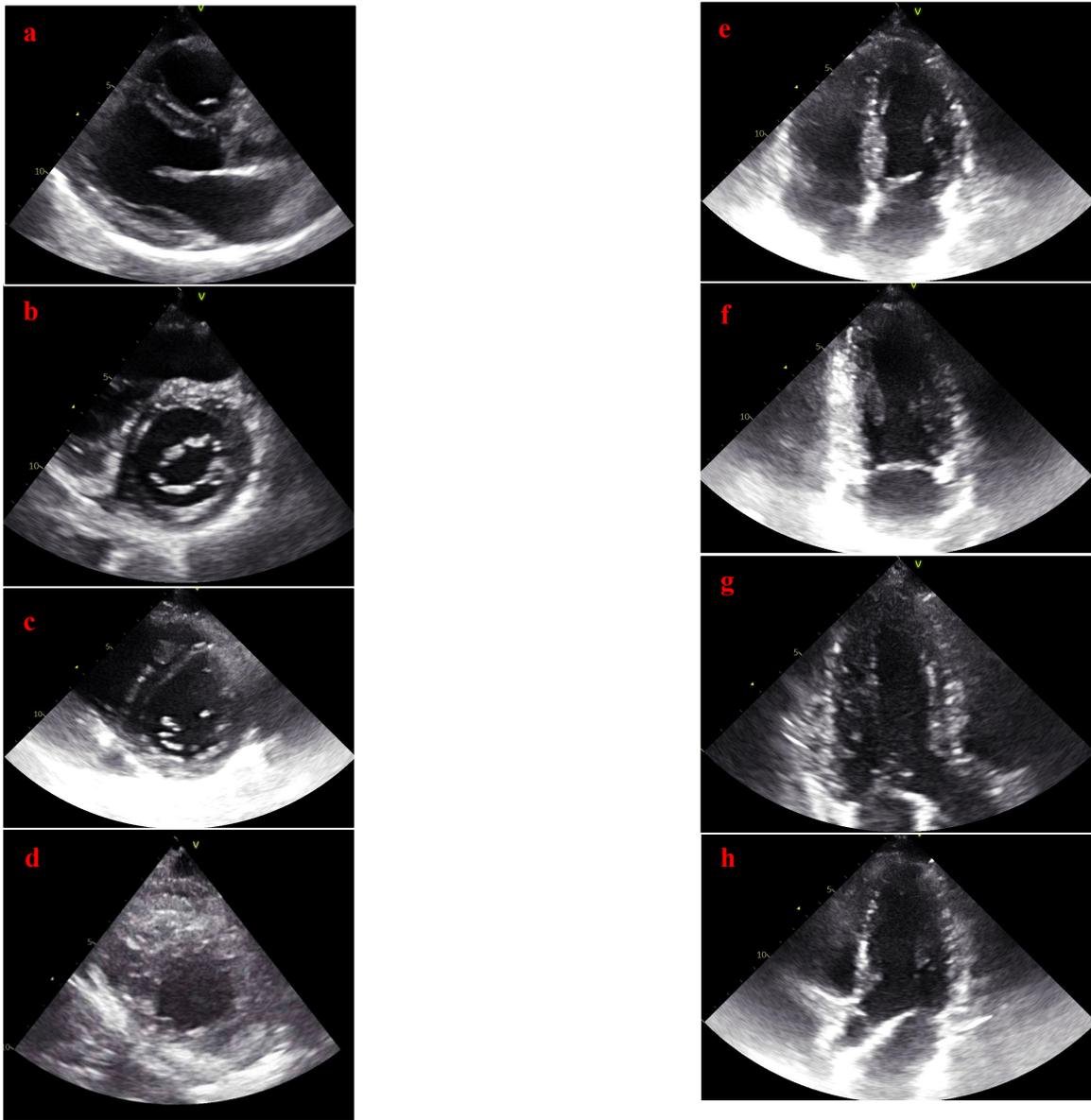


Figure 40 : Incidences parasternale petit axe à la base (A) et apicale 4 cavités (B).

Une boucle de 9 cycles cardiaques sur les incidences d'intérêts a été enregistrée, permettant l'analyse à posteriori de la morphologie et de la fonction du VG à partir des modes :

- Bidimensionnel (2D) noir et blanc,
- Temps-mouvement (TM),
- Doppler
- Doppler tissulaire (DTI).

#### 4.1.1 Acquisition 2D.

La profondeur et le secteur sur chaque incidence ont été ajustés afin d'optimiser la fréquence d'acquisition, qui a été dans tous les cas, supérieure à  $60 \text{ images.s}^{-1}$ . Une attention particulière a été apportée afin de discerner l'endocarde et l'épicarde durant tout le cycle cardiaque. Les incidences parasternales petit axe devaient permettre de visualiser un myocarde ayant une forme circulaire sur la totalité du cycle cardiaque. La coupe parasternale petit axe au niveau de l'apex a été acquise par le déplacement de la sonde d'un espace intercostal ou deux espaces intercostaux, avec un transducteur bien en position caudale, conformément aux recommandations de Van Dalen et coll. (2007), ceci afin d'améliorer la précision de la mesure de la rotation apicale du VG.

Les acquisitions bidimensionnelles ont permis d'évaluer les volumes ventriculaires ainsi que les déformations myocardiques linéaires (longitudinales et circonférentielles) et la mécanique de rotation/torsion du VG à partir de l'imagerie de déformation.

#### 4.1.2 Acquisition TM

Le mode TM a été utilisé sur une coupe parasternale grand axe. L'acquisition a été soigneusement obtenue sur l'axe perpendiculaire du VG avec la cavité la plus large possible. La ligne TM a été placée après l'extrémité maximale des deux feuillets mitraux, l'image TM ne devant pas laisser apparaître ces feuillets (figure 41). Un enregistrement a été réalisé avec une vitesse de balayage élevée, afin de distinguer aussi clairement que possible tout au long du cycle cardiaque les parois septales et postérieures

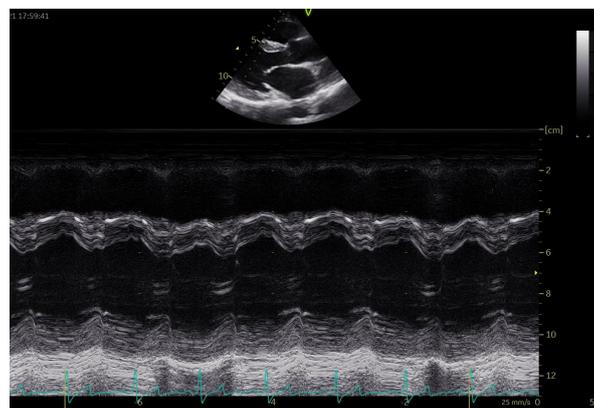


Figure 41 : Acquisition en mode temps-mouvement à partir d'une incidence parasternale grand axe.

#### 4.1.3 Acquisition Doppler

Les acquisitions en mode Doppler ont été réalisées à partir de l'incidence apicale 4 cavités pour la mesure du flux transmitral, avec un échantillon de mesure placé à l'extrémité diastolique des feuillets valvulaires mitraux (figure 42). Le flux d'éjection aortique a été obtenu à partir d'une incidence apicale 5 cavités avec un échantillon de mesure placé sous les sigmoïdes aortiques dans la chambre de chasse du VG. Pour ces deux acquisitions, une zone moins dense (« noire ») devait être retrouvée au centre de la courbe, justifiant l'obtention d'un flux laminaire.

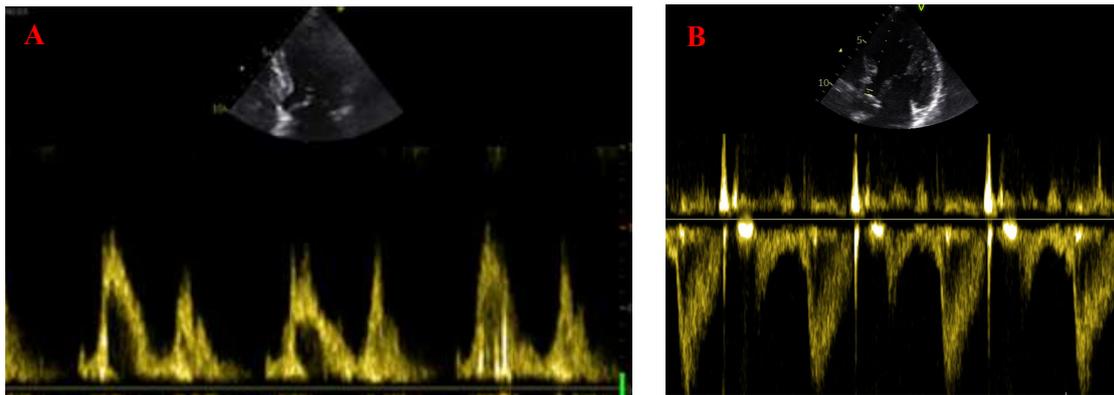


Figure 42 : A : Acquisition en mode Doppler pulsé transmitral à partir d'une incidence apicale 4 cavités. B : Acquisition en mode Doppler pulsé du flux d'éjection à partir d'une incidence apicale 5 cavités.

#### 4.1.4 Acquisition DTI.

Les acquisitions en mode DTI ont été réalisées sur l'incidence apicale 4 cavités avec une haute fréquence d'acquisition ( $120-160 \text{ images.s}^{-1}$ ) afin d'évaluer l'amplitude et la vitesse de déplacement de l'anneau mitral (figure 43). L'échantillon de mesure a été placé dans le plan de l'anneau mitral sur les parois septale et latérale.

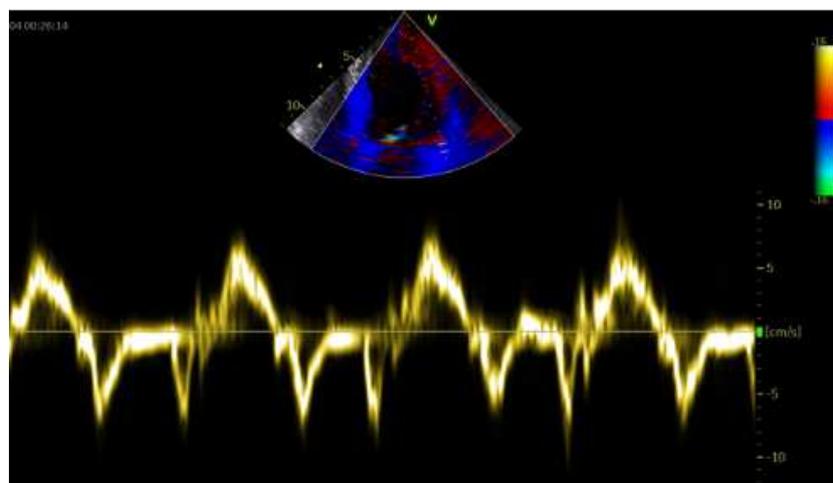


Figure 43 : Acquisition en mode Doppler tissulaire sur la paroi latérale à partir d'une incidence apicale 4 cavités.

## 4.2 Traitement des données échocardiographiques

L'ensemble des acquisitions a été traité à posteriori, à l'aide d'un logiciel dédié (EchoPAC, version 204, G.E. Healthcare) en suivant les recommandations actuelles des sociétés savantes de cardiologie (Lang et coll., 2015 ; Nagueh et coll., 2016).

### 4.2.1 Bilan morphologique ventriculaire gauche.

Les diamètres télédiastoliques et télésystoliques (DTD et DTS, respectivement) ainsi que les épaisseurs de la paroi postérieure (PP) et du septum interventriculaire (SIV) ont été obtenus à partir de l'acquisition en mode TM. Les télédiastole et télésystole ont été considérées respectivement au point maximal et minimal de séparation entre la PP et le SIV.

La MVG a été calculée à partir de la formule corrigée de Devereux et coll., (1977) :

$$MVG = 0,8 \times \{1,04 [(SIV+DTD+PP)^3 - (DTD^3)]\} + 0,6$$

La MVG a été indexée à la surface corporelle (SC) (Dubois et Dubois, 1916) afin de s'affranchir des différences morphologiques, grâce à la formule suivante :

$$SC = 0,007184 \times \text{Taille (cm)}^{0,725} \times \text{Masse corporelle (kg)}^{0,425}$$

Les volumes télésystoliques (VTS) et télédiastoliques (VTD) ont été mesurés en mode Bi-plan à partir des incidences apicales 4 et 2 cavités. Ils ont été obtenus à l'aide de la fonction « AutoEF » du logiciel EchoPAC (figure 44). Dans ce cadre, une détection automatique du sous-endocarde est réalisée et une proposition de délimitation sur l'ensemble de la cavité est faite par le logiciel ; si nécessaire l'observateur peut modifier manuellement le tracé initial. Un suivi semi-automatique du sous-endocarde est réalisé pendant le cycle cardiaque et VTD et VTS sont alors mesurés à partir de la méthode biplan de Simpson, moyennés à partir des coupes apicales 2C et 4C, qui consiste à reconstruire le ventricule à l'aide de cylindres empilés (figure 44).

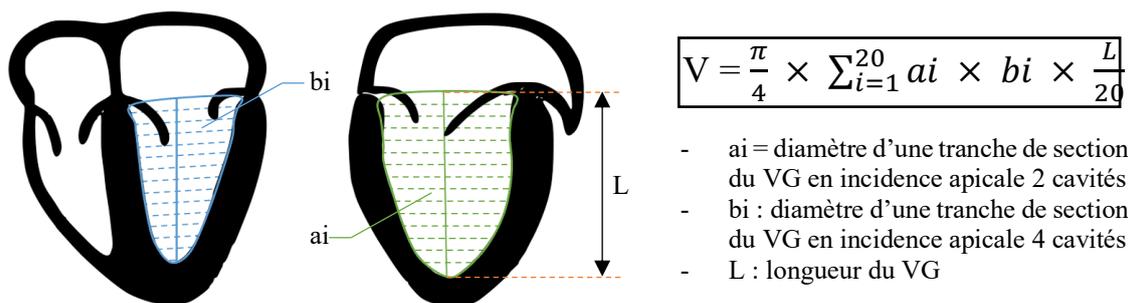


Figure 44 : Analyse du volume ventriculaire gauche en incidence apicale 4 et 2 cavités avec le module AutoEF du logiciel EchoPAC

#### 4.2.2 Fonction systolique.

La fonction systolique du VG a été appréciée à partir :

- de la FE, calculée à partir de la formule suivante :

$$FE (\%) = \frac{VTD - VTS}{VTD} \times 100$$

- de la vitesse de déplacement longitudinal de l'anneau mitral en systole (onde s'), mesurée sur l'incidence 4 cavités en mode DTI (figure 45) et calculée à partir de la moyenne des pics de vitesse de déplacement de l'anneau sur les parois septale et latérale.

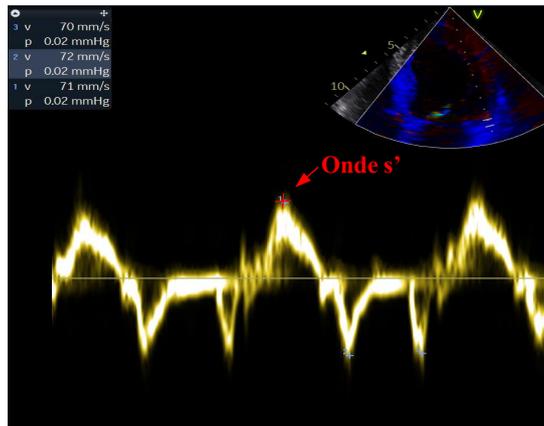


Figure 45 : Représentation de la mesure de l'onde s' à partir du Doppler tissulaire sur la paroi latérale

#### 4.2.3 Fonction diastolique

La fonction diastolique du VG a été appréciée à partir :

- du flux de remplissage estimé grâce au Doppler transmitral obtenu sur une incidence 4 cavités. L'enregistrement Doppler permet de visualiser deux ondes : l'onde E (« early filling » en anglais), dite de remplissage passif, dépendant du gradient de pression atrioventriculaire) et l'onde A (« atrial filling » en anglais), pour le remplissage actif lié à la contraction de l'atrium. Les pics de vitesse de l'onde E et A ont été mesurés et le rapport E/A calculé (figure 46).

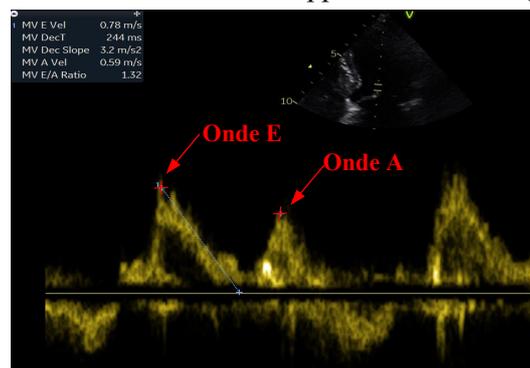


Figure 46 : Représentation de la mesure des ondes E (remplissage passif) et A (remplissage actif) à partir d'un Doppler pulsé transmitral.

- de la vitesse de déplacement longitudinal de l’anneau mitral au décours de la diastole sur l’incidence 4 cavités en mode DTI (figure 47). La moyenne des pics de vitesse de déplacement de l’anneau sur les parois septale et latérale pendant le remplissage passif (onde e’) et le remplissage actif (onde a’) a été calculée.

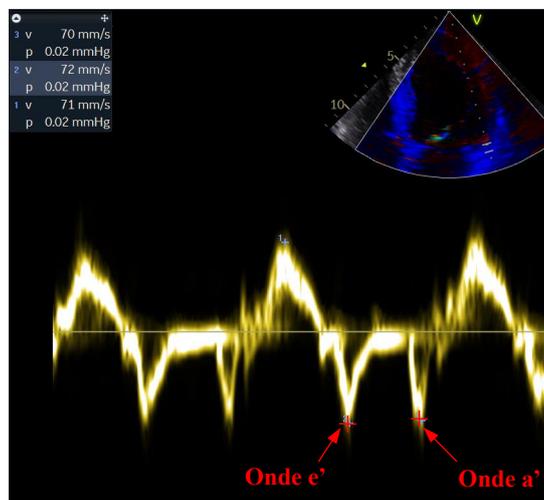


Figure 47 : Représentation de la mesure des ondes e', a' à partir du doppler tissulaire sur la paroi latérale.

Le rapport E/e' a été calculé car considéré comme étant un bon indicateur des pressions de remplissage du VG (Nagueh et al., 2016). Le volume de l’oreillette gauche (OG) en télésystole et en télédiastole a été mesuré à partir d’une coupe Apicale 4 cavité à l’aide également de la méthode Simpson Biplan. Son expression a été indexée à la surface corporelle (« left atrial volume index » en anglais – LAVI). Le pic de vitesse du flux de régurgitation tricuspide a également été enregistré en mode Doppler continu selon une incidence apicale 4 cavités. La mesure a été réalisée sur plusieurs incidences pour un bon alignement ultrasonore optimale, du fait de la trajectoire variable des fuites tricuspides. Une évaluation de la dysfonction diastolique (DD) et de sa gradation a été réalisée dans le respect des recommandations récentes (Nagueh et coll., 2016), à partir du volume de l’OG indexé à la surface corporelle, des ratio E/A et E/e' ainsi que de la vitesse maximale du flux de régurgitation tricuspide (tableau 7).

Fonction diastolique	Normale	DD Grade 1	DD Grade 2	DD Grade 3
Ratio E/A	≥ 0,8	≤ 0,8	> 0,8 to < 2	> 2
Ratio E/e'	< 10	< 10	10 - 14	> 14
Pic régurgitation tricuspide	< 2.8	< 2,8	> 2,8	> 2,8
LAVI	Normal	Normal ou augmenté	Augmenté	Augmenté

Tableau 7 : Gradation de la dysfonction diastolique (adapté de Nagueh et coll., 2016). E/A : ratio entre le pic protodiastolique mitral E et le pic diastolique tardif mitral A ; E/e' : ratio entre les pics protodiastoliques E mitral et e' pariétal ; VG : ventricule gauche.

#### 4.2.4 Conditions de charges

Le VTD a été utilisé comme indice de précharge cardiaque. La post charge cardiaque a été appréciée par la contrainte pariétale méridionale ( $\sigma_{es}$ ) (Jamal et coll., 2001), calculée à partir de la formule suivante :

$$\sigma_{es} = PAS \times \left\{ \frac{DTS}{PP \times (1 + PP/DTS)} \right\} \times 0,34$$

Où PAS est la pression artérielle systolique.

#### 4.2.5 Déformations myocardiques en mode imagerie de déformation.

L'imagerie de déformation (« 2D strain » en anglais) autorise l'estimation des déformations myocardiques à partir du suivi des tavelures (« speckles » en anglais). Ces dernières sont des marqueurs acoustiques naturels présents au sein de l'image ultrasonique bidimensionnelle. Le suivi semi-automatique de leurs déplacements spatiaux (« speckle tracking echocardiography » - STE en anglais) permet d'apprécier la déformation tissulaire locale. Ce suivi peut être réalisé dans toutes les directions, de manière indépendante de l'angle d'incidence. La comparaison des positions d'une tavelure sur deux images successives est réalisée par le logiciel, qui mesure la distance de son déplacement par rapport à sa position de référence. La déformation (« strain » en anglais) est exprimée en pourcentage de modification par rapport à sa dimension originelle, définie en télédiastole, selon la formule suivante :

$$D = \Delta L / L_0 \times 100$$

Où  $\Delta L$  représente le changement absolu de longueur et  $L_0$  la longueur de base en télédiastole.

Par convention, la déformation est positive lorsque  $\Delta L$  augmente (i.e. allongement) et négative lorsqu'il diminue (i.e. raccourcissement).

Les déformations longitudinales ont été estimées en incidences apicales 4, 3 et 2 cavités, et les déformations circonférentielles à partir d'une incidence parasternale petit axe aux piliers, selon les dernières recommandations des sociétés savantes de cardiologie (Voigt et coll., 2015) et dans le respect des processus établis dans notre laboratoire (Doucende et coll., 2010 ; Maufrais et coll., 2014). Ainsi, pour chaque incidence, 3 cycles différents présentant la meilleure qualité d'imagerie ont été choisis parmi la boucle de 9 cycles initialement enregistrée. Pour chaque cycle, après avoir délimité manuellement la région sous-endocardique sur l'image sélectionnée en mode 2D en fin de systole, le logiciel dédié du module EchoPAC définit automatiquement les lignes épocardique et mésocardique (figure 48). L'observateur ajuste et valide la région d'intérêt définie. Le logiciel opère ensuite un suivi automatique des points sur l'ensemble du cycle cardiaque. Pour chaque incidence, le myocarde est découpé en six segments. En cas de mauvais

suivi, les points peuvent être repositionnés manuellement à postériori et une nouvelle analyse est lancée. Si le mauvais suivi persiste au bout de 3 tentatives de remplacement, le segment concerné par le suivi défaillant est exclu de l'analyse. Au-delà de 2 segments exclus sur les 6 segments du modèle, le cycle est éliminé.

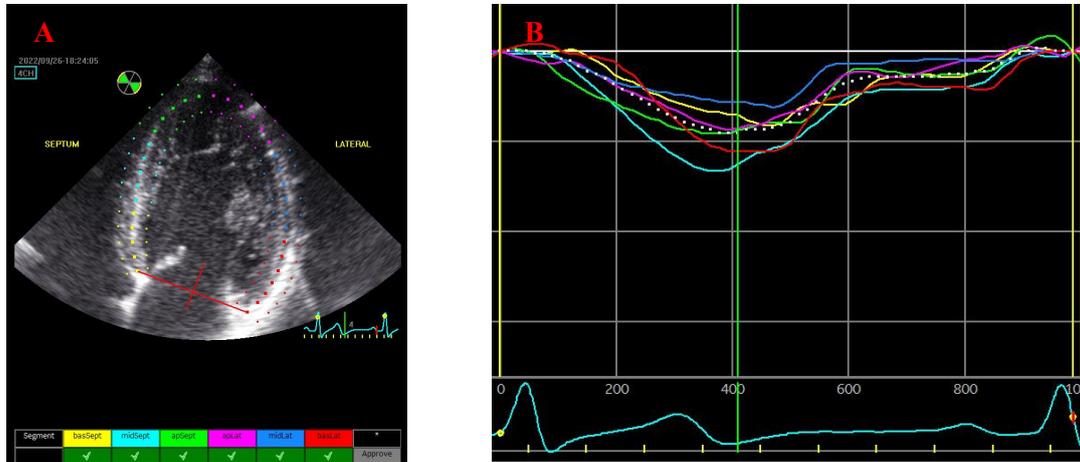


Figure 48 : Analyse par imagerie de déformation à partir du module EchoPAC dédié des déformations longitudinales à partir d'une incidence apicale 4 cavités. A : Dessin manuel de la région d'intérêt et contrôle qualité du suivi. B : Suivi des déformations de chaque segment et de la déformation moyenne (pointillé blanc) tout au long d'un cycle cardiaque.

Le début du cycle cardiaque étant la valeur de référence (point jaune sur l'ECG, figure 48), les déformations de chaque segment au décours du cycle cardiaque sont exportées sous un fichier format *.txt*. Les données sont ensuite traitées à l'aide d'un programme spécifiquement développé sous Matlab (version R2022b) dans notre laboratoire par le Professeur Stéphane Nottin. Le programme normalise la séquence temporelle (ms) du cycle cardiaque par rapport au pourcentage du temps de systole, grâce à des interpolations linéaires. La durée de la systole a été mesurée à partir du flux d'éjection aortique en incidence apicale 5 cavités entre le début de l'onde QRS et la fin du flux (figure 42 B). Chaque déformation est alors représentée au décours d'un cycle cardiaque complet, la fin de systole étant matérialisée par le 100%. Cette étape de reformalisation de l'échelle temporelle permet de palier les différences de résolution temporelle (i.e. nombre d'images acquises par seconde) mais aussi interindividuelles de Fc entre les cycles pour un même individu et entre individus.

Les données recueillies à chaque instant  $t$  au sein d'un cycle sont moyennées sur les 2 à 3 cycles choisis et une courbe lissée est ainsi obtenue (figure 49 A-C). Sur celle-ci, les pics de déformation de chaque segment ainsi que du segment moyen ont été automatiquement détectés par le programme. Les pics de déformation de chaque segment moyen obtenu sur les 3 incidences apicales (i.e. 4, 2 et 3 cavités) ont également été moyennés, autorisant la mesure de la déformation longitudinale dite « globale » (GLS) (« global longitudinal strain » en anglais).

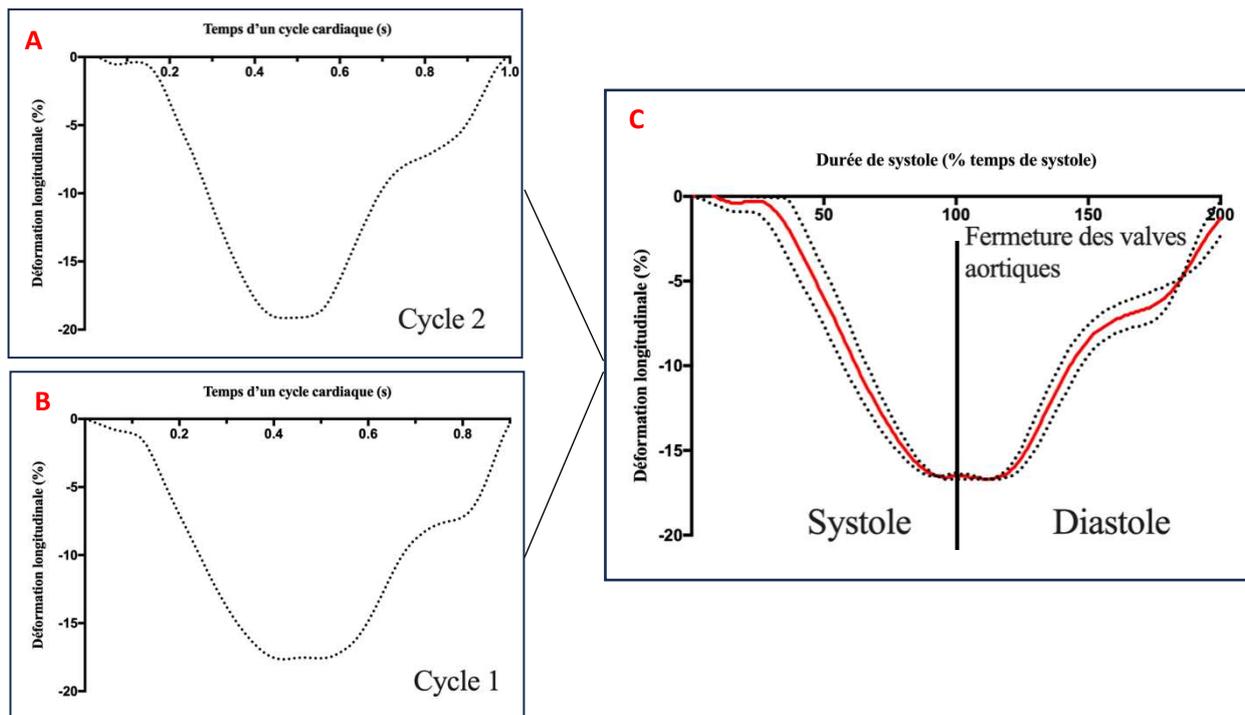


Figure 49 : Exemple de normalisation en pourcentage du temps de systole de la déformation longitudinale moyenne issue de 2 cycles en incidence apicale 4 cavités. A et B : Déformation longitudinale moyenne en ms sur 1 cycle cardiaque du cycle 1 et 2. C : Normalisation et moyennage des deux courbes en pourcentage du temps de systole (0 à 200%).

Sur la base du recueil des déformations segmentaires, les anomalies de contraction segmentaire (« regional wall motion abnormalities » – RWMA en anglais) au décours de la dialyse (à HD<sup>T1</sup> et HD<sup>Tpic</sup>) ont été calculées à partir d'un modèle à 18 segments obtenu sur les incidences 4, 2 et 3 cavités (figure 50).

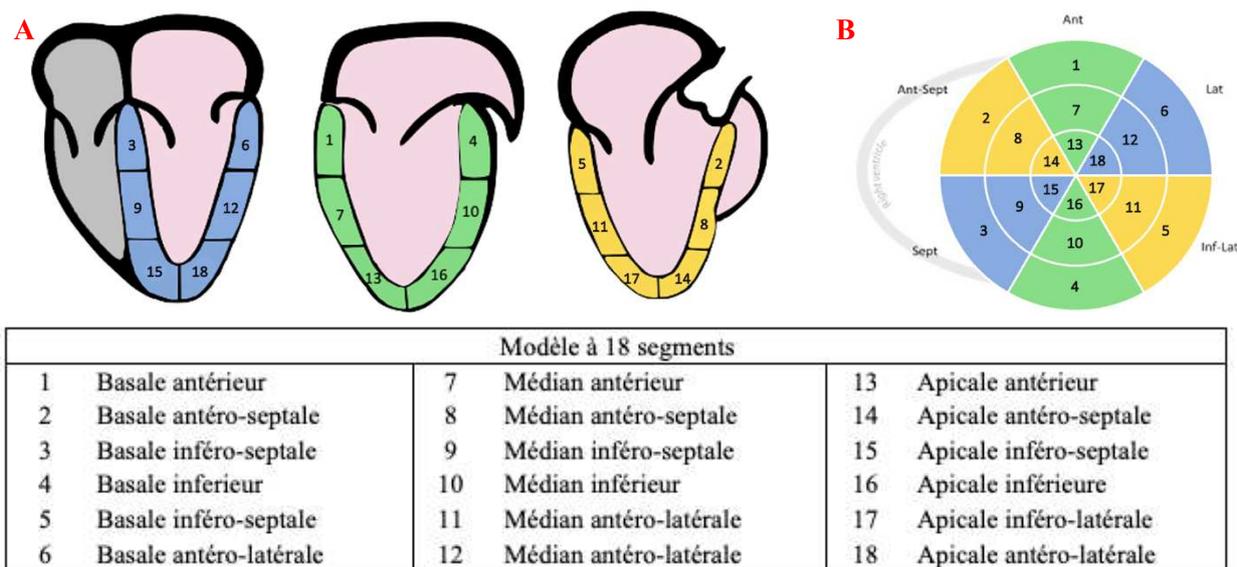


Figure 50 : Modèle du ventricule gauche à 18 segments. A : Incidences 4, 2 et 3 cavités comprenant les 18 segments ; B : représentation en œil de bœuf des différents segments.

En accord avec les recommandations de précédents travaux (McIntyre et coll., 2008 ; Penny et coll., 2019 ; McGuire et coll., 2019), une anomalie de contraction segmentaire a été définie comme une réduction du pic de déformation longitudinale ou circonférentiel de plus de 20% par rapport à sa déformation initiale à HD<sup>T0</sup> (figure 51). La présence d'au moins deux anomalies de contraction segmentaires longitudinale permet d'établir un état de sidération myocardique (« myocardial stunning » en anglais).

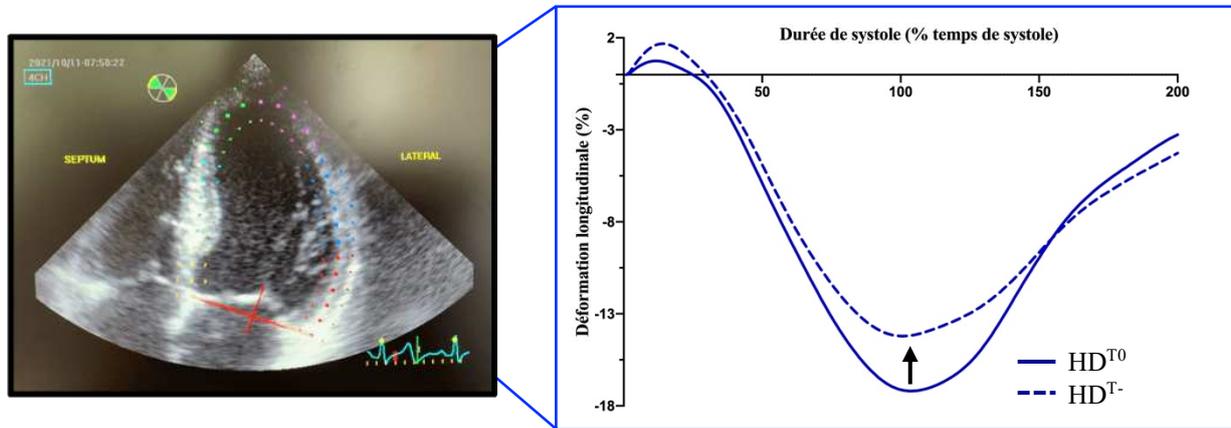


Figure 51 : Représentation d'une mesure d'une anomalie de contraction segmentaire à partir d'une incidence apicale 4 cavités sur le segment médian antéro-latérale.

### 4.3 Paramètres hémodynamiques.

Les pressions artérielles systoliques et diastoliques (PAS et PAD, respectivement) ont été mesurées à l'aide d'un tensiomètre automatique intégré sur les machines de dialyse. La pression artérielle moyenne (PAM) a été calculée avec la formule suivante :

$$PAM = \frac{PAS + 2 \times PAD}{3}$$

Les hypotensions induites de dialyse ont été déterminées à partir des recommandations américaines en vigueur (« National kidney foundation's kidney disease outcomes quality initiative » en anglais - KDOQI ; Kanbay et coll., 2020). Elles ont été définies comme une diminution de 20 mmHg de la PAS et/ou une diminution de 10 mmHg de la PAM par rapport à HD<sup>T0</sup> accompagnée de symptômes : gêne abdominale, bâillements, soupirs, nausées, vomissements, crampes musculaires, agitation, vertiges ou évanouissements et anxiété.

La mesure du  $\dot{Q}_c$  a été réalisée selon une procédure classiquement utilisée au sein de notre laboratoire (Vinet et coll., 2001). La vitesse du flux sanguin aortique a été mesurée au niveau de l'aorte ascendante à l'aide d'un transducteur Doppler continu de 2,0 MHz (Pedof P2D CW ; GE Vingmed Ultrasound) positionné au niveau supra-sternal. L'intégrale temps-vitesse (ITV), correspondant à la hauteur de colonne de sang passant au niveau de l'aorte, a été calculée (figure 52).

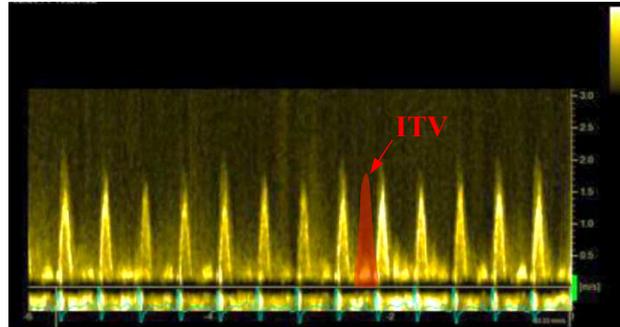


Figure 52 : Acquisition en Doppler continu avec une sonde Pedof 2 MHz et mesure de l'intégral temps vitesse pour le calcul du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque

Le diamètre maximal d'ouverture des sigmoïdes aortiques en télésystole (D) a été mesuré à partir d'une incidence parasternale grand axe en mode 2D. La surface de section aortique ( $S_a$ ) a été mesurée à partir de la formule suivante :

$$S_a = \frac{\pi \times D^2}{4}$$

Le volume d'éjection systolique (VES) a ainsi été calculé à partir de la formule suivante :

$$VES = ITV \times S_a$$

Le  $\dot{Q}_c$  a été calculé à partir de la formule suivante :

$$\dot{Q}_c = VES \times F_c$$

## **5 Exercice physique.**

Chaque séance intégrant un exercice physique a été réalisée sous surveillance médicale au sein du centre de dialyse. Dans le cadre des 2 essais cliniques, les exercices de pédalage (per-dialytique ou pré-dialytique) ont été réalisés en position semi-allongée à l'aide d'un ergocycle spécifiquement adapté et fixé au lit du patient (OxyCycle 3 – PhysioMed) (figure 53). Chaque exercice intégrait 30 minutes de pédalage, réparties en 5 minutes d'échauffement à charge faible, 20 minutes à charge modérée et 5 minutes de récupération à charge faible ou nulle. Les patients devaient pédaler à une vitesse confortable, comprise entre 50 et 70 tours par minute. La charge a été ajustée par rapport à la perception de la difficulté de l'effort de chaque patient, à l'aide de l'échelle visuelle de Borg (Borg et coll., 1982), conformément aux recommandations des sociétés savantes chez les patients IRCT indiquant un effort d'intensité modéré, entre 11 et 14 (Borg) (Baker et coll., 2022).



*Figure 53 : Photographie du pédalier utilisé pour l'exercice intradialytique.*

# **Partie 2**

## **Méthodologie spécifique**

## Partie 2 : Méthodologie spécifique.

### 1 Étude n°1A : Effet cardioprotecteur de l'exercice physique intradialytique aigu : une approche comprehensive de la fonction régionale myocardique par échocardiographie de haute résolution en mode imagerie de déformation.

#### 1.1 Population

Dans le cadre de cette étude, 200 patients ont été ciblés entre décembre 2020 et février 2022. Sur 147 patients éligibles et approchés, 95 ont donné leur consentement éclairé. Quatorze d'entre eux sont revenus sur ce consentement, et les évaluations initiales ont donc été réalisées sur une base de 81 individus. Au décours des bilans échocardiographiques standards, 21 patients ont été exclus en raison d'une faible échogénicité (n=14) et d'une FE inférieure à 45% (n=7). Au final, 60 patients ont réalisé les deux conditions expérimentales de dialyse standard ou dialyse avec exercice intradialytique (figure 54).

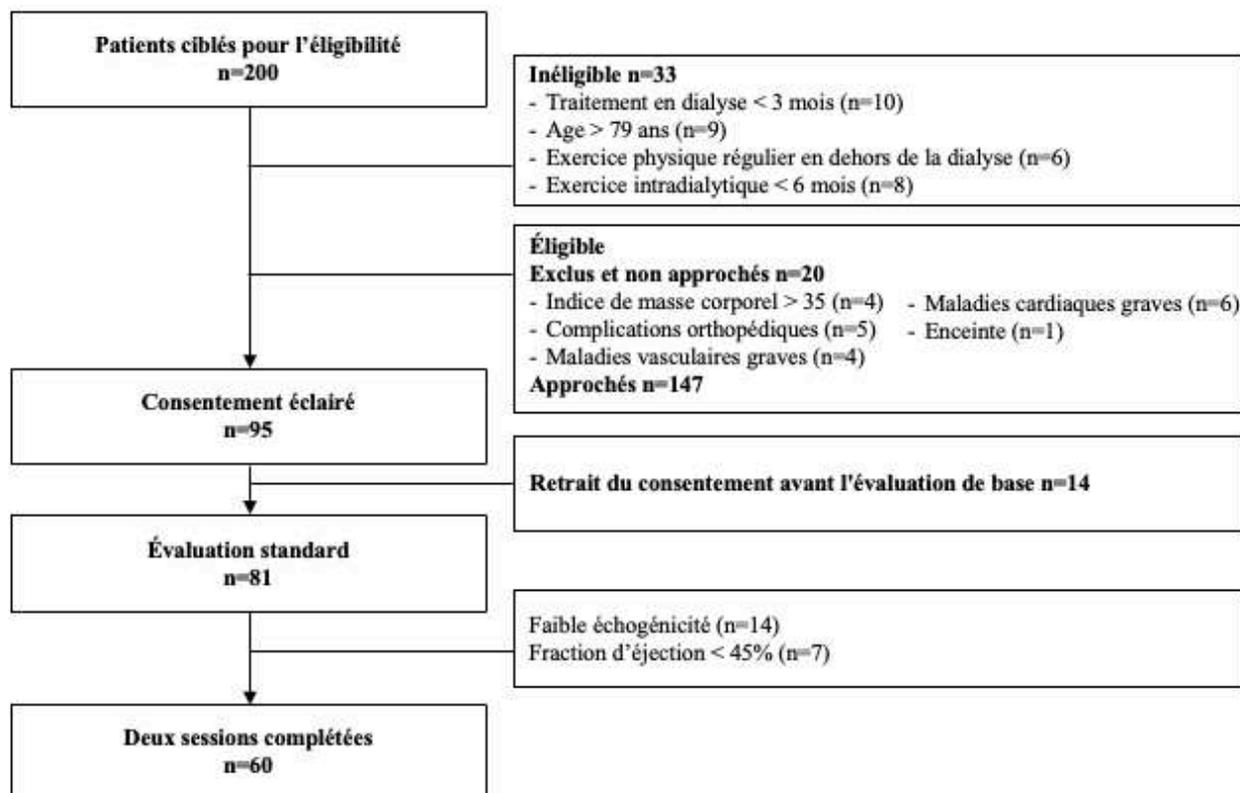


Figure 54 : Diagramme de la population recrutée de l'étude n°1A. Sélection, consentement, échogénicité, participation et abandon.

## 1.2 Schéma expérimental.

L'étude N°1A est un essai prospectif, ouvert, croisé et réalisé dans deux unités de soin de dialyse (Aider Santé site de Nîmes et ATIR Avignon). Chaque patient a participé à 2 séances d'hémodialyse dans un ordre aléatoire : une séance d'hémodialyse standard (HD) et une séance incorporant 30 minutes d'exercice aérobie. La randomisation des modalités a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 26.0 (IBM, Armonk, NY). La figure 55 présente le schéma expérimental et précise les séquences d'évaluation des paramètres hémodynamiques et échocardiographiques présentés en partie 1 Matériels et Méthodes.

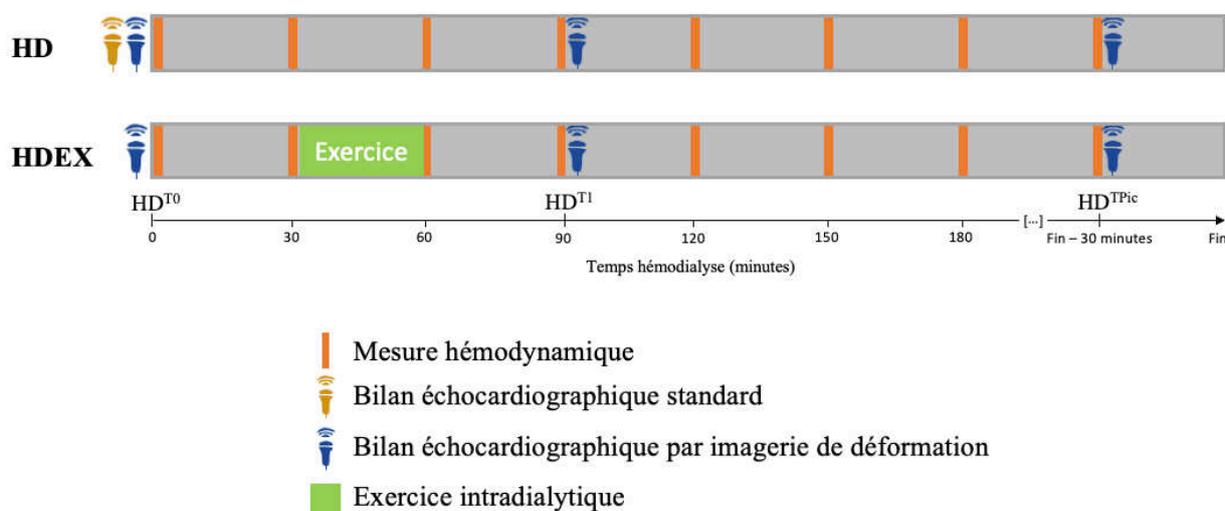


Figure 55 : Schéma expérimental de l'étude n°1A.

## 1.3 Déformations myocardiques en mode imagerie de déformation.

Pour les besoins de cette étude N°1A, en complément des déformations longitudinales et circonférentielles présentées précédemment (partie 1 (4.2.5) Matériels et Méthodes), notre attention s'est également portée sur l'étude de la mécanique de rotation/torsion.

Les acquisitions ont été réalisées selon les recommandations en vigueur (Voigt et coll., 2015 ; Van Dalen et coll., 2007). Les rotations basales et apicales ont été mesurées à partir des incidences parasternales petit-axe à la base et à l'apex, respectivement, comme décrit en partie (partie 1 (4.2) Matériels et Méthodes). Ces rotations ont permis d'estimer la torsion VG, dont le calcul repose sur la différence de rotation entre la base et l'apex à chaque instant  $t$  du cycle. Reprenant la même méthodologie que présentée au chapitre (partie 1 (4.2.5) Matériels et Méthodes), pour chaque cycle cardiaque, le logiciel MatLab du laboratoire génère une courbe de rotation et torsion à chaque pourcent du temps de systole (de 0 à 200%) (figure 56).

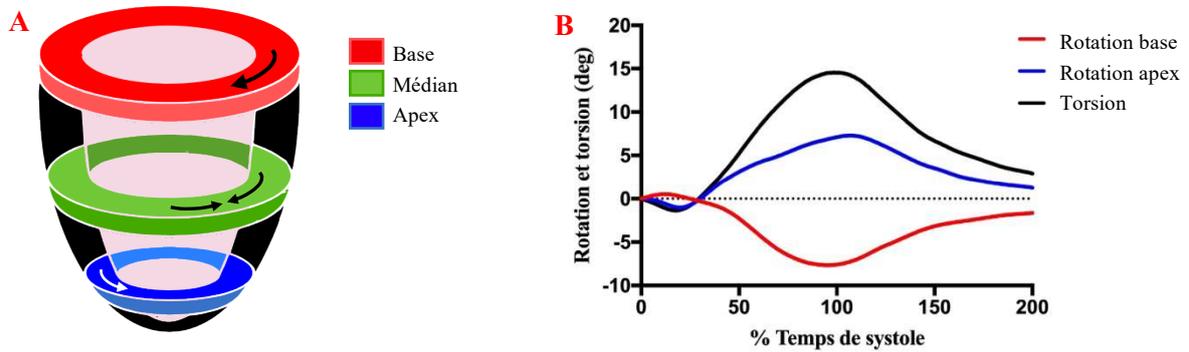


Figure 56 : Évaluation de la torsion ventriculaire gauche.  
 A : Représentation des rotations au niveau des incidences petit axe à la base et à l'apex ; B : Représentation de la torsion ventriculaire

La dérivée de la torsion par rapport au temps représente la vitesse de torsion/détorsion du myocarde (« twisting rate » en anglais). Les pics de vitesse de torsion en systole et de détorsion en diastole ont été mesurés et utilisés respectivement comme des indices de fonction systolique et diastolique (Nagueh et coll., 2008) (figure 57).

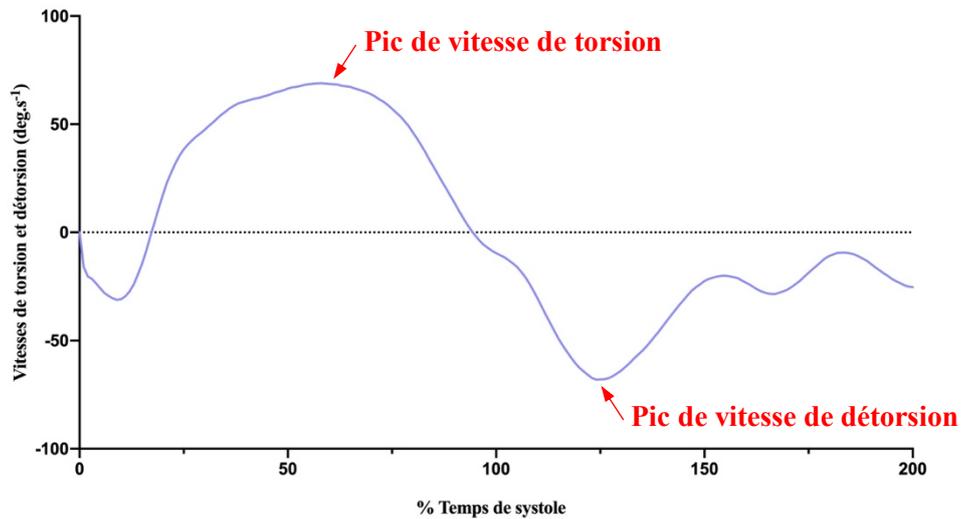


Figure 57 : Mesure des pics de vitesse de torsion en systole et de détorsion en diastole.

## 1.4 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'évolution du GLS au décours de la dialyse (de  $HD^{T0}$  à  $HD^{TPic}$ ). Les critères de jugement secondaires incluaient l'ensemble des paramètres échocardiographiques par imagerie de déformation et les variations hémodynamiques décrits précédemment.

## 1.5 Analyses statistiques

La taille de l'échantillon a été calculé à partir du GLS de fin de dialyse dans les deux conditions (HD et HDEX), obtenu dans l'étude de Penny et coll., (2019). Nous avons ainsi estimé qu'un nombre total de 53 individus était nécessaire, en considérant une taille d'effet de 0,34 avec une puissance statistique de 0,80 et un  $\alpha$  (bilatéral) de 0,05.

Toutes les analyses concernant l'effet de l'exercice intradialytique aigu ont été conduites en intention de traiter. Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide d'un modèle de régression linéaire à effets mixtes, avec la condition (HD vs HDEX), la séquence des sessions (i.e. HD en premier ou en second) et le temps ( $HD^{T0}$ ,  $HD^{T1}$ ,  $HD^{TPic}$ ) comme effets fixes et un effet aléatoire pour les patients. Le même modèle statistique a été utilisé pour l'analyse des critères de jugements secondaires.

Un modèle linéaire mixte généralisé (utilisant un modèle de régression binomiale négative) a été utilisé pour analyser l'effet de l'exercice intradialytique aigu sur le nombre d'épisodes d'HID.

Des corrélations de Pearson ont été utilisées pour étudier l'association entre les différences de changements de  $HD^{T0}$  à  $HD^{TPic}$  entre HD et HDEX des variables issues de l'imagerie de déformation avec les indices des conditions de charge cardiaque ou le nombre d'HID.

## **2 Étude n°1B : Limitation des anomalies de contraction ventriculaire gauche par l'exercice physique intradialytique aigu.**

Cette étude repose sur une population intégrant les patients ayant participé à l'étude N°1A, auxquels se sont ajoutés 12 patients supplémentaires issus de l'essai clinique EXP-DIAL. Les sessions HD et HDEX ont été réalisées dans les mêmes conditions expérimentales que pour l'étude n°1A mais seules les évaluations échocardiographique réalisées à HD<sup>T0</sup> et HD<sup>TPic</sup> ont été considérées. Nous nous sommes centrés dans le cadre de cette étude sur l'analyse des déformations segmentaires à la fois longitudinales en incidence apicale 4, 2 et 3 cavités et circonférentielles en incidence parasternale petit axe au niveau des piliers ; autorisant la mesure des anomalies de contraction segmentaires de façon comprehensive et régionalisée (e.g. base, médian et apex ; longitudinale et circonférentielle).

### **2.1 Critères de jugement**

Le critère de jugement principal était représenté par le nombre d'anomalies de contraction segmentaire intradialytiques. Les critères de jugement secondaires incluaient le nombre d'HID, les paramètres de dialyse ainsi que les variations au décours de l'hémodialyse (i.e. de HD<sup>T0</sup> à HD<sup>TPic</sup>) des déformations longitudinales et circonférentielles.

### **2.2 Analyse statistique**

La taille de l'échantillon a été calculé à partir du GLS de fin de dialyse dans les deux conditions (HD et HDEX), obtenu dans l'étude de Penny et coll., (2019). Nous avons ainsi estimé qu'un nombre total de 53 individus serait nécessaire, en considérant une taille d'effet de 0,34 avec une puissance statistique de 0,80 et un  $\alpha$  (bilatéral) de 0,05. Toutes les analyses concernant l'effet de l'exercice intradialytique aigu ont été conduites en intention de traiter. Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé (utilisant un modèle de régression de Poisson) avec comme effets fixes la condition de dialyse (HD vs HDEX), le site (AIDER Santé Nîmes vs Montpellier vs ATIR Avignon) et la séquence (HD en session 1 ou 2) et un effet aléatoire pour les patients. Ce même modèle statistique a été utilisé pour analyser l'effet de l'exercice intradialytique sur le nombre d'épisode d'HID. Les analyses des critères de jugement secondaires (utilisant les variations entre HD<sup>T0</sup> et HD<sup>TPic</sup>) ont été effectuées à l'aide d'un modèle de régression linéaire à effets mixtes, avec la condition, le site et la séquence des séances comme effets fixes et un effet aléatoire pour les patients. Un modèle linéaire généralisé a été utilisé pour évaluer les relations entre l'évolution entre les deux conditions HD et HDEX du nombre d'anomalies de contraction segmentaire et les caractéristiques cliniques et biologiques basales, les bilans échocardiographiques standards ou encore les évolutions des paramètres d'hémodialyse et du nombre d'HID.

### 3 Étude n°2 : Effet cardioprotecteur de l'exercice pré ou per-dialytique.

#### 3.1 Population

Pour cette étude, 100 patients ont été ciblés entre Mai 2021 et Février 2023. Parmi les 48 patients éligibles et approchés, 29 ont réalisé la visite d'inclusion au service de cardiologie de Montpellier. Trois patients ont été exclus et 26 ont donné leur consentement éclairé. Suite à 1 abandon, un total de 25 patients ont participé aux 3 conditions expérimentales (i.e. HD-CONT, HD-PER et HD-PRE) (Figure 58).

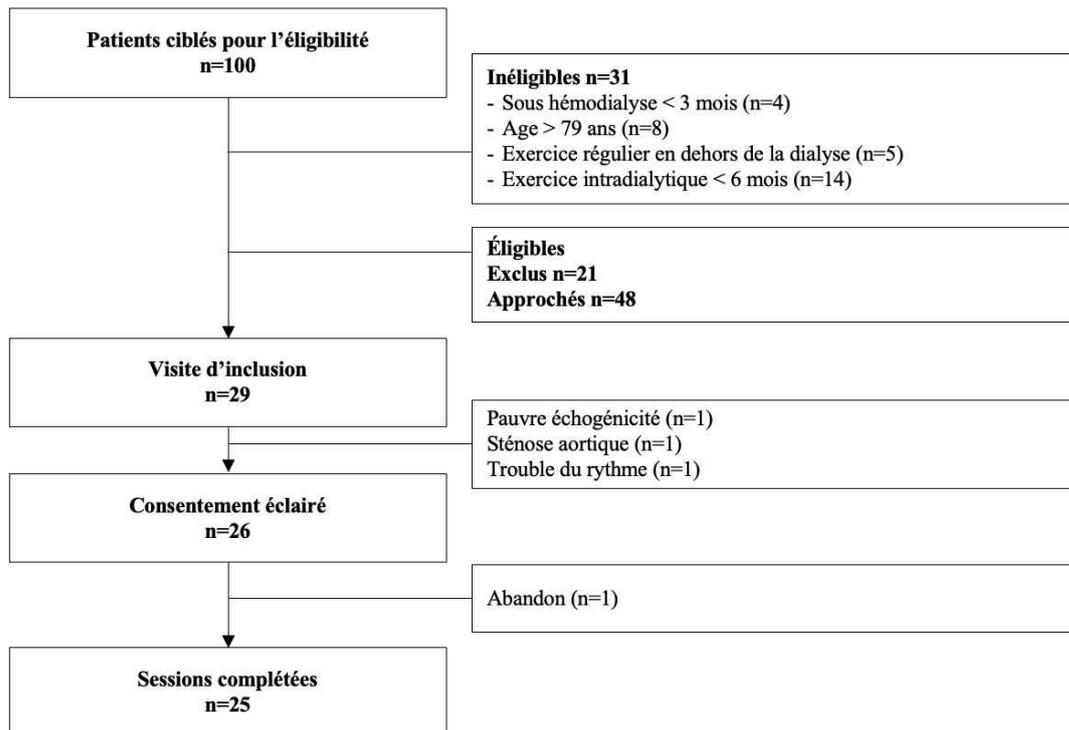


Figure 58 : Diagramme de la population recrutée de l'étude n°2. Sélection, consentement, échogénicité, participation et abandon.

#### 3.2 Schéma expérimental

L'étude N°2 est un essai prospectif, monocentrique, ouvert, croisé et randomisé comparant 3 modalités de dialyse (figure 59) :

- Une dialyse standard (HD-CONT)
- Une dialyse intégrant un exercice physique intradialytique (HD-PER)
- Une dialyse avec un exercice physique pré-dialytique (HD-PRE)

Cette étude a été conduite exclusivement au sein de l'unité de dialyse d'Aider Santé sur le site de Montpellier. La randomisation des modalités a été réalisée à l'aide du logiciel Capture system (Clinsight). En condition HD-PRE, un exercice de pédalage a été mis en place une heure avant le début de la dialyse. Il a été réalisé dans les mêmes conditions que pour la situation HD-PER et présentait rigoureusement les mêmes caractéristiques (i.e. 30 minutes de pédalage à 50-70 tours par minute au même degré de fatigue sur l'échelle de Borg, comme décrit en partie 1 (5) Matériels et Méthodes). La figure 59 présente le schéma expérimental et précise les séquences d'évaluation des paramètres hémodynamiques et échocardiographiques et de prélèvements sanguins décrits en partie 1 (2) Matériels et Méthodes.

Une évaluation de la fonction régionale myocardique par imagerie de déformation a été menée, comme précédemment décrite (partie 1 (4.2.5) Matériels et Méthodes). Pour les besoins de cette étude, nous nous sommes centrés sur les déformations longitudinales et les anomalies de contraction segmentaires du VG, appréhendées de manière globales et régionalisées (i.e. base, médian et apex).

En complément, des prélèvements sanguins ont été réalisés pour chacune des 3 conditions (i.e. HD-CONT, HD-PER et HD-PRE) au décours de la dialyse de façon à investiguer l'implication de facteurs hémorhéologiques, inflammatoires ou encore de certains facteurs humoraux circulants dans une éventuelle cardioprotection conférée par l'exercice physique :

- en début et en fin de dialyse, 5 mL ont été prélevés sur tube sec puis immédiatement centrifugés. Les échantillons ont été ensuite conservés à -4°C pendant 4h avant d'être aliquotés en 3 cryotubes Eppendorf de 500 µL pour une conservation à -80°C au sein du service de biochimie du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier dans le cadre de la constitution d'une biobanque.
- 3,5 mL ont été prélevés sur tube EDTA à HD<sup>T0</sup>, HD<sup>T1</sup> et HD<sup>TPic</sup> pour une évaluation de la viscosité sanguine (voir partie 2 (3.3) Matériels et Méthodes).

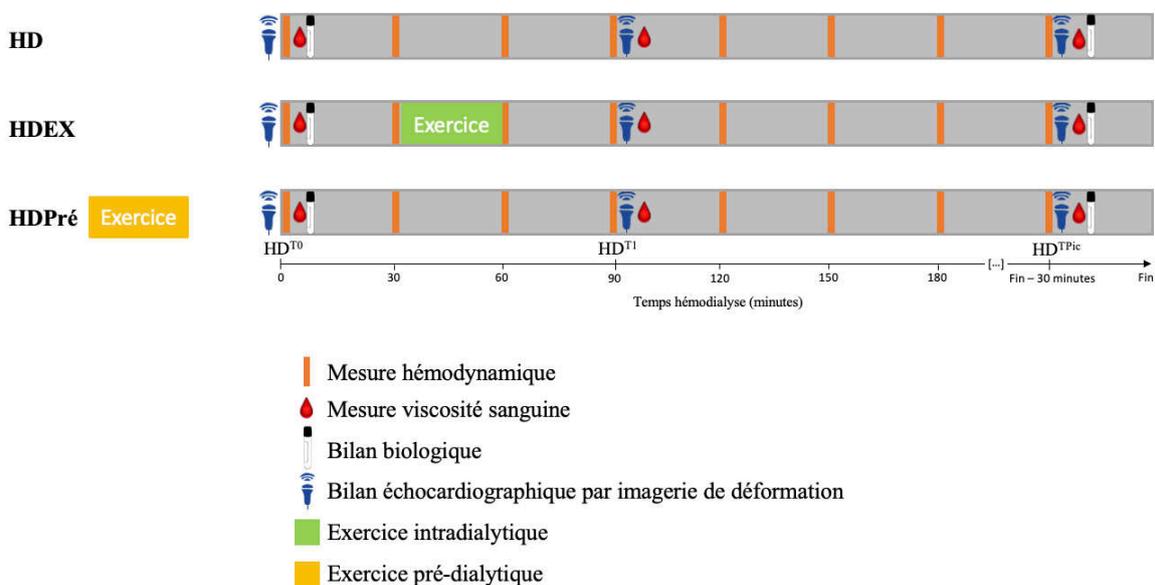


Figure 59 : Schéma expérimental de l'étude n°2.

### 3.3 Hémostase

Une mesure de viscosité sanguine a été réalisée à partir d'un échantillon de sang frais de 600  $\mu\text{L}$  à l'aide d'un viscosimètre cône/plaque (Brookfield DV-II+, avec broche CPE40). Le viscosimètre entraîne la rotation du cône à différentes vitesses et détecte la résistance de rotation causée par la présence d'un échantillon de fluide entre ce cône et une plaque plane stationnaire. La résistance à la rotation du cône produit un couple proportionnel à la contrainte de cisaillement dans le fluide. Un protocole en boucle a été utilisé pour la mesure de la viscosité à diverses contraintes de cisaillement, puisqu'il n'existe pas une seule mesure de viscosité sanguine comme décrit en partie 3 (3.2.2) Revue de littérature. Selon ce protocole, la contrainte de cisaillement de départ était fixée à 2,25  $\text{S}^{-1}$  puis augmentait toutes les 20 secondes sur les valeurs suivantes : 11,25 ; 22,5 ; 45 ; 90 et 225  $\text{s}^{-1}$ , avant de diminuait à nouveau progressivement jusqu'à la contrainte de cisaillement initiale (figure 60).

La mesure d'hématocrite a été réalisée à l'aide d'une micro centrifugeuse (servoprax - SERVOspin Smart Micro Hematocrit Centrifuge) à 1200 g pendant 10 minutes à température ambiante (25°C) à l'aide de capillaires de 70  $\mu\text{L}$ .

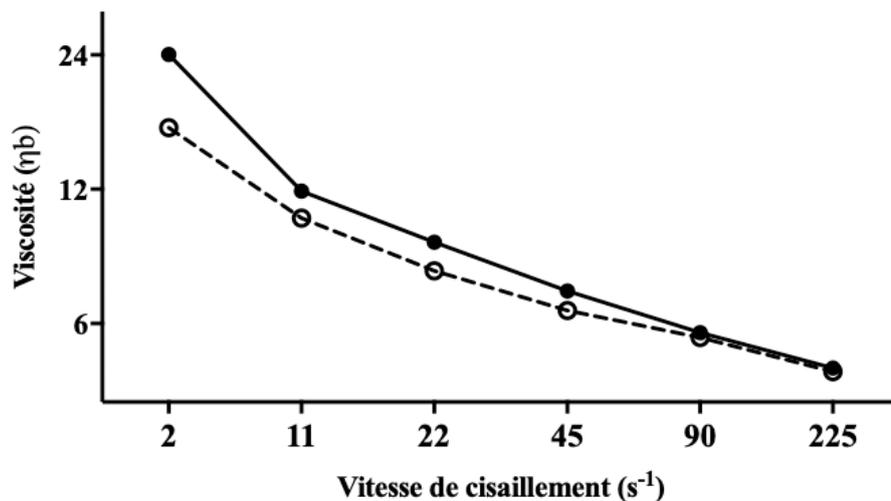


Figure 60 : Représentation d'une valeur de viscosité sanguine en fonction de la vitesse de cisaillement (sur un protocole en boucle).

### 3.4 Asynchronisme

L'analyse de l'asynchronisme ventriculaire a été menée à partir des contractions segmentaires post-systoliques. En utilisant le modèle à 18 segments issu des incidences apicales 4, 2 et 3 cavités, le pic de déformation longitudinale et la déformation longitudinale à l'AVC ont été obtenus pour chacun des segments (figure 60). Les contractions post-systoliques ont été évaluées à partir de l'indice post systolique (« post systolic index » en Anglais – PSI) (Asanuma et coll., 2012 ; Brainin et coll., 2019), calculé selon la formule :

$$PSI = \frac{\text{Pic de déformation} - \text{déformation à l'AVC}}{\text{Pic de déformation}} \times 100$$

Les PSI pour chaque segment ont ensuite été sommées puis moyennées sur les 18 segments.

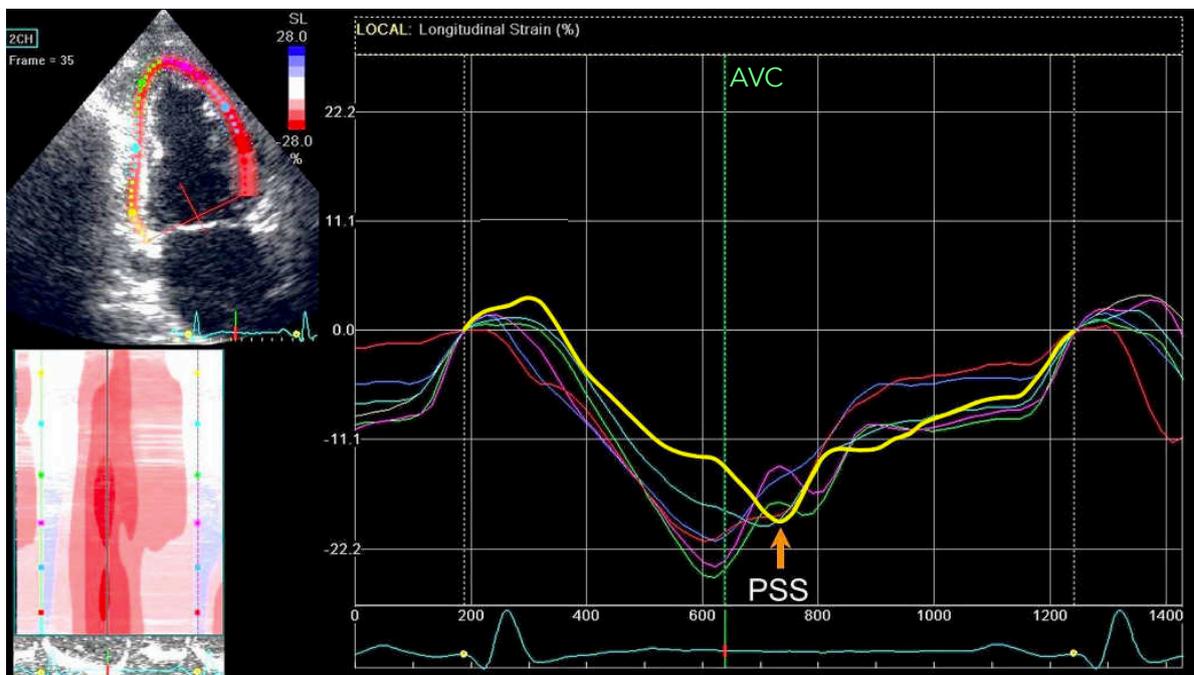


Figure 61 : Représentation d'une contraction post-systolique évaluée par imagerie de déformation à partir d'une incidence apicale 2 cavités. Le pic de contraction post-systolique (PSS) se produit après la fermeture de la valve aortique (AVC) sur le segments inférieur (ligne jaune). Adapté de Asanuma et coll., (2014).

### 3.5 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était représenté par le nombre d'anomalies de contraction segmentaire, appréhendées soit de manière globale soit régionalisée (i.e. base, médian et apex). Les critères de jugements secondaires comprenaient Les critères de jugement secondaires incluaient le nombre d'HID, les paramètres de dialyse ainsi que les variations au décours de l'hémodialyse (i.e. de HD<sup>T0</sup> à HD<sup>Tpic</sup>) des déformations longitudinales globales et régionales, des PSI, des variations hémodynamiques, de la viscosité sanguine et de l'hématocrite ainsi que des paramètres biologiques.

### 3.6 Analyses statistiques

Aucune étude antérieure n'a examiné l'impact d'un exercice aigu réalisé avant une dialyse sur la fonction régionale myocardique et les anomalies de contraction segmentaire au décours d'une dialyse. Pour déterminer la taille de l'échantillon nécessaire, nous nous sommes basés sur l'étude de Penny et coll. (2019) qui ont rapportés chez 19 patients, une réduction significative du nombre d'anomalies de contraction lors d'une dialyse comprenant un exercice intradialytique en comparaison à une dialyse standard ( $5,8 \pm 2,7$  vs  $4 \pm 1,8$  ;  $p=0,01$ ). En considérant sur la base de ces résultats une taille d'effet de 0,75, pour une puissance statistique de 0,85 et un niveau de confiance de 0,05 (bilatéral), nous avons estimé qu'un total de 18 participants serait nécessaire. Ce chiffre a été ajusté pour tenir compte d'un taux d'abandon de 10% et d'un taux d'impossibilité d'évaluation par échocardiographie du critère de jugement principal de 20%. En conséquence, la taille de l'échantillon final a été calculée à 24 participants.

Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé (utilisant un modèle de régression de poisson) avec la condition (HD-CONT, HD-PER et HD-PRE) et la séquence des sessions (i.e. HD-CONT en session 1 ou 2 ou 3, idem pour les 2 autres conditions) comme effet fixe et un effet aléatoire pour les patients. Les analyses de la fréquence des HID ont été réalisées selon le même modèle. Les analyses des critères de jugement secondaires (utilisant les variations entre HD<sup>T0</sup> et HD<sup>Tpic</sup>) ont été effectuées à l'aide d'un modèle de régression linéaire à effets mixtes, avec la condition et la séquence des séances comme effets fixes et un effet aléatoire pour les patients. Un modèle linéaire généralisé (utilisant un modèle de régression de Poisson) a été utilisé pour évaluer les relations possibles entre les changements du nombre d'anomalies de contraction segmentaire et les changements de la viscosité sanguine, les indices de condition de charge cardiaque, les variations hémodynamiques ainsi que les résultats cardiovasculaires secondaires.

## **4 Étude n°3 : Effets d'un programme de ré-entraînement perodialytique sur les anomalies de contraction segmentaires induites de dialyse : un essai pilote contrôlé.**

### **4.1 Population**

Deux cent patients ont été ciblés entre décembre 2020 et février 2022. Sur les 147 patients éligibles après application des critères d'inclusion/exclusion, il a été proposé à 111 d'entre eux de participer à un programme de réentraînement intradialytique. Cinquante-quatre ont donné leur accord et ont été affecté au groupe de réentraînement. Cinquante-sept ont refusé le programme mais accepté de faire les bilans initiaux et finaux. Ils ont été affectés au groupe contrôle et ont continué sur la totalité de la période d'étude leurs soins habituels. Suite au retrait de consentement de 12 individus, 99 patients ont réalisé l'évaluation standard. Parmi ceux-ci, 20 ont été exclus en raison d'une faible échogénéicité (n=8) ou d'une FE inférieure à 45% (n=12). Au décours de la période d'étude, 18 patients ont été perdus de vu, conduisant à un total de 61 patients ayant bénéficiés des bilans à 16 semaines (figure 61).

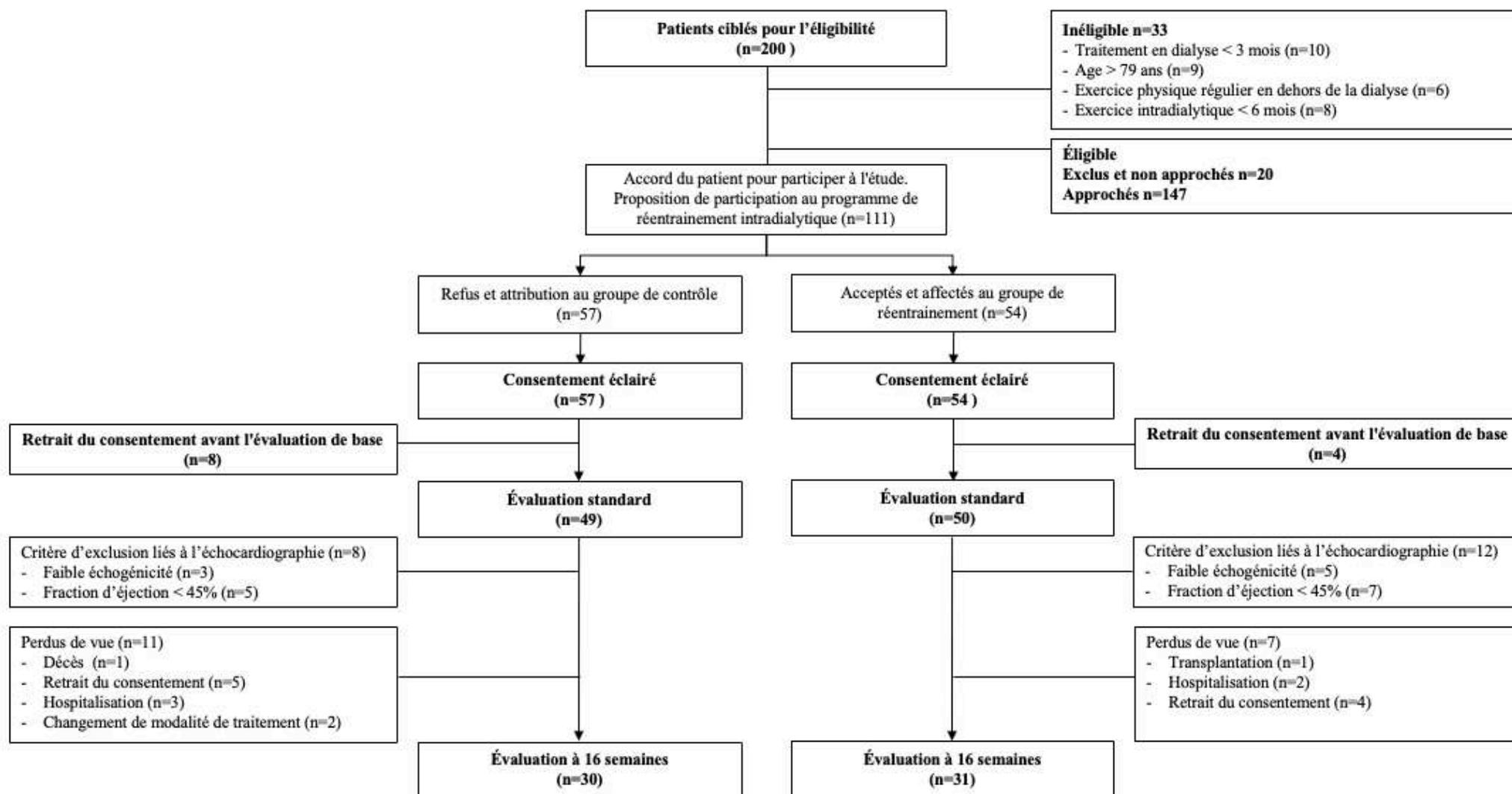


Figure 62 : Diagramme de la population recrutée de l'étude n°3.  
Sélection, consentement, échogénicité, participation et abandon de l'étude.

## 4.2 Schéma expérimental

L'étude N°3 est un essai clinique prospectif, non randomisé, ouvert, parallèle et de preuve de concept, réalisé dans deux unités de soin de dialyse (Aider Santé site de Nîmes et ATIR Avignon). Dans le cadre de cette étude, deux groupes ont été constitués :

- un groupe de patients hémodialysés ayant accepté l'ajout à leur suivi thérapeutique conventionnel d'un programme d'activités physiques per-dialytiques de 16 semaines ; dits « entraînés » (ENT) ;
- un groupe de patients hémodialysés présentant les mêmes critères d'inclusion/exclusion mais ayant refusé cet ajout et bénéficiant d'une prise en charge standard ; dits « contrôle » (CTRL).

Pour des raisons éthiques, sachant les bénéfices largement documentés (Pu et coll., 2019 ; Salhab et coll., 2019) de l'entraînement sur la santé cardiovasculaire, le système cardiorespiratoire et la qualité de vie, nous n'avons pas privilégié l'option d'une randomisation pour constituer les groupes. Ainsi, lors de la visite d'inclusion et après explication détaillée du protocole, le choix de suivre ou non le programme de réhabilitation par l'exercice physique per-dialytique fut laissé à l'appréciation du patient. Néanmoins, l'outil évaluant le risque de biais dans les études d'intervention non randomisées « Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions - ROBINS-I » a été utilisé afin de prédire la probabilité de biais (Sterns et coll., 2016). Notre étude a été jugée à faible risque de biais pour tous les domaines, et donc comparable à un essai randomisé. En raison de la nature de l'intervention (i.e. exercice physique per-dialytique), les patients n'ont pas été maintenus en aveugle sur l'allocation de groupe.

Un bilan échocardiographique standard ainsi qu'une évaluation des anomalies de contraction segmentaires ont été réalisés comme décrit précédemment à HD<sup>T0</sup> et HD<sup>TPic</sup> d'une dialyse standard et ce avant et après 16 semaines (figure 62). Un prélèvement sanguin sur tubes héparinés pour la constitution d'une biobanque a été réalisé à HD<sup>T0</sup> avant et après 16 semaines.

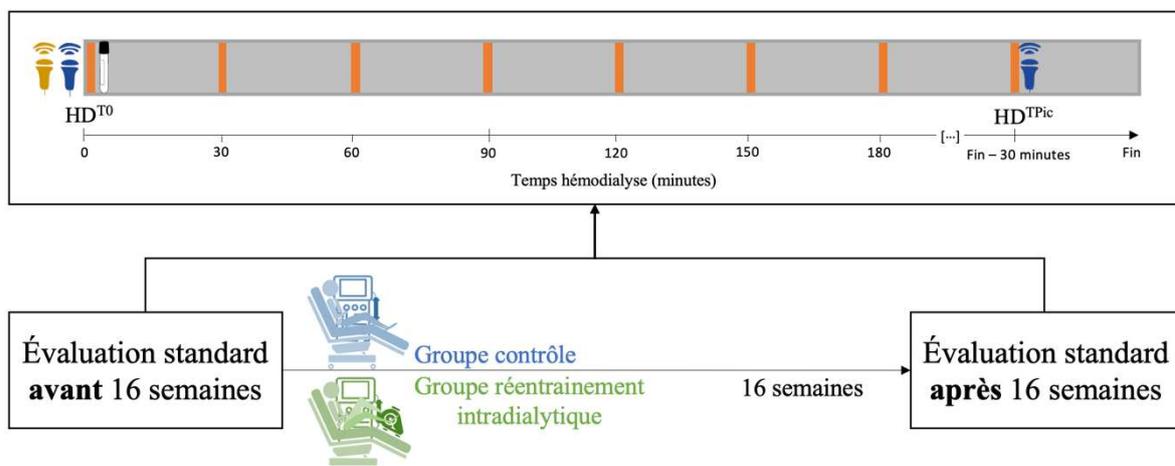


Figure 63 : Schéma expérimental de l'étude n°3.

### **4.3 Programme de réentraînement intradialytique**

Le programme de réentraînement intradialytique combinait 30 minutes d'exercice à dominante aérobie réalisé sur ergocycle, comme décrit précédemment dans la partie 1 (5) Matériels et Méthodes, suivies de 30 minutes de renforcement musculaire. Cette séquence comprenait des exercices de flexion de genou et d'extension de jambe contre des résistances à base de bandes élastiques (5 à 30 kg) ainsi que d'extension unilatérale de genou, de flexion et abduction/adduction de hanche et d'élévation du mollet avec des poids fixés sur les chevilles (1 à 6 kg). Les exercices étaient constitués de 1 à 3 séries de 10 à 15 répétitions. La prise en charge du programme de réentraînement intradialytique a été réalisée par un professionnel en activité physique adaptée. Les charges de travail ont été individualisées et ajustées tout au long du programme, afin de maintenir une intensité d'effort modérée, comprise entre 11 et 14 sur l'échelle de Borg (Borg et coll., 1982). Les patients des deux groupes devaient maintenir leurs soins et leur mode de vie habituels durant les 16 semaines.

L'adhérence au programme de réentraînement intradialytique a été déterminée en enregistrant le nombre de séances suivies durant les 16 semaines. Les événements indésirables ont été surveillés et des points de contrôle ont été organisés avec les médecins référents et l'investigateur principal de l'étude. Les événements indésirables graves qui ont entraîné la mort, une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante ou qui ont entraîné une invalidité ou une incapacité persistante ou importante ont été documentés. Les changements dans les modalités de traitement et les transplantations ont également été recensés. Les abandons volontaires ont été enregistrés.

### **4.4 Analyses biologiques**

Un prélèvement sanguin, complémentaire aux bilans de routine, a été réalisé avant et à l'issue des 16 semaines de façon à investiguer l'impact de la prise en charge sur les marqueurs de fibrose cardiaque et l'inflammation systémique et jauger ainsi leur rôle dans une éventuelle cardioprotection conférée par le ré-entraînement intradialytique. Pour ce faire, 3,5 mL ont été prélevés sur tubes héparinés (n=2) au début de la dialyse standard sur la ligne artérielle de la machine. Les tubes ont été centrifugés et aliquotés en 3 cryotubes Eppendorf de 500 µL. Chaque échantillon a été congelé à -80°C pour la constitution d'une bio banque, et conservé au centre hospitalier universitaire de Montpellier.

Le dosage des variables suivantes a été réalisé :

- IL-6, la troponine cardiaque-I et la pro-hormone BNP N-terminale (NT-proBNP): Test immunologique par électrochimiluminescence (ECLIA), dosage sur Cobas 8000/e602 (Roche Diagnostics, Meylan, France)
- CRPhs : immunoturbidimétrie, dosage sur Cobas 8000/c701 (Roche Diagnostics, Meylan, France).

#### 4.5 Évaluation de la condition physique

Pour le groupe ENT uniquement, la condition physique a été évaluée selon les recommandations en vigueur au sein de la population IRCT (Koufaki et Kouidi., 2010) par :

- le test de marche de 6 minutes, réalisé dans un couloir de 20 mètres avec des repères à chaque mètre. La consigne était de marcher à son rythme en parcourant la plus grande distance possible en 6 minutes,
- la batterie de test de performance physique (« Short Physical Performance Battery » en anglais – SPPB), utilisée pour évaluer la fonction physique globale. Celle-ci est constituée d'un test de vitesse de marche sur 4 mètres, d'un test d'équilibre et d'un test de lever de chaise. Un score global de performance est obtenu pour un maximum de 12 points.

L'évaluation a été réalisée au cours de la même semaine que l'évaluation standard avant le début de la dialyse.

#### 4.6 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'évolution du nombre d'anomalies de contraction segmentaires au cours d'une dialyse standard entre avant et après les 16 semaines de réentraînement. Les critères de jugements secondaires étaient l'évolution au décours de l'hémodialyse du GLS et de l'hémodynamique centrale entre avant et après 16 semaines. D'autres critères de jugement secondaires comprenaient l'évolution sur cette fenêtre temporelle :

- du nombre d'HID,
- de la fonction systolique globale (FE),
- du remodelage VG (MVG, VTD et VTS),
- des paramètres biologiques standards,
- des paramètres d'hémodialyse,
- des biomarqueurs de fibrose cardiaque et de lésions myocardiques ainsi que d'inflammation systémique.

L'évolution de la condition physique a également été évaluée comme critère de jugement secondaire pour le groupe ENT.

## 4.7 Analyses statistiques

Aucune étude antérieure n'a examiné l'impact d'un programme de réentraînement per-dialytique sur les anomalies de contraction segmentaires mesurées au décours d'une dialyse standard. Le calcul de la taille de l'échantillon a donc été basé sur une étude précédente chez des patients coronariens, 12 semaines d'entraînement à l'exercice post infarctus aigu ayant conduit à une différence de 0,4 % sur le nombre moyen de segments ne présentant plus d'anomalies entre le groupe d'intervention et les sujets contrôles (Elshzly et coll., 2022). Compte tenu d'un écart-type de 0,5 dans chaque groupe, un échantillon de 52 participants serait nécessaire, avec une puissance de 80 % et un niveau de signification de 5 % (G-Power Version 3.1.9.2, Université de Düsseldorf, Allemagne). En outre, en tenant compte d'un taux d'abandon estimé à 10 %, nous avons calculé une taille d'échantillon globale de 58.

Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé (utilisant un modèle de régression de Poisson) avec comme effets fixes le temps, le statut du traitement (ENT vs CTRL) et le site (i.e. AIDER Santé Nîmes vs ATIR Avignon) et un effet aléatoire pour les patients. Il n'y avait pas de données manquantes lors de l'évaluation standard après 16 semaines pour ce critère. Ce modèle statistique a également été utilisé pour évaluer l'évolution temporelle entre les groupes du nombre d'HID. Les critères de jugement secondaires ont été analysés à l'aide d'un modèle de régression linéaire à effets mixtes. Nous avons utilisé des analyses en intention de traiter pour tous les résultats. Des corrélations de Pearson ont été utilisées pour évaluer les relations possibles entre l'évolution du nombre d'anomalies de contraction segmentaires et les évolutions des paramètres d'hémodialyse, biologiques, de condition physique, du nombre d'HID et des paramètres de la condition physique pour le groupe ENT. Le test du chi-deux a été utilisé pour comparer les groupes sur les variables catégorielles.

# Publications

**Publication : Étude 1A**

**Cardioprotective Effect of Acute  
Intradialytic Exercise: A Comprehensive  
Speckle-Tracking Echocardiography  
Analysis**

**Authors:** Josse, M; Patrier, L; Isnard, M; Turc-Baron, C; Grandperrin, A; Nottin, S; Mandigout, S; Cristol, JP; Mauffrais, C; Obert, P

**Title:** Cardioprotective Effect of Acute Intradialytic Exercise: A Comprehensive Speckle-Tracking Echocardiography Analysis

**Running title:** Exercise Cardioprotection in ESKD

**Manuscript Type:** Original Article - Clinical Research

**Manuscript Category:**

**Funders:** This study was supported by the “Société Française de Cardiologie”, grant number SFC21EXCRO.

**Financial Disclosure:**

M. Isnard Rouchon reports Employer: MEDIPOLE. S. Nottin reports Research Funding: French society of cardiology. C. Mauffrais reports Research Funding: French Society of Cardiology. J. Cristol reports Research Funding: Siemens; Honoraria: Fresenius Medical Care, Radiometer, Servier; and Other Interests or Relationships: AIDER santé. All remaining authors have nothing to disclose.

**Study Group/Organization Name:**

**Study Group Members' Names:**

**Total number of words:** 3269

**Abstract:**

**Background** Hemodialysis induces left ventricular transient myocardial dysfunction. A complex interplay between linear deformations and torsional mechanics underlies left ventricular myocardial performance. Although intradialytic exercise induces favorable effects on central hemodynamics, its effect on myocardial mechanics has never been comprehensively documented.

**Methods** To evaluate the effects of intradialytic exercise on left ventricular myocardial mechanics, assessed by speckle-tracking echocardiography, we conducted a prospective, open-label, two-center randomized crossover trial. We enrolled 60 individuals with end-stage kidney disease receiving hemodialysis, who were assigned to participate in two sessions performed in a randomized order: standard hemodialysis (HD) and hemodialysis incorporating 30 minutes of aerobic exercise (HDEX). We measured global longitudinal

strain at baseline (T0), 90 minutes after hemodialysis onset (T1), and 30 minutes before ending hemodialysis (T2). At T0 and T2, we also measured circumferential strain and peak twist, calculated as the net difference between apical and basal rotations. Central hemodynamic data (blood pressure, cardiac output) also were collected.

**Results** The decline in global longitudinal strain observed over the hemodialysis procedure was attenuated in the HDEX sessions (estimated difference, -1.16%; 95% confidence interval [95% CI], -0.31 to -2.02;  $p=0.008$ ). Compared with HD, HDEX also demonstrated greater improvements from T0 to T2 in twist, an important component of left ventricular myocardial function (estimated difference, 2.48°; 95% CI, 0.30 to 4.65;  $p=0.02$ ). Differences in changes from T0 to T2 for cardiac loading and intradialytic hemodynamics did not account for the beneficial effects of intradialytic exercise on left ventricular myocardial mechanics kinetics.

**Conclusions** Intradialytic exercise applied acutely during hemodialysis improves regional myocardial mechanics and might warrant consideration in the therapeutic approach for patients on hemodialysis.

#### **Significance Statement**

Hemodialysis can lead to acute left ventricular myocardial wall motion abnormalities (myocardial stunning) due to segmental hypoperfusion. Exercise during dialysis is associated with favorable effects on central hemodynamics and blood pressure stability, factors considered in the etiology of hemodialysis-induced myocardial stunning. In a speckle-tracking echocardiography analysis, the authors explored effects of acute intradialytic exercise on left ventricular regional myocardial function in 60 patients undergoing hemodialysis. They found beneficial effects of intradialytic exercise on left ventricular longitudinal and circumferential function and on torsional mechanics, not accounted for by cardiac loading conditions or central hemodynamics. These findings support implementation of intradialytic exercise in people with end-stage kidney disease, given that left ventricular transient dysfunction imposed by repetitive hemodialysis may contribute to heart failure and increased risk of cardiac events in such patients.

**Journal of the American Society of Nephrology Publish Ahead of Print**  
**DOI: 10.1681/ASN.000000000000149**

**Cardioprotective Effect of Acute Intradialytic Exercise: A Comprehensive Speckle-Tracking Echocardiography Analysis**

Matthieu Josse<sup>1</sup>, Laure Patrier<sup>2,3</sup>, Myriam Isnard<sup>4</sup>, Cécile Turc-Baron<sup>2,5</sup>, Antoine Grandperrin<sup>1</sup>, Stéphane Nottin<sup>1</sup>, Stéphane Mandigout<sup>6</sup>, Jean-Paul Cristol<sup>2,5,7</sup>, Claire Maufrais<sup>1\*</sup> and Philippe Obert<sup>1\*</sup>.

1 UPR<sub>4278</sub> Laboratory of Experimental cardiovascular physiology, Avignon University, Avignon, France

2 Fondation Charles Mion – AIDER Santé, France

3 CHU Nîmes, France

4 ATIR Avignon, France

5 CHRU, Montpellier, France

6 Laboratory HAVAE EA-6310, University of Limoges, 123, avenue Albert Thomas, 87060 Limoges, France

7 PhyMedExp, University of Montpellier, INSERM, CNRS, Montpellier, France

\* both senior co-authors and co-corresponding authors.

Correspondance to: Philippe Obert - Claire MAUFRAIS  
INRAe Domaine Saint Paul  
Bâtiment LaPEC / Avignon Université  
228 route de l'aérodrome  
84000 AVIGNON  
Phone number: +33490162918  
[philippe.obert@univ-avignon.fr](mailto:philippe.obert@univ-avignon.fr)  
[claire.maufrais@univ-avignon.fr](mailto:claire.maufrais@univ-avignon.fr)

Running title: Exercise Cardioprotection in ESKD.

Word count abstract: 250

Word count text: 3269

clinicaltrials.gov NCT04697459

## Abstract

**Background** Hemodialysis induces left ventricular transient myocardial dysfunction. A complex interplay between linear deformations and torsional mechanics underlies left ventricular myocardial performance. Although intradialytic exercise induces favorable effects on central hemodynamics, its effect on myocardial mechanics has never been comprehensively documented.

**Methods** To evaluate the effects of intradialytic exercise on left ventricular myocardial mechanics, assessed by speckle-tracking echocardiography, we conducted a prospective, open-label, two-center randomized crossover trial. We enrolled 60 individuals with end-stage kidney disease receiving hemodialysis, who were assigned to participate in two sessions performed in a randomized order: standard hemodialysis (HD) and hemodialysis incorporating 30 minutes of aerobic exercise (HDEX). We measured global longitudinal strain at baseline (T0), 90 minutes after hemodialysis onset (T1), and 30 minutes before ending hemodialysis (T2). At T0 and T2, we also measured circumferential strain and peak twist, calculated as the net difference between apical and basal rotations. Central hemodynamic data (blood pressure, cardiac output) also were collected.

**Results** The decline in global longitudinal strain observed over the hemodialysis procedure was attenuated in the HDEX sessions (estimated difference, -1.16%; 95% confidence interval [95% CI], -0.31 to -2.02;  $p=0.008$ ). Compared with HD, HDEX also demonstrated greater improvements from T0 to T2 in twist, an important component of left ventricular myocardial function (estimated difference, 2.48°; 95% CI, 0.30 to 4.65;  $p=0.02$ ). Differences in changes from T0 to T2 for cardiac loading and intradialytic hemodynamics did not account for the beneficial effects of intradialytic exercise on left ventricular myocardial mechanics kinetics.

**Conclusions** Intradialytic exercise applied acutely during hemodialysis improves regional myocardial mechanics and might warrant consideration in the therapeutic approach for patients on hemodialysis.

## Introduction.

End-Stage Kidney Disease (ESKD) is a global public health issue, with nearly 2.6 million people worldwide on hemodialysis.<sup>1</sup> Individuals with ESKD have a substantially increase incidence of cardiovascular events and mortality.<sup>2</sup> Left ventricular (LV) geometry and

structure (e.g. fibrosis) abnormalities as well as both global systolic and diastolic dysfunction are frequent components of ESKD.<sup>3-6</sup> The pathogenesis of heart disease in ESKD is not yet fully understood but remains multifactorial. Traditional cardiovascular risk factors and comorbidities (e.g. hypertension, diabetes, dyslipidemia) and factors related to ESKD itself, such as uremia and inflammation, contribute undoubtedly to the development and progression of ESKD-associated pathological cardiac remodeling.<sup>7</sup> Hemodialysis is also recognized as an independent risk factor.<sup>8</sup> It is associated with intradialytic hypotension (IDH) and disturbances in myocardial segmental perfusion,<sup>9,10</sup> leading to acute myocardial wall motion abnormalities and LV transient dysfunction, well-known as myocardial stunning.<sup>11,12</sup> Repetitive episodes of myocardial stunning during hemodialysis may on long-term precipitate ESKD individuals to heart failure and thus contribute to the excess cardiovascular mortality in this population.<sup>13</sup> Therapeutic strategies to mitigate cardiovascular disorders associated with hemodialysis are therefore mandatory. Acute intradialytic exercise (IDE) appears promising, as it transiently increases central hemodynamics and blood pressures (BP) and can potentially reduce IDH, although this is not consensual.<sup>14</sup> Data on its impact on myocardial function are however scarce. Two exploratory studies, performed on a small number of ESKD individuals, documented a reduction in myocardial stunning identified via speckle-tracking echocardiography when IDE was applied acutely compared to standard hemodialysis.<sup>15,16</sup> LV regional myocardial function results from a complex interplay between multidirectional (e.g. longitudinal and circumferential) deformations and torsional mechanics due to a complex interaction between myocardial fiber architecture and geometry. The LV twist motion in systole aids ventricular ejection, while early diastolic untwist generates suction and facilitates diastolic filling.<sup>17</sup> Assessment of not only multidirectional deformations but also twist is therefore crucial for a comprehensive understanding of the effect of acute IDE on LV regional

myocardial function in ESKD. To the best of our knowledge, no previous studies have carried out such measurements.

Accordingly, this study aims to explore the impact of acute IDE on LV linear deformations and torsional mechanics in hemodialysis individuals.

## **Methods.**

### *Study design and participants.*

This pilot study was performed as a prelude to a larger study (EX-CHRODIAL for Chronic Intradialytic Exercise: a Cardioprotective Role) designed to determine whether IDE improves long-term well-being and cardiovascular health. The present study was a prospective, open-label, randomized trial performed in 2 hemodialysis units in France. It aimed to investigate the effect of acute IDE on LV myocardial mechanics over the course of hemodialysis. The ethics committee East II (clinicaltrials.gov NCT04697459) approved this study. All participants provided written informed consent. Adults, aged 20-79 years, with no regular exercise outside of dialysis, no exposure to IDE before the study (<6 months) and undertaking maintenance hemodialysis for >3 months were eligible to participate. Exclusion criteria were poor echogenicity, contraindication to exercise, orthopedic complications, severe heart (ischemic, valvular, etc.), vascular or respiratory diseases, ejection fraction <45%, body mass index >35 and pregnancy. Figure 1 shows a flow chart of patient enrollment. This study was a crossover design (figure 2) in which all individuals participated in 2 hemodialysis sessions in a random order: a standard hemodialysis (HD) and a session incorporating 30 min of aerobic exercise (HDEX). Patients were randomized via computer using IBM SPSS statistics version 26.0 (IBM, Armonk, NY). Randomization assignment was not provided to patients until completion of baseline study session. Exercise was performed in a semi-recumbent position on a calibrated cycle ergometer (OxyCycle 3 - PhysioMed) fixed to each patient's bed. The

participants performed a 30 min cycling session (50-70 rpm), starting 30 min after hemodialysis onset, at moderate intensity (11-14 on the Borg 20-point scale<sup>18</sup>). Echocardiography was performed 3 times during each session: immediately before hemodialysis (T0), after 90 min of hemodialysis (T1) and 30 min before hemodialysis-ending (T2) while central hemodynamic data (BP; cardiac output, CO) were collected before hemodialysis and every 30 min throughout dialysis (figure 2). For consistency, HD and HDEX were performed one-week apart the first hemodialysis-day of the week.

#### *Clinical exam and dialysis settings.*

On the first session, a comprehensive clinical exam was conducted and blood samples were collected from the arterial line of the dialysis circuit at the start of hemodialysis (table 1). Biological data included hemoglobin, creatinine, calcium, potassium, sodium, high-sensitivity C-reactive protein and urea levels. All participants were dialyzing 3 times weekly for 4-4.5 h per session. Hemodialysis parameters were collected at the end of each session (table 2). Net ultrafiltration was determined clinically based on ideal dry weight. For each participant, medication was not changed all over the study period.

#### *Echocardiography.*

Transthoracic echocardiography was performed using a Vivid Q system (GE Healthcare, Horten, Norway) with a 3.5-MHz transducer. Cine loops in apical 4, 2 and 3-chamber views were recorded at T0, T1 and T2 while loops in parasternal long- and short-axis (basal, papillary muscle and apical levels) views were only obtained at T0 and T2. Apical plane was acquired with the transducer in a caudal position (i.e. below the papillary muscles) to improve LV apical rotation measurement.<sup>19</sup> Images were analyzed in cine loops triggered by the QRS complex and saved for blinded offline analysis, which was performed using

dedicated software (EchoPAC 203TM - GE Healthcare, Chicago, United-States). Three cycles with the best image quality were used for analysis.

#### *Standard echocardiography.*

Standard acquisitions were recorded before the first session in accordance with guidelines from American Society of Echocardiography.<sup>20</sup> LV internal diameters and wall thicknesses were measured from the parasternal long axis view. LV mass was calculated by the Devereux formula and indexed to body surface area. LV volumes and ejection fraction were measured using the Simpson's biplane method. LV diastolic function was assessed using early (E) and atrial transmitral flow velocities, recorded in apical 4-chamber view. Myocardial systolic, early diastolic (e') and atrial velocities were measured with a color-coded Doppler Tissue Imaging at the mitral annular level in apical 4-chamber view. Peak e' (i.e. average recorded on the LV septal and lateral wall) and the E/e' ratio was used as indexes of LV relaxation and filling pressure, respectively.<sup>21</sup>

#### *Hemodialysis echocardiography and central hemodynamics.*

LV volumes, ejection fraction as well as internal dimensions and wall thicknesses were measured as aforementioned. End-diastolic volumes (EDV) were obtained as preload index. The systolic meridional wall stress ( $\sigma_{es}$ ) was calculated and used as an index of afterload.<sup>22</sup> Analysis of linear strains and twist/untwist mechanics was conducted as previously described in our laboratory.<sup>23,24</sup> Global longitudinal strain (GLS) was calculated using a 18-segment model from apical 4, 2 and 3 chamber views. Circumferential strain (CS, at papillary muscle level) as well as apical and basal rotations were assessed from parasternal short axis views. Increased negative values for GLS and CS indicate greater deformation. Data were processed with a specific toolbox (Scilab 4.1) and normalized to the percentage of systole (i.e. aortic

valve closure representing 100% of systolic duration) using interpolations. Net LV twist was calculated as the instantaneous difference between apical and basal rotations. LV untwisting rate was considered as an index of LV relaxation.<sup>25</sup>

Regular monitoring of cardiovascular hemodynamics was set up (figure 2) with measurements staggered every 30 min from hemodialysis onset for aortic blood flow, heart rate (HR) and BP. Aortic blood flow velocity was measured in the ascending aorta using a 2.0-MHz continuous-wave Doppler transducer (Pedof P2D CW; GE Vingmed Ultrasound) placed at the suprasternal notch for stroke volume (SV) determination.<sup>26</sup> CO was calculated as SV\*HR. Brachial BP was measured on the non-access arm during hemodialysis session using an automated BP cuff integrated into the dialysis unit. Initial BP values were taken at start of hemodialysis. IDH was defined as 20 mmHg decrease in systolic BP (SBP) and/or a 10 mmHg decrease in mean arterial pressure (MAP) associated with symptoms (e.g. abdominal discomfort, nausea, vomiting, muscle cramps, dizziness or fainting and anxiety) compared to initial BP values.<sup>27</sup>

#### *Outcomes.*

The primary outcome was the GLS trajectory from T0 through T2 (T0, T1 and T2). Secondary outcomes included trajectories in all other speckle-tracking echocardiographic-derived parameters and central hemodynamic variables, as well as the number of IDH episodes per 100 h of hemodialysis.

#### *Statistical analysis.*

Statistical analysis was performed using IBM SPSS statistics version 26.0 (IBM, Armonk, NY). Values are expressed as mean±SD. Statistical significance was defined as a p-value <0.05. No previous studies have examined the effect of IDE on GLS measured at baseline and

end hemodialysis (see discussion). Sample size calculation was therefore based on the results from Penny et al.<sup>15</sup> on GLS obtained at end-hemodialysis in the 2 conditions. We estimated that a total number of 53 individuals would be required, considering an effect size of 0.34 with a statistical power of 0.80 and an  $\alpha$  (two-sided) of 0.05. All analyses regarding the effect of IDE were based on intention-to-treat principle. The primary outcome was analyzed using a linear mixed-effects regression model, with condition (HD vs HDEX), session sequence and time (T0, T1, T2) as fixed effect and a random effect for patients. Analyses of prespecified secondary outcomes as well as hemodialysis parameters were undertaken using the same analysis methods as the primary outcome. A generalized linear mixed model (using a negative binomial regression model) was used to analyze the effect of IDE on the number of IDH episodes. Pearson correlations were used to investigate the association between differences in T0 to T2 changes between HD and HDEX of deformation imaging variables with indexes of cardiac loading conditions or the number of IDH.

## **Results.**

### *Baseline Characteristics.*

The trial recruited from December 2020 to February 2022. A total of 200 people receiving hemodialysis were screened. Of the 147 individuals eligible and approached, 95 gave initial consent and 14 subsequently dropped out. After baseline assessments, twenty-one were also excluded for poor echogenicity (n=14) and ejection fraction lower than 45% (n=7). Sixty individuals completed both HD and HDEX sessions (figure 1). Baseline characteristics are presented in table 1. The mean age was 63±14 years and 72% of the subjects were male. Body weight at pre- and post-dialysis as well as all dialysis parameters were strictly similar between HD and HDEX (table 2). Standard echocardiographic data are presented in table 3.

### *Cardiac function during HD and HDEX.*

Data are presented in detail in table 4. For all myocardial mechanics and loading conditions parameters, there was no condition by sequence interaction, highlighting the absence of carryover effect between HDEX and HD. Primary outcome: IDE significantly affected the GLS trajectory from T0 through T2 (condition by time interaction  $p=0.008$ ). When compared to HD, HDEX attenuated the decline in GLS by  $-0.59\%$  per time point (95% CI:  $-0.15/-1.01$ ). Conducting the same statistical analysis with time in hours (T0=0h, T1=1.5h, T2=hemodialysis duration minus 0.5h), the reduction in GLS decline in HDEX compared to HD was of  $-0.33\%$  per h of dialysis (95% CI:  $-0.08/-0.57$ , condition by time interaction  $p=0.009$ ). A subsequent analysis at each time point (i.e. from T0 to T2 and T0 to T1) reveals that the beneficial effect of HDEX on GLS change from baseline was more important at T2 (estimated difference  $-1.16\%$ , 95% CI  $-0.31/-2.02$ ,  $p=0.008$ ) than at T1 (estimated difference  $-0.55\%$ , 95% CI  $0.30/-1.46$ ,  $p=0.20$ ). Secondary outcomes: IDE influenced also the trajectory from T0 to T2 in CS, apical rotation and torsional mechanics, as evidenced by significant condition by time interactions (table 4). Examination of estimated differences of T0 to T2 changes between HD and HDEX and their 95% CI clearly highlighted the beneficial effect of IDE on CS, apical rotation and twisting motion. When compared to HD, HDEX yielded to greater improvement from T0 to T2 in twist, a very important component of LV myocardial function (estimated difference  $2.48^\circ$ , 95% CI:  $0.30/4.65$ ,  $p=0.02$ ). A modest impact of IDE on T0 to T2 changes was shown for basal rotation (estimated difference  $-0.94^\circ$ , 95% CI:  $-2.39/0.51$ ), with no significant time by condition interaction ( $p=0.20$ ).

No condition by time interaction and small estimated differences were obtained for loading conditions, but 95% CI revealed between-patient variations. However, when examining differences in T0 to T2 changes between HD and HDEX, no correlations were obtained between EDV with GLS ( $r=-0.17$   $p=0.27$ ), CS ( $r=-0.09$   $p=0.59$ ), apical rotation ( $r=0.20$

$p=0.22$ ) and twist ( $r=-0.17$   $p=0.30$ ). Similar results were obtained for  $\sigma_{es}$  with GLS ( $r=-0.29$   $p=0.08$ ), CS ( $r=0.02$   $p=0.90$ ), apical rotation ( $r=-0.13$   $p=0.43$ ) and twist ( $r=0.16$   $p=0.35$ ).

#### *Hemodynamics.*

Figure 3 shows the time course of changes from baseline in HR, SV, CO, SBP, diastolic BP and MAP during both sessions. Significant time by condition interactions were noticed for SBP ( $p<0.001$ ), HR ( $p<0.001$ ) and CO ( $p=0.02$ ), underlining an effect of IDE. Estimated differences in changes from baseline between HD and HDEX were only significant at 60 min of hemodialysis (i.e. end of IDE) for SBP ( $p=0.006$ ) and CO ( $p=0.003$ ), and at 30 min and 60 min of the procedure for HR ( $p=0.01$ ;  $p<0.001$ , respectively). IDE did not modify IDH episodes per 100 h of hemodialysis (HD= $58\pm 53$  vs HDEX= $51\pm 56$ ,  $p=0.20$ ; estimated difference: 2.2; 95% CI: -19/+14). Furthermore, no correlations were found between HD and HDEX differences in the rate of IDH episodes with T0 to T2 changes in GLS ( $r=0.18$ ,  $p=0.17$ ), CS ( $r=0.11$ ,  $p=0.51$ ), apical rotation ( $r=-0.03$ ,  $p=0.85$ ) and twist ( $r=-0.17$ ,  $p=0.29$ ).

#### **Discussion.**

This study is, to the best of our knowledge, the first to explore in a large sample of people receiving hemodialysis, the impact of acute IDE on LV linear deformations and torsional mechanics. In people with ESKD, conventional hemodialysis is mandatory to supply the failing renal function. However, the procedure can be detrimental to the myocardium. Acute reductions of LV myocardial perfusion, sufficient in magnitude to lead to transient LV myocardial dysfunction (i.e. myocardial stunning), have indeed been clearly documented using intradialytic positron emission tomography scanning or cardiac magnetic resonance imaging.<sup>10,12,28</sup> Speckle-tracking echocardiography provides accurate and angle-independent measurements of LV linear deformations and twist,<sup>29,30</sup> allowing a fully comprehensive

evaluation of LV regional myocardial function. In our study, GLS and CS progressively declined during HD (table 4), agreeing with previous studies using either 2D<sup>31</sup> or 3D<sup>32,33</sup> speckle-tracking echocardiography. Twist was however maintained (table 4), in accordance with most of available data, which may be viewed as a compensatory mechanism maintaining overall systolic function (i.e. ejection fraction) when longitudinal shortening (i.e. GLS) is depressed.<sup>34,35</sup> The repetitive nature of myocardial ischemic insults and transient dysfunction due to dialysis may on long-term yield to permanent regional myocardial dysfunction, conferring an increased risk of cardiac events and mortality,<sup>13</sup> motivating therefore the application of countermeasures during hemodialysis. Acute IDE is an interesting prophylactic measure, as it transiently increases central hemodynamics and BP, factors considered in the etiology of hemodialysis-induced myocardial transient dysfunction,<sup>8</sup> and can also potentially reduce IDH, although this is not consensual.<sup>14</sup> However, the effects of acute IDE on LV regional myocardial mechanics remain extremely poorly documented. To the best of our knowledge, only longitudinal function has been investigated in two nonrandomized exploratory studies, performed on a small number (n<21) of ESKD individuals.<sup>15,16</sup> In these studies, despite a significant reduction in the number of myocardial stunned segments during the hemodialysis session with acute IDE compared to standard HD, a similar decrease in GLS over the hemodialysis procedure was reported in both conditions, results that clearly differ from ours where GLS changes from T0 throughout T2 were attenuated in HDEX compared to HD (table 4). Several methodological aspects may potentially explain such discrepancies and also preclude any direct comparison between these and the current results: the low numbers of subjects in both prior studies conferring weak statistical power and an increased risk of Type II error, the last echocardiogram being performed 1.5 hours before hemodialysis-ending<sup>16</sup> or GLS changes being reported only from post-IDE to end- hemodialysis as well as ESKD individuals having undergone routine exercise participation during hemodialysis prior to the

sessions during which echocardiography was done.<sup>15</sup> No data are available in the literature regarding the circumferential function or torsional mechanics, despite their key roles in cardiac performance. Indeed, twist is a major component of LV mechanics reflecting the helical orientation of myocardial fibers. The LV twist motion induced by apical counterclockwise and basal clockwise rotations in systole aids ventricular ejection, while early diastolic untwist generates suction and facilitates diastolic filling.<sup>17</sup> A salient feature, not previously demonstrated, was the cardioprotective benefit of IDE on circumferential function and torsional mechanics. Results from the mixed-effects model and the one-sample t test clearly indicated the superiority of HDEX, by cancelling the HD-induced deterioration of CS and apical rotation and enhancing twisting motion (table 4).

This study was not specifically designed to resolve the underlying mechanisms responsible for the beneficial effects of IDE on LV regional myocardial function but several hypotheses may be discarded or put forward. The etiology of hemodialysis-induced transient LV dysfunction is incompletely understood but hemodynamic instability has been presented as a potential contributor. By cardiac magnetic resonance imaging, Buchanan et al. reported indeed negative correlations between the number of dysfunctional LV segments and changes during dialysis in indexed SV and CO or minimum SBP.<sup>28</sup> In our study, the time courses in SV and CO as well as SBP were similar during both HD and HDEX sessions, except during the 30 min exercise; in agreement with previous data.<sup>16</sup> Due to impaired baroreflex sensitivity, ESKD individuals present with defective BP control and exhibit significant IDH during dialysis.<sup>14</sup> IDH is independently associated with regional myocardial function.<sup>13</sup> In our study, we did not observe differences in the rate of IDH episodes per 100 h of hemodialysis between HD and HDEX. However, we recognize that the study was not powered (i.e. too small sample size) to detect a statistically significant difference in this outcome. However, no correlations were found between differences in changes from T0 to T2 between HD and

HDEX in deformation imaging variables with differences in IDH. Altogether, these results do not speak in favor of a role of hemodynamic factors in the explanation of the beneficial effects of IDE on LV regional myocardial function.

The load-dependency of speckle-tracking echocardiography derived-parameters, including linear deformations and twisting mechanics, has been established.<sup>36–39</sup> In our study, as expected, significant declines in both cardiac preload (EDV) and afterload ( $\sigma_{es}$ ) during HD were found (table 4). However, acute IDE did not affect the time course of loading indexes during dialysis. Despite small estimates, quite wide 95% CI were noticed for the difference of change from T0 to T2 between HD and HDEX, revealing inter-individual variations and a potential effect of IDE. However, no correlations were found between these differences for speckle-tracking echocardiography-derived parameters with those in loading conditions, arguing for an absence of a role of cardiac pre- and after-load on the cardioprotective effect of IDE.

Speckle-tracking echocardiography allows quantifying the regional function of the stunned myocardium and is able to objectively detect segmental myocardial ischemia.<sup>22,29,40</sup> Longitudinal function is mainly set by vertically oriented subendocardial fibers. The midmyocardial fibers run circumferentially and most significantly contribute to circumferential function while the subepicardial fibers, longitudinally oriented in an oblique counterclockwise direction compared to the subendocardial layer, are the predominant source of torsional motion.<sup>41</sup> Due to its greater rotational radius, the epicardial layer dominates indeed the overall direction of rotation. A substantial body of evidence shows that subendocardial fibers are more sensitive to hemodynamic variations and acute ischemia than mid and subepicardial ones.<sup>42,43</sup> In this context, it was not surprising that IDE attenuated but did not totally repress the hemodialysis-induced decline in GLS, while it preserved CS and improved twist mechanics. Considering that our speckle-tracking echocardiography-derived

parameters were controlled for loading conditions, our results obtained in stable ESKD individuals free from severe epicardial coronary artery disease strongly support the possibility of an IDE cardioprotection via a reduction in hemodialysis-induced microvascular perfusion abnormalities. Mechanisms involving exercise-induced ischemic/non-ischemic preconditioning<sup>44</sup> or changes in whole blood viscosity<sup>45</sup> might be advanced to explain such an improvement in tissue perfusion. Future studies will be needed to determine the role of tissue perfusion in IDE-induced cardioprotection and to precise its underlying determinants.

#### *Clinical implication.*

GLS is today the most widely used deformation imaging parameter in clinical practice. It provides independent and incremental prognostic information regarding long-term risk of cardiovascular events and mortality.<sup>46,47</sup> The attenuation of GLS decline from T0 to T2 in HDEX compared to HD (estimated difference -1.16%, 95% CI -0.31/-2.02) gives preliminary evidence of cardiac protection provided by IDE. This finding may be clinically relevant, as a reduction in GLS is associated with worse outcomes and predictive of poor prognosis among stable hemodialysis patients with preserved ejection fraction.<sup>48</sup> Furthermore, in chronic kidney disease individuals with successful kidney transplant, the hazards ratio for cardiovascular events or death after adjusting for age, sex and race-ethnicity increased by 28% per 1% decrement in absolute value of GLS. In patients with various cardiovascular risk factors or presenting with cardiovascular diseases, as seen in people with ESKD, each 1% decrease in GLS magnitude was also associated with an 11.3% increase in cardiovascular mortality risk.<sup>46</sup> The prognostic value of torsional mechanics indexes in the setting of kidney disease is unknown. Whether the transient improvement in myocardial mechanics conferred by IDE when repeated on each dialysis translates into improved clinical outcomes remains to be determined.

mode would have produced greater benefits on cardiac function. Future work should attempt to investigate the optimum mode (continuous vs interval), intensity, timing and duration of exercise to induce the greatest benefits on LV myocardial mechanics. Finally, we were unable to assess long-term outcomes, as this was beyond the scope of our study. Future studies are needed to determine the cardiovascular effect of IDE when applied chronically, as well as its effect on cardiovascular events and mortality in ESKD individuals.

#### *Conclusion.*

This pilot study is the first to identify the beneficial effects of IDE on LV multidirectional deformation and torsional mechanics during dialysis in people with stable ESKD. Such cardioprotection conferred by IDE has significant clinical relevance since recurrent LV transient dysfunction imposed by repetitive hemodialysis can translate on long-term into overt cardiac dysfunction and an increased risk of cardiac events and mortality.

#### **Disclosures.**

M. Isnard Rouchon reports Employer: MEDIPOLE. S. Nottin reports Research Funding: French society of cardiology. C. Maufrais reports Research Funding: French Society of Cardiology. J. Cristol reports Research Funding: Siemens; Honoraria: Fresenius Medical Care, Radiometer, Servier; and Other Interests or Relationships: AIDER santé. All remaining authors have nothing to disclose.

#### **Funding.**

This study was supported by the “Société Française de Cardiologie”, grant number SFC21EXCRO.

#### **Acknowledgments.**

We thank Axelifé and PACA region to support the scholarship of M. Josse. The authors express our sincere thanks to the volunteers involved in the study as well as the technical, administrative and medical staffs of AIDER Santé and ATIR Avignon.

### **Author Contributions.**

Matthieu Josse: Data curation, Formal analysis, Funding acquisition, Investigation, Project administration, Writing – original draft, Writing – review & editing

Laure Patrier: Project administration, Resources, Supervision, Validation

Myriam Isnard: Project administration, Resources, Supervision, Validation

Cécile Turc-Baron: Project administration, Resources, Validation, Visualization

Antoine Grandperrin: Data curation, Funding acquisition

Stéphane Nottin: Data curation, Investigation

Stéphane Mandigout: Resources

Jean-Paul Cristol: Resources, Supervision, Validation

Claire Maufrais: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Software, Supervision, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing

Philippe Obert: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Software, Supervision, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing

### **Data sharing statement.**

Anonymized data reported in this paper of type Analyzable Data have been deposited to Figshare, 10.6084/m9.figshare.21960083. The raw data supporting the conclusions of this article will be made available after publication by the authors, without undue reservation.

### **References.**

1. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Htay H, Jha V, et al.: Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol* 18(6): 378-395, 2022
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 10, 2004

3. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49(5): 1379-1385, 1996
4. Cibulka R, Racek J: Metabolic Disorders in Patients with Chronic Kidney Failure. *Physiol Res* 56: 697-705, 2007
5. Plawecki M, Morena M, Kuster N, Chenine L, Leary-Moragues H, Jover B, et al.: sST2 as a New Biomarker of Chronic Kidney Disease-Induced Cardiac Remodeling: Impact on Risk Prediction. *Mediators Inflamm* 2018: 1-9, 2018
6. Fraser SDS, Roderick PJ, May CR, McIntyre N, McIntyre C, Fluck RJ, et al.: The burden of comorbidity in people with chronic kidney disease stage 3: a cohort study. *BMC Nephrol* 16(1): 193, 2015
7. Wanner C, Amann K, Shoji T: The heart and vascular system in dialysis. *The Lancet* 388(10041): 276-284, 2016
8. McIntyre CW: Effects of hemodialysis on cardiac function. *Kidney Int* 76(4): 371-375, 2009
9. McGuire S, Horton EJ, Renshaw D, Jimenez A, Krishnan N, McGregor G: Hemodynamic Instability during Dialysis: The Potential Role of Intradialytic Exercise. *BioMed Res Int* 2018: 1-11, 2018
10. Dasselaar JJ, Slart RHJA, Knip M, Pruim J, Tio R, McIntyre CW, et al.: Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrol Dial Transplant* 24(2): 604-610, 2008
11. Loutradis C, Sarafidis PA, Papadopoulos CE, Papagianni A, Zoccali C: The Ebb and Flow of Echocardiographic Cardiac Function Parameters in Relationship to Hemodialysis Treatment in Patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 29(5): 1372-1381, 2018

12. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korsheed S, Baker C, et al.: Hemodialysis-Induced Cardiac Dysfunction Is Associated with an Acute Reduction in Global and Segmental Myocardial Blood Flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 3(1): 19-26, 2008
13. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW: Hemodialysis-Induced Cardiac Injury: Determinants and Associated Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 4(5): 914-920, 2009
14. Kanbay M, Ertuglu LA, Afsar B, Ozdogan E, Siriopo D, Covic A, et al.: An update review of intradialytic hypotension: concept, risk factors, clinical implications and management. *Clin Kidney J* 13(6): 981-993, 2020
15. Penny JD, Salerno FR, Brar R, Garcia E, Rossum K, McIntyre CW, et al.: Intradialytic exercise preconditioning: an exploratory study on the effect on myocardial stunning. *Nephrol Dial Transplant* 34(11): 1917-1923, 2019
16. McGuire S, Horton EJ, Renshaw D, Chan K, Jimenez A, Maddock H et al.: Cardiac stunning during haemodialysis: the therapeutic effect of intra-dialytic exercise. *Clin Kidney J* 14(5): 1335-1344, 2019
17. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK: Twist Mechanics of the Left Ventricle. *JACC Cardiovasc Imaging* 1(3): 366-376, 2008
18. Borg G: Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 14, 377-381, 1982
19. Van Dalen BM, Vletter WB, Soliman OII, ten Cate FJ, Geleijnse ML: Importance of Transducer Position in the Assessment of Apical Rotation by Speckle Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 21(8): 895-898, 2008
20. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al.: Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in

- Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 16(3): 233-271, 2015
21. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd III BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al.: Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 17(12): 1321-1360, 2016
22. Jamal F, Strotmann J, Weidemann F, Kukulski T, D’hooge J, Bijmens B, et al.: Noninvasive Quantification of the Contractile Reserve of Stunned Myocardium by Ultrasonic Strain Rate and Strain. *Circulation* 104(9): 1059–65, 2001
23. Doucende G, Schuster I, Rupp T, Startun A, Dauzat M, Obert P, et al.: Kinetics of Left Ventricular Strains and Torsion During Incremental Exercise in Healthy Subjects: The Key Role of Torsional Mechanics for Systolic-Diastolic Coupling. *Circ Cardiovasc Imaging* 3(5): 586-594, 2010
24. Maufrais C, Schuster I, Doucende G, Vitiello D, Rupp T, Dauzat M, et al.: Endurance Training Minimizes Age-Related Changes of Left Ventricular Twist-Untwist Mechanics. *J Am Soc Echocardiogr* 27(11): 1208-1215, 2014
25. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF: Left Ventricular Untwisting Rate by Speckle Tracking Echocardiography. *Circulation* 116(22): 2580-2586, 2007
26. Vinet A, Nottin S, Lecoq AM, Guenon P, Obert P: Reproducibility of Cardiac Output Measurements by Doppler Echocardiography in Prepubertal Children and Adults. *Int J Sports Med* 22(6): 437-441, 2001

27. Stefánsson BV, Brunelli SM, Cabrera C, Rosenbaum D, Anum E, Ramakrishnan K, et al.: Intradialytic Hypotension and Risk of Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 9(12): 2124-2132, 2014
28. Buchanan C, Mohammed A, Cox E, Köhler K, Canaud B, Taal MW, et al.: Intradialytic Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Assess Cardiovascular Responses in a Short-Term Trial of Hemodiafiltration and Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 28(4): 1269-1277, 2017
29. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al.: Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 47(4): 5, 2006
30. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al.: New Noninvasive Method for Assessment of Left Ventricular Rotation. *Circulation* 112: 3149-3156, 2005
31. Choi JO, Shin DH, Cho SW, Song YB, Kim JH, Kim YG, et al.: Effect of Preload on Left Ventricular Longitudinal Strain by 2D Speckle Tracking. *Echocardiography* 25(8): 873-879, 2008
32. Ahn HS, Kim YK, Song HC, Choi EJ, Kim GH, Cho JS, et al.: The impact of preload on 3-dimensional deformation parameters: principal strain, twist and torsion. *Cardiovasc Ultrasound* 15(1): 22, 2017
33. Guler HS, Tulunay Kaya C, Kumru G, Kosku H, Ozyuncu N, Sengul S, et al.: Acute stunning effect of hemodialysis on myocardial performance: A three-dimensional speckle tracking echocardiographic study. *Artif Organs* 44(10): 1081-1089, 2020
34. Yip A, Naicker S, Peters F, Libhaber E, Maharaj N, Mashabane M, et al.: Left ventricular twist before and after haemodialysis: an analysis using speckle-tracking echocardiography. *Cardiovasc J Afr* 29(4): 231-236, 2018

35. Wu BT, Tsai-Pai MA, Hsu HY, Lin PS, Lin CH, Chen YT: Effect of Preload Reduction by Hemodialysis on Left Ventricular Mechanical Parameters by Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Acta Cardiol Sin* 28: 25-33, 2012
36. Park SJ, Nishimura RA, Borlaug BA, Sorajja P, Oh JK: The effect of loading alterations on left ventricular torsion: a simultaneous catheterization and two-dimensional speckle tracking echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr* 11(9): 770-777, 2010
37. Ferferieva V, Van den Bergh A, Claus P, Jasaityte R, Veulemans P, Pellens M: The relative value of strain and strain rate for defining intrinsic myocardial function. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 302(1): H188-H195, 2012
38. Schlangen J, Petko C, Hansen JH, Michel M, Hart C, Uebing A, et al.: Two-Dimensional Global Longitudinal Strain Rate Is a Preload Independent Index of Systemic Right Ventricular Contractility in Hypoplastic Left Heart Syndrome Patients After Fontan Operation. *Circ Cardiovasc Imaging* 7(6): 880-886, 2014
39. Burns AT, Gerche AL, Prior DL, MacIsaac AI: Left Ventricular Torsion Parameters are Affected by Acute Changes in Load: CME. *Echocardiography* 27(4): 407-414, 2010
40. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, et al.: Strain-Rate Imaging During Dobutamine Stress Echocardiography Provides Objective Evidence of Inducible Ischemia. *Circulation* 107(16): 2120-2126, 2003
41. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A, et al.: Left Ventricular Structure and Function. *J Am Coll Cardiol* 48(10): 1988-2001, 2006
42. Algranati D, Kassab GS, Lanir Y: Why is the subendocardium more vulnerable to ischemia? A new paradigm. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 300(3): H1090-H1100, 2011

43. Toyota E, Ogasawara Y, Hiramatsu O, Tachibana H, Kajiya F, Yamamori S, et al.: Dynamics of flow velocities in endocardial and epicardial coronary arterioles. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 288(4): H1598-H1603, 2005
44. Thijssen DHJ, Redington A, George KP, Hopman MTE, Jones H: Association of Exercise Preconditioning With Immediate Cardioprotection: A Review. *JAMA Cardiol* 3(2): 169, 2018
45. Vaisman S, Kensey K, Cho YI: Effect of Hemodialysis on Whole Blood Viscosity. *Int J Artif Organs* 32(6): 329-335, 2009
46. Medvedofsky D, Maffessanti F, Weinert L, Tehrani DM, Narang A, Addetia K, et al.: 2D and 3D Echocardiography-Derived Indices of Left Ventricular Function and Shape. *JACC Cardiovasc Imaging* 11(11): 1569-1579, 2018
47. Biering-Sorensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Mogelvang R, et al.: Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 67(13): 1584, 2016
48. Liu YW, Su CT, Sung JM, Wang S PH, Su YR, Yang CS, et al.: Association of Left Ventricular Longitudinal Strain with Mortality among Stable Hemodialysis Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Clin J Am Soc Nephrol* 8(9): 1564-1574, 2013

**Table 1. Participant characteristics**

	<i>ESKD (n=60)</i>
<i>Age (years)</i>	<i>63±14</i>
<i>Gender. n (male/female)</i>	<i>43/17</i>
<i>Dry Weight (kg)</i>	<i>73.1±15.8</i>
<i>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</i>	<i>25.2±4.6</i>
<i>Dialysis vintage (years)</i>	<i>5.7±6.0</i>
<i>Hemoglobin (g/100mL)</i>	<i>11.7±2.1</i>
<i>Calcium (mmol/L)</i>	<i>2.2±0.2</i>
<i>Potassium (mmol/L)</i>	<i>4.9±0.8</i>
<i>Sodium (mmol/L)</i>	<i>138±2.5</i>
<i>Creatinine (μmol/L)</i>	<i>722±274</i>
<i>C-reactive protein ultrasensitive (mg/L)</i>	<i>36.5±45.6</i>
<i>Urea (mmol/L)</i>	<i>21.3±5.0</i>
<b>Comorbidities. n (%)</b>	
<i>Diabetes</i>	<i>10 (17)</i>
<i>Hypertension</i>	<i>34 (57)</i>
<i>Coronary artery disease</i>	<i>6 (10)</i>
<i>Heart failure</i>	<i>10 (17)</i>
<i>Hyperparathyroidism</i>	<i>9 (15)</i>
<i>Peripheral vascular disease</i>	<i>13 (22)</i>
<b>Chronic kidney disease etiology. n (%)</b>	
<i>Glomerular nephritis</i>	<i>12 (20)</i>
<i>Immunoglobulin A nephropathy</i>	<i>5 (9)</i>
<i>Hypertensive nephropathy</i>	<i>11 (19)</i>
<i>Diabetic nephropathy</i>	<i>6 (10)</i>
<i>Congenital</i>	<i>2 (4)</i>
<i>Indeterminate</i>	<i>8 (14)</i>
<i>Other</i>	<i>14 (24)</i>
<b>Medication. n (%)</b>	
<i>Antiplatelet</i>	<i>1 (2)</i>
<i>Anticoagulants</i>	<i>14 (23)</i>
<i>Nitrates</i>	<i>1 (2)</i>
<i>Statins</i>	<i>11 (18)</i>
<i>Diuretics</i>	<i>13 (22)</i>
<i>Anti-arrhythmic</i>	<i>3 (5)</i>
<i>Calcium channel blockers</i>	<i>8 (13)</i>
<i>β-blockers</i>	<i>19 (32)</i>
<i>Erythropoietin</i>	<i>3 (5)</i>
<i>Corticosteroids</i>	<i>3 (5)</i>
<i>Thyroxine</i>	<i>1 (2)</i>

**Table 2. Hemodialysis parameters**

	<i>HD</i>	<i>HDEX</i>	<i>P-value</i>
<i>Weight (kg)</i>			
<i>Pre</i>	74.3±15.6	74.3±15.4	0.99
<i>Post</i>	71.8±15.7	71.7±15.4	0.67
<i>Ultra-filtrated volume (L)</i>	2.63±0.95	2.61±0.92	0.81
<i>Duration (min)</i>	232±17	232±15	0.78
<i>Ultrafiltration rate (mL/h)</i>	682±224	645±248	0.33
<i>Kt/V</i>	1.51±0.30	1.53±0.30	0.68

ACCEPTED

**Table 3. Echocardiographic characteristics**

<b>2D</b>	
LV end-diastolic volume (mL)	107 ±28
LV end-systolic volume (mL)	48 ±15
Relative wall thickness	0.34 ±0.10
LV mass index (g/m <sup>2</sup> )	115 ±33
LV ejection fraction (%)	55 ±8
<b>Pulsed-wave Doppler</b>	
E (m/s)	0.8 ±0.2
A (m/s)	0.9 ±1.0
E/A	1.1 ±0.3
<b>TDI parameters</b>	
s' (cm/s)	8.5 ±2.1
e' (cm/s)	9.2 ±2.7
a' (cm/s)	9.9 ±2.8
E/e' ratio	9.5 ±4.2

LV: left ventricle, E: peak early transmitral flow velocity, A: peak late transmitral flow velocity, s': peak systolic mitral annular velocity, e': peak early diastolic mitral annular velocity, a': peak late diastolic mitral annular velocity.

**Table 4. Myocardial mechanics and loading conditions during hemodialysis.**

							Linear mixed-effects model			
	HD			HDEX			Condition *	Condition * Time		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	P-value	Estimated difference <sup>b</sup>	(95 % CI)	P-value
<b>Primary outcome</b>										
GLS (%)	-18.2 ±3.1	-16.2 ±3.3	-15.2 ±3.7	-18.1 ±3.0	-16.8 ±3.5	-16.3 ±3.4	0.94	-1.16	(-0.31 / -2.02)	0.008
	<u>&lt;0.001</u>			<u>&lt;0.001</u>						
P-value <sup>a</sup>	<u>&lt;0.001</u>			<u>0.007</u>						
	<u>&lt;0.001</u>			<u>&lt;0.001</u>						
<b>Secondary outcomes</b>										
Myocardial mechanics										
CS (%)	-15.7 ±3.7		-13.0 ±3.9	-15.6 ±3.8		-14.9 ±3.2	0.65	-1.68	(-3.21 / -0.15)	0.03
P-value <sup>a</sup>	<u>&lt;0.001</u>			<u>0.07</u>						
Basal rotation (deg)	-7.8 ±3.5		-8.5 ±3.9	-7.4 ±2.9		-9.0 ±3.4	0.13	-0.94	(-2.39 / 0.51)	0.20
P-value <sup>a</sup>	<u>0.11</u>			<u>&lt;0.001</u>						
Apical rotation (deg)	9.4 ±4.4		7.9 ±3.9	9.2 ±4.0		9.6 ±3.9	0.99	1.82	(0.32 / 3.33)	0.01
P-value <sup>a</sup>	<u>0.02</u>			<u>0.44</u>						
Twist (deg)	14.7 ±5.7		14.6 ±5.2	14.2 ±5.7		16.3 ±5.4	0.12	2.48	(0.30 / 4.65)	0.02
P-value <sup>a</sup>	<u>0.72</u>			<u>0.01</u>						
Twisting rate (deg/s)	94 ±29		107 ±43	89 ±28		120 ±44	0.26	16.0	(0.03 / 31.9)	0.04
P-value <sup>a</sup>	<u>0.03</u>			<u>&lt;0.001</u>						
Untwisting rate (deg/s)	-104 ±37		-106 ±42	-106 ±45		-123 ±49	0.73	-14.1	(-32.6 / 4.4)	0.13
P-value <sup>a</sup>	<u>0.65</u>			<u>0.03</u>						

Loading conditions								
EDV (ml)	106 ±27	91 ±24	108 ±28	92 ±22	0.84	0.32	(-7.8 / 8.4)	0.93
P-value <sup>a</sup>	<0.001		<0.001					
$\sigma_{es}$ (g/cm <sup>2</sup> )	91 ±42	76 ±38	90 ±42	78 ±39	0.98	3.3	(-12.9 / 19.5)	0.68
P-value <sup>a</sup>	0.03		0.03					

<sup>a</sup> P-value for change from T0 to T2 within the same condition, analyzed using one-sample t test, <sup>b</sup> estimated difference of change from T0 to T2 between HD and HDEX generated by the linear mixed-effects regression model, with HD and T0 as reference factors. Negative estimated differences for negative data like GLS, CS, basal rotation or untwisting rate and positive estimated differences for positive data like apical rotation, twist or twisting rate indicate the superiority and cardioprotective effect of HDEX. The parameters were estimated by maximum likelihood and p-values generated by Wald tests. Abbreviations: CS: circumferential strain; EDV: end-diastolic volume; GLS: global longitudinal strain;  $\sigma_{es}$ : meridional wall stress.

Figure Legends.

Figure 1. Study consort diagram.

Study screening, consent, echo window, participation, and dropout.

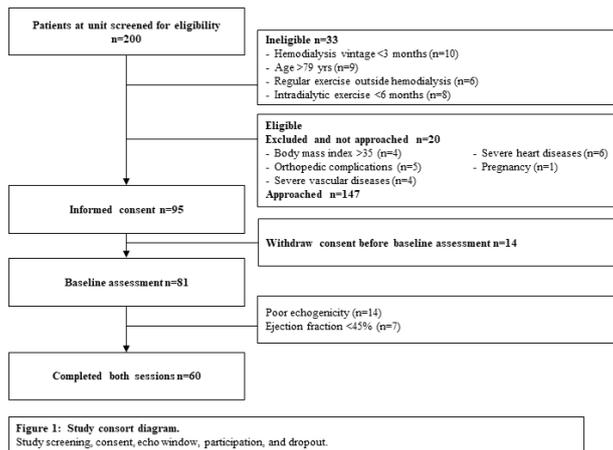
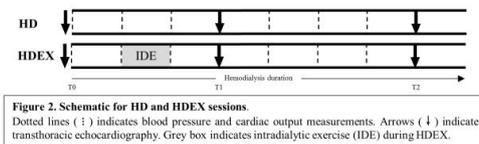
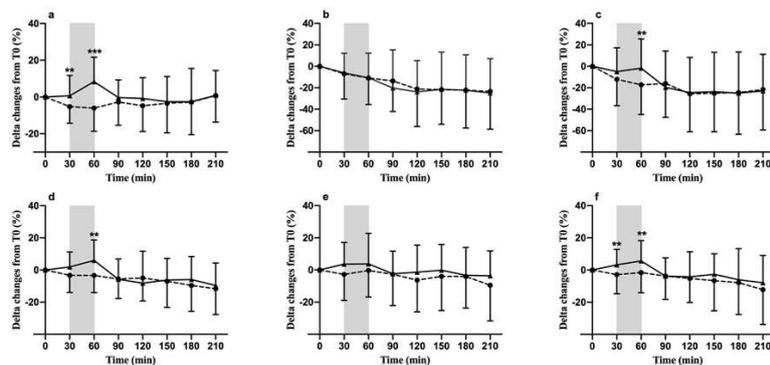


Figure 2. Schematic for HD and HDEX sessions.

Dotted lines (:) indicate blood pressure and cardiac output measurements. Arrows (↓) indicate transthoracic echocardiography. Grey box indicates intradialytic exercise (IDE) during HDEX.



**Figure 3. Delta changes over the hemodialysis procedure (%) for heart rate (a), stroke volume (b), cardiac output (c), systolic blood pressure (d), diastolic blood pressure (e) and mean blood pressure (f) during HD (dashed line) and HDEX (solid line) sessions. Grey box indicates 30 min of exercise during HDEX. Estimated difference of change between HD and HDEX: \*\* p<0.01; \*\*\* p<0.001**



**Figure 3. Delta changes over the hemodialysis procedure (%) for heart rate (a), stroke volume (b), cardiac output (c), systolic blood pressure (d), diastolic blood pressure (e) and mean blood pressure (f) during HD (dashed line) and HDEX (solid line) sessions. Grey box indicates 30 min of exercise during HDEX. Estimated difference of change between HD and HDEX: \*\* p<0.01; \*\*\* p<0.001**

ACCEPTED

**Figures**

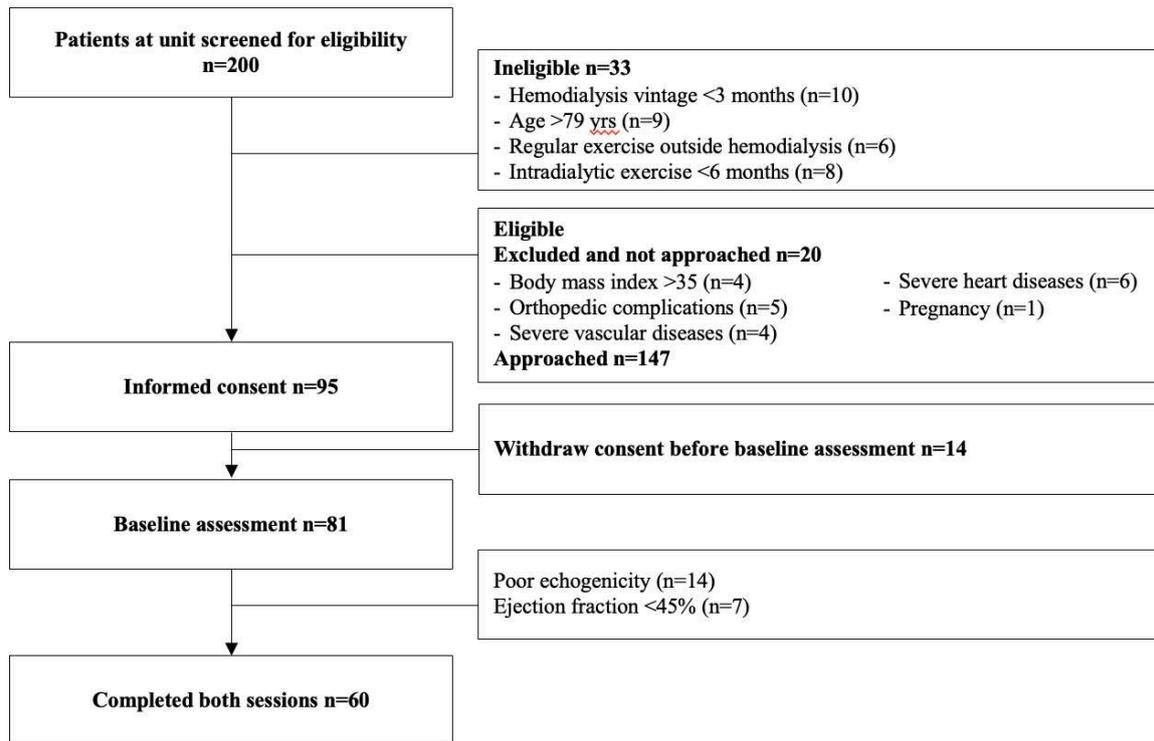


Figure 1: Study consort diagram. Study screening, echo window, participation, and dropout.

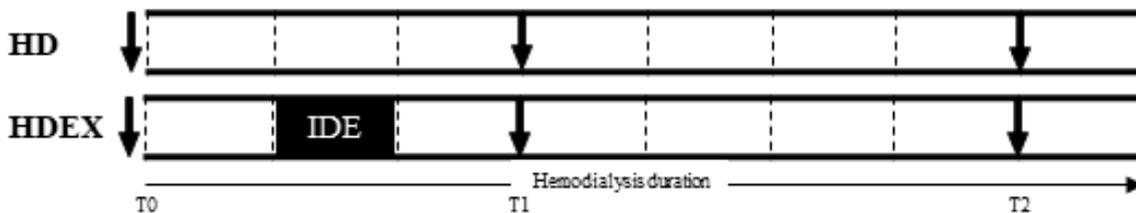


Figure 2: Schematic for HD and HDEX sessions. Dotted lines (:) indicates BP and CO measurements. Arrows (↓) indicate transthoracic echocardiography. Black box indicates cycle ergometry during HDE

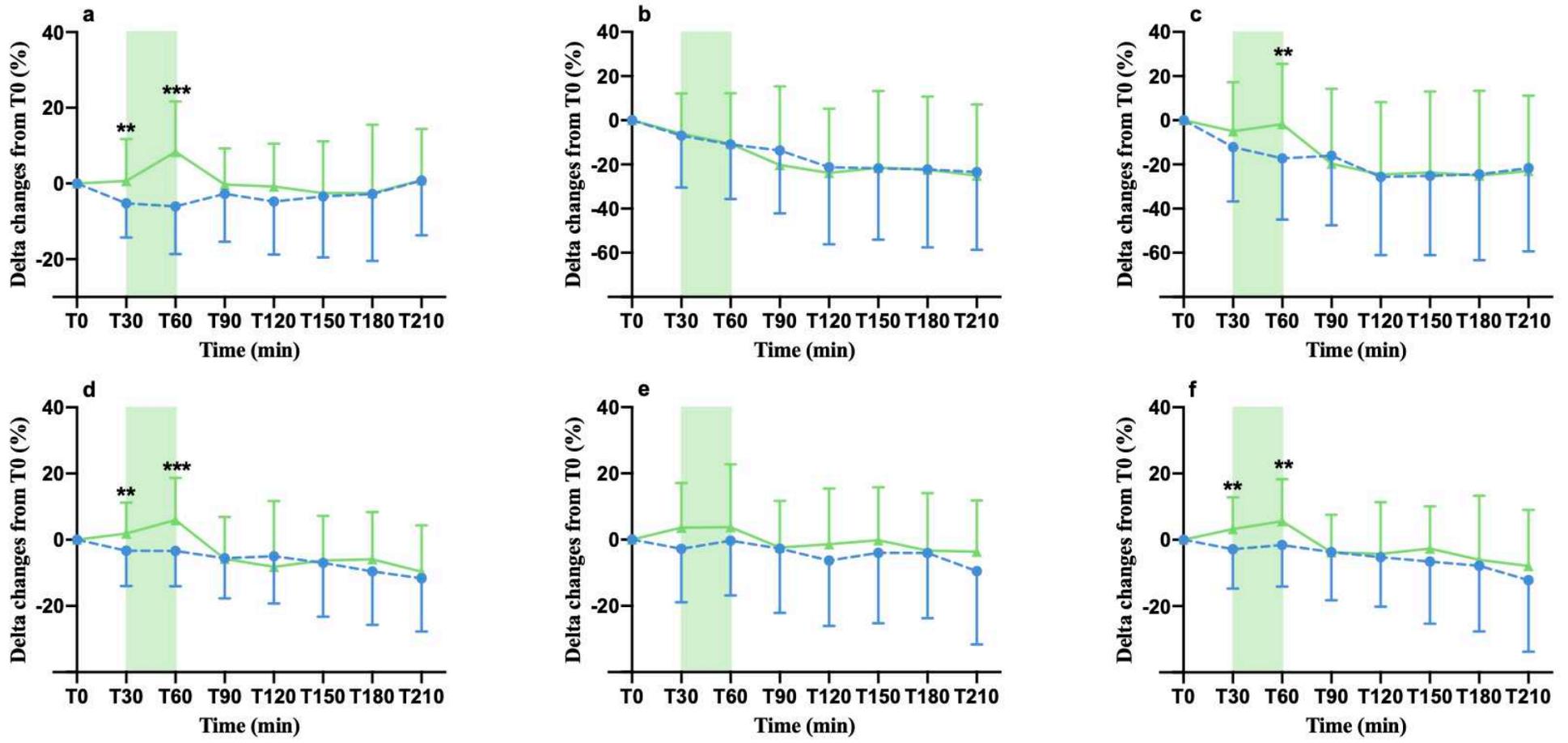


Figure 3. Delta changes over the hemodialysis procedure (%) for heart rate (a), stroke volume (b), cardiac output (c), systolic blood pressure (d), diastolic blood pressure (e) and mean blood pressure (f) during HD (blue dashed line) and HDEX (green solid line) sessions. Green box indicates 30 min of exercise during HDEX. Estimated difference of change between HD and HDEX: \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$

## **Publication : Étude 1B**

**Effect of intradialytic exercise on global and segmental wall motion abnormalities: greater benefits in overweight and obese individuals.**

**Etude 1B : Effect of intradialytic exercise on global and segmental wall motion abnormalities: greater benefits in overweight and obese individuals.**

Claire Maufrais PhD<sup>1\*</sup>; Matthieu Josse MS<sup>1\*</sup>, Laure Patrier MD<sup>2,3</sup>, Myriam Isnard MD<sup>4</sup>, Antoine Grandperrin PhD<sup>1</sup>, Cécile Turc-Baron MD<sup>2,5</sup>, Stéphane Nottin PhD<sup>1</sup>, Jean-Paul Cristol MD PhD<sup>2,5,6</sup>, and Philippe Obert PhD<sup>1</sup>.

1 UPR<sub>4278</sub> Laboratory of Experimental cardiovascular physiology, Avignon University, Avignon, France

2 Fondation Charles Mion – AIDER Santé, France

3 CHU Nîmes, France

4 ATIR Avignon, France

5 CHRU, Montpellier, France

6 PhyMedExp, University of Montpellier, INSERM, CNRS, Montpellier, France

\* Equal contributors

Correspondence to: Claire MAUFRAIS - Philippe OBERT

INRAe Domaine Saint Paul

Bâtiment LaPEC / Avignon Université

228 route de l'aérodrome

84000 AVIGNON

Phone number: +33490162918

[claire.maufrais@univ-avignon.fr](mailto:claire.maufrais@univ-avignon.fr)

[philippe.obert@univ-avignon.fr](mailto:philippe.obert@univ-avignon.fr)

Supports: This study was supported by the French Society of Cardiology and Fondation Charles Mion, Aider Santé.

## INTRODUCTION

Cardiovascular disease is present in over 50% of End-Stage Kidney Disease (ESKD) patients undergoing dialysis and the relative risk of mortality due to cardiovascular events in hemodialysis (HD) individuals is reported to be 20 times higher than in the general population <sup>1</sup>. Left ventricular (LV) hypertrophy (LVH), the most common cardiovascular abnormality in patients with chronic kidney disease <sup>2</sup>, is associated with both global systolic and/or diastolic dysfunction <sup>3,4</sup>. The pathogenesis of heart disease in ESKD is multifactorial, encompassing traditional risk factors (e.g. hypertension, diabetes) and factors related to ESKD itself (e.g. uremia, inflammation). The hemodialysis procedure also undoubtedly contributes to the development and progression of the pathological cardiac remodeling reported in this population <sup>5</sup>.

HD is a life-saving treatment for patients with kidney failure, but it is stressful for the cardiovascular system as it is often accompanied by hemodynamic instability. Transient myocardial ischemia leading to LV systolic dysfunction during HD has been extensively documented by positron emission tomography scanning or cardiac magnetic resonance imaging <sup>6,7</sup>. This prolonged dysfunction which can persist even after the return of normal perfusion is known as myocardial stunning <sup>8</sup>. It can be demonstrated with speckle-tracking echocardiography, looking for the appearance of LV regional wall motion abnormalities (RWMAs) <sup>9</sup>. It is widely accepted that such repetitive ischemic insults play an important role in the pathogenesis of heart failure <sup>7</sup>. Thus, countermeasures are mandatory to minimize the acute impact of dialysis on the cardiovascular system.

Acute intradialytic exercise has the exciting potential to be cardioprotective in patients receiving HD. Two recent exploratory studies involving a small number of people with ESKD and presenting methodological biases have reported a significant reduction in the total number of RWMAs (i.e. decreased myocardial stunning) with intradialytic exercise compared to usual care <sup>10,11</sup>. This finding should be confirmed by a more rigorous prospective study involving a large sample. In addition, these two studies only provided a global assessment of longitudinal regional function. Segmental strain analysis can detect subtle changes in specific areas of the myocardium, providing more detailed diagnostic information, but data are lacking under intradialytic exercise conditions in ESKD patients. The underlying mechanisms of this exercise-induced cardioprotection in HD are not fully understood yet, but appear to involve exercise preconditioning and factors that promote coronary perfusion during HD <sup>10,11</sup>. Pathological LV remodeling associated with LVH is notably associated with increased interstitial fibrosis <sup>2</sup>. In an experimental rat model of type II diabetes, Yan & al. demonstrated that myocardial fibrosis weakens the cardioprotective effects of ischemic preconditioning. Thus, we can hypothesize that the decrease in RWMAs induced by intradialytic exercise would be less in patients with ESKD and LVH, but we lack data on this subject.

In this context, the aim of the present study was 1) to explore the impact of intradialytic exercise on the occurrence of RWMA using a regionalized approach in a large cohort of exercise-naïve HD subjects and 2) investigate the magnitude of the cardioprotective effects of exercise according to patients' clinical characteristics.

## RESULTS

### Baseline characteristics

The trial recruited from January 2020 to December 2022. Among the 200 individuals receiving HD screened for eligibility, 72 patients finally completed the 2 HD sessions (i.e. standard HD, HD-CONT, and a session with 30 minutes of intradialytic cycling, HD-EX). For details, see flow chart in Figure S1A and study design in Figure S1B. Clinical characteristics are presented in Table S1. The mean age was  $62 \pm 14$  years and 70% of the subjects were male. The mean body mass index (BMI) was  $25.5 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup>. Thirty-five subjects had a normal weight (i.e. BMI < 25kg/m<sup>2</sup>) and 37 individuals were overweight (i.e. BMI of 25 to <30 kg/m<sup>2</sup>) including 12 obese patients (i.e. BMI of 30 to < 35 kg/m<sup>2</sup>). According to the recommendations<sup>12</sup>, 34 patients presented a LVH while 38 had a normal LV mass index (LVMi). The HD parameters and baseline cardiac characteristics are exposed in Tables S2 and S3, respectively.

### Global and regional myocardial function during HD

For all the cardiac parameters, there was no condition by sequence interaction, highlighting the absence of carryover effect between HD-EX and HD-CONT.

#### Primary outcome.

Intradialytic exercise significantly reduced the number of RWMA during HD-EX compared to HD-CONT (estimated difference: 1.1 segments, 95% CI: 0.33/1.90,  $p=0.009$ ) (Figure 1A). During HD-CONT, 69/72 ESKD patients experienced myocardial stunning with a total of 494 segments with RWMA. During HD-EX, 62/72 patients were stunned, totaling 401 segments with RWMA. The prevalence of RWMA for each segment during HD-CONT and HD-EX is presented in the Figure S2. A gradient of intradialytic exercise benefit was observed from the base to the apex, with the greatest reduction in RWMA observed at the apical level during HD-EX versus HD-CONT (estimated difference: 0.53 segment, 95% CI: 0.09/0.97,  $p=0.02$ ) (Figure 1B).

## Secondary outcomes

HD-EX significantly reduced the decline in GLS during dialysis compared to HD-CONT (estimated difference: -1.1%, 95% CI -1.9/-0.3,  $p=0.007$ ). A trend towards a gradient of intradialytic exercise benefit from base to apex was also found (Table 1).

## Clinical determinants of the reduction of RWMA during HD-EX

We observed no interaction between RWMA changes (i.e. HD-EX vs HD-CONT) and age, sex, diabetic status, hypertensive status, cardiac loading and global hemodynamic conditions, LV systolic dysfunction (i.e. absolute value of GLS < 18%) at baseline and LVH, meaning that these clinical characteristics had no impact on the degree of exercise-induced cardioprotection. A significant condition by overweight status interaction was found ( $p=0.003$ ). Overweight patients had a decrease in RWMA during HD-EX compared to HD-CONT (HD-CONT:  $7.1 \pm 3$  segments, HD-EX:  $5.3 \pm 3$  segments;  $p<0.001$ ) whereas normoponderal patients presented no significant difference between the two sessions (HD-CONT:  $6.5 \pm 3.5$  segments, HD-EX:  $6.2 \pm 3.5$ ;  $p=0.99$ ).

## DISCUSSION

This study is, to our knowledge, the first to explore, in a large-scale prospective global study involving people with ESKD, the effects of acute intradialytic exercise on myocardial stunning using global and segmental strain measurements. Two previous exploratory studies involving a small number of people with ESKD and presenting methodological biases<sup>10,11</sup> already reported that intradialytic exercise decreases the occurrence of RWMA compared to usual care. Our results confirm these data in a larger cohort. The decrease in RWMA with intradialytic exercise is really clinically relevant because in the general population the risk ratio for cardiovascular events increases by 15% per each 1 RWMA increase<sup>13</sup>. Segmental analysis is a new and striking feature of the present study. We revealed for the first time a gradient of intradialytic exercise benefit from base to apex, with the greatest reduction in RWMA observed at the apical level during HD-EX vs HD-CONT. In the general population, there is a gradient in coronary blood flow between the base and the apex, with a lower flow value around the apex<sup>14</sup>. ESKD patients exhibit coronary microcirculation dysfunction, even those free from epicardial coronary artery disease<sup>15</sup> and HD superimposes additional circulatory stress<sup>16</sup>, promoting local ischemia that leads to RWMA. Like ischemic preconditioning, it is well documented that exercise preconditioning can protect the heart against consecutive and prolonged myocardial ischemia<sup>17</sup>. A single bout of exercise can notably favorably influence the coronary microcirculatory blood flow during reperfusion<sup>18</sup>. Thus, we can reasonably hypothesize that intradialytic exercise can promote myocardial

reperfusion at peak HD stress and that the apical region benefited most from these adaptations. Further studies will be needed to better understand the mechanisms underlying the regional gradient of cardioprotective benefits induced by intradialytic exercise.

The most relevant clinical feature related to exercise-induced cardioprotection is the patient's ponderal status. Overweight people (including obese individuals) exhibited a significant decrease in RWMA between HD-CONT vs HD-EX while those with normal weight did not. In patients with cardiometabolic diseases, it is well described that the degree of microvascular dysfunction increases with BMI <sup>19</sup>. It is therefore tempting to speculate that only people with initial abnormalities in the territories of the coronary microcirculation benefited most from exercise. In contradiction with our initial hypothesis, we observe no impact of LVH on RWMA reduction with intradialytic exercise. Pathological LV remodeling in ESKD patients is notably associated with increased interstitial fibrosis <sup>2</sup> and, in an experimental model, myocardial fibrosis weakens the cardioprotective effects of ischemic preconditioning <sup>20</sup>. Future studies are needed to identify the clinical determinants of patients for whom intradialytic exercise has the greatest cardioprotective effect.

Our study had limitations. Although our population is fairly representative of people with ESKD, it contains 30% of women. This gender bias constitutes a limitation regarding gender generalization of the results. Moreover, we did not assess the potential benefits of long-term outcomes of intradialytic exercise, as this was outside the scope of our study. Future research is needed to determine the impact of chronic intradialytic exercise on the regional myocardial function, as well as its effect on cardiovascular events and mortality in ESKD individuals.

In conclusion, our work confirms and extends the results of previous preliminary studies. Our results establish a cardioprotective effect of intradialytic exercise on a large sample of the ESKD population. They demonstrate for the first time that these effects are regionalized, most marked in the apical region of the LV, and that overweight and obese patients derive the greatest benefit. Further studies are needed to better understand the mechanisms underlying intradialytic exercise-induced cardioprotection and to define the populations most affected.

## **DISCLOSURE**

All the authors declared no competing interests.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We thank the PACA region and Axelife for their support of M. Josse's scholarship. The authors express our sincere thanks to the volunteers involved in the study.

## REFERENCES

1. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl\_3):iii28-iii34.
2. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *Cardiorenal Med*. 2015;5(4):254-266.
3. Cibulka R, Racek J. Metabolic disorders in patients with chronic kidney failure. *Physiol Res*. 2007;56(6):697-705.
4. Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;32(5):S112-S119.
5. McIntyre CW. Effects of hemodialysis on cardiac function. *Kidney International*. 2009;76(4):371-375. doi:10.1038/ki.2009.207
6. Dasselaar JJ, Slart RHJA, Knip M, et al. Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;24(2):604-610.
7. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):19-26.
8. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66(6):1146-1149. doi:10.1161/01.cir.66.6.1146
9. Reant P, Labrousse L, Lafitte S, et al. Experimental Validation of Circumferential, Longitudinal, and Radial 2-Dimensional Strain During Dobutamine Stress Echocardiography in Ischemic Conditions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(2):149-157.
10. McGuire S, Horton EJ, Renshaw D, et al. Cardiac stunning during haemodialysis: the therapeutic effect of intra-dialytic exercise. *Clinical Kidney Journal*. Published online December 17, 2019:sfz159.
11. Penny JD, Salerno FR, Brar R, et al. Intradialytic exercise preconditioning: an exploratory study on the effect on myocardial stunning. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(11):1917-1923.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-271.
13. Espersen C, Modin D, Platz E, et al. Global and regional wall motion abnormalities and incident heart failure in the general population. *Int J Cardiol*. 2022;357:146-151.
14. Gould KL, Johnson NP. Coronary Physiology Beyond Coronary Flow Reserve in Microvascular Angina. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(21):2642-2662.

15. Querfeld U, Mak RH, Pries AR. Microvascular disease in chronic kidney disease: the base of the iceberg in cardiovascular comorbidity. *Clin Sci (Lond)*. 2020;134(12):1333-1356.
16. McIntyre CW. Recurrent circulatory stress: the dark side of dialysis. *Semin Dial*. 2010;23(5):449-451.
17. Thijssen DHJ, Redington A, George KP, Hopman MTE, Jones H. Association of Exercise Preconditioning With Immediate Cardioprotection: A Review. *JAMA Cardiol*. 2018;3(2):169.
18. Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC. Mechanisms of Exercise-Induced Cardioprotection. *Physiology (Bethesda)*. 2014;29(1):27-38.
19. Loader J, Khouri C, Taylor F, et al. The continuums of impairment in vascular reactivity across the spectrum of cardiometabolic health: A systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev*. 2019;20(6):906-920.
20. Yan T, Zhu QM, Li HX, Wang TH, Zhang GH, Sun L. [Effects of myocardial fibrosis on ischemic preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury in type 2 diabetic rats]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2021;101(47):3857-3863.

**Table 1. Longitudinal strains, loading and hemodynamic conditions at each time-point**

							Linear mixed-effects model			
	HD-CONT			HD-EX			Condition *	Condition * Time		
	T <sub>0</sub>	T <sub>peak</sub>	P-value <sup>a</sup>	T <sub>0</sub>	T <sub>peak</sub>	P-value <sup>a</sup>	Sequence P-value	Estimated difference <sup>b</sup>	(95% CI)	P-value
<b>Longitudinal strains</b>										
Global longitudinal strain (%)	-18.1 ± 3.4	-15.2 ± 3.9	<0.001	-18.0 ± 3.3	-16.2 ± 3.3	<0.001	0.93	-1.1	(-1.9/-0.3)	0.007
Longitudinal strain-base (%)	-15.0 ± 2.9	-12.4 ± 3.2	<0.001	-14.9 ± 2.7	-12.5 ± 3.3	<0.001	0.49	-0.3	(-1.1/0.5)	0.50
Longitudinal strain-mid (%)	-17.9 ± 3.2	-14.8 ± 3.6	<0.001	-17.5 ± 3.3	-15.2 ± 3.5	<0.001	0.83	-0.8	(-1.6/0.1)	0.08
Longitudinal strain-apex (%)	-18.7 ± 4.5	-15.9 ± 4.8	<0.001	-18.7 ± 4.6	-16.8 ± 5.1	<0.001	0.75	-0.8	(-2.0/0.4)	0.18
<b>Loading conditions</b>										
End-diastolic volume (mL)	113 ± 29	97 ± 27	<0.001	112 ± 28	94 ± 24	<0.001	0.17	-1.6	(-8.6/5.4)	0.65
Meridional wall stress (g/cm <sup>2</sup> )	89 ± 38	76 ± 35	0.02	91 ± 42	79 ± 38	0.04	0.26	4.3	(-10.5/19.0)	0.57
<b>Hemodynamic conditions</b>										
Heart rate (bpm)	70 ± 10	70 ± 11	0.99	70 ± 10	69 ± 12	0.80	0.60	-0.2	(-3.3/2.9)	0.90
Stroke volume (mL)	73 ± 34	62 ± 30	<0.001	71 ± 31	60 ± 27	<0.001	0.46	0.7	(-6.3/7.7)	0.85
Cardiac output (L/min)	5.2 ± 2.5	4.2 ± 1.9	<0.001	4.9 ± 2.1	4.1 ± 1.9	<0.001	0.80	0.2	(-0.3/0.7)	0.48
Systolic blood pressure (mmHg)	137 ± 18	128 ± 23	0.001	134 ± 21	126 ± 22	<0.001	0.98	0.6	(-5.4/6.6)	0.85
Diastolic blood pressure (mmHg)	75 ± 16	73 ± 17	0.19	73 ± 15	72 ± 17	0.55	0.48	1.5	(-2.8/5.7)	0.50
Mean blood pressure (mmHg)	95 ± 16	78 ± 17	0.006	92 ± 16	89 ± 17	0.03	0.82	1.8	(-2.6/6.1)	0.43

<sup>a</sup> P-value for change within the same condition, analyzed using one-sample t test, <sup>b</sup> estimated difference of change from T<sub>0</sub> to T<sub>peak</sub> between HD-CONT and HD-EX generated by the linear mixed-effects regression model, with HD-CONT and T<sub>0</sub> as reference factors. Negative estimated differences for longitudinal strains, and positive estimated differences for positive data for loading and hemodynamic conditions indicate the superiority and cardioprotective effect of HD-EX. The parameters were estimated by maximum likelihood and p-values generated by Wald tests.

## FIGURE LEGENDS

Figure 1. A. Number of regional wall motion abnormalities (RWMAs) occurring during a standard session of dialysis (HD-CONT) and a session with 30 minutes of intradialytic exercise (HD-EX). \*\* $p < 0.01$ ; B. Base-to-apex benefits gradient of the estimated difference of change in RWMAs during HD-EX compared to HD-CONT at the basal, apical and papillary muscle levels.

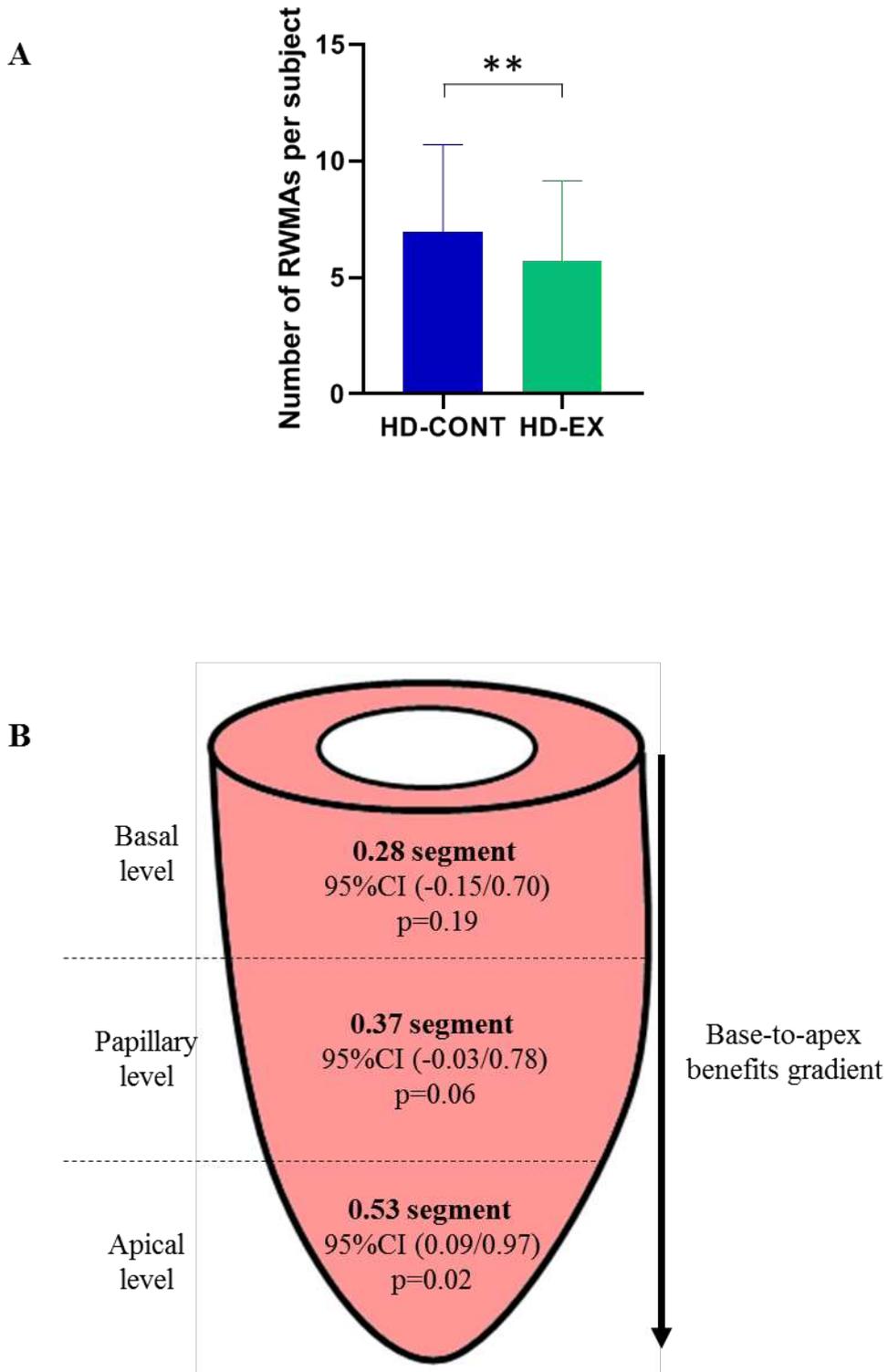


Figure 1

## **SUPPLEMENTARY MATERIAL**

Supplementary methods

Supplementary Table S1. Clinical characteristics

Supplementary Table S2. Hemodialysis parameters

Supplementary Table S3. Baseline cardiac characteristics

Supplementary Figure S1. Study consort diagram (A) and design (B)

Supplementary Figure S2. A. Left ventricular segmentation. B. Segmental regional wall motion abnormalities during HD-CONT and HD-EX expressed as a percent (color segment) of our population (color segment) and as a raw value (n).

## SUPPLEMENTARY METHODS

### Trial design and setting.

EX-CHRODIAL (Chronic Intradialytic Exercise: a Cardioprotective Role) was an open-label, prospective, randomized trial. This study, performed in 2 hemodialysis (HD) units in France, aimed to investigate the cardioprotective effect of acute intradialytic exercise on LV myocardial mechanics during HD. We already performed a comprehensive analysis of the LV mechanics response to intradialytic exercise <sup>1</sup>. The present study focuses on the effects of intradialytic exercise on myocardial stunning. The ethics committee East II (clinicaltrials.gov NCT04697459) approved this study. All participants provided written informed consent.

### Participants.

Between December 2020 and February 2022, 200 patients receiving HD were screened. Participants aged 20-79 years, undergoing maintenance HD three times weekly, with HD vintage >3 months, with no regular exercise outside of dialysis and no exposure to intradialytic exercise before the study (<6 months) were eligible to participate. Exclusion criteria were poor echogenicity, orthopedic complications, contraindication to exercise, severe heart (ischemic, valvular, etc.), vascular or respiratory diseases, ejection fraction <45%, body mass index >35 and pregnancy. A total of 72 patients receiving HD were enrolled (see flow chart, Figure S1A).

### Study procedures.

This study was a crossover design (Figure S1B). Data were collected from each participant during two HD sessions: a standard HD (HD-CONT) and a session incorporating 30 min of aerobic exercise (HD-EX). The 2 sessions took place the first HD-day of the week, one-week apart. The order of the sessions was randomized using SPSS software. Randomization assignment was not provided to patients until completion of baseline study session. Exercise was performed in a semi-recumbent position on a calibrated cycle ergometer (OxyCycle 3 - PhysioMed) fixed to each patient's bed. The participants completed a 30 min cycling session (50-70 rpm) at moderate intensity (11-14 on the Borg 20-point scale <sup>2</sup>), starting 30 min after HD onset. Transthoracic echocardiography was performed at two time points during each session: immediately before HD ( $T_0$ ) and at peak stress of HD (i.e. 30 min before HD ending,  $T_{peak}$ ). Central HD data (BP; cardiac output) were collected just before HD and every 30 min until end HD.

### **Clinical exam and dialysis settings.**

Routine clinical information was extracted from medical records when the participants were included in the study. Blood samples were collected from the arterial line of the dialysis circuit at the start of HD. HD parameters were collected at the end of each session. HD duration ranged from 4 to 4.5 h per session. Net ultrafiltration was determined clinically based on ideal dry weight. For each participant, medication was not changed all over the study period.

### **Echocardiography.**

Transthoracic echocardiography was performed using a Vivid Q system (GE Healthcare, Horten, Norway) with a 3.5-MHz transducer. Cine loops in parasternal long- and apical 4, 2 and 3-chamber views were recorded. Images were analyzed in cine loops triggered by the QRS complex and saved for blinded offline analysis, which was performed using dedicated software (EchoPAC 204TM - GE Healthcare, Chicago, United-States). Three cycles with the best image quality were used for analysis.

#### **Standard echocardiography.**

Standard acquisitions were recorded before the first session in accordance with guidelines from American Society of Echocardiography<sup>3</sup>. LV internal diameters and wall thicknesses were measured from the parasternal long axis view. LV mass was calculated by the Devereux formula and indexed to body surface area. LV hypertrophy (LVH) was defined according to the recommendations<sup>3</sup>. LV volumes and ejection fraction were measured using the Simpson's biplane method. LV diastolic function was assessed using early (E) and atrial transmitral flow velocities, recorded in apical 4-chamber view. Myocardial systolic, early diastolic (e') and atrial velocities were measured with a color-coded Doppler tissue imaging at the mitral annular level in apical 4-chamber view. Peak e' (i.e. average recorded on the LV septal and lateral wall) and the E/e' ratio was used as indexes of LV relaxation and filling pressure, respectively<sup>4</sup>.

#### **2D strain analysis**

Analysis of longitudinal strains was conducted as previously described in our laboratory<sup>1,5</sup>. Global longitudinal strain (GLS) was calculated using a 18-segment model from apical 4, 2 and 3 chamber views. Data were processed with a specific toolbox (Matlab 2021a).

## HD echocardiography and central hemodynamics.

Aortic blood flow velocity was measured in the ascending aorta using a 2.0-MHz continuous-wave Doppler transducer (Pedof P2D CW; GE Vingmed Ultrasound) placed at the suprasternal notch for stroke volume (SV) determination<sup>6</sup>. Cardiac output (CO) was calculated as  $SV \times HR$ . Brachial blood (BP) pressure was measured on the non-access arm during HD session using an automated BP cuff integrated into the dialysis unit. As previously reported, a GLS absolute value of  $<18\%$  was considered subclinical LV systolic dysfunction in patients with preserved LV ejection fraction, according to previous researches<sup>7</sup>. A 18-segment model was used to identify RWMA, defined as a 20% reduction in longitudinal strain at  $T_{peak}$  compared to  $T_0$ <sup>8</sup>. Myocardial stunning was confirmed for patients who developed at least 2 RWMA at  $T_{peak}$ . The analysis was conducted for each myocardial segment.

## Outcomes.

The primary outcome was the change in the occurrence of global and regional (i.e. basal, papillary and apical levels) RWMA between HD-CONT and HD-EX. Secondary outcomes included trajectories of both global and regional (i.e. basal, papillary and apical level) longitudinal strains from  $T_0$  to  $T_{peak}$  during the 2 sessions.

## Statistical analysis.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS statistics version 26 (IBM, Armonk, NY). Values are expressed as mean $\pm$ SD. Statistical significance was defined as a p-value  $<0.05$ .

The present experiment is part of a seminal study looking at the effect of intradialytic exercise on GLS changes during HD, information regarding the minimum sample size required for the study has been provided elsewhere<sup>1</sup>. All analyses regarding the effect of intradialytic exercise were based on the intention-to-treat principle. The primary outcome was analyzed using a generalized linear mixed model (with a Poisson regression model) with condition (i.e. HD-CONT and HD-EX) and session sequence as fixed effects and random effect for patients. The secondary outcomes were analyzed using a linear mixed-effects regression model, with condition, session sequence and time ( $T_0$  and  $T_{peak}$ ) as fixed effects and a random effect for patients. A generalized linear mixed model (using a Poisson regression model) was used to evaluate possible associations between changes in RWMA between HD-EX and HD-CONT and clinical and cardiac characteristics.

## References

1. Josse M. Cardioprotective effect of acute intradialytic exercise: a comprehensive speckle-tracking echocardiography analysis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2023.
2. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1982;14(5).
3. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-271.
4. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-1360.
5. Maufrais C, Schuster I, Doucende G, et al. Endurance Training Minimizes Age-Related Changes of Left Ventricular Twist-Untwist Mechanics. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(11):1208-1215.
6. Vinet A, Nottin S, Lecoq AM, Guenon P, Obert P. Reproducibility of Cardiac Output Measurements by Doppler Echocardiography in Prepubertal Children and Adults. *Int J Sports Med*. 2001;22(6):437-441.
7. Marwick TH, Leano RL, Brown J, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):80-84.
8. Burton JO, Korsheed S, Grundy BJ, McIntyre CW. Hemodialysis-Induced Left Ventricular Dysfunction Is Associated with an Increase in Ventricular Arrhythmias. *Renal Failure*. 2008;30(7):701-709. doi:10.1080/08860220802212908

**Table S1. Clinical characteristics**

<b>Demographic characteristics</b>	
Age (years)	62 ± 14
Gender, n (male/female)	51 / 21
Dry Weight (kg)	73.8 ± 15.6
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.5 ± 4.7
Dialysis vintage (years)	6 ± 6
<b>Biological data</b>	
Hemoglobin (g/100mL)	11.7 ± 2.0
Calcium (mmol/L)	2.2 ± 0.2
Potassium (mmol/L)	4.9 ± 0.8
Sodium (mmol/L)	138 ± 2
Creatinine (µmol/L)	656 ± 360
C-reactive protein ultrasensitive (mg/L)	5.7 ± 8.0
Urea (mmol/L)	22 ± 5
<b>Comorbidities, n (%)</b>	
Diabetes	16 (22)
Hypertension	41 (57)
Coronary artery disease	6 (8)
Heart failure	10 (14)
Hyperparathyroidism	11 (15)
Peripheral vascular disease	13 (18)
<b>Chronic kidney disease aetiology, n (%)</b>	
Glomerular nephritis	13 (18)
Immunoglobulin A nephropathy	5 (7)
Hypertensive nephropathy	15 (21)
Diabetic nephropathy	9 (13)
Congenital	3 (4)
Indeterminate	8 (11)
Other	19 (26)
<b>Medication, n (%)</b>	
Antiplatelet	1 (1)
Anticoagulants	20 (28)
Nitrates	1 (1)
Statins	18 (25)
Diuretics	18 (25)
Anti-arrhythmic	3 (4)
Calcium channel blockers	9 (13)
β-blockers	25 (35)
Erythropoietin	3 (4)
Corticosteroids	3 (4)
Thyroxine	1 (1)

**Table S2. Hemodialysis parameters**

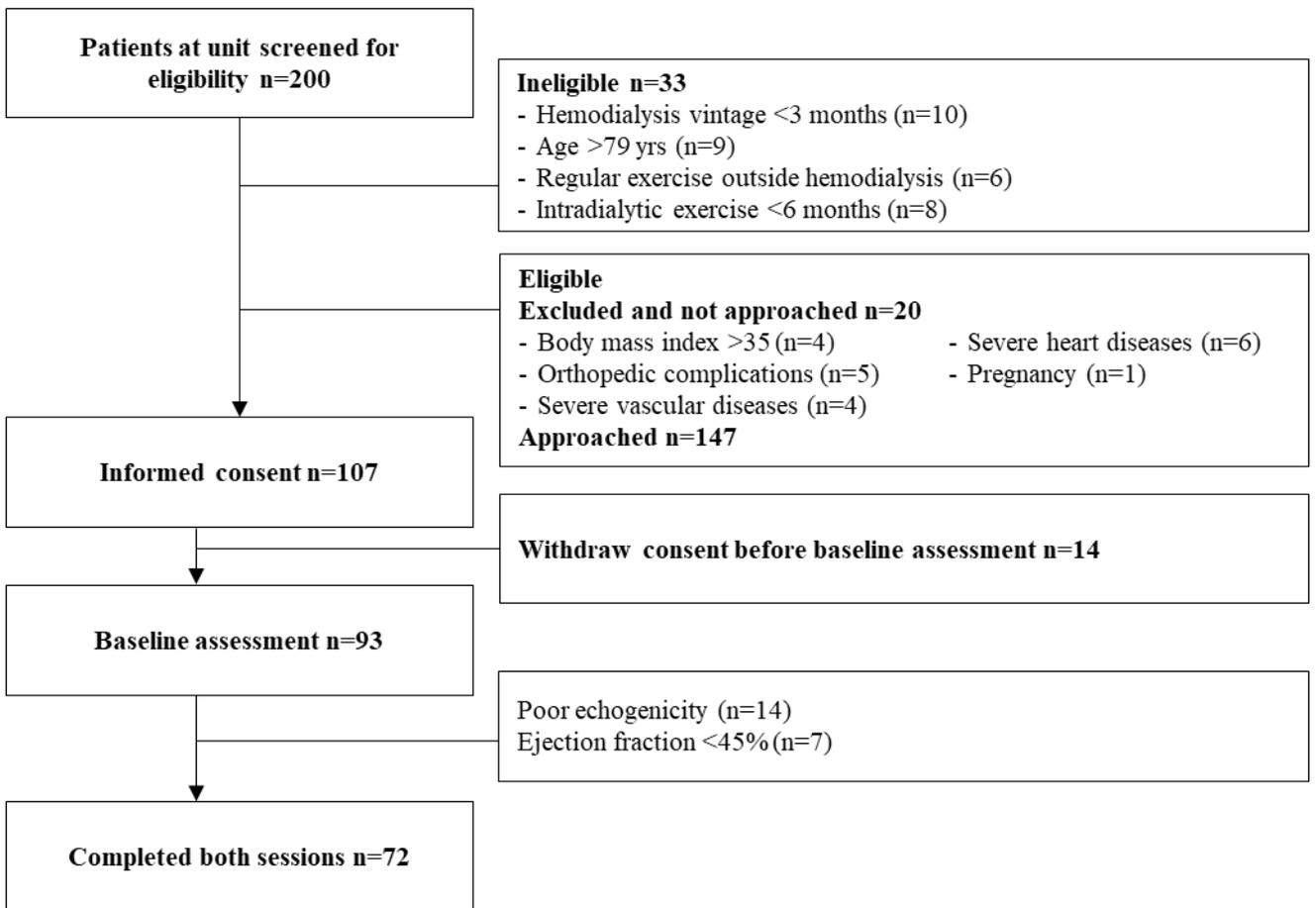
	HD-CONT	HD-EX	P-value
Weight (kg)			
Pre-dialysis	75.3 ± 15.6	75.3 ± 15.6	0.99
Post-dialysis	72.8 ± 15.4*	72.7 ± 15.3*	0.26
Ultrafiltration volume (L)	2.6 ± 0.9	2.6 ± 0.9	0.90
Duration (min)	234 ± 17	234 ± 15	0.87
Filtration rate (mL/h)	356 ± 42	359 ± 25	0.50
Kt/V	1.58 ± 0.34	1.57 ± 0.35	0.70

\*p<0.001 Pre- vs post-dialysis

**Table S3. Baseline cardiac characteristics**

<b>2D-parameters</b>	
Left ventricular end-diastolic volume (mL)	60 ± 15
Left ventricular end-systolic volume (mL)	27 ± 9
Relative wall thickness	0.33 ± 0.07
Left ventricular mass index (g/m <sup>2</sup> )	112 ± 33
Left ventricular ejection fraction (%)	55 ± 7
<b>Left ventricular pulsed-wave Doppler</b>	
E (m/s)	0.84 □ 0.21
A (m/s)	0.79 □ 0.23
E/A	1.14 □ 0.33
<b>Left ventricular tissue Doppler imaging parameters</b>	
s' (cm/s)	8.9 ± 1.9
e' (cm/s)	9.5 ± 2.4
a' (cm/s)	10.0 ± 2.3
E/e' ratio	8.0 ± 5.4

A



B

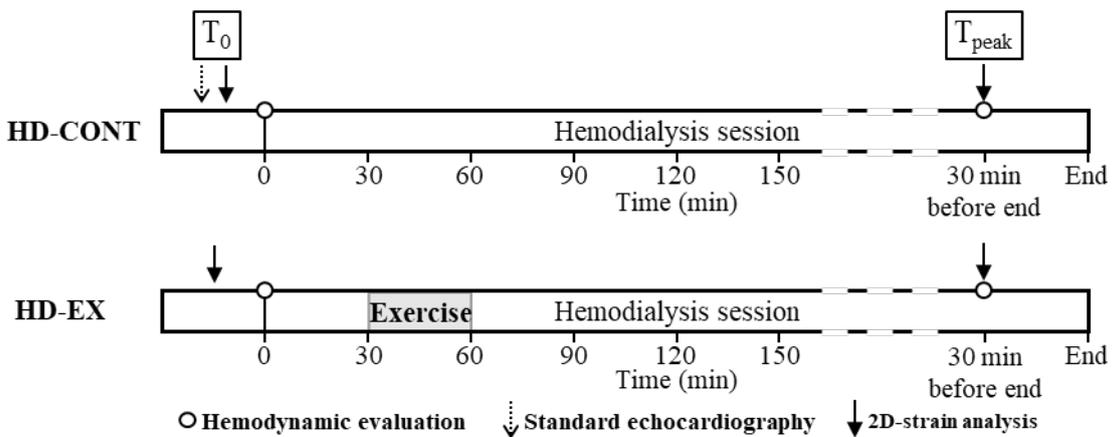
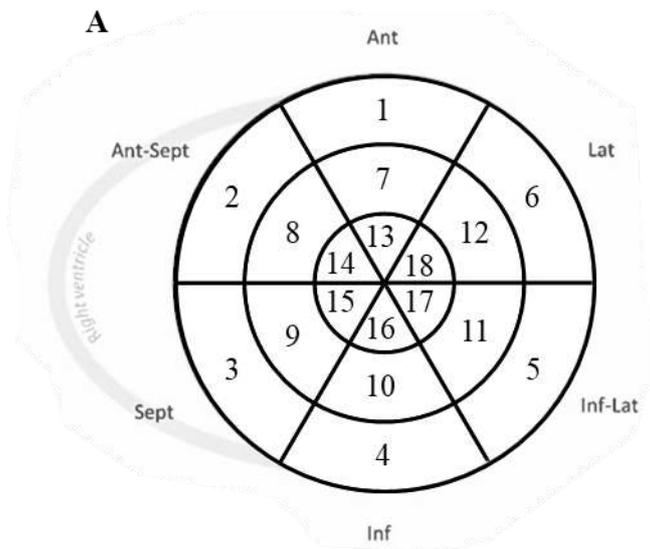


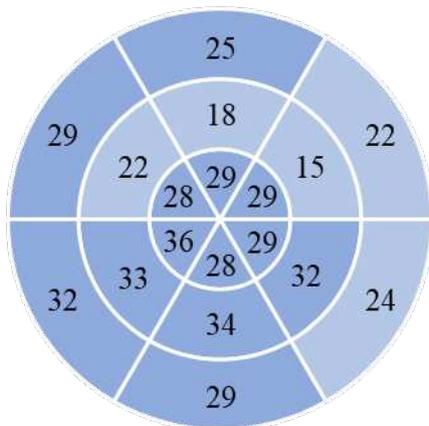
Figure S1



18 segments-model

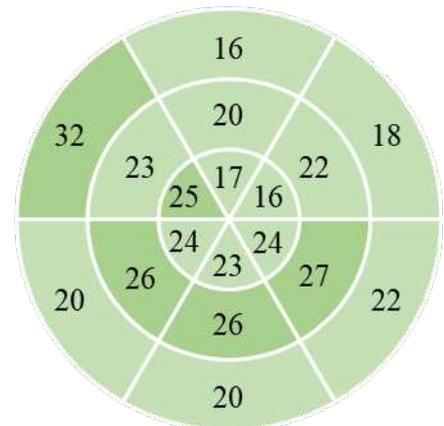
1. basal anterior	7. mid anterior	13. apical anterior
2. basal anteroseptal	8. mid anteroseptal	14. apical anteroseptal
3. basal inferoseptal	9. mid inferoseptal	15. apical inferoseptal
4. basal inferior	10. mid inferior	16. apical inferior
5. basal inferolateral	11. mid inferolateral	17. apical inferolateral
6. basal anterolateral	12. mid anterolateral	18. apical anterolateral

**B**



HD-CONT

Percent of RWMA	
0-20 %	0-20 %
20-40 %	20-40 %
40-60 %	40-60 %



HD-EX

Figure S2

## **Publication : Étude 2**

**Effect of acute exercise prior to or during dialysis on myocardial stunning: a randomized controlled trial.**

## Étude 2 : Effect of acute exercise prior to or during dialysis on myocardial stunning: a randomized controlled trial.

Running headline: Exercise Cardioprotection in ESKD

Matthieu Josse MS<sup>1</sup>, Laure Patrier MD<sup>2,3</sup>, Myriam Isnard MD<sup>4</sup>, Cécile Turc-Baron MD<sup>2,5</sup>, Antoine Grandperrin PhD<sup>1</sup>, Stéphane Nottin PhD<sup>1</sup>, Jean-Paul Cristol MD PhD<sup>2,5,6</sup>, Philippe Connes<sup>7</sup>; C Hédon<sup>5,6</sup>; F Roubille<sup>5,6</sup>; Claire Maufrais PhD<sup>1\*</sup> and Philippe Obert PhD<sup>1\*</sup>.

1 UPR<sub>4278</sub> Laboratory of Experimental cardiovascular physiology, Avignon University, Avignon, France

2 Fondation Charles Mion – AIDER Santé, France

3 CHU Nîmes, France

4 ATIR Avignon, France

5 CHRU, Montpellier, France

6 PhyMedExp, University of Montpellier, INSERM, CNRS, Montpellier, France

7 Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité (LIBM) EA7424, Equipe Biologie Vasculaire et du Globule Rouge, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France.

\* both senior co-authors and co-corresponding authors.

Correspondence to: Philippe Obert - Claire MAUFRAIS  
INRAe Domaine Saint Paul  
Bâtiment LaPEC / Avignon Université  
228 route de l'aérodrome  
84000 AVIGNON  
Phone number: +33490162918  
Philippe.obert@univ-avignon.fr  
[claire.maufrais@univ-avignon.fr](mailto:claire.maufrais@univ-avignon.fr)

Supports:

This study was supported by the “Société Française de Cardiologie” and the “Fondation Charles Mion, Aider Santé”.

## Abstract.

Hemodialysis induces segmental regional left ventricular (LV) regional wall motion abnormalities (RWMAs) due to myocardial hypoperfusion, leading to acute transient LV dysfunction (i.e. myocardial stunning). Although the cardioprotective effects of acute intradialytic exercise have been demonstrated, the underlying mechanisms remain to be elucidated. The present study was therefore designed to explore the role of hemodynamics and whole blood viscosity (WBV) on segmental and global myocardial function, assessed by echocardiography during hemodialysis. The study included 25 patients in an open-label, clinical trials with three randomized sessions: standard hemodialysis (HD-CONT), 2 sessions with exercise cycling during (HD-PER) or just before (HD-PRE) hemodialysis. Compared with HD-CONT, there was a reduction in RWMAs during HD-PER (estimated difference: 1.60 segments, 95% CI: 0.09/3.10,  $p=0.04$ ) and HD-PRE (estimated difference: 1.72 segments, 95% CI: 0.21/3.22,  $p=0.02$ ). Similarly, global longitudinal strain was preserved during HD-PRE and HD-PER compared to HD-CONT. No differences in hemodynamics (cardiac output and blood pressure) were observed across conditions (HD-CONT, HD-PRE, HD-PER). This supports and challenges the idea that hemodynamics is a key factor in explaining the cardioprotection induced by exercise. WBV over the complete spectrum of shear rates was preserved in HD-PRE and HD-PER compared with HD-CONT. The trend towards association between changes (e.g. differences between HD-PRE or HD-PER and HD-CONT) in RWMAs and WBV at high shear rate, reflecting microcirculatory territories, supports the hypothesis that exercise prevented hemoconcentration and might have enhanced coronary microcirculation perfusion. The similarity of cardioprotection between HD-PRE and HD-PER confers a potential role of exercise-induced cardiac preconditioning in this cardioprotection.

## Introduction.

Cardiovascular disease is the leading cause of death in people with end-stage kidney disease (ESKD)<sup>1</sup>. Hemodialysis (HD) is recognized as an independent risk factor for major cardiac events and mortality<sup>2,3</sup>. Cardiac positron emission tomography or resonance imaging have shown that HD is associated with disturbances in left ventricular (LV) myocardial segmental perfusion, severe enough to cause transient LV regional myocardial wall motion abnormalities (RWMAs), well-known as myocardial stunning<sup>4-6</sup>. Transient post-ischemic myocardial dysfunction is of clinical importance, as its prevalence during HD is associated with a high risk of heart failure or cardiovascular mortality in ESKD patients<sup>7</sup>. It is therefore crucial to implement strategies aimed at minimizing RWMAs during the HD procedure. Intradialytic exercise (IDE) has emerged as a safe and effective non-drug therapeutic approach to improving cardiovascular health and is now recommended for people undergoing HD<sup>13,8,9</sup>. Using speckle tracking echocardiography (STE), two exploratory studies have shown that acute IDE is able to reduce RWMAs compared to usual care<sup>10,11</sup>. Our team also revealed that acute IDE can prevent the alteration in LV myocardial mechanics (i.e. reduction in LV longitudinal and circumferential strains as well as torsional mechanics) typically observed during standard HD<sup>12</sup>. The underlying mechanisms contributing to this cardioprotection conferred by IDE remain today largely unresolved. Hemodynamic instability resulting from abrupt fluid and electrolyte changes, and the subsequent intradialytic hypotension (IDH), have been presented as contributing factors to HD-induced RWMAs<sup>13,9,13</sup>. IDE transiently increases central hemodynamics and blood pressures (BP) and can potentially reduce IDH, although this is not consensual<sup>14,15</sup>. The precise involvement of hemodynamic factors in IDE-induced reduction in RWMAs is however unclear. Another potential factor that may also contribute to HD-induced myocardial stunning is blood viscosity. Increased whole blood viscosity (WBV) adversely affects myocardial microcirculation<sup>16,17</sup>. By impeding the passage of red blood cell through microvessels and promoting platelet aggregation and thrombosis, increased WBV can exacerbate hypoxemia in most sensitive microcirculatory beds, such as the heart, and could therefore major the occurrence of RWMAs during HD. It is not known however whether acute exercise prior to or during HD is capable of favorably affecting WBV and subsequently impacting LV regional myocardial function.

The present study was therefore designed to explore the role of hemodynamics and WBV on segmental and global myocardial function during HD in ESKD individuals.

## Methods.

### Study design and participants.

The EXp-DIAL (*Pre- or per-dialytic physical exercise: a cardioprotective role*) study was a randomized, open-label, mono-centric and proof-of-concept clinical trial. Untrained ESKD patients, aged 20-79 years, undertaking maintenance HD for >3 months were eligible to participate. Exclusion criteria were contraindication to exercise, poor echogenicity, ejection fraction (EF) <45%, orthopedic complication, severe heart (ischemic, valvular...), vascular or respiratory diseases, body mass index >35 and pregnancy. All participants received detailed information about the procedures and signed written informed consent prior to enrollment. The study was approved by the ethics committee North West III and registered at Clinical Trials.gov (NCT04831021).

Recruitment began in August 2021 and the study was completed in March 2023. Figure 1 shows the flow chart of patient recruitment. This study was a crossover design (figure 2) in which all individuals participated in 3 HD sessions in a random order: a standard HD (HD-CONT), a session incorporating 30 min of per-dialytic exercise (HD-PER) and a session with 30 min of exercise prior to the beginning of HD (HD-PRE). Randomization was carried out using the Capture system software Clinsight. During HD-PRE and HD-PER, subjects underwent a continuous cycling test (50-70 rpm) of moderate intensity (11-14 on the 20-point Borg scale<sup>18</sup>). Exercise was performed in a semi-recumbent position on a calibrated cycle ergometer (Oxycycle 3 - Physiomed) attached to each patient's bed. It started 30 min after HD onset for HD-PER and 60 min prior HD for HD-PRE. The effort lasted 30 min and included each time 5 min of warm-up and 5 min of cool-down at 50% of the exercise workload. Echocardiography was performed twice during each session: immediately prior to HD ( $T_0$ ) and at peak stress of HD (i.e. 30 min before HD ending,  $T_{Peak}$ ). Central hemodynamic data (BP; cardiac output, CO) were collected at  $T_0$  and every 30 min throughout HD (figure 2). For consistency, HD-CONT, HD-PRE and HD-PER were performed one-week apart the first HD-day of the week. The medical staff who were not involved in the study conducted clinical routine examinations. A single experienced echographer participating in the study (MJ) acquired all the echocardiographic scans. However, the scans were analyzed off-line by this sonographer who was not informed of the patient's identity and order of examination. Therefore, outcome assessors were considered as blinded.

### Outcome measures.

The primary outcome was global or regional (i.e. apex, base and papillary level) RWMA. Secondary outcomes included the number of IDH episodes per 100 h of HD as well as changes during HD (from  $T_0$  to  $T_{\text{peak}}$ ) in regional longitudinal strain (LS) or global (i.e. mean of 4, 3 and 2 chamber views) longitudinal strain (GLS), central hemodynamic, inflammatory and WBV parameters as well as biomarkers of myocardial injury

### *Echocardiography.*

Transthoracic echocardiography was performed using a Vivid Q system (GE healthcare, Horten, Norway) equipped with a 3.4-MHz Transducer.

### *Standard echocardiography.*

Acquisitions were recorded just before the HD session, in accordance with guidelines from the American Society of Echocardiography<sup>19</sup>. LV internal diameters and wall thicknesses were measured from the parasternal long axis view. LV mass was calculated by the Devereux formula and indexed to body surface area. LV end-diastolic (EDV) and end-systolic (ESV) volumes and LV ejection fraction (EF) were measured using the Simpson's biplane method. LV diastolic function was assessed using early (E) and atrial transmitral flow velocities, recorded in apical 4-chamber view. Myocardial early diastolic velocities ( $e'$ ) were measured with a color-coded Doppler Tissue Imaging at the mitral annular level in apical 4-chamber view. Peak  $e'$  (i.e. average recorded on the LV septal and lateral wall) and the E/ $e'$  ratio was used as indexes of LV relaxation and filling pressure, respectively<sup>20</sup>.

### *Echocardiography during HD.*

Ultrasound scans were obtained at  $T_0$  and  $T_{\text{peak}}$  (Figure 2). Cine loops triggered by the QRS complex in parasternal long-axis and apical 4, 2 and 3 chamber views were recorded. For each view, the 3 cycles with the best image quality were saved and used for blinded offline analysis using dedicated software (EchoPAC 203TM – GE Healthcare, Chicago, United-States). STE was performed in accordance with recent guidelines<sup>21</sup>. Segmental and global LS were calculated using a 18-segment model from apical 4, 2 and 3 chamber views, as previously described in our laboratory<sup>22,23</sup>. Data were processed with a specific toolbox (Matlab 2021a) and normalized to the percentage of systole (i.e. aortic valve closure representing 100% of systole) using interpolations. RWMA were identified from the 18-segment model. For each segment, a reduction greater than 20% in peak LS at  $T_{\text{peak}}$  relative to its peak value at

$T_0$  was an indication of RWMA<sup>1545</sup>. The presence of myocardial stunning was defined as the presence of 2 or more segments with RWMA<sup>10</sup>. Additionally, for each of the 18 segments, the peak LS and the LS at aortic valve closure (AVC) were obtained. Then, the post-systolic index (PSI in %) was calculated as:  $[(\text{peak LS} - \text{LS at AVC})/\text{peak LS}] * 100^{24}$ . Timing of aortic valve was assessed using pulsed-Doppler from an apical 5-chamber view. If peak LS was within the systole, PSI was set to zero. PSI was summarized and averaged over the 18 segments to provide a mean value. LV volumes and internal dimensions and wall thicknesses were also measured at  $T_0$  and  $T_{\text{peak}}$ . LV EDV was obtained as preload index while the systolic meridional wall stress ( $\sigma_{\text{es}}$ ) was used as an index of afterload<sup>25</sup>.

### *Hemodynamics and WBV during HD.*

Regular monitoring of cardiovascular hemodynamics was set up with measurements staggered every 30 min from HD onset for aortic blood flow, heart rate and BP. CO and stroke volume (SV) were measured as previously described<sup>12</sup>. Brachial BP was measured on the non-access arm using an automated blood pressure cuff integrated into the dialysis unit. IDH was defined as fall of systolic blood pressure of more than 20 mmHg and/or 10 mmHg of mean arterial pressure from the initial blood pressure (at  $T_0$ ) associated with symptoms (e.g. abdominal discomfort, nausea, vomiting, muscle cramps, dizziness of fainting and anxiety)<sup>14</sup>. Dynamic WBV was determined after complete blood oxygenation, at native hematocrit and different shear rates (2.25, 11.25, 22.5, 45, 90 and 225  $\text{s}^{-1}$ ) using a cone-plate viscometer (Brookfield DVII+ with CPE40 spindle, Brookfield Engineering Labs, Natick, MA). Hemorheological analyses were performed within 30 min after blood sampling to avoid any blood alteration.

### *Clinical exam and HD settings.*

On the first HD session, biometric measurements such as height, weight, and body mass index were taken, and a comprehensive clinical exam was conducted. Routine chemistries including hemoglobin, creatinine, calcium, potassium, sodium, and urea levels were obtained from patient charts. At each HD session, blood samples were collected from the arterial line of the dialysis circuit at  $T_0$  and  $T_{\text{peak}}$  and then centrifuged at 2500 rpm for 10 min. The resulting serum was divided into smaller portions and stored frozen at  $-80^\circ\text{C}$ . Subsequently, the samples were analyzed for high-sensitive C-reactive protein (Hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), and N-terminal (NT) pro-hormone BNP (NT-proBNP) using standard assays in a single batch at the end of the study. The net ultrafiltration was determined based on the ideal dry weight for each HD session, as determined clinically. Dialysis information was extracted from medical records at the conclusion of each HD assessment session.

### *Adverse events.*

Serious adverse events, which resulted in death or required hospitalization or prolongation of existing hospitalization or resulted in persistent or significant disability or incapacity, as well as changes in treatment modalities and transplants were documented. Dropouts were also recorded when they were voluntary.

### **Statistical analysis.**

Statistical analysis was performed using IBM SPSS statistics version 26.0 (IBM, Armonk, NY). Continuous data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) and categorical data were expressed with frequency count. Statistical significance was defined as a p-value  $<0.05$ . No previous studies have examined the effect of exercise performed prior HD on RWMAs measured over the time course of HD. Sample size calculation was therefore based on the results from Penny et al., (2018) comparing RWMAs at peak stress HD during a standard HD and a HD session incorporating IDE<sup>10</sup>. A reduction from  $5.8 \pm 2.7$  to  $4.0 \pm 1.8$  ( $p=0.01$ ) in the condition with exercise was reported in 19 ESKD patients. We estimated that a total number of 18 individuals would be required, considering an effect size of 0.75 with a statistical power of 0.85 and an  $\alpha$  (two-sided) of 0.05 (G-Power Version 3.1.9.2, University of Düsseldorf, Germany). Further inflating this for an estimated drop-out rate of 10% and the inability to assess all cardiac views on the primary endpoint in 20% of patients, we calculated an overall sample size as 24. All analyses regarding the effect of exercise were based on intention-to-treat principle. The primary outcome was analyzed using a generalized linear mixed model (with a Poisson regression model) with condition (i.e. HD-CONT, HD-PRE and HD-PER) and session sequence as fixed effects and a random effect for patients. There was no missing data at the 3 sessions for the primary outcome. Analyses of prespecified secondary outcomes (using change from  $T_0$  to  $T_{\text{peak}}$ ) were undertaken using a linear mixed-effects regression model, with condition and session sequence as fixed effects and a random effect for patients. Differences between sessions for IDH were assessed using the same statistical model as the primary outcome. A generalized linear model (using a Poisson regression model) was used to assess possible relationships between change in RWMAs (i.e. HD-CONT vs HD-PRE and HD-CONT vs HD-PER) and changes in WBV as well as in HD and biological parameters, IDH episodes and secondary cardiovascular outcomes.

## Results

### Baseline characteristics.

The trial recruited from January 2020 to December 2022. A total of 100 individuals receiving HD were screened. Of the 48 eligible patients approached, 29 completed the inclusion visit. Three were excluded for poor echogenicity or aortic stenosis. Out of the 26 who gave initial consent, 1 dropped out and 25 completed the 3 sessions (Figure 1). Baseline characteristics are presented in table 1. The mean age was  $59 \pm 16$  years and 68% of the subjects were male. Body weight at pre- and post-HD as well as all HD parameters were strictly similar between HD-<sub>CONT</sub>, HD-<sub>PRE</sub> and HD-<sub>PER</sub> (table 2). Standard echocardiographic data are presented in table 3.

### Cardiac function and hemodynamics during HD.

There was no effect of HD sequence for all parameters of myocardial mechanics and loading conditions, underscoring the absence of a carryover effect between HD-<sub>CONT</sub>, HD-<sub>PRE</sub> and HD-<sub>PER</sub>.

### Primary outcome.

There was evidence for a reduction in RWMAs in HD-<sub>PER</sub> (estimated difference: 1.72 segments, 95% CI: 0.21/3.22,  $p=0.02$ ) and HD-<sub>PRE</sub> (estimated difference 1.60 segments, 95% CI: 0.09/3.10,  $p=0.04$ ) when compared to HD-<sub>CONT</sub> (Table 4). The beneficial effect of acute exercise either performed prior to or during HD on segmental abnormalities was principally observed at the apex compared to the base and papillary level (table 4). During HD-<sub>CONT</sub>, all ESKD individuals had evidence of myocardial stunning, with a cumulative total of 199 segments presenting with RWMAs. During HD-<sub>PRE</sub> and HD-<sub>PER</sub>, 23/25 and 21/25 ESKD developed myocardial stunning and there were fewer RWMAs when compared to HD-<sub>CONT</sub> (156 and 159, respectively).

### Secondary outcomes.

When compared to HD-<sub>CONT</sub>, both HD-<sub>PER</sub> and HD-<sub>PRE</sub> attenuated the decline in GLS observed during HD from  $T_0$  to  $T_{\text{peak}}$  (estimated difference: 1.31%, 95% CI: 0.23/2.39,  $p=0.01$ ; estimated difference, 1.34%, 95% CI: 0.27/2.42,  $p=0.01$ ; respectively). A segmental analysis revealed that this beneficial effect of exercise prior to or during HD was gradual along the LV longitudinal axis, greatest at the apex, less marked at the papillary level and not significant at the base (table 4, Figure 3). Of note, PSI at the apex at  $T_{\text{peak}}$  was significantly reduced (condition effect:  $p=0.03$ ) in the 2 sessions with exercise compared to

HD-CONT (HD-PER vs HD-CONT: estimated difference: -12.1%; 95% CI: -26.8 to 2.5,  $p=0.13$ ; HD-PRE vs HD-CONT: estimated difference: -15.5%; 95% CI: -30.2 to 0.8,  $p=0.03$ ). No differences were obtained at the base and papillary level (condition effect:  $p=0.25$  and  $p=0.18$ , respectively). Changes over the course of HD in cardiac loading condition indices were comparable in the 3 sessions (condition effect: Delta EDV:  $p=0.93$  and Delta  $\sigma_{es}$ :  $p=0.68$ ). Figure 4 shows the kinetics from  $T_0$  to  $T_{peak}$  of HR, SV, CO, SBP, diastolic BP and MAP during HD. The time course of BP was strictly similar between HD-CONT, HD-PRE and HD-PER (condition effect: SBP  $p=0.80$ , DBP  $p=0.54$ , MBP  $p=0.81$ ). SBP gradually declined over the course of HD (time effect SBP  $p=0.03$ ) while no changes were obtained for DBP ( $p=0.38$ ) and MBP ( $p=0.23$ ). Similar values of SV, HR and CO over the course of HD were also noticed between HD-CONT, HD-PRE and HD-PER (condition effect: SV  $p=0.99$ , HR  $p=0.44$ , CO  $p=0.06$ ). CO gradually declined during all sessions (time effect:  $p=0.009$ ) while SV (time effect:  $p=0.13$ ) and HR (time effect:  $p=0.25$ ) did not change. There was a tendency for a higher HR at T60 (i.e. end-intradialytic exercise) in HD-PER compared to HD-CONT and HD-PRE. Finally, there was a trend towards a reduction in the number of IDH episodes per 100 h of HD in HD-PRE and HD-PER compared with HD-CONT (HD-CONT=103±125, HD-PER = 75±35, HD-PRE = 65±70,  $p=0.13$ ).

### **WBV during HD.**

Figure 5 displays changes in dynamic WBV over the complete spectrum of shear rates in the 3 conditions. WBV increased from  $T_0$  to  $T_{peak}$  during HD-CONT over the full range of shear rates evaluated while no changes were noticed for HD-PER (time effect  $p=0.59$ ) as well as HD-PRE except at  $225\text{ s}^{-1}$ . WBV across the shear rate spectrum was similar at  $T_0$  in all 3 sessions (condition  $p=0.46$ ). Regardless of condition and time period, WBV increased as shear rates decreased ( $p<0.001$  in each case). Among ESKD individuals who showed no change or a reduction in RWMA during sessions incorporating exercise compared with HD ( $n=19$  in each case), a trend towards association between change in RWMA and change in WBV at high shear rate (i.e.  $225\text{ s}^{-1}$ ) was obtained (HD-PER vs HD-CONT: Exp ( $\beta$ )=1.20,  $p=0.16$ ; HD-PRE vs HD-CONT: Exp ( $\beta$ )=1.13,  $p=0.19$ ). No significant relationships were shown for the lowest (i.e.  $2.25\text{ S}^{-1}$ ) and medium (i.e.  $22.5\text{ S}^{-1}$ ) shear rates (HD-PER vs HD-CONT: Exp ( $\beta$ )=1.01,  $p=0.30$  and Exp ( $\beta$ )=0.98,  $p=0.68$ ; HD-PRE vs HD-CONT: Exp ( $\beta$ )=1.02,  $p=0.38$  and Exp ( $\beta$ )=0.99,  $p=0.72$ , respectively).

## Discussion.

Standard HD is associated with disturbances in myocardial segmental perfusion<sup>170,1714,6</sup>, leading to acute RWMA and transient LV dysfunction<sup>5,7</sup>, agreeing with our own data during HD-CONT (table 4). The recurrence over time of these episodes of myocardial stunning during HD is very likely to contribute to a high risk of long-term cardiac events and mortality<sup>26</sup>, thus calling for the implementation of countermeasures. HD imposes circulatory stress due to the rapid fluid removal through ultrafiltration, causing hemodynamic instability and IDH<sup>27,28</sup>, which in turn could adversely affect myocardial perfusion<sup>7</sup>. IDE could be an interesting prophylactic measure, given its well-known effects on central hemodynamics and BP. The effects of IDE on regional LV myocardial function remain today extremely poorly documented. Our results during HD-PER are in agreement with those provided by two exploratory studies carried out on a small number of ESKD patients, which also documented a reduction in myocardial stunning identified via STE when IDE was applied acutely compared to standard HD<sup>10,11</sup>. The factors contributing to this exercise-induced RWMA reduction are not fully understood and the precise involvement of hemodynamic factors is unknown. As far as we know, our study is the first to explore how acute exercise performed outside of regular HD affects LV regional myocardial function during HD. By exercising before HD, we were able to ensure a similar hemodynamic profile over the time course of HD (figure 4). A salient feature, yet never demonstrated, was the cardioprotective effect of acute exercise whether conducted before or during HD. A reduction in RWMA as well as a limited decline of GLS during HD were indeed shown in both HD-PRE and HD-PER compared to HD-CONT (table 4). Of note, the cardioprotective effect of exercise was of similar magnitude in HD-PRE and HD-PER. Thus, mechanisms specific to exercise *per se*, other than hemodynamics, must be involved to explain the cardioprotection reported in HD-PRE and HD-PER. Buchanan et al., reported during HD a decline in LV myocardial function without changes in epicardial coronary artery flows by MRI<sup>6</sup>, reinforcing the hypothesis that altered microcirculatory blood flow is the dominant factor of HD-induced RWMA. WBV plays its most important role in the microcirculation where it contributes significantly to peripheral resistance<sup>16</sup>. In pathological conditions, an increase in WBV can impede microcirculatory coronary flow and aggravate ischemic lesions<sup>17</sup>. For instance, in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention, increased WBV may worsen microcirculatory blood flow, potentially contributing to the no-reperfusion phenomenon after successful restoration of epicardial coronary blood flow<sup>29</sup>, possibly determining a greater myocardial damage. In accordance with previous studies<sup>30,31</sup>, WBV increased significantly during HD-CONT over the complete spectrum of shear rates. However, no changes were noticed from  $T_0$  to  $T_{peak}$  in both HD-PRE and HD-PER (Figure 5). The mechanisms behind this exercise-induced hemorheological effect remain unclear, but might be related to hemodilution. An attenuation of the ultrafiltration-induced blood volume reduction at the end of HD has indeed been reported by Ookawara et al., (2016) and Yabe et al., (2022) in the situation with IDE compared to standard HD<sup>32,33</sup>. We could therefore hypothesize that in HD-PRE and HD-PER conditions,

exercise would have attenuated the ultrafiltration-induced decrease in blood volume, thereby abolishing the increase in WBV, which could help prevent HD-associated myocardial stunning by improving perfusion of the coronary microcirculation. The trend towards an association between changes (e.g. between HD-<sub>PRE</sub> or HD-<sub>PER</sub> and HD-<sub>CONT</sub>) in RWMA and WBV at high shear rate (i.e. 225 s<sup>-1</sup>) supports such an hypothesis. Other mechanisms implicating exercise-induced ischemic/non-ischemic preconditioning could also be advanced. The fact that the effects on LV myocardial function were similar in both HD-<sub>PRE</sub> and HD-<sub>PER</sub> speaks in favor of such assumption. Preclinical and clinical evidence shows that brief episodes of myocardial ischemia by coronary artery occlusion prior to prolonged occlusion (i.e. ischemic preconditioning, IPC) or remote IPC (rIPC) by transient limb occlusion using cuff pressure confer some cardioprotection, reducing the size of the subsequent infarct and/or the risk of harmful ventricular arrhythmia or improving post-ischemic recovery (i.e. improved myocardial contractile performance)<sup>34-36</sup>. Exercise is a form of preconditioning that can mediate protection similar to IPC or rIPC against myocardial ischemic events<sup>37</sup>, as seen at peak-stress HD. The mechanisms driving this exercise-induced cardioprotection are not yet fully elucidated, but they involve, at least in part, humoral circulating factors modulating coronary artery vascular function and myocardial signaling<sup>38</sup>. Of note, in a pilot study, Salerno et al. (2019) showed that rIPC is able to reduce HD-induced RWMA and preserve GLS at peak-stress HD, in line with our own data in both HD-<sub>PRE</sub> and HD-<sub>PER</sub> conditions<sup>39</sup>. Furthermore, an increase in red blood cell deformability has been observed following exercise and rIPC interventions<sup>40,41</sup>. This hemorheological component influences WBV at a high shear rate, improving subsequently the ability of red blood cells to pass through capillaries and optimizing gas exchange with surrounding tissues<sup>42</sup>. Interestingly, Zhao et al., (2023) in patients undergoing coronary angiography recently demonstrated that application of rIPC is able to increase coronary blood flow and improve coronary microcirculation function<sup>43</sup>. It is therefore tempting to speculate that acute exercise, prior to or during HD, can precondition the heart, thereby limiting the functional disorders that might have been observed during more severe ischemia insults, such at the peak stress of HD.

Regional changes in myocardial function during HD and exercise-induced effects are today completely unknown. Our unique results also derive from our regional analysis, revealing for the first time differential effects at the apex versus the base and papillary levels. STE-derived parameters are good surrogates of myocardial ischemia, a reduction in both amplitude (i.e. RWMA) and timing (i.e. PSI) of segmental myocardial deformations of territories concerned by occlusion being demonstrated during conditions of acute myocardial ischemia<sup>21,44</sup>, a scenario depicted by cardiac positron emission tomography or resonance imaging at peak-stress HD. The reduction in RWMA and decline of PSI observed in HD-<sub>PRE</sub> and HD-<sub>PER</sub> compared to HD-<sub>CONT</sub> thus strongly suggest that exercise may have attenuated myocardial ischemic events at peak-stress HD. Very interestingly, the beneficial effect of exercise in HD-<sub>PRE</sub> and HD-<sub>PER</sub> was mainly observed at the apex. The reasons for this remain unknown. There exist an apex to base gradient in LV myocardial deformation, agreeing with our own data (Table 4) and LV myocardial work<sup>45,46</sup>. Spatial heterogeneity of coronary flow in the longitudinal (i.e. base to

apex) direction of the LV, with a lower value of flow around the apex has been described<sup>47-49</sup>. Consequently, in patients with vascular dysfunction (i.e. endothelial and/or smooth muscle dysfunction) and deleterious structural remodeling (i.e. rarefaction of small arterioles and capillaries), particularly in the coronary microcirculation, as predicted in our ESKD individuals free of epicardial coronary disease, a mismatch can be expected between oxygen demand (e.g. LV oxygen consumption is linearly correlated with myocardial work) and delivery in the apical region of the LV, promoting local ischemia. If exercise, as suggested above, favorably influenced coronary microcirculatory blood flow at peak-stress HD, we can reasonably understand that the apical region of the LV benefited most from these adaptations. Future studies will be needed to investigate the effect of acute exercise on global and regional coronary flow and microcirculatory perfusion during HD.

### Clinical implication

Reducing RWMA and limiting GLS decline during HD with exercise applied during and before treatment compared with standard HD are clinically relevant, as alteration in these parameters of regional myocardial function are associated with worse outcomes and are independent predictors of mortality. Among recipients of successful kidney transplants, after accounting for age, sex, and race-ethnicity, there was a 28% and 11.3% increase in the hazard ratio for cardiovascular events and mortality, respectively, per each 1% decrement in the absolute value of GLS<sup>50</sup>. Similarly, in the general population, the risk ratio for cardiovascular events increased by 15% per each 1 RWMA increase<sup>51</sup>. The benefits of exercise in preserving WBV are also of great clinical importance, as a significant increase in WBV at high shear stress after HD is associated with a higher risk of mortality<sup>52</sup>. Given its cardioprotective effects, physical exercise, whether carried out during or prior to HD, is a pragmatic and interesting therapeutic strategy. IDE is attractive and encouraged by improved compliance in dialysis center, notably facilitated by the incorporation of supervision and greater ease of adherence in the clinical setting<sup>53</sup>. Nevertheless, the challenges associated with the implementation and supervision of IDE highlight the potential value of pre-HD interventions. As part of overall physical activity management, alternatives through exercises performed outside treatment can encourage patients to engage in regular physical activity.

## Limitations

Nevertheless, the exercise effects we observed, which were consistent with findings from previous exploratory studies and further supported by our own larger-scale investigation<sup>10-12</sup> lend a certain robustness to our findings. The intervention took place after the long interdialytic interval, when patients tend to be more fluid overloaded and have a higher risk of hypotension and ischemia<sup>54,55</sup>. This approach is interesting for understanding the mechanisms of RWMA reduction by exercise, and in particular the involvement of hemodynamic factors. However, further work is needed to clarify the impact of exercise before and during HD in a mid-week session. In doing so, we not only reduced the potential cardiovascular risks associated with moderate exercise, but also aligned our approach with the aim of comprehensively controlling parameters to facilitate a thorough exploration of underlying mechanisms. Although our population is fairly representative of people with ESKD, it is made up of 32% women. This gender bias constitutes a limitation regarding gender generalization of the results. Due to the proportion of subjects who declined or were unable to participate in the study, our results may not necessarily be generalizable to all individuals undergoing HD. There is still a need for further exploration of the effects of exercise, particularly when administered prior to HD. This uncharted territory warrants deeper investigation to enhance our understanding, given the potential significance of such findings in this context. Unfortunately, the limitations of our ultrasound technique prevented assessment of global and regional coronary blood flow. Future research, using functional cardiac MRI or positron emission tomography, is warranted to investigate the impact of exercise on these variables and their link to improvements in regional LV myocardial function.

## Conclusion

In stable ESKD patients, acute moderate-intensity exercise performed during or just prior to hemodialysis favorably influenced global and regional left ventricular myocardial function, with major effects at the apex. The cardioprotective effect observed in HD-<sub>PRE</sub> is of considerable importance in understanding the mechanisms involved. It challenges the hemodynamic hypothesis and suggests a potential role for exercise preconditioning. Hemorheological factors also appear to be involved, positively affecting coronary microcirculation.

## Bibliography

1. Go AS, McCulloch CE. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. Published online 2004:10.
2. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69(12):2268-2273.
3. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A et al. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(Suppl 3).
4. Dasselaar JJ, Slart RHJA, Knip M, et al. Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;24(2):604-610.
5. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. Hemodialysis-Induced Cardiac Dysfunction Is Associated with an Acute Reduction in Global and Segmental Myocardial Blood Flow. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):19-26.
6. Buchanan C, Mohammed A, Cox E, et al. Intradialytic Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Assess Cardiovascular Responses in a Short-Term Trial of Hemodiafiltration and Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1269-1277.
7. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-Induced Cardiac Injury: Determinants and Associated Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(5):914-920.
8. Young HML, March DS, Graham-Brown MPM, et al. Effects of intradialytic cycling exercise on exercise capacity, quality of life, physical function and cardiovascular measures in adult haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(8):1436-1445.
9. Ferrari F, Helal L, Dipp T, et al. Intradialytic training in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials assessing the effects of five different training interventions. *J Nephrol*. 2020;33(2):251-266.
10. Penny JD, Salerno FR, Brar R, et al. Intradialytic exercise preconditioning: an exploratory study on the effect on myocardial stunning. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(11):1917-1923.
11. McGuire S, Horton EJ, Renshaw D, et al. Cardiac stunning during haemodialysis: the therapeutic effect of intra-dialytic exercise. *Clin Kidney J*. Published online December 17, 2019:sfz159.
12. Josse M, Patrier L, Isnard M, et al. Cardioprotective Effect of Acute Intradialytic Exercise: A Comprehensive Speckle-Tracking Echocardiography Analysis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2023;34(8):1445-1455.
13. McGuire S, Horton EJ, Renshaw D, et al. Hemodynamic Instability during Dialysis: The Potential Role of Intradialytic Exercise. *BioMed Res Int*. 2018;2018:1-11.
14. Kanbay M, Ertuglu LA, Afsar B, et al. An update review of intradialytic hypotension: concept, risk factors, clinical implications and management. *Clin Kidney J*. 2020;13(6):981-993.

15. Graham-Brown MPM, Herrington WG, Burton JO. Spinning the legs and blood: should intradialytic exercise be routinely offered during maintenance haemodialysis? *Clin Kidney J.* 2021;14(5):1297-1300.
16. Pop GAM, Duncker DJ, Gardien M, et al. The clinical significance of whole blood viscosity. *Vasc Med.* 2002;10(12):5.
17. Cecchi E, Liotta AA, Gori AM, et al. Relationship between blood viscosity and infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2009;134(2):189-194.
18. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5): 377-381.
19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
20. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321-1360.
21. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(2):183-193.
22. Maufrais C, Schuster I, Doucende G, et al. Endurance Training Minimizes Age-Related Changes of Left Ventricular Twist-Untwist Mechanics. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(11):1208-1215.
23. Grandperrin A, Schuster I, Rupp T, et al. Left ventricular dyssynchrony and post-systolic shortening in young bodybuilders using anabolic-androgenic steroids. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2021;321(3):H509-H517.
24. Brainin P, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, et al. Post-systolic shortening: normal values and association with validated echocardiographic and invasive measures of cardiac function. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(2):327-337.
25. Jamal F, Strotmann J, Weidemann F, et al. Noninvasive Quantification of the Contractile Reserve of Stunned Myocardium by Ultrasonic Strain Rate and Strain. *Circulation.* 2001;104(9): 1059–65.
26. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-Induced Repetitive Myocardial Injury Results in Global and Segmental Reduction in Systolic Cardiac Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1925-1931.
27. McIntyre CW. Effects of hemodialysis on cardiac function. *Kidney Int.* 2009;76(4):371-375.
28. Selby NM, McIntyre CW. The Acute Cardiac Effects of Dialysis: acute cardiac effects of

- dialysis. *Semin Dial.* 2007;20(3):220-228.
29. Wasilewski J, Turczyński B, Słowińska L, et al. Haemorheological factors and myocardial reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Kardiol Pol.* 2007;65:779-785
  30. Vaisman S, Kensey K, Cho YI. Effect of Hemodialysis on Whole Blood Viscosity. *Int J Artif Organs.* 2009;32(6):329-335.
  31. Canaud B, Rodriguez A, Chenine L, et al. Whole-blood viscosity increases significantly in small arteries and capillaries in hemodiafiltration. Does acute hemorheological change trigger cardiovascular risk events in hemodialysis patient?: Dynamic whole-blood viscosity changes induced by hemodialysis. *Hemodial Int.* 2010;14(4):433-440.
  32. Ookawara S, Miyazawa H, Ito K, et al. Blood Volume Changes Induced By Low-Intensity Intradialytic Exercise in Long-Term Hemodialysis Patients. *ASAIO J.* 2016;62(2):190-196.
  33. Yabe H, Kono K, Wakayama K, Hanafusa N, Tsuchiya K. Effect of Intradialytic Aerobic Exercise on Relative Blood Volume in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *ASAIO J.* 2022;68(4):599-604.
  34. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74(5):1124-1136.
  35. Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffrè PA. Ischemic Preconditioning in Humans: Models, Mediators, and Clinical Relevance. *Circulation.* 1999;100(5):559-563.
  36. Rezkalla SH, Kloner RA. Preconditioning in humans. *Heart Fail Rev.* 2007;12(3-4):201-206.
  37. Thijssen DHJ, Redington A, George KP, et al. Association of Exercise Preconditioning With Immediate Cardioprotection: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018;3(2):169.
  38. Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC. Mechanisms of Exercise-Induced Cardioprotection. *Physiology.* 2014;29(1):27-38.
  39. Salerno FR, Crowley LE, Odudu A, McIntyre CW. Remote Ischemic Preconditioning Protects Against Hemodialysis-Induced Cardiac Injury. *Kidney Int Rep.* 2020;5(1):99-103.
  40. Grau M, Kollikowski A, Bloch W. Remote ischemia preconditioning increases red blood cell deformability through red blood cell-nitric oxide synthase activation. Jung F, Jung C, eds. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;63(3):185-197.
  41. Suvorava T, Cortese-Krott MM. Exercise-Induced Cardioprotection via eNOS: A Putative Role of Red Blood Cell Signaling. *Curr Med Chem.* 2018;25(34):4457-4474.
  42. Nader E, Skinner S, Romana M, et al. Blood Rheology: Key Parameters, Impact on Blood Flow, Role in Sickle Cell Disease and Effects of Exercise. *Front Physiol.* 2019;10:1329.
  43. Zhao ZZ, Li E, Li XJ, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on coronary blood flow and microcirculation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):404.
  44. Asanuma T, Nakatani S. Myocardial ischaemia and post-systolic shortening. *Heart.* 2015;101(7):509-516.

45. Sengupta PP, Pedrizzetti G, Kilner PJ, et al. Emerging Trends in CV Flow Visualization. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3):305-316.
46. Galli E, John-Matthews B, Rousseau C, et al. Echocardiographic reference ranges for myocardial work in healthy subjects: A preliminary study. *Echocardiography*. 2019;36(10):1814-1824.
47. Austin RE, Smedira NG, Squiers TM, Hoffman JI. Influence of cardiac contraction and coronary vasomotor tone on regional myocardial blood flow. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1994;266(6):H2542-H2553.
48. King RB, Bassingthwaite JB, Hales JR, Rowell LB. Stability of heterogeneity of myocardial blood flow in normal awake baboons. *Circ Res*. 1985;57(2):285-295.
49. Gould KL, Johnson NP. Coronary Physiology Beyond Coronary Flow Reserve in Microvascular Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2642-2662.
50. Biering-Sorensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, et al. Global Longitudinal Strain By Echocardiography Predicts Long Term Risk Of Cardiovascular Morbidity And Mortality In A Low Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;67(13):1584.
51. Espersen C, Modin D, Platz E, et al. Global and regional wall motion abnormalities and incident heart failure in the general population. *Int J Cardiol*. 2022;357:146-151.
52. Jung JH, Chae YJ, Lee DH, et al. Changes in whole blood viscosity during hemodialysis and mortality in patients with end-stage renal disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;65(3):285-297.
53. Baker LA, March DS, Wilkinson TJ, et al. Clinical practice guideline exercise and lifestyle in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2022;23(1):75.
54. Sarafidis PA, Kamperidis V, Loutradis C, et al. Haemodialysis acutely deteriorates left and right diastolic function and myocardial performance: an effect related to high ultrafiltration volumes? *Nephrol Dial Transplant*. Published online October 13, 2016:gfw345.
55. Loutradis C, Sarafidis PA, Ferro CJ, Zoccali C. Volume overload in hemodialysis: diagnosis, cardiovascular consequences, and management. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;36(12):2182-2193.

## Tables

<b>Table 1. Participant characteristics</b>	
	ESKD (n=25)
Age (years)	59 ± 16
Gender. n (male/female)	17/8
Dry Weight (kg)	74.5 ± 14.9
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 ± 4.3
Dialysis vintage (years)	5.8 ± 6.9
Hemoglobin (g/100mL)	11.7 ± 2.1
Calcium (mmol/L)	2.2 ± 0.2
Potassium (mmol/L)	4.9 ± 0.8
Sodium (mmol/L)	138 ± 2.5
Creatinine (µmol/L)	722 ± 274
Urea (mmol/L)	21.3 ± 5.0
Hs-CRP (mg/L)*	4.5 [1.9-8.7]
NT-proBNP (pg/mL)*	2377 [1415-4737]
CTnI (ng/L)	52.1 ± 37.7
<b>Comorbidities. n (%)</b>	
Diabetes	10 (40)
Hypertension	14 (56)
Coronary artery disease	1 (4)
Hyperparathyroidism	5 (20)
Peripheral vascular disease	1 (4)
<b>CKD Aetiology. n (%)</b>	
Glomerular nephritis	4 (16)
Immunoglobulin A nephropathy	1 (4)
Hypertensive nephropathy	8 (32)
Diabetic nephropathy	8 (32)
Congenital	1 (4)
Indeterminate	1 (4)
Other	7 (28)
<b>Medication. n (%)</b>	
ACEi	1 (4)
Anticoagulants	8 (32)
Nitrates	1 (4)
Statins	14 (56)
Diuretics	6 (24)
Anti-arrhythmic	3 (12)
Calcium channel blockers	2 (8)
β-blockers	12 (45)
Erythropoietin	1 (4)
NSAIDs	3 (12)
Aspirine	11 (44)

ESKD: End-stage kidney disease, Hs-CRP: high sensitive C-reactive protein, NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, CTnI: cardiac Troponin-I, ACEi: Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**Table 2. Hemodialysis D parameters**

	HD-CONT	HD-PER	HD-PRE	P-value
Weight (kg)				
Pre	76.8±14.9	76.6±14.6	77.1±15.1	0.99
Post	74.2±14.7	74.0±14.5	74.2±14.8	0.99
Ultra-filtrated volume (L)	2.78±0.80	2.78±0.73	2.78±0.74	0.98
Duration (min)	241±10	241±10	240±12	0.99
Ultrafiltration rate (mL/h)	702±187	715±196	693±203	0.93
Kt/V	1.72±0.36	1.76±0.38	1.71±0.31	0.89

**Table 3. Echocardiographic characteristics**
**2D**

LV end-diastolic volume (mL)	119 ±37
LV end-systolic volume (mL)	52 ±18
Relative wall thickness	0.34 ±0.06
LV mass index (g/m <sup>2</sup> )	100 ±28
LV ejection fraction (%)	55 ±8

**Pulsed-wave Doppler**

E (m/s)	0.85 ±0.26
E/A	1.12 ±0.41

**TDI parameters**

e' (cm/s)	9.0 ±2.4
E/e' ratio	10.6 ±5.9

*LV: left ventricle, E: peak early transmitral flow velocity, A: peak late transmitral flow velocity, e': peak early diastolic mitral annular velocity*

**Table 4. Myocardial mechanics at each time-point during the 3 sessions.**

Primary Outcome	HD-CONT		HD-PER		HD-PRE		Condition P-value <sup>a</sup>	Between-session difference <sup>b</sup>		
	T <sub>peak</sub>		T <sub>peak</sub>		T <sub>peak</sub>			Effect (95% CI)	P-value <sup>b</sup>	
RWMAs	7.8±3.2		6.1±2.9		6.2±3.1		<b>0.02</b>	Cont vs Per:	<b>1.72 (0.21/3.22)</b>	<b>0.02</b>
								Cont vs Pre:	<b>1.60 (0.09/3.1)</b>	<b>0.04</b>
								Per vs Pre:	-0.12 (-1.55/1.30)	0.86
RWMAs-Apex	2.8±1.2		1.7±1.6		1.9±1.8		<b>0.03</b>	Cont vs Per:	<b>0.84 (-0.02/1.7)</b>	<b>0.04</b>
								Cont vs Pre:	0.88 (0.03/1.72)	0.06
								Per vs Pre:	-0.04 (-0.79/0.87)	0.92
RWMAs-Mid	2.5±1.4		1.9±1.4		2.0±1.5		0.12	Cont vs Per:	0.64 (-0.15/1.43)	0.15
								Cont vs Pre:	0.52 (-0.27/1.31)	0.33
								Per vs Pre:	-0.12 (-0.91/0.67)	0.99
RWMAs-Base	2.5±1.3		2.0±1.4		2.4±1.2		0.45	Cont vs Per:	0.36 (-0.32/1.04)	0.31
								Cont vs Pre:	0.08 (-0.56/0.73)	0.81
								Per vs Pre:	-0.28 (-0.98/0.42)	0.43
Secondary outcome	T <sub>0</sub>	T <sub>peak</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>peak</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>peak</sub>	Condition P-value <sup>a</sup>	Between-session difference <sup>b</sup>		
								Effect (95% CI)	P-value <sup>b</sup>	
GLS	-17.8±3.2	-14.1±3.0	-17.6±3.0	-15.2±2.8	-17.4±3.0	-15.0±2.8	<b>0.002</b>	Cont vs Per:	<b>1.31 (0.23/2.39)</b>	<b>0.01</b>
								Cont vs Pre:	<b>1.34 (0.27/2.42)</b>	<b>0.01</b>
								Per vs Pre:	-0.03 (-1.04/1.10)	0.99
LS-Apex	-20.1±4.5	-15.9±3.9	-19.6±4.7	-17.9±4.9	-19.8±4.8	-17.4±4.0	<b>0.008</b>	Cont vs Per:	<b>2.51 (0.31/4.71)</b>	<b>0.02</b>
								Cont vs Pre:	1.80 (-0.40/3.99)	0.14
								Per vs Pre:	-0.72 (-2.91/1.48)	0.99
LS-Mid	-17.1±4.3	-13.2±4.1	-16.4±4.0	-14.6±4.3	-16.3±4.3	-14.2±3.8	<b>0.02</b>	Cont vs Per:	<b>2.04 (1.18/3.90)</b>	<b>0.03</b>
								Cont vs Pre:	1.65 (-0.20/3.51)	0.09
								Per vs Pre:	-0.38 (-2.24/1.47)	0.99
LS-Base	-16.6±3.0	-13.5±3.0	-16.8±2.7	-13.7±3.6	-16.3±2.9	-13.5±3.0	0.62	Cont vs Per:	0.20 (-1.32/1.74)	0.99
								Cont vs Pre:	0.47 (-1.06/2.91)	0.99
								Per vs Pre:	0.26 (-1.27/1.87)	0.99

<sup>a</sup> P value for the effect of condition generated by the generalized linear mixed model (using a Poisson regression model) for RWMAs and the linear mixed-effects regression model for delta change (e.g. difference from T<sub>0</sub> to T<sub>peak</sub>) of other variables. <sup>b</sup> Between session difference in RWMAs and change from T<sub>0</sub> to T<sub>peak</sub> in other variables, P-value generated by the generalized linear mixed model (using a Poisson regression model) for RWMAs and the linear mixed-effects regression model for delta change (e.g. difference between T<sub>peak</sub> and T<sub>0</sub>) of other variables. Abbreviations: CI: confidence interval; GLS: global longitudinal strain; LS: longitudinal strain, mid: papillary level.

Figures

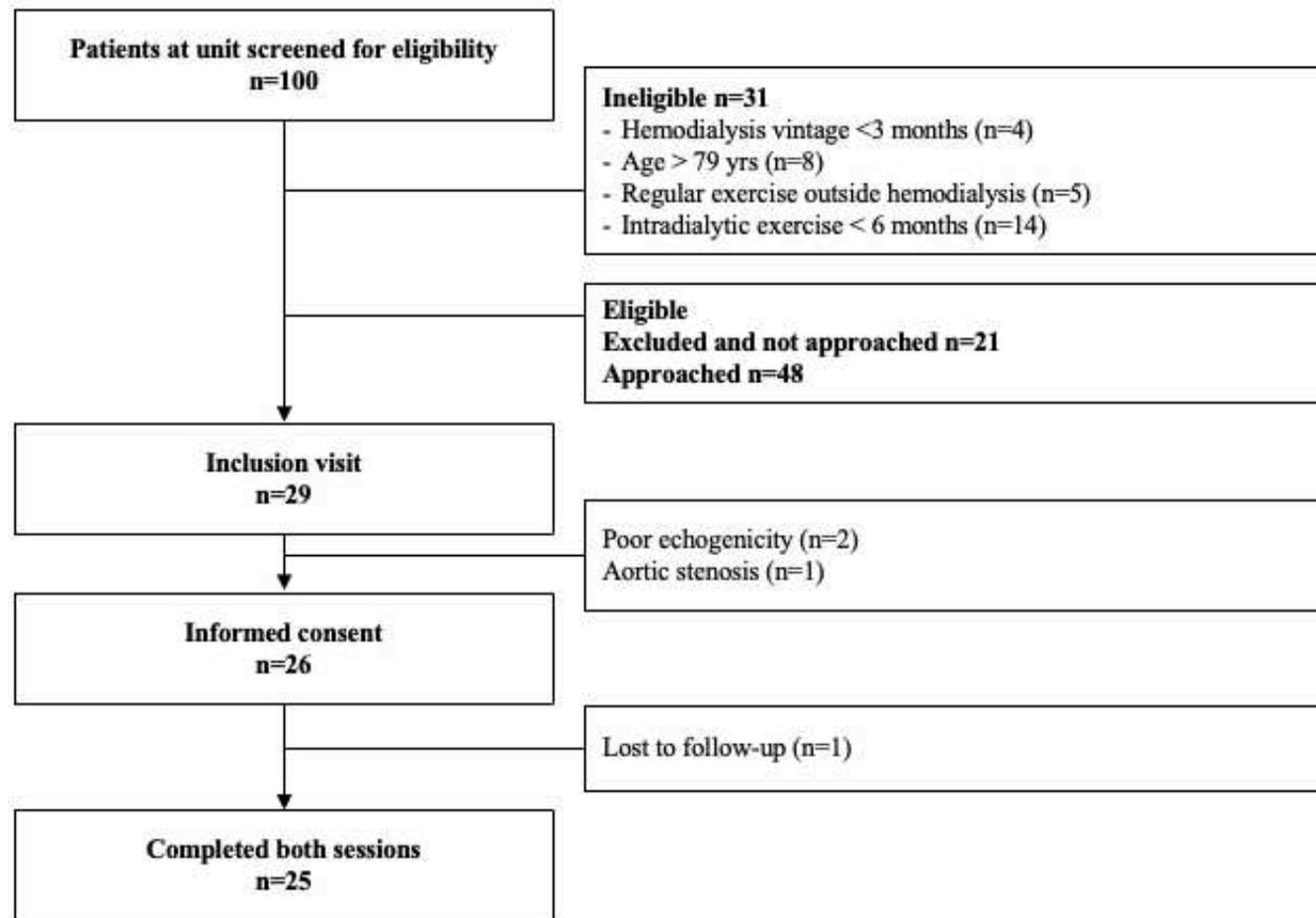


Figure 1: Study consort diagram.  
Study screening, echo window, consent, participation and dropout.

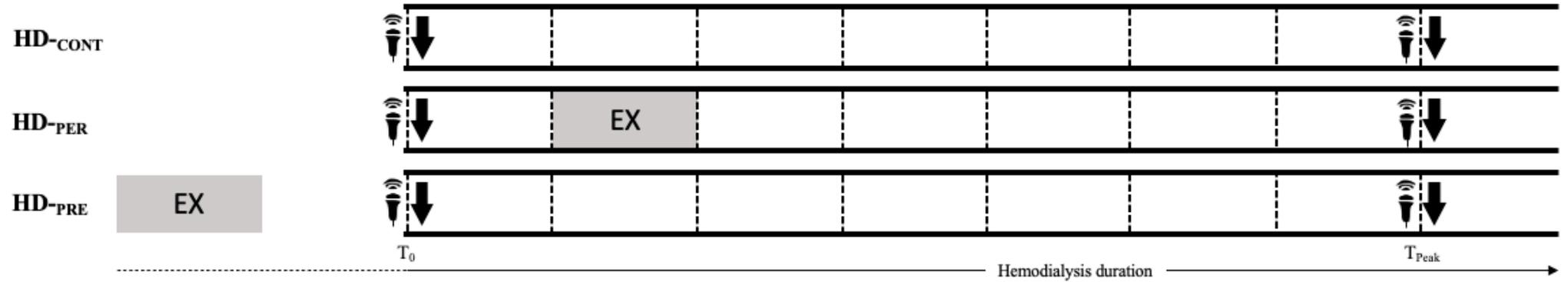
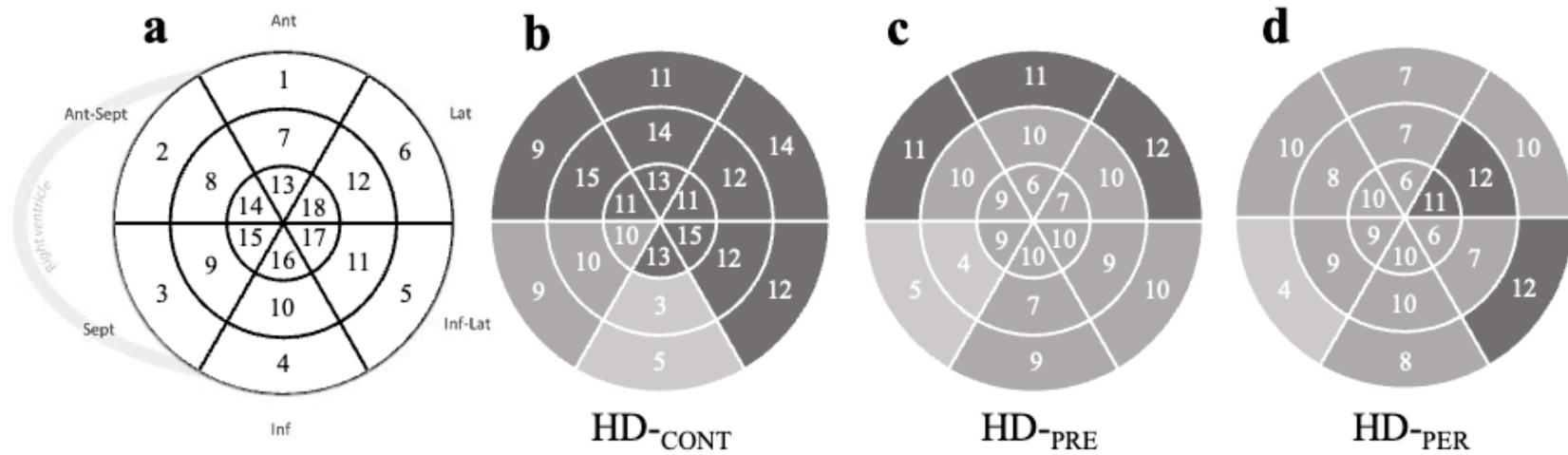


Figure 2: Schematic for HD-CONT, HD-PER and HD-PRE sessions.

Dotted lines (:) indicates blood pressure and cardiac output measurements.

Sensor (🎤) indicate transthoracic echocardiography. Grey boxes indicate exercise during HD-PER and HD-PRE. Arrows (↓) indicate whole blood viscosity measurements.



18 segments model

1. basal anterior	7. mid anterior	13. apical anterior
2. basal anteroseptal	8. mid anteroseptal	14. apical anteroseptal
3. basal inferoseptal	9. mid inferoseptal	15. apical inferoseptal
4. basal inferior	10. mid inferior	16. apical inferior
5. basal inferolateral	11. mid inferolateral	17. apical inferolateral
6. basal anterolateral	12. mid anterolateral	18. apical anterolateral

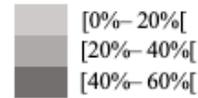


Figure 3: Segmental RWMA at  $T_{peak}$  in HD-CONT (b), HD-PRE (c) and HD-PER (d) using a 18 segment model (a), expressed as a percent (color segment) of our population ( $n=25$ ) and as a raw value ( $n$ )

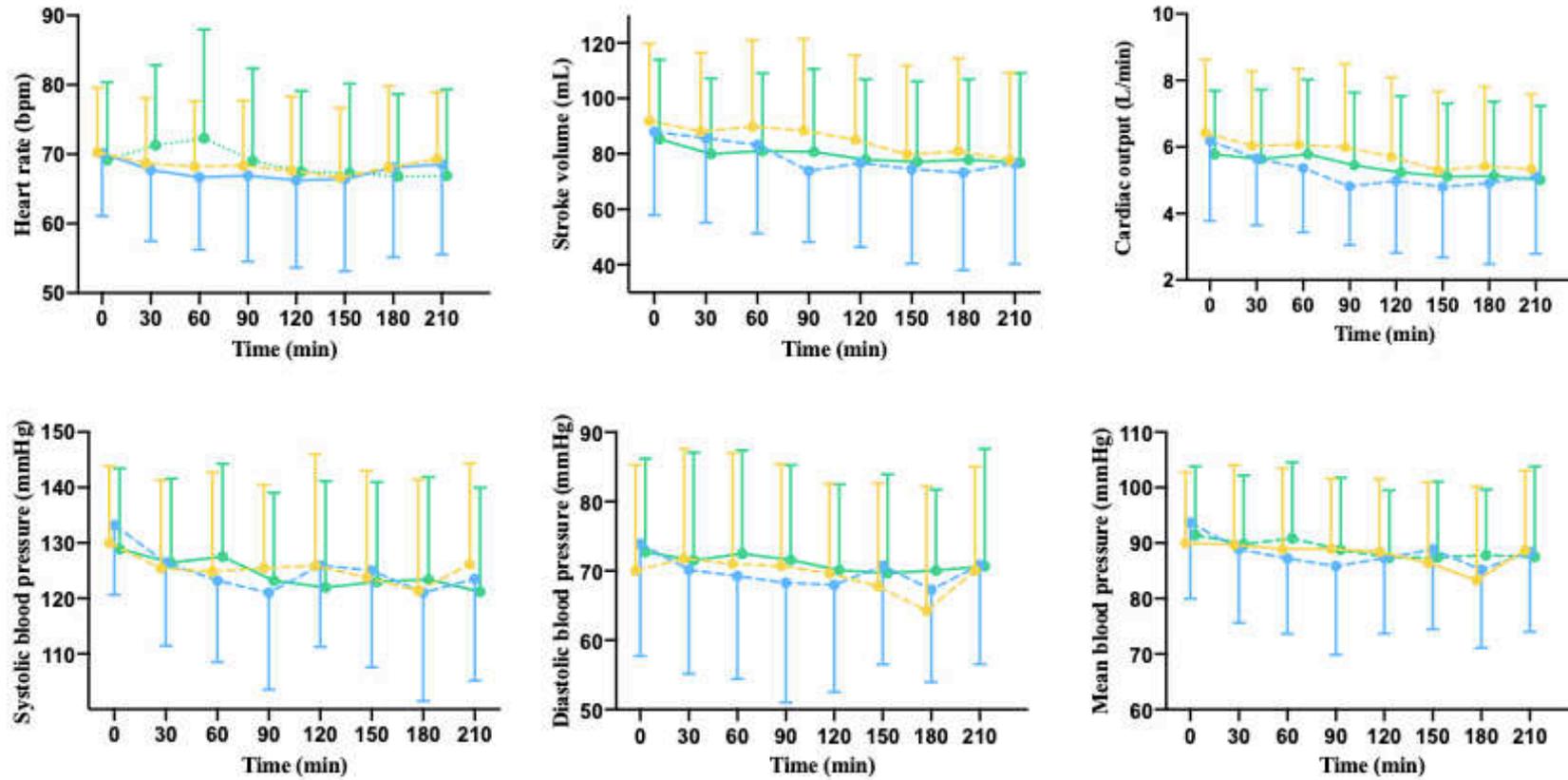


Figure 4: Time course of heart rate (a), stroke volume, (b), cardiac output (c), systolic blood pressure (d), diastolic blood pressure (e) and mean blood pressure (f) during HD (blue dotted line ●), HDEX (green solid line ●) and HD<sub>PRE</sub> (yellow dashed line ●).

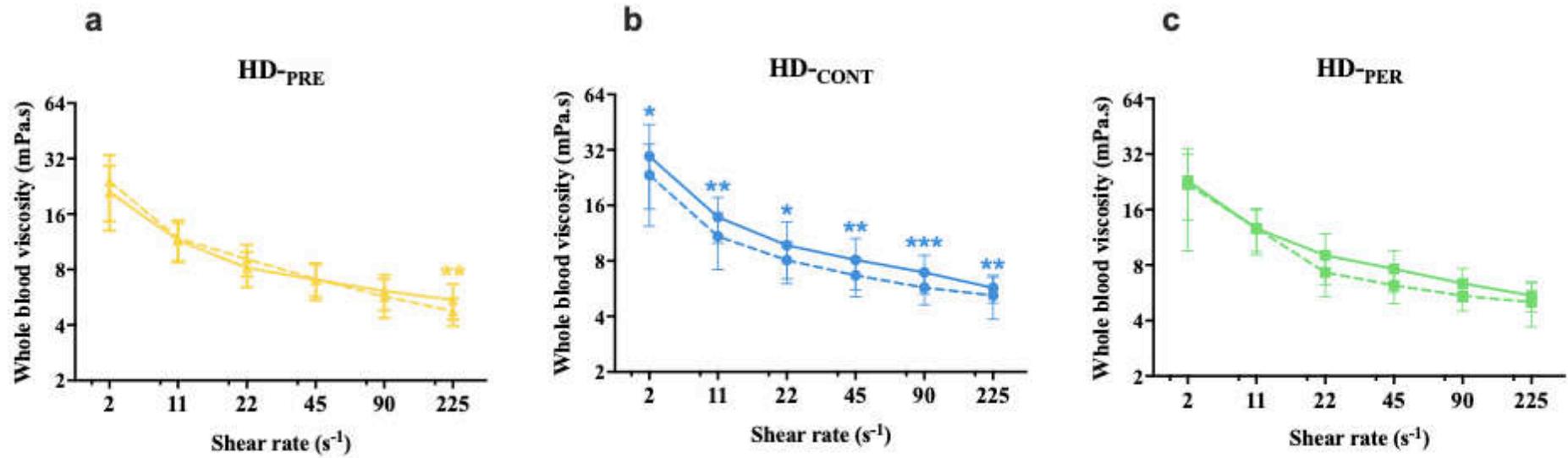


Figure 5: Whole blood viscosity at  $T_0$  (dashed line) and  $T_{Peak}$  (solid line) in  $HD_{PRE}$  (a – yellow),  $HD$  (b – blue) and  $HD_{EX}$  (c – green). Estimated difference of change between time ( $T_0$  and  $T_{Peak}$ ): \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

## **Publication : Étude 3**

**Effect of intradialytic exercise training on hemodialysis-induced myocardial stunning: a pilot controlled trial.**

### Étude 3 : Effect of intradialytic exercise training on hemodialysis-induced myocardial stunning: a pilot controlled trial.

Matthieu Josse<sup>1</sup>, Laure Patrier<sup>2,3</sup>, Jean-Paul Cristol<sup>2,5,7</sup>, Myriam Isnard<sup>4</sup>, Antoine Grandperrin<sup>1</sup>, Cécile Turc-Baron<sup>2,5</sup>, Stéphane Nottin<sup>1</sup>, Stéphane Mandigout<sup>6</sup>, Claire Maufrais<sup>1\*</sup> and Philippe Obert<sup>1\*</sup>.

1 UPR<sub>4278</sub> Laboratory of Experimental Cardiovascular Physiology, Avignon University, Avignon, France

2 Fondation Charles Mion – AIDER Santé, France

3 CHU Nîmes, France

4 ATIR Avignon, France

5 CHRU, Montpellier, France

6 UPR<sub>6310</sub> HAVAE, Limoges University, Limoges, France

7 PhyMedExp, University of Montpellier, INSERM, CNRS, Montpellier, France

- both senior co-authors and co-corresponding authors.

Correspondence to: Philippe Obert - Claire MAUFRAIS  
INRAe Domaine Saint Paul  
Bâtiment LaPEC / Avignon Université  
228 route de l'aérodrome  
84000 AVIGNON  
Phone number: +33490162918  
[philippe.obert@univ-avignon.fr](mailto:philippe.obert@univ-avignon.fr)  
[claire.maufrais@univ-avignon.fr](mailto:claire.maufrais@univ-avignon.fr)

Running title: Chronic exercise Cardioprotection in ESKD

Word count text: 3145

**Keywords:** Cardiovascular disease, echocardiography, hemodialysis

**Significant statement.**

Hemodialysis (HD) can lead to acute left ventricular regional wall motion abnormalities (e.g. myocardial stunning) due to segmental hypoperfusion. Acute intradialytic exercise (IDE) confers some cardioprotection by reducing the number of stunned segments. The impact of IDE applied chronically on HD-induced myocardial stunning remains currently unknown. This paper highlights the potential of IDE training as a non-pharmacological intervention to limit myocardial stunning and improve global and segmental left ventricular myocardial function during HD in people with end-stage kidney disease. These results encourage its implementation to prevent overt cardiac dysfunction and reduce the risk of major cardiac events and mortality associated with recurrent transient left ventricular dysfunction imposed by repetitive HD.

## Abstract.

**Background.** Hemodialysis (HD) can lead to left ventricular (LV) transient regional wall motion abnormalities (RWMA) due to hypoperfusion, well known as myocardial stunning. Repeated episodes of HD-induced RWMA contribute directly to the development of heart failure and increased mortality in patients receiving HD. Intradialytic exercise (IDE) training is capable of exerting favorable effects on the cardiovascular system. However, its impact on hemodialysis-induced myocardial stunning remains currently unknown.

**Methods.** In this prospective, non-randomized controlled study, 31 patients receiving HD who participated in intradialytic aerobic and resistance training 3 times a week for 16 weeks were compared to 30 patients receiving usual care. Two-dimensional echocardiography was performed at baseline and follow-up both just before HD onset ( $T_0$ ) and at peak stress of HD (i.e. 30 min before HD-ending,  $T_{\text{peak}}$ ). LV longitudinal strain from a 18 segment model were used to assess the presence of HD-induced RWMA.

**Results.** Sixteen weeks of IDE training resulted in a significant reduction of RWMA at  $T_{\text{peak}}$  between groups (estimated difference: -2.22 segments; 95% CI: -0.49 to -3.96;  $p=0.01$ ). Compared with usual care, trained patients demonstrated also a significant reduction in the decline of global longitudinal strain during HD (estimated difference: -1.45%; 95% CI: -0.24 to -2.66;  $p=0.01$ ). Correlations were found between change in RWMA with change in LV mass and ejection fraction over the study period.

**Conclusions.** IDE training improves LV regional myocardial function and structural and/or functional changes might play a role in these exercise-induced cardioprotective effects.

## Introduction

Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with end-stage kidney disease (ESKD).<sup>1-3</sup> Individuals on chronic hemodialysis (HD) have a 10- to 50-fold increased risk of sudden cardiac death compared to those with normal kidney function.<sup>4</sup> The maladaptive pathological changes with left ventricular (LV) dilatation, hypertrophy as well as both global systolic and diastolic dysfunction are frequent components in patients with ESKD.<sup>5-8</sup> The pathogenesis of heart disease in ESKD implies traditional risk factors (i.e. hypertension, diabetes, dyslipidemia) and factors related to ESKD itself (i.e. uremic cardiomyopathy). However, HD treatment-related factors may also play a role and could have an even greater bearing upon cardiovascular risk.<sup>9,10</sup> The rapid fluid and electrolyte shifts involved in HD lead indeed to hemodynamic instability as well as acute reduction in LV myocardial perfusion.<sup>11,12</sup> Repeat HD-dependent LV hypoperfusion and subsequent ischemia are accompanied by increased LV regional wall motion abnormalities (RWMA). The resultant transient post-ischemic myocardial dysfunction, well-known as myocardial stunning,<sup>13</sup> has important clinical significance since its prevalence is clearly associated with an increased risk of heart failure or cardiovascular mortality in patients with ESKD.<sup>14</sup>

Countermeasure strategies to limit RWMA during HD procedure are therefore mandatory. Intradialytic exercise (IDE) has emerged in recent years as a safe and attractive non-drug therapeutic strategy for improving cardiovascular health, and is now recommended for patients receiving HD.<sup>15,16</sup> Chronic IDE training is associated with favorable effects on central hemodynamics, blood pressure (BP) and intradialytic hypotension (IDH).<sup>10,17</sup> Two exploratory studies have documented a reduction in myocardial stunning identified by speckle tracking echocardiography when IDE was applied acutely compared to standard HD.<sup>18,19</sup> Data from our laboratory confirmed the cardioprotection induced by IDE, with beneficial effects on LV longitudinal and circumferential strains as well as torsional mechanics.<sup>20</sup> The impact of an IDE training intervention on regional myocardial mechanics and RWMA during the time course of conventional HD remains unknown today. Of note, Graham et al., showed that 6 months of intradialytic cycling reduced LV mass, a predisposing factor for myocardial stunning.<sup>21,22</sup> Our study aims accordingly to explore the impact of a combined aerobic and resistance exercise program on RWMA and LV myocardial mechanics during a standard HD in patients with ESKD.

## Methods

### Study design and participants

The EX-CHRODIAL (Chronic Intradialytic Exercise: a Cardioprotective Role) study is a prospective, non-randomized, open-label, parallel and proof-of-concept clinical trial. Patients were recruited from two dialysis centers in France. Untrained patients, aged 20-79 years, undertaking maintenance HD for >3 months were eligible to participate. Exclusion criteria were contraindication to exercise, poor echogenicity, ejection fraction <45%, orthopedic complication, severe heart (ischemic, valvular...), vascular or respiratory diseases, body mass index >35 and pregnancy. All participants received detailed information about the procedures and signed written informed consent prior enrollment. The study was approved by the ethics committee East II and registered at Clinicaltrials.gov (NCT20200914). Recruitment began in December 2020 and the study was completed in June 2022.

### Treatment Allocation and Blinding

All patients were offered to participate in a 16-week intradialytic rehabilitation program. Each patient was given the choice of whether or not to attend this program and was then assigned to one of the 2 study arms: training group (ENT) or usual care (CTRL). Figure 1 shows the flow chart of patient recruitment. Randomization was not performed for ethical reasons, because it would have been unethical not to offer IDE training to these patients with ESKD, for whom the benefits of exercise training on cardiovascular health, cardiorespiratory fitness and quality of life have been widely documented.<sup>23,24</sup> Nevertheless, we adopted the Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) tool to reduce the likelihood of bias.<sup>25</sup> The study was judged to be at low risk of bias for all domains and thus comparable to a well-performed randomized trial. Due to the nature of the intervention, patients were not blinded to the training group allocation. The medical staff who were not involved in the study conducted clinical routine examinations. Experienced sonographers participating in the study acquired all echocardiographic scans. These were, however, analyzed off-line by one experienced sonographer (MJ) who was blinded with regard to patient identity, group allocation and examination order. Therefore, outcome assessors were considered as blinded.

## Interventions

In accordance with current recommendations,<sup>26</sup> participants in the ENT group underwent a 16-week combined aerobic and resistance exercise program, with 3 weekly sessions of IDE. For each session, subjects began with 30 min of continuous cycling at moderate intensity (12-14 on the Borg 20-point scale,<sup>27</sup> followed by 30 min of resistance exercises. Cycling exercise (50-70 rpm) was performed in a semi-recumbent position on a calibrated cycle ergometer (Oxycycle 3 – Physiomed) fixed to each patient's bed. It started 30 min after HD onset and included each time 5 min of warm-up and 5 min of cool-down at 50% of the training workload. The resistance training session included the following exercises: knee flexion, leg press, unilateral knee extension, hip flexion, unilateral hip adduction/abduction and calf raise. The knee curl and leg press were performed using elastic bands (5 to 30 kg) while the other exercises were done with ankle weights (1 to 6 kg). Patients performed 2 to 3 sets of 10–15 repetitions in the intensity range of 60–75% of 1 repetition maximum (RM). The combined training program was individualized and experienced therapists supervised each session. The first week was used as an adjustment period to tailor the subsequent sessions. The training workload was adjusted weekly in order to maintain patients' perceived exertion. The patients in the CTRL group received usual care and were encouraged to maintain their lifestyles.

## Outcome measures

The primary end-point was group comparison of change in RWMAs during standard HD between baseline and follow-up. Secondary end-points included 16-week changes in global longitudinal strain (GLS), central hemodynamics and IDH recorded in the time course of the standard HD. Other secondary outcomes included changes from baseline to 16 weeks in echocardiographic measures of global LV systolic function (ejection fraction, EF) and LV remodeling (LV mass, LV end-diastolic volumes, EDV and end-systolic volumes, ESV), standard biological and HD clinical parameters as well as biomarkers of myocardial injury. The additional secondary end-points, i.e. changes in physical fitness from baseline to 16 weeks, were obtained only in the ENT group.

### *Echocardiography.*

Transthoracic echocardiography was performed using a Vivid Q system (GE healthcare, Horten, Norway) equipped with a 3.4-MHz Transducer. Ultrasound scans were obtained just before HD onset ( $T_0$ ) and at peak stress of HD (i.e. 30 min before HD-ending,  $T_{peak}$ ) (Figure 2). Cine loops triggered by the QRS complex in parasternal long axis as well as apical 4, 2 and 3 chamber views were recorded. Three cycles with the best image quality were saved and used for blinded offline analysis using dedicated software (EchoPAC 203TM – GE Healthcare, Chicago, United-States).

Speckle tracking echocardiography (STE) was performed in accordance with recent guidelines.<sup>28</sup> GLS was calculated using a 18-segment model from apical views of 4, 2 and 3 chambers. For each view, analysis of longitudinal strains was conducted as previously described in our laboratory.<sup>20</sup> Data were processed with a specific toolbox (Matlab 2021a) and normalized to the percentage of systole (i.e. aortic valve closure representing 100% of systole) using interpolations. RWMAs were identified from the 18-segment model. For each segment, a reduction greater than 20% in peak longitudinal strain at  $T_{peak}$  relative to its peak value at  $T_0$  was an indication of RWMA.<sup>29</sup>

All standard echo and Doppler parameters of LV systolic function were measured according to recent guidelines.<sup>30,31</sup> LV EDV, LV ESV and LV EF were measured using the Simpson's biplane method. LV mass was calculated according to Devereux's formula from measurements of LV internal diameters and wall thicknesses on a parasternal long axis view obtained at  $T_{peak}$ , avoiding as far as possible the confounding influence of volume overload. The systolic meridional wall stress ( $\sigma_{es}$ ) was calculated and used as an afterload index.<sup>32</sup> LV EDV was obtained as preload index.

### *Hemodynamics during HD.*

Regular monitoring of cardiovascular hemodynamics was set up with measurements staggered every 30 min from HD onset for aortic blood flow, heart rate and BP. Cardiac output and stroke volume were measured as previously described.<sup>20</sup> Brachial BP was measured on the non-access arm using an automated blood pressure cuff integrated into the dialysis unit. IDH was defined as fall of systolic blood pressure of more than 20 mmHg and/or 10 mmHg of mean arterial pressure from the initial BP at  $T_0$ , associated with symptoms (i.e. abdominal discomfort, nausea, vomiting, muscle cramps, dizziness of fainting and anxiety).<sup>33</sup>

### *Clinical information.*

Biometric measurements (height, weight, body mass index) and medication review were performed. Routine chemistries were obtained from the patient charts and included hemoglobin, creatinine, calcium, potassium, sodium, albumin and urea levels. Blood samples were collected from the arterial line of the dialysis circuit at  $T_0$  and then centrifuged at 2500 rpm for 10 min prior to serum being aliquoted and stored frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$ . Samples were analyzed for high sensitive C-reactive protein (Hs-CRP), interleukine-6 (IL-6), cardiac Troponin-I and N-terminal (NT) pro-hormone BNP (NT-proBNP) with standard assays from the central laboratory of our Hospital in a single batch at the end of study. Routine treatment parameters followed the medical prescription. Net ultrafiltration was determined clinically based on ideal dry weight for each session. Dialysis information were extracted from medical records at the end of each HD assessment session (Table 2).

### *Physical function.*

Physical function was assessed for the ENT group during the same week, but on a different day from the primary outcome assessment, using fitness tests recommended for dialysis patients.<sup>34</sup> All tests were performed just before HD. The 6 min walking test (6MWT) was used as a marker of endurance capacity. It was performed in a 20-meter corridor with marks at each meter. The instruction was to walk at one's own pace covering as much distance as possible for 6 min.<sup>35</sup> The Short Physical Performance Battery (SPPB) was used to assess global physical function.<sup>36</sup> The SPPB is a set of 3 tests to obtain an overall physical performance score, including a 4-m walking speed test, a balance test and chair lift test, for a maximal score of 12.

### *Compliance and adverse events.*

Compliance and adherence to the exercise-training program were determined by recording the number of sessions attended. Enrollment and adverse events at the sites were monitored and checkpoints were arranged with the principal investigator. Serious adverse events, which resulted in death or required hospitalization or prolongation of existing hospitalization or which resulted in persistent or significant disability or incapacity, as well as changes in treatment modalities and transplants were documented. Dropouts were also recorded when they were voluntary.

### Statistical analysis.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS statistics version 26.0 (IBM, Armonk, NY). Continuous data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation or median and interquartile range and categorical data were expressed with frequency count. Statistical significance was defined as a p-value  $<0.05$ . No previous studies have examined the effect of IDE training on RWMA measured over the time course of a standard HD. The sample size calculation was therefore based on a previous study in patients with myocardial infarction, 12 weeks of exercise training produced a 0.4 difference in RWMA between the intervention group and controls.<sup>37</sup> Given a standard deviation of 0.5 in each group, a sample size of 52 participants would be required, with 80% power and a significance level of 5% (G-Power Version 3.1.9.2, University of Düsseldorf, Germany). Further, inflating this for an estimated drop-out rate of 10%, we calculated an overall sample size as 58. The primary outcome was analyzed using a generalized linear mixed model (using a Poisson regression model) with change in the number of RWMA from baseline to follow-up as the outcome, and time, treatment status and study site as fixed effects and a random effect for patients. There was no missing data at the final visit for the primary outcome. Between-group changes in IDH were assessed with the same statistical model as the primary outcome analysis. Secondary outcomes were analyzed using a linear mixed-effects regression model, with change in variable as the dependent variable and treatment status, study site and baseline values (if applicable) as fixed effects and a random effect for patients. For both primary and secondary outcomes, a generalized linear model was used to compare ENT with CTRL at baseline at T<sub>0</sub>, and data with significant group differences were used as covariates in the mixed effect models. We used intention-to-treat analyses for all outcomes. A further post-hoc analysis used the Pearson correlation to assess possible relationships between change in RWMA and in physical fitness, IDH episodes and secondary cardiovascular outcomes in the ENT group. Chi-square test was used for group comparison of categorical data.

## Results

### Baseline characteristics

Between January 2020 to December 2022, a total of 200 patients with ESKD were screened, of which 147 were eligible and approached. Of these, 111 individuals volunteered to participate, of which 54 agreed to take part in a combined exercise program and 57 refused and continued with usual care (Figure 1). After baseline assessments, 12 individuals in ENT and 8 in CTRL were excluded due to poor echogenicity or LV EF <45%. Seven participants in ENT and 11 in CTRL were lost to follow-up, leaving a sample of n=31 for ENT and n=30 for CTRL at the 16 week timepoint. The mean age was 64±12 and 66±14 years for ENT and CTRL, respectively and there were more males for both groups (Table 1). Baseline characteristics, comorbidities, except diabetes, and prescribed medication were similar between groups. There were also no differences between ENT and CTRL regarding HD vintage, dry weight and ESKD etiology (table 1).

### Adherence to the combined exercise program

Of the 1488 IDE sessions prescribed, 1364 (91.6%) were completed. Primary reasons for non-adherence were patient refusal due to fatigue (40%), pain (31%) and discomfort (29%). Exercise intensity was maintained between 12 and 14 on the Borg's scale for the entire period of training.

### Primary outcome

RWMAs were similar at baseline in ENT compared to CTRL (p=0.87). There was evidence that 16 weeks of combined exercise program resulted in a significant reduction in RWMAs between groups (estimated difference: -2.22 segments; 95% CI: -0.49 to -3.96; p=0.01) (Table 3). Change in RWMAs was significant for ENT (p=0.007) but not CTRL (p=0.31). No effect of study site was noticed (p=0.91).

## Secondary outcomes

Secondary cardiovascular outcomes during HD are presented in table 3. There was also evidence that the combined exercise program significantly attenuated the decline in GLS observed during HD (estimated difference: -1.45%; 95% CI: -0.24 to -2.66;  $p=0.01$ ). There was however no differences between groups regarding the change in the evolution over the course of HD in loading condition indices (Delta EDV:  $p=0.21$  and Delta  $\sigma_{es}$ :  $p=0.82$ ). Sixteen weeks of combined exercise program resulted also in a reduction of LV mass between groups (estimated difference: -23.3g; 95% CI: -8.7 to -37.9;  $p=0.002$ ). Similarly, there was an improvement at  $T_{peak}$  in LV EDV between groups, favouring the exercise intervention (estimated difference: 18.9 mL; 95% CI: 8.0/29.7;  $p=0.001$ ) with no changes in LV ESV. Accordingly, the combined exercise program led to an increase in LV EF compared to usual care (estimated difference: 4%; 95% CI: 1.5/6.6;  $p=0.002$ ). Figure 3 shows the kinetics during HD of HR, SV, CO, SBP, diastolic BP and MAP in both groups at baseline and follow-up. Regardless of time period (e.g. baseline or 16 weeks) or group, SV and CO gradually declined during HD ( $p<0.01$ ) while HR remained fairly stable ( $p=0.22$  for CTRL and  $p=0.20$  for ENT). Compared to baseline, SV and CO values were shifted upwards at 16 weeks in ENT ( $p<0.001$ ) while no changes were noticed in CTRL (SV:  $p=0.82$ ; CO:  $p=0.10$ ). Irrespective of time period or group, arterial pressures did not change during HD. Compared to baseline, SBP, DBP and MBP were slightly, but significantly, reduced ( $p<0.001$ ) in ENT while no change was shown in CTRL (SBP:  $p=0.54$ ; DBP:  $p=0.39$ ; MBP:  $p=0.67$ ). There was a tendency for a reduction in the number of IDH episodes in patients of the intervention group compared to usual care, without significant statistical difference (time period  $p=0.26$ , group  $p=0.46$  and time period by group interaction  $p=0.62$ ). Compared to usual care, the combined exercise program did not modified LV EF at  $T_0$  (Table 1, supplemental data). HD and biologic parameters are depicted in table 2. Ultra-filtrated volume was reduced after 16 weeks of combined exercise program compared to CTRL (between group difference:  $p=0.03$ , ENT:  $p=0.002$ ; CTRL:  $p=0.96$ ). There were no changes in the other HD parameters as well as biologic data between groups over the study period. Exercise intervention improved physical fitness, with increased walk distance in the 6MWT ( $p<0.001$ ) and score in the SPPB ( $p=0.007$ ). There was no effect of study site for all variables.

## Correlations of changes from baseline to follow-up in RWMA with other secondary outcomes

Data are reported in table 4. There were no correlations between change in RWMA and change in  $Kt/V$ , HD duration, ultra-filtrated volume or ultrafiltration rate. When considering variables measured in the time course of HD, correlations were noticed between change in RWMA with change in delta GLS but not with change in delta loading conditions indexes (Table 4). Finally, there were correlations between change in primary outcome and change in LV mass and EF but not SV, CO, SBP, DBP, 6MWT, SPPB or the number of IDH episodes.

## Discussion

Conventional HD has been associated with various detrimental effects on the myocardium. Positron emission tomography scanning and cardiac resonance imaging have shown that HD can lead to a decrease in myocardial blood flow and induce global and segmental decreases in perfusion. These changes in myocardial perfusion have been found to be severe enough to result in reversible LV systolic dysfunction, well-known as myocardial stunning.<sup>28,31,12,29</sup> Previous studies have documented over the course of HD not only an increase in RWMA but also a decline in LV myocardial mechanics, with all components affected, including GLS. Prevention of these HD-induced myocardial alterations is mandatory, as their repetition during the 3 weekly dialysis sessions can precipitate ESKD patients into heart failure and increase their cardiovascular mortality.<sup>14,38</sup> Therefore, there is a need for prophylactic approaches to prevent myocardial stunning during HD. The first striking, yet never demonstrated, findings from the present study are the reduction in RWMA and the limitation of GLS decline during standard HD following an intradialytic exercise-training program. STE-derived parameters are good markers of myocardial ischemia and excellent surrogates of intrinsic contractility properties.<sup>32,39</sup> They are however not totally independent of cardiac loading conditions<sup>40,41</sup> and their interpretation must consider them. In the present study, as anticipated VTD and  $\sigma_{es}$ , indexes of pre- and after-load, respectively, were both reduced from  $T_0$  to  $T_{peak}$  in ENT patients. Their changes in the time course of HD were however not affected by training and not related to changes in RWMA (table 3). Volume control is crucial during HD to maintain hemodynamic stability and optimize LV myocardial function. Most HD characteristics were similar at baseline and follow-up, except ultra-filtrated volume that was significantly reduced after 16 weeks of intradialytic exercise training (table 2). This may have limited intravascular volume depletion, thereby increasing myocardial preload and blood flow. However, as aforementioned, cardiac preload was not affected by exercise training and its change post-intervention did not correlate with that of RWMA (table 4). Overall, these results argue for mechanisms other than hemodynamics to explain the training-induced reduction in myocardial stunning and limitation of the

decline in global and segmental LV longitudinal function during HD, most likely involving adaptive changes in myocardial structural and functional remodeling. Impaired perfusion in microcirculatory territories is considered a major factor in HD-induced myocardial ischemia.<sup>12,42</sup> Exercise training has been widely recognized as a potent stimulus for enhancing capillary density and promoting angiogenesis. Regular exercise stimulates the release of growth factors, such as vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor, which promote the growth of new blood vessels and enhance capillary network formation, thereby increasing coronary collateralization.<sup>29,543</sup> Exercise training is also recognized for its ability to improve coronary endothelium-dependent vasodilation. These exercise-induced structural and functional adaptations of the coronary micro and macro-circulation may contribute to improved myocardial perfusion, oxygen delivery and myocardial function, which may explain our findings regarding RWMA and longitudinal strain kinetics during HD. There are very few data on intradialytic exercise training in patients with ESKD. Recently, Graham-Brown and al., (2020) using cardiac magnetic resonance imaging reported a significant reduction in LV mass after 6 months of intradialytic exercise training; in line with our own data. Interestingly, these authors also demonstrated that regression of LV hypertrophy was accompanied by a reduction in LV interstitial myocardial fibrosis.<sup>21</sup> Interstitial fibrosis is common in the heart of ESKD patients, its severity increasing with the duration on maintenance HD.<sup>44</sup> The presence of interstitial fibrosis is well-documented to alter myocardial mechanics both in experimental<sup>45,46</sup> and clinical studies.<sup>47</sup> Fibrotic tissue represents a loss of functional cardiomyocytes that are replaced with scar tissue, leading to impaired contractility. Fibrotic remodeling can disrupt the structural integrity of the myocardium, affecting the transmission of forces during cardiac contraction and resulting in deformation abnormalities. Since our study relied on echocardiography for functional evaluation, we were unable to measure myocardial interstitial fibrosis. However, considering the findings reported by Graham-Brown, it is tempting to speculate that regression in interstitial fibrosis might have played a role in explaining the exercise-induced cardioprotection observed in our trial. Supporting this hypothesis is the significant correlation observed between changes in RWMA and LV mass following intervention in ENT patients (table 4). Calcium handling involves the regulation and movement of calcium ions within cardiac myocytes, which is essential for initiating and regulating the contractile process. Abnormal calcium handling impaired contractility, resulting in altered strain.<sup>48,49</sup> Of note, exercise training has been shown to have beneficial effects on calcium handling.<sup>50</sup> Whether this also applied to our ESKD patients is not known, but is a plausible assumption. Inflammation is recognized as a key contributor to the development and progression of various cardiovascular diseases. It plays a crucial role in triggering endothelial dysfunction, capillary rarefaction, myocardial fibrosis and calcium handling abnormalities, which are all interconnected processes implicated in the pathogenesis of cardiovascular disorders found in ESKD patients.<sup>44,51</sup>

### Clinical implications.

Today, RWMA and GLS provide independent and additional prognostic information in clinical practice regarding the long-term risk of cardiovascular events and mortality, particularly in ESKD patients.<sup>14,46,52</sup> The reduction in RWMA (estimated difference -2.22 segments; 95% CI: -0.49 to -3.96;  $p=0.01$ ) and limitation in GLS decline in the time course of HD (-1.45%; 95%CI: -0.24 to -2.66;  $p=0.01$ ) consecutive to intervention in ENT compared to CTRL are clinically relevant. In the general population, RWMA in at least one segment was associated with a higher risk of incident heart failure (hazard ratio: 3.63,  $p<0.001$ ).<sup>53</sup> In individuals with successful kidney transplant, the hazards ratio for cardiovascular events or death after adjusting for age, sex and race-ethnicity increased by 28% per 1% decrement in absolute value of GLS.<sup>54</sup> Even the superiority of GLS over EF as a predictor of major adverse cardiac events and mortality is today well established, EF remains a traditional and important marker of cardiovascular mortality and prognosis. Another clinically relevant finding from our study was the improvement in EF after intervention in ENT compared to CTRL (estimated difference 4%; 95% CI: 1.5 to 6.6;  $p=0.002$ ). Such an improvement might be at least in part explained on account of improvements in longitudinal function since changes in EF after intervention in ENT correlated with changes in RWMA ( $r=-0.64$ ;  $p<0.001$  - table 4). The positive impact of exercise training on global cardiac function (i.e. EF) and global as well as segmental myocardial function (i.e. GLS and RWMA) was noticed during peak stress HD only, which holds significant clinical implications. By improving their segmental myocardial function and reducing the occurrence of RWMA during HD, trained individuals can expect to see their risk of cardiac complications reduced and their quality of life improved. LV hypertrophy is a common cardiovascular complication in individuals with ESKD.<sup>55</sup> In HD patients, LV hypertrophy is also associated with an increased risk of cardiovascular events and constitutes an independent predictor of poor survival,<sup>56,57</sup> reinforcing the clinical relevance of our own data. By integrating exercise into their HD routine, ESKD patients can potentially benefit from improved LV function, regression of LV hypertrophy and improved overall cardiovascular health.

## Study limitation

Our study had several limitations. Even if the trial was powered enough to detect significant reduction in RWMA after intervention in ENT compared to CTRL, we must recognize its too small sample size. Additionally, individuals presenting with severe obesity (owing to too poor echogenicity), reduced EF (i.e. <45%) and severe heart disease (to minimize any potential cardiovascular risk from moderate intradialytic exercise) were excluded, affecting the generalizability of our results. The trial recruited only 32% of women; this bias constituted also a limitation regarding gender generalization. Therefore, future larger-scale studies, with less restrictive exclusion criteria, will be needed to confirm our results and extend them beyond the actual population. Exercise intensity was based on perceived exertion rather than the results of a previous triangular maximal cardiopulmonary test, avoiding people exercising at strictly the same intensity within the moderate intensity zone expected. The prescription of exercise intensity based on perceived exertion rate is well accepted by people with ESKD and recommended in this population.<sup>26</sup> Our exercise-training program was supervised and individualized. Its effectiveness on cardiovascular health was established by the improvements we observed in fitness tests (i.e. SPPB and 6MWT). The drop-out rate from the study was high but equal between groups and similar to other trials.<sup>21,58,59</sup> The absence of randomization, for ethical reasons, is a limitation that must be recognized. The low risk of bias was however controlled for all domains, allowing the results to be compared with those of a well-conducted randomized trial. LV mass was estimated using echocardiography, which is not the gold standard because parameters of the Devereux's predictive equation are affected by loading conditions, which in the context of HD is of particular importance. Scanning was carried out at the end of HD to avoid the influence of loading conditions as much as possible. However, our results fit well with those of Graham-Brown et al, who used cardiac magnetic resonance imaging, actually the current reference method.<sup>21</sup> Unfortunately, due to the limitations of our ultrasonic technique, we were unable to assess myocardial perfusion and interstitial fibrosis in our study. Future studies using functional cardiac MRI or positron emission tomography are required to provide more detailed and precise information about the effect of IDE training on myocardial blood flow and the presence and extent of fibrotic tissue as well as their links with improvement in LV regional myocardial function during conventional HD (i.e. RWMA, GLS decline). Further research is also needed to optimize exercise protocols and determine the long-term effects of IDE training on cardiac outcomes in ESKD individuals.

## **Conclusion**

Our findings highlight the potential of intradialytic exercise training as a non-pharmacological intervention to limit myocardial stunning and improve global and segmental myocardial function during HD in individuals with ESKD. This cardioprotection offered by exercise training is of significant clinical importance, as it might prevent overt cardiac dysfunction and reduce the risk of major cardiac events and mortality associated with recurrent transient LV dysfunction imposed by repetitive HD.

## **Disclosure**

All the authors declared no competing interests.

## **Funding**

This study was supported by the “Société Française de Cardiologie”, grant number SFC21EXCRO and the “Fonds de dotation Villa M”, grant number VILLAM22EXCRO

## **Acknowledgments**

We thank Axelifé and PACA region to support the scholarship of M. Josse. The authors express our sincere thanks to the volunteers involved in the study as well as the technical, administrative and medical staffs of AIDER Santé and ATIR Avignon.

## **Author Contributions**

PO and CM conceptualized the study, were responsible for the methodology, funding acquisition and wrote the original draft. PO, CM, MI, LP and JPC were responsible for supervision and validation. PO, CM, MI, LP, CTB, JPC and SM were responsible for resources. MJ, PO, CM, AG, and SN were involved in data collection and analysis. MJ, PO and CM were responsible for formal analysis, writing review, editing and visualization.

## Data sharing statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available after publication by the authors, without undue reservation.

## References

1. Collins, A. J. et al. US Renal Data System 2011 Annual Data Report. *Am. J. Kidney Dis.* 59, A7 (2012).
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 10, 2004
3. Jadoul M, Thumma J, Fuller D, Tentori F, Li Y, Morgenstern H et al.: Modifiable Practices Associated with Sudden Death among Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 765–774, 2012
4. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A: Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 33: 28–34, 2018.
5. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49(5): 1379–1385, 1996
6. Cibulka R, Racek J: Metabolic Disorders in Patients with Chronic Kidney Failure. *Physiol Res* 56: 697-705, 2007
7. Plawecki M, Morena M, Kuster N, Chenine L, Leary-Moragues H, Jover B, et al.: sST2 as a New Biomarker of Chronic Kidney Disease-Induced Cardiac Remodeling: Impact on Risk Prediction. *Mediators Inflamm* 2018: 1-9, 2018
8. Wanner C, Amann K, Shoji T: The heart and vascular system in dialysis. *The Lancet* 388(10041): 276-284, 2016
9. Pun PH, Lehigh RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP: Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int* 79: 218–227, 2011
10. So Yon Rhee SY, Jin Kyung Song JK, Suk Chul Hong CS, Jae Won Choi JW, Hee Jung Jeon HJ, Dong Ho Shin HD et al.: Intradialytic exercise improves physical function and reduces intradialytic hypotension and depression in hemodialysis patients. *Korean J Intern Med* 34: 588–598, 2019.
11. Dasselaaar JJ, Slart RHJA, Knip M, Pruijm J, Tio R, McIntyre CW, et al.: Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrol Dial Transplant* 24(2): 604-610, 200

12. Buchanan C, Mohammed A, Cox E, Köhler K, Canaud B, Taal MW, et al.: Intradialytic Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Assess Cardiovascular Responses in a Short-Term Trial of Hemodiafiltration and Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 28(4): 1269-1277, 2017
13. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66: 1146–1149, 1982
14. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW: Hemodialysis-Induced Cardiac Injury: Determinants and Associated Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 4(5): 914- 920, 2009
15. Young HML, March DS, Graham-Brown MPM, Jones AW, Curtis F, Grantham CS et al.: Effects of intradialytic cycling exercise on exercise capacity, quality of life, physical function and cardiovascular measures in adult haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 33: 1436–1445, 2018
16. Ferrari F, Helal L, Dipp T, Soares D, Soldatelli Â, Mills AL et al.: Intradialytic training in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials assessing the effects of five different training interventions. *J Nephrol* 33: 251–266, 2020
17. Rodríguez-Chagollaa J, Cartas-Rosadoc R, Infante-Vázquezc CLO, Martínez-Memijec R, Becerra-Luna B, et al.: Low-Intensity Intradialytic Exercise Attenuates the Relative Blood Volume Drop Due to Intravascular Volume Loss during Hemodiafiltration. *Blood Purif* 50: 180–187, 2021
18. Penny JD, Salerno FR, Brar R, Garcia E, Rossum K, McIntyre CW, et al.: Intradialytic exercise preconditioning: an exploratory study on the effect on myocardial stunning. *Nephrol Dial Transplant* 34(11): 1917-1923, 2019
19. McGuire S, Horton EJ, Renshaw D, Chan K, Jimenez A, Maddock H et al.: Cardiac stunning during haemodialysis: the therapeutic effect of intra-dialytic exercise. *Clin Kidney J* 14(5): 1335-1344, 2019
20. Josse M, Patrier L, Isnard M, Turc-Baron C, Grandperrin A, Nottin S et al.: Cardioprotective Effect of Acute Intradialytic Exercise: A Comprehensive Speckle-Tracking Echocardiography Analysis. *J Am Soc Nephrol* 34: 1445–1455, 2023
21. Graham-Brown MPM, March DS, Young R, Highton PJ, Young HML, Churchward DR et al.: A randomized controlled trial to investigate the effects of intra-dialytic cycling on left ventricular mass. *Kidney Int* 99: 1478–1486, 2021
22. Assa S, Hummel YM, Voors AA, Kuipers J, Westerhuis R, de Jong PE, et al.: 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, 2012
23. Sheng K, Zhang P, Chen L, Cheng J, Wu C, Chen J: Intradialytic Exercise in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 40: 478–490, 2014

24. Pu J, Jiang Z, Wu W, Li L, Zhang L, Li Y, et al.: Efficacy and safety of intradialytic exercise in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 9 : 020633, 2019
25. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al.: ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* : i4919, 2016
26. Baker AL, March DS, Wilkinson TJ, Billany RE, Bishop NC, Castle EM, et al.: Clinical practice guideline exercise and lifestyle in chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 23: 75, 2022
27. Borg G: Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 14, 377- 381, 1982
28. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al.: Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28: 183–193, 2015
29. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korsheed S, Baker C, et al.: Hemodialysis-Induced Cardiac Dysfunction Is Associated with an Acute Reduction in Global and Segmental Myocardial Blood Flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 3(1): 19-26, 2008
30. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor A, Armstrong A, Ernande L, et al.: Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 16(3): 233- 271, 2015
31. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd III BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al.: Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 17(12): 1321-1360, 2016
32. Jamal F, Strotmann J, Weidemann F, Kukulski T, D’hooge J, Bijns B, et al.: Noninvasive Quantification of the Contractile Reserve of Stunned Myocardium by Ultrasonic Strain Rate and Strain. *Circulation* 104(9): 1059–65, 2001
33. Kanbay M, Ertuglu LA, Afsar B, Ozdogan E, Siriopo D, Covic A, et al.: An update review of intradialytic hypotension: concept, risk factors, clinical implications and management. *Clin Kidney J* 13(6): 981-993, 2020
34. Koufaki P, Kouidi E: Current Best Evidence Recommendations on Measurement and Interpretation of Physical Function in Patients with Chronic Kidney Disease. *Sports Med* 40: 1055–1074, 2010
35. Segura-Ortí E, Martínez-Olmos FJ: Test-Retest Reliability and Minimal Detectable Change Scores for Sit-to-Stand-to-Sit Tests, the Six-Minute Walk Test, the One-Leg Heel-Rise Test, and Handgrip Strength in People Undergoing Hemodialysis. *Phys Ther* 91: 1244–1252, 2011

36. Cohen B, Munugoti S, Kotwani S, Randhawa LS, Dalezman S, Elterset AC et al.: Continuous Long-Term Physical Activity Monitoring in Hemodialysis Patients. *Kidney360* 3: 1545–1555, 2022
37. Elshazly A, Hasan RL, Saleh MA, Ibrahim AS, Khorshid H: Impact of exercise training on myocardial contractile functions assessed by cardiac magnetic resonance in post-myocardial infarction patients. *Egypt Heart J* 74: 51, 2022
38. Thompson S, Wiebe N, Padwal RS, Gyenes G, Headley SAE, Jeyasundar R, et al.: The effect of exercise on blood pressure in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE* 14: e0211032, 2019
39. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al.: Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 47(4): 5, 2006
40. Ferferieva V, Van den Bergh A, Claus P, Jasaityte R, Veulemans P, Pellens M: The relative value of strain and strain rate for defining intrinsic myocardial function. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 302(1): H188-H195, 2012
41. Wu BT, Tsai-Pai MA, Hsu HY, Lin PS, Lin CH, Chen YT: Effect of Preload Reduction by Hemodialysis on Left Ventricular Mechanical Parameters by Three- Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Acta Cardiol Sin* 28: 25-33, 2012
42. Selby NM, McIntyre CW: The Acute Cardiac Effects of Dialysis: acute cardiac effects of dialysis. *Semin Dial* 20: 220–228, 2007
43. Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL, et al.: Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol* 15: 731–743, 2018
44. Gross ML, Ritz E: Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia-beyond coronary heart disease. *Semin Dial* 21: 308–318, 2008
45. Peng Y, Popovic ZB, Sopko N, Drinko J, Zhang Z, Thomas JD, et al.: Speckle tracking echocardiography in the assessment of mouse models of cardiac dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H811–H820, 2009
46. Kramann R, Erpenbeck J, Schneider RK, Röhl AB, Hein M, Brandenburg VM, et al.: Speckle Tracking Echocardiography Detects Uremic Cardiomyopathy Early and Predicts Cardiovascular Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 25: 2351–2365, 2014
47. Kansal MM, Panse PM, Abe H, Caracciolo G, Wilansky S, Tajik AJ et al.: Relationship of contrast-enhanced magnetic resonance imaging-derived intramural scar distribution and speckle tracking echocardiography-derived left ventricular two-dimensional strains. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 13: 152–158, 2012
48. Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Bordachar P, Pillois X, Tariosse L, et al.: Experimental Validation of Circumferential, Longitudinal, and Radial 2-Dimensional Strain During

- Dobutamine Stress Echocardiography in Ischemic Conditions. *J Am Coll Cardiol* 51: 149–157, 2008
49. Gorcsan J, Tanaka H: Echocardiographic Assessment of Myocardial Strain. *J Am Coll Cardiol* 58: 1401–1413, 2011
  50. Locatelli J, De Assis LVM, Isoldi MC: Calcium handling proteins: structure, function, and modulation by exercise. *Heart Fail Rev* 19: 207–225, 2014
  51. Kott J, Reichel N, Butler J, Arbeit L, Mallipattu SK: Cardiac Imaging in Dialysis Patients. *Kidney Med* 2: 629–638, 2020
  52. Liu YW, Su CT, Sung JM, Wang S PH, Su YR, Yang CS, et al.: Association of Left Ventricular Longitudinal Strain with Mortality among Stable Hemodialysis Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Clin J Am Soc Nephrol* 8(9): 1564- 1574, 2013
  53. Espersen C, Modin D, Platz E, Jensen GB, Schnohr P, Prescott E, et al.: Global and regional wall motion abnormalities and incident heart failure in the general population. *Int J Cardiol* 357: 146–151, 2022
  54. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Mogelvang R, et al.: Global Longitudinal Strain By Echocardiography Predicts Long Term Risk Of Cardiovascular Morbidity And Mortality In A Low Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 67: 1584, 2017
  55. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, Rolla D, Cannella G: Left Ventricular Hypertrophy in Nondiabetic Predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 46(2): 320-327, 2005
  56. London G: Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transplant* 16: 3–6, 2001
  57. Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F: Predictors of Cardiovascular Death in ESRD. *Semin Nephrol* 25: 358–362, 2005
  58. Koh KP, Fassett RG, Sharman JE, Coombes JS, Williams AD: Effect of Intradialytic Versus Home-Based Aerobic Exercise Training on Physical Function and Vascular Parameters in Hemodialysis Patients: A Randomized Pilot Study. *Am J Kidney Dis* 55: 88–99, 2010
  59. Anding K, Bär T, Trojnik-Hennig J, Kuchinke S, Krause R, Rost JM, et al.: A structured exercise programme during haemodialysis for patients with chronic kidney disease: clinical benefit and long-term adherence. *BMJ Open* 5: e008709, 2015

## Tables

**Table 1. Baseline participant characteristics**

	CTRL (n=31)	ENT (n=31)	P value
Age (years)	66±14	64±12	0.52
Male sex	25 (81)	21 (68)	0.39
Dry Weight (kg)	73.8±2.6	69.7±2.6	0.28
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.6±4.1	24.4±4.7	0.26
Dialysis vintage (months)	48 [23-72]	42 [23-97.5]	0.85
<b>Comorbidities. n (%)</b>			
Diabetes	9 (29)	1 (3)	0.01
Hypertension	21 (68)	21 (68)	-
Coronary artery disease	3 (10)	1 (3)	0.61
Heart failure	5 (16)	5 (16)	-
<b>Chronic kidney disease etiology. n (%)</b>			
Glomerular nephritis	5 (16)	8 (26)	0.54
Immunoglobulin A nephropathy	0 (0)	2 (6)	0.49
Hypertensive nephropathy	7 (23)	4 (13)	0.50
Diabetic nephropathy	5 (16)	1 (3)	0.19
Congenital	1 (3)	2 (6)	0.99
Indeterminate	3 (10)	3 (10)	-
Others	10 (32)	13 (42)	0.60
<b>Medication. n (%)</b>			
Antiplatelet	0 (0)	1 (3)	0.48
Anticoagulants	11 (35)	6 (19)	0.26
Nitrates	0 (0)	0 (0)	-
Statins	12 (39)	6 (19)	0.17
Diuretics	9 (29)	10 (32)	0.79
Anti-arrhythmic	1 (3)	0 (0)	0.99
Calcium channel blockers	10 (32)	13 (42)	0.60
β-blockers	7 (23)	7 (23)	-
Erythropoietin	1 (3)	1 (3)	-
Corticosteroids	0 (0)	2 (6)	0.22
Thyroxine	1 (3)	0 (0)	0.99

*Data are given as mean±SD, n (%), or median [interquartile range].*

**Table 2. Hemodialysis, biological, biomarkers and physical function test at baseline and 16 weeks by groups arms.**

	CTRL			ENT			P value <sup>b</sup>
	Baseline	16 weeks	P value <sup>a</sup>	Baseline	16 weeks	P value <sup>a</sup>	
<b>Hemodialysis parameters</b>							
Weight (kg)							
Pre	76.2 ± 14.2	76.5 ± 14.5	0.53	72.2 ± 16.0	71.3 ± 16.1	0.90	0.67
Post	73.6 ± 13.7	74.2 ± 14.1	0.91	69.7 ± 15.7	69.2 ± 15.6	0.46	0.56
Ultra-filtrated volume (L)	2.35 ± 0.8	2.40 ± 1.09	0.96	2.51 ± 1.10	2.05 ± 1.02	<b>0.002</b>	<b>0.03</b>
Duration (min)	231 ± 20	234 ± 18	0.10	224 ± 19	223 ± 18	0.94	0.29
Ultrafiltration rate (mL/h)	685 ± 212	705 ± 229	0.72	684 ± 208	588 ± 217	0.08	0.10
Kt/V	1.59 ± 0.23	1.58 ± 0.27	0.43	1.51 ± 0.22	1.48 ± 0.28	0.12	0.11
<b>Biologic parameters</b>							
Hemoglobin (g/100mL)	11.0 ± 1.1	11.3 ± 1.2	0.41	11.7 ± 1.3	11.4 ± 1.0	0.12	0.09
Calcium (mmol/L)	2.18 ± 0.12	2.25 ± 0.14	<b>0.01</b>	2.20 ± 0.17	2.27 ± 0.17	0.04	0.96
Potassium (mmol/L)	4.87 ± 0.70	4.74 ± 0.67	0.52	5.04 ± 0.74	4.85 ± 0.88	0.19	0.66
Sodium (mmol/L)	138.8 ± 3.0	138.0 ± 3.6	0.30	138.2 ± 2.6	139.0 ± 2.9	0.07	0.06
Creatinine (µmol/L)	805 ± 216	737 ± 223	<b>0.02</b>	755 ± 206	763 ± 225	0.70	0.12
Urea (mmol/L)	20.4 ± 5.0	18.8 ± 6.0	0.14	22.4 ± 5.2	18.8 ± 5.5	<b>&lt;0.001</b>	0.22
Albumin (g/L)	38.7 ± 3.8	39.5 ± 4.2	0.52	41.8 ± 5.8	40.4 ± 3.6	0.77	0.67
Hs-CRP (mg/L)*	3.2 [0.8-5.6]	5.0 [0.7-7.8]	<b>0.04</b>	1.5 [0.7-6.1]	2.7 [1.3-5.9]	<b>0.02</b>	0.33
IL-6 (pg/mL)*	5.2 [3.4-8.6]	6.6 [5.3-10.1]	0.09	6.9 [3.4-11.6]	6.3 [4.6-10.7]	0.83	0.28
NT-proBNP (pg/mL)*	3606 [1694-7630]	3578 [1832-10001]	<b>0.04</b>	2543 [1330-5180]	3440 [1852-5483]	<b>0.02</b>	0.78
CTnI (ng/L)*	44.3 [32.3-66.1]	47.0 [27.8-73.6]	0.96	50.5 [35.3-74.3]	51.5 [31.2-71.4]	0.77	0.87
<b>Physical function test</b>							
6MWT (m)	-	-		333 ± 110	379 ± 93	<b>&lt;0.001</b>	
SPPB (score)	-	-		10.6 ± 1.7	11.2 ± 1.3	<b>0.007</b>	

<sup>a</sup> P-value for change (difference between baseline and 16 weeks) within each group analyzed using one-sample t test, <sup>b</sup> P-value for the between-group difference in the change from baseline to 16 weeks in secondary outcome, analyzed using the linear mixed-effects regression model. Abbreviation: ENT: Training group, CTRL: control group, Hs-CRP: high sensitive C-reactive protein, IL-6: interleukine-6, CTnI: cardiac Troponin-I and NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, 6MWT: 6 min walking test, SPPB: Short Physical Performance Battery. \* Data summarized as median [interquartile range]; P values from analysis of log-transformed values.

**Table 3. Between-group changes in primary and secondary cardiovascular outcomes during HD over the study period.**

	CTRL			ENT			Between group difference (95 % CI)	P value <sup>b</sup>
	Baseline	16 weeks	P value <sup>a</sup>	Baseline	16 weeks	P value <sup>a</sup>		
<b>Primary outcome</b>								
RWMAs	6.1 ± 3.2	6.8 ± 3.8	0.31 <sup>b</sup>	6.0 ± 3.1	4.5 ± 2.2	0.007 <sup>b</sup>	-2.22 (-0.49 to -3.96)	0.01 <sup>b</sup>
<b>Secondary outcomes</b>								
<b>STE and Hemodynamics</b>								
Delta GLS*	2.0 ± 2.0	2.4 ± 2.3	0.32	2.1 ± 2.3	1.0 ± 1.9	0.02	-1.45 (-0.24 to -2.66)	0.01
Delta EDV*	-5.5 ± 21.3	-16.3 ± 19.6	0.01	-5.5 ± 20.2	-8.0 ± 19.9	0.52	7.5 (-4.2 to 19.2)	0.21
Delta $\sigma_{es}$ *	-10.5 ± 41.7	-11.5 ± 29.0	0.76	-6.0 ± 36.8	-5.5 ± 43.0	0.95	-3.9 (-38.9 to 31.0)	0.82
IDH	2.1 ± 2.0	1.9 ± 2.3	-	1.9 ± 2.1	1.5 ± 1.9	-	-0.22 (-1.5 to 1.03)	0.62 <sup>b</sup>
<b>Standard Echocardiography**</b>								
LV EDV (mL)	113 ± 28	105 ± 28	0.01	110 ± 34	120 ± 32	0.02	18.9 (8.0 to 29.7)	0.001
LV ESV (mL)	57 ± 14	55 ± 15	0.20	59 ± 21	61 ± 20	0.49	4.6 (-2.4 to 11.6)	0.19
LV EF (%)	49 ± 5	48 ± 5	0.01	46 ± 8	49 ± 7	0.05	4.0 (1.5 to 6.6)	0.002
LV mass (g)	169 ± 54	174 ± 56	0.94	170 ± 57	145 ± 55	0.001	-23.3 (-8.7 to -37.9)	0.002

<sup>a</sup> P value for change (e.g. difference between baseline and 16 weeks) within each group analyzed using one-sample t test. <sup>b</sup> P-value of group by time interaction or time effect within each group generated by the generalized linear mixed model (using a Poisson regression model) for RWMAs and IDH and P value of group effect generated by the linear mixed-effects regression model for the other variables. In each case, usual care was used as reference factor. \* Change from HD<sup>T0</sup> to HD<sup>Peak</sup>, \*\* measured at HD<sup>Peak</sup> Abbreviations: ENT: Training group; CTRL: control group; CI: confidence interval; GLS: global longitudinal strain; EDV: end-diastolic volume;  $\sigma_{es}$ : meridional wall stress; IDH: intradialytic hypotension; LV: left ventricle; ESV: end-systolic volume; EF: ejection fraction. STE: speckle tracking echocardiography.

**Table 4. Correlations between changes in RWMA over the study period and changes in other outcomes**

Outcomes	Correlation coefficient (r)	P value
UF Volume	0.14	0.44
Changes EDV	-0.20	0.28
Changes $\sigma_{es}$	0.20	0.34
LV mass	0.41	0.04
EF	-0.64	<0.001
Changes SBP	0.15	0.41
Changes DBP	0.08	0.64
IDH	-0.21	0.26

*UF: ultrafiltration; EDV: end-diastolic volume;  $\sigma_{es}$ : meridional wall stress; LV: left ventricle; EF: ejection fraction; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; IDH: intradialytic hypotension.*

Figures

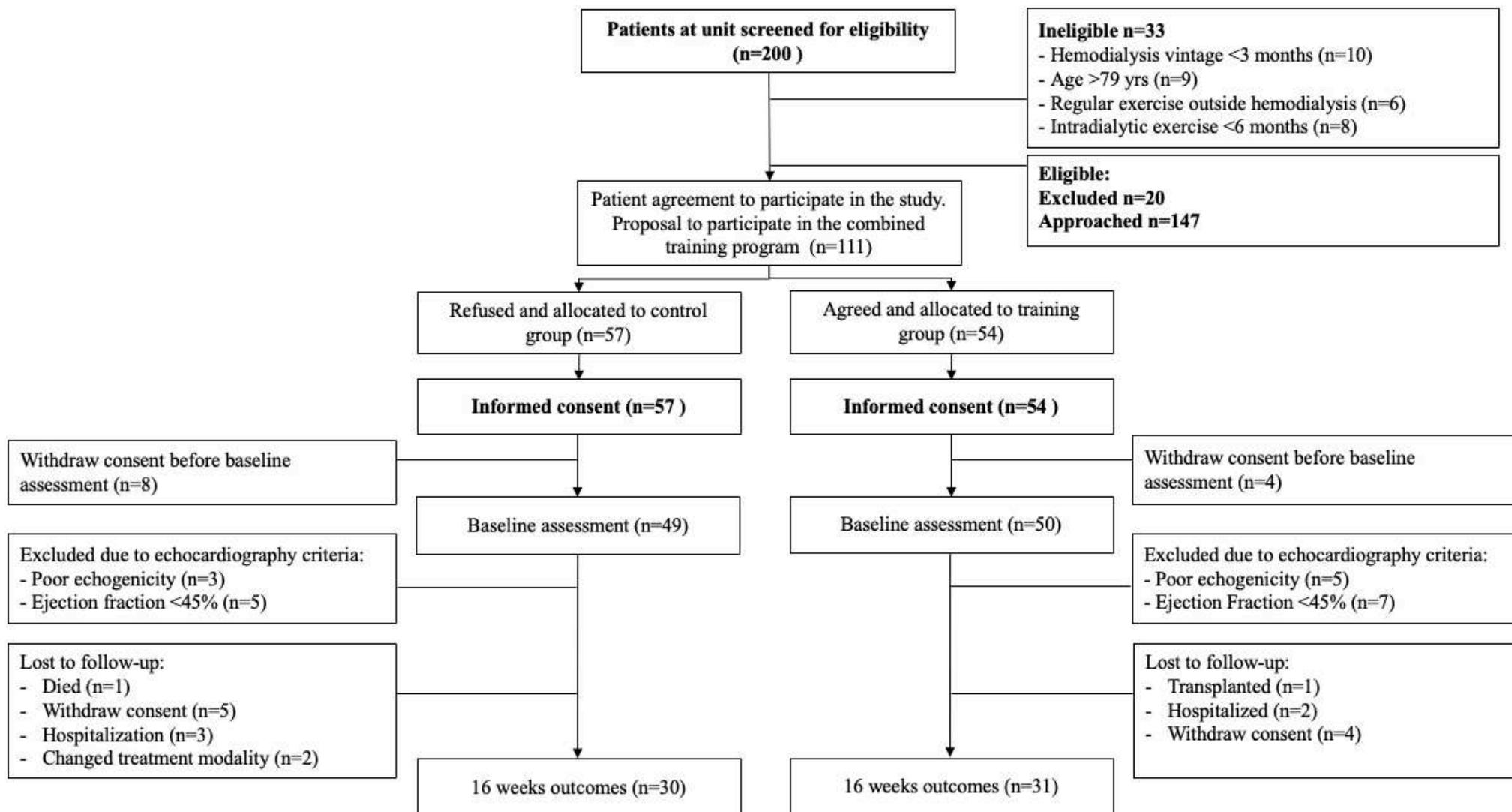


Figure 1: Study consort diagram. Study screening, assigned group, echo window, participation and dropout

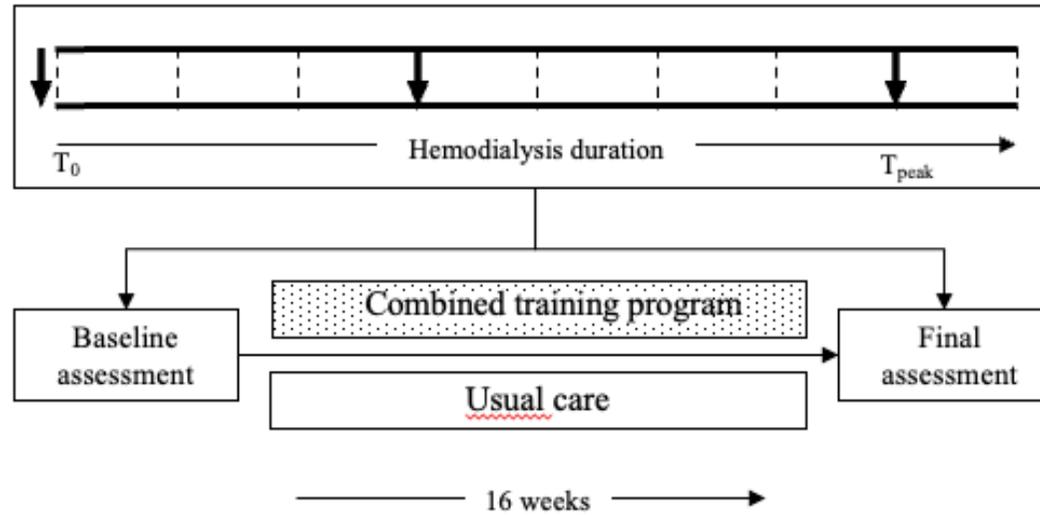


Figure 2: Schematic for HD and HDEX sessions.  
Dotted lines (:) indicates BP and CO measurements. Arrows (↓) indicate transthoracic echocardiography.

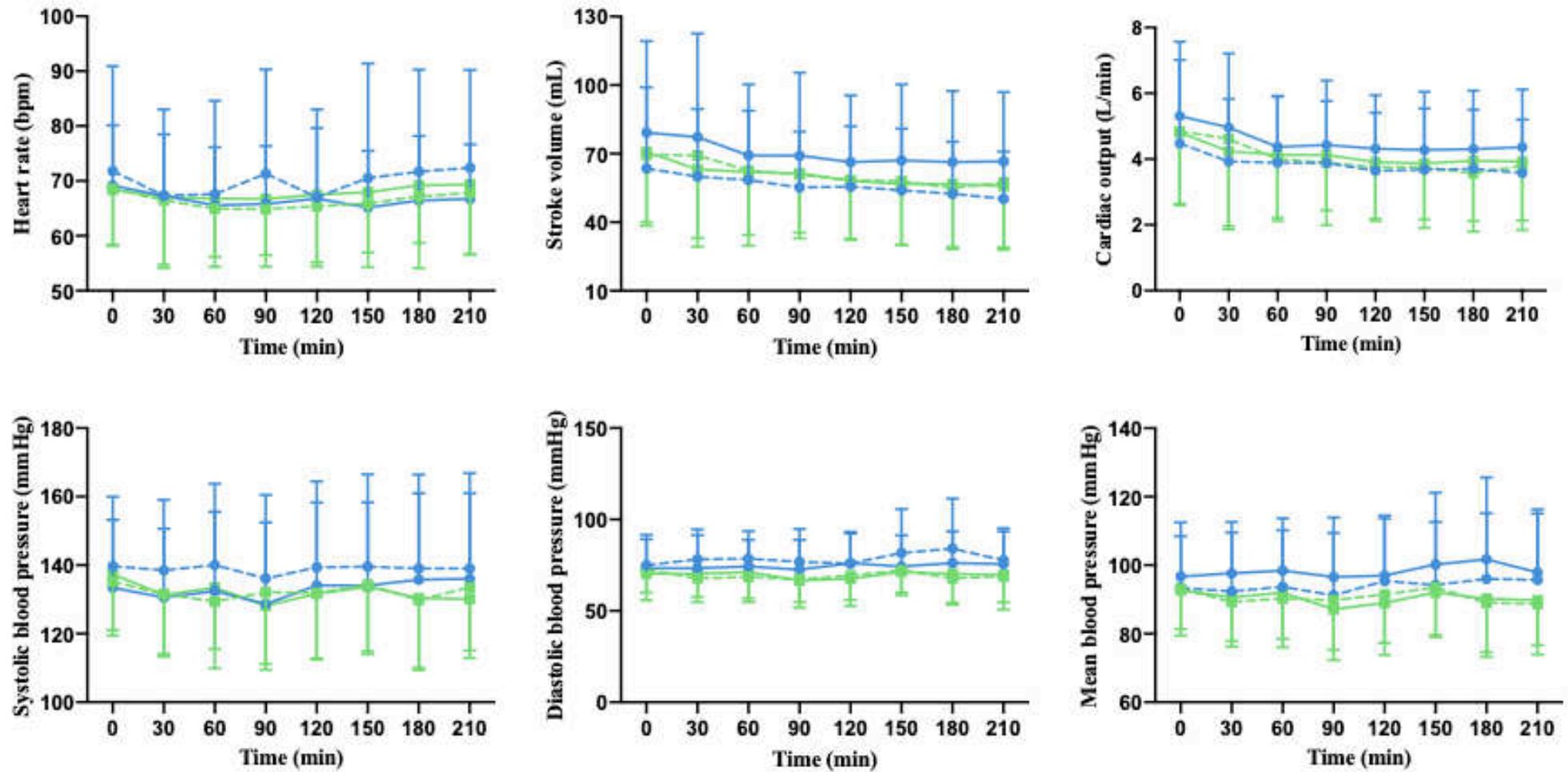


Figure 3: Time course of heart rate (a), stroke volume (b), cardiac output (c), systolic blood pressure (d), diastolic blood pressure (e) and mean blood pressure (f) before and after 16 weeks in two groups (ENTpre —●—, CTRLpre —■—, ENTpost —●—, CTRLpost —■—).  
 \*\*\*  $p < 0.001$ , changes from baseline in ENT using a linear mixed-effects model.

## Supplemental data

**Table 1. Between-group changes in echocardiographic data before HD over the study period.**

	CTRL			ENT			Between group difference (95 % CI)	P value <sup>b</sup>
	Baseline	16 weeks	P value <sup>a</sup>	Baseline	16 weeks	P value <sup>a</sup>		
LV EDV (mL)	119 ± 26	118 ± 33	0.64	113 ± 34	125 ± 40	0.01	13.9 (1.0 to 26.9)	0.03
LV ESV (mL)	53 ± 11	58 ± 15	0.04	54 ± 19	61 ± 24	0.01	3.0 (-4.5 to 10.7)	0.42
LV EF (%)	54 ± 7	52 ± 7	0.09	52 ± 6	51 ± 6	0.23	1.4 (-2.5 to 5.5)	0.47

<sup>a</sup> P-value for change (difference between baseline and 16 weeks) within each group analyzed using one-sample t test. <sup>b</sup> P value of group effect generated by the linear mixed-effects regression model. In each case, usual care was used as reference factor. Abbreviations: ENT: Training group; CTRL: control group; LV: left ventricle; EDV: end-diastolic volume; ESV: end-systolic volume; EF: ejection fraction.

# Discussion Générale

## 1 Préambule

L'hémodialyse conventionnelle, nécessaire à la survie du patient IRCT génère, de par sa nature « non-physiologique », un stress circulatoire important à l'origine d'effets néfastes sur de nombreux organes, dont le cœur (Chirakarnjanakorn et coll., 2017 ; Canaud et coll., 2020). Des ischémies myocardiques au décours de l'hémodialyse ont en effet été clairement documentées par IRM ou par Pet-scan, y compris chez des patients IRCT libres de toute pathologie coronarienne (McIntyre et coll., 2008 ; Dasselaar et coll., 2009 ; Buchanan et coll., 2017). McIntyre et coll., (2008) ont établi un lien de causalité entre ces anomalies de perfusion myocardique et les anomalies de contraction segmentaires évaluées par échocardiographie de haute résolution en mode imagerie de déformation. Buchanan et coll., (2017) ont confirmé ce lien par IRM fonctionnelle, méthode de référence en recherche clinique pour l'étude des déformations et de la perfusion myocardiques (Schwitter et coll., 2001 ; Salerno et coll., 2017).

L'étiologie de ces anomalies de contraction est aujourd'hui largement incomprise. Les effets cardiaques indésirables apparaissant très tôt au cours d'une séance d'hémodialyse et s'amplifiant au cours du traitement (McIntyre, 2010 ; Assa et coll., 2014), l'origine du stress cardiaque induit de dialyse est certainement multifactorielle. Plusieurs facteurs d'origine hémodynamique peuvent contribuer à ce stress, en lien notamment avec la durée du traitement, le volume et le taux d'ultrafiltration, ainsi que le flux d'électrolytes. L'ultrafiltration contribue à une réduction de la volémie, laquelle est en partie seulement compensée par la redistribution du sang depuis les territoires veineux à haute capacitance et par le remplissage vasculaire avec du liquide provenant de l'espace interstitiel. La diminution de volume plasmatique et l'incapacité du système de régulation de la pression artérielle sont à l'origine d'instabilités hémodynamiques pouvant aboutir à des HID (Reeves et coll., 2019) et à des hypoperfusions et lésions ischémiques myocardiques (McIntyre et coll., 2009 ; Burton et coll., 2009). Des études intégrant des techniques d'imagerie cardiaque intradialytique ont ainsi montré que la sidération myocardique est étroitement liée au taux d'ultrafiltration (McIntyre et coll., 2009 ; Burton et coll., 2009). Cependant, des facteurs autres qu'hémodynamiques sont nécessairement impliqués puisque des anomalies de contraction ont été observées en début de traitement et en hémodialyse dépourvue d'ultrafiltration (Dasselaar et coll., 2009 ; Assa et coll., 2018). De plus, certains travaux rapportent des profils hémodynamiques au décours de la dialyse identiques entre des patients présentant des anomalies de contraction segmentaires et ceux qui n'en présentaient pas (Assa et coll., 2012). Le remodelage morpho-fonctionnel délétère du patient IRCT, une inadéquation au traitement liée à la biocompatibilité ainsi que la circulation importante de toxines issues du milieu urémique constituent autant de mécanismes qui peuvent augmenter la sensibilité du patient à l'ischémie et participer ainsi au développement d'anomalies de contraction segmentaires (McIntyre et coll., 2011 ; Assa et coll., 2014 ; Canaud et coll., 2020).

La fonction VG se caractérise par des déformations myocardiques longitudinales, circonférentielles mais également une mécanique de rotation et torsion. L'imagerie de déformation à haute résolution est une technique échocardiographique qui permet une analyse robuste, reproductible et sensible de ces déformations/torsions. En outre, une approche régionalisée globale et segmentaire est possible, autorisant une évaluation fine de la performance de la pompe ventriculaire gauche. Par ailleurs, des indices sensibles (i.e. GLS, anomalies de contraction segmentaires, contractions post-systoliques) à une ischémie tissulaire aiguë et présentant une bonne valeur pronostic peuvent être obtenus (Urheim et coll., 2000 ; Kukulski et coll., 2003).

Peu d'études, à notre connaissance se sont intéressées à l'évaluation de cette fonction régionale myocardique au décours de l'hémodialyse appréhendée de manière compréhensive et régionalisée.

## **2 Effet cardioprotecteur de l'exercice physique aigu chez le patient IRCT (études 1A, 1B et 2).**

### **2.1 Mécanique pariétale et anomalies de contraction segmentaires ventriculaire gauches**

Notre première étude met en avant au décours de l'hémodialyse une diminution du GLS et des déformations circonférentielles. Ces résultats sont en accord avec les études disponibles dans la littérature utilisant l'imagerie de déformation par échocardiographie 2D et 3D (tableau 6 ; partie 3 (1.1) Revue de littérature). La torsion ventriculaire a quant à elle été maintenue, un résultat également en accord avec les rares travaux disponibles. Les résultats de cette étude 1A permettent d'envisager la préservation de la torsion comme un mécanisme compensatoire, autorisant le maintien la fonction systolique globale (i.e. FE) lorsque les fonctions longitudinales et circonférentielles sont altérées. La réduction particulièrement marquée du GLS pourrait être expliquée par la sensibilité accrue à l'ischémie des fibres sous-endocardiques orientées verticalement et assurant principalement la fonction longitudinale par rapport aux fibres sous-épicardiques dont le rôle dans la rotation/torsion du VG est plus prédominant (Sengupta et coll., 2008 ; Algranati et coll., 2011). Au-delà de ces altérations de la mécanique pariétale ventriculaire gauche, les résultats de notre seconde étude confirment la présence d'anomalies de contraction segmentaires au pic de stress de l'hémodialyse, en accord avec l'ensemble des études disponibles dans la littérature (Huang et coll., 2014 ; Nie et coll., 2016 ; McGuire et coll., 2019 ; Penny et coll., 2018). Fait marquant et original de cette étude 1B, une analyse approfondie et régionalisée de la fonction régionale myocardique segmentaire a permis de révéler un nombre significativement plus élevé d'anomalies de contraction segmentaires à l'apex par rapport à l'axe médian et surtout la base. Ces résultats mettent en lumière un gradient d'anomalies de contraction segmentaires

induites de dialyse entre la base et l'apex du VG. L'existence d'un gradient de perfusion entre la base et l'apex a été retrouvé chez des patients présentant une pathologie coronarienne (Gould et coll., 2000 ; Gould et coll., 2018). Un examen régionalisé de la mécanique pariétale fait apparaître que la zone apicale présente des déformations plus importantes par rapport à la base et l'axe médian en condition physiologique normale (Marwick et coll., 2009), en accord avec nos propres résultats. Ainsi, une diminution de perfusion myocardique à l'apex, exacerbée en condition pathologique par une dysfonction endothéliale et une raréfaction capillaire, comme précédemment décrit chez des patients IRCT, associée à un besoin métabolique plus important par rapport aux autres territoires (i.e. médians et basaux) pourrait contribuer à une sensibilité accrue à l'ischémie de cette région myocardique. Ceci pourrait ainsi expliquer au cours de l'hémodialyse la prévalence accrue des anomalies de contraction segmentaires dans cette région du myocarde par rapport à l'axe médian et à la base.

La récurrence de ces anomalies de contraction segmentaires à chaque séance d'hémodialyse et dans le temps contribue au remodelage morpho-fonctionnel délétère cardiaque et à long-terme augmente le risque de mortalité cardiovasculaire du patient IRCT (Burton et coll., 2009). Des contremesures sont donc nécessaires afin de limiter le déclin de la fonction myocardique au décours de l'hémodialyse. La majorité des contremesures proposées ont eu pour but de limiter l'instabilité hémodynamique induite de dialyse. Cependant, peu d'études sont disponibles et le lien avec la préservation de la fonction myocardique n'est pas clairement établi (Selby et coll., 2006a, Selby et coll., 2006b ; Canaud et coll., 2021). L'introduction de l'exercice intradialytique a été proposé dans un premier temps pour ses effets bénéfiques sur l'hémodynamique globale, via l'augmentation de la pression artérielle, du  $\dot{Q}c$  et de la pression de perfusion d'organes cibles, tel le muscle strié squelettique mais également le cœur, et ce dans l'objectif conditionnel de limiter le déclin de la fonction cardiaque au décours de l'hémodialyse (McGuire et coll., 2018). Deux études exploratoires monocentriques rapportent une diminution du nombre d'anomalies de contraction segmentaires à la suite d'un exercice physique intradialytique aigu en comparaison à une hémodialyse standard (Penny et coll., 2018 ; McGuire et coll., 2018). Cependant, basées sur un échantillon restreint de patients ( $n < 20$ ), ces études présentaient une puissance statistique limitée et un risque accru d'erreur de type II, en plus de biais méthodologiques d'inclusion et de temporalité de mesure, limitant la robustesse des conclusions quant à l'impact de l'exercice intradialytique sur la fonction régionale myocardique. De plus, restreinte à l'examen de la seule fonction longitudinale, elles n'apportent qu'une vision partielle de l'impact de l'exercice intradialytique sur l'ensemble de la mécanique pariétale VG.

Par rapport à ces deux études, nos études 1A et 1B sont des essais prospectifs, ouverts, bi-centriques et randomisés, réalisées chez un nombre important de patient (étude 1A  $n=60$  ; étude 1B :  $n=72$ ). Notre première étude a permis de mettre en évidence une limitation du déclin du GLS au décours de l'hémodialyse en condition d'exercice intradialytique en comparaison à une dialyse standard. De plus, notre approche compréhensive et régionalisée de la fonction régionale myocardique a permis pour la toute première fois de démontrer une préservation des déformations circonférentielles ainsi qu'une

majoration de la torsion ventriculaire en condition d'exercice intradialytique. En accord avec les précédents travaux (Penny et coll., 2018 ; McGuire et coll., 2019), notre seconde étude a confirmé la diminution du nombre d'anomalies de contraction segmentaires aux bénéfices de l'exercice intradialytique. À partir de l'approche régionalisée, nous avons pu établir que ces effets sont surtout observés à l'apex, une tendance significative ( $p=0,06$ ) à la réduction étant observée aux piliers et aucune différence n'étant retrouvée à la base. Par ailleurs, l'exercice intradialytique a permis d'annihiler le gradient d'anomalies de contraction segmentaires entre la base et l'apex retrouvé en condition d'hémodialyse standard et précédemment discuté. Notre étude 1B réalisée sur un nombre conséquent ( $n=72$ ) de patients IRCT apporte par ailleurs des résultats novateurs au regard des populations tirant bénéfices de l'exercice physique. Nous avons initialement émis l'hypothèse que les patients présentant une HVG bénéficieraient moins de la cardioprotection induite par l'exercice physique intradialytique. En effet, ce remodelage pathologique dans l'IRCT est associé à une augmentation de la fibrose interstitielle (Di Lullo et coll., 2015), et cette fibrose a été décrite comme un facteur limitant les effets cardioprotecteurs du préconditionnement ischémique chez l'animal (Yan et coll., 2021). Néanmoins, la diminution du nombre d'anomalies de contraction segmentaires en condition d'exercice intradialytique par rapport à une séance standard était similaire entre les patients présentant ou non une HVG. Il est intéressant de noter que le paramètre clinique le plus pertinent pour expliquer le degré de cardioprotection induit par l'exercice physique intradialytique était le statut pondéral des patients. Par rapport aux sujets normopondérés, les patients en surpoids (incluant les sujets obèses) avaient une plus grande diminution du nombre d'anomalies de contraction segmentaires pendant une session avec un exercice physique intradialytique par rapport à une séance standard. Chez des sujets avec une pathologie cardiométabolique, le degré de dysfonction microvasculaire s'accroît avec l'augmentation de l'IMC (Loader et coll., 2019). Nous pouvons donc supposer que les patients avec des altérations de la microcirculation coronaire présentes avant le début de la session de dialyse bénéficient le plus de la cardioprotection induite par l'exercice physique intradialytique. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'identifier les paramètres cliniques des patients les plus déterminants du degré de cardioprotection induit par l'exercice physique intradialytique.

## 2.2 Mécanismes sous-jacents à la cardioprotection induite par l'exercice physique.

Les mécanismes à l'origine des effets cardioprotecteurs de l'exercice chez le patient IRCT ne sont à ce jour clairement pas élucidés.

Des travaux antérieurs ont suggéré une implication dans la genèse des anomalies de contraction intradialytiques de l'instabilité hémodynamique, résultante de la réduction de volume plasmatique et de l'incapacité du système de régulation de la pression artérielle à maintenir une perfusion tissulaire adaptée aux besoins métaboliques. Pour exemple, s'appuyant sur l'IRM fonctionnelle, Buchanan et al. (2017) ont rapporté des corrélations négatives entre le nombre de segments VG dysfonctionnels et les changements pendant la dialyse de la volémie, ainsi que du  $\dot{Q}c$  indexé ou de la pression artérielle systolique minimale. Les hypotensions induites de dialyse, fréquemment associées à cette instabilité hémodynamique, ont également été présentés comme des contributeurs potentiels (Burton et al 2009). Plusieurs candidats ont été proposés, dont notamment la durée du traitement ainsi que le volume et le taux d'ultrafiltration. Étant donné l'impact bien documenté de l'exercice physique aigu sur l'hémodynamique cardiovasculaire, il est dès lors tentant d'émettre l'hypothèse que la cardioprotection induite par l'exercice physique chez le patient IRCT pourrait avoir une origine hémodynamique. Les résultats de nos 3 études, et en particulier ceux de l'étude 2, viennent clairement infirmer cette hypothèse. En premier lieu, pour chacune de ces études, aucune différence n'est observée entre les conditions expérimentales au regard des paramètres de dialyse (i.e. durée, débit et volume d'ultrafiltration,  $Kt/V$ ). Dans les études 1A et 1B, les paramètres hémodynamiques de pression artérielle et de  $\dot{Q}c$  évoluent de la même manière en condition d'hémodialyse standard et d'exercice intradialytique, à l'exception toutefois de la phase d'exercice et des 15 à 30 premières minutes de récupération, ne permettant pas de totalement exclure une origine hémodynamique. Toutefois, dans l'étude 2, une réduction des anomalies de contraction est rapportée dans la condition intégrant un exercice physique en amont de la dialyse par rapport à la dialyse standard alors même que l'ensemble des paramètres hémodynamiques est rigoureusement identique entre les 2 conditions, tant en terme de valeurs absolues que de cinétique. Par ailleurs, pour chacune des 3 études, aucune différence n'est retrouvée entre les conditions expérimentales concernant le nombre d'HID. Enfin, aucune corrélation n'est établie entre l'évolution (i.e. entre le début et le pic de stress) de ces paramètres hémodynamiques et ceux de la fonction régionale myocardique (GLS, CS, rotation et torsion et anomalies de contraction segmentaires).

Dans ce travail de thèse, les 3 études dédiées à l'impact de l'exercice aigu sur la fonction régionale myocardique reposent sur l'échocardiographie de haute résolution en mode imagerie de déformations, une technologie qui propose des indices fonctionnels qui ne sont pas totalement indépendants des conditions de pré- et post-charges cardiaques (Ferferieva et coll., 2012 ; Park et coll., 2010). La perte de volume plasmatique au décours de l'hémodialyse influence significativement ces conditions de charge, notamment la pré-charge (Choi et coll., 2012 ; Ahn et coll., 2017). L'interprétation de ces indices

nécessitent donc la prise en compte de l'évolution des conditions de charge entre les diverses conditions expérimentales (i.e. dialyse standard vs dialyse + exercice intradialytique vs dialyse + exercice en amont de la dialyse), notamment s'il s'agit de tirer des conclusions sur les propriétés intrinsèques de contractilité myocardique. Dans nos 3 études, des baisses significatives de précharge cardiaque (VTD) et de postcharge cardiaque ( $\sigma_{es}$ ) pendant l'hémodialyse ont été retrouvées. Ces résultats sont en accord avec les données disponibles portant un consensus sur la diminution de pré-charge cardiaque au décours de l'hémodialyse (Park et coll., 2012 ; Ahn et coll., 2017). De plus, il est admis que la post-charge puisse également être partiellement diminuée (Ünlü et coll., 2021). Cependant, leurs évolutions au décours de la dialyse sont similaires entre toutes les conditions et aucune différence n'est observée au pic de stress de dialyse. Par ailleurs, aucune corrélation n'est retrouvée entre l'évolution au décours de l'hémodialyse de ces conditions de charges et celle des différents paramètres de fonction régionale myocardique. Ces résultats non seulement suggèrent que les effets cardioprotecteurs de l'exercice ne passent pas par des changements exercice-dépendant des conditions de charge cardiaque mais également que les effets bénéfiques de l'exercice impliquent des améliorations de la contractilité régionale segmentaire.

Les résultats de notre étude 2, un essai clinique prospectif, ouvert, croisé et randomisé, apportent une contribution significative à la compréhension de l'origine de la cardioprotection induite par l'exercice, puisqu'ils établissent des effets rigoureusement identiques à ceux démontrés en condition d'exercice intradialytique lors d'une session où l'exercice est réalisé en amont de l'hémodialyse, témoignant ainsi probablement de mécanismes communs liés à l'exercice en soi. Buchanan et coll., (2017) ont rapporté un déclin de la fonction cardiaque par IRM en lien avec des hypoperfusions tissulaires, en l'absence toutefois de modification de débit des artères coronaires subépicardiques, suggérant plutôt une altération de perfusion au niveau de la microcirculation coronaire (Selby et coll., 2007 ; Buchanan et coll., 2017). La viscosité sanguine influence le tonus vasculaire, par le biais des contraintes de cisaillement exercées sur l'endothélium (Nader et coll., 2019). En situation pathologique, caractérisée par des anomalies vasculaires à la fois structurales et fonctionnelles (i.e. raréfaction capillaire, dysfonction endothéliale, sur-activation des agonistes vasoconstricteurs) et une capacité réduite de régulation du tonus vasculaire, comme cela peut être retrouvé chez les patients IRCT, l'augmentation de viscosité sanguine peut induire des anomalies de perfusions, notamment au niveau des territoires microcirculatoires (Pop et coll., 2002 ; Cecchi et coll., 2009). Une augmentation de la viscosité sanguine au décours de l'hémodialyse, sur l'ensemble des contraintes de cisaillement (reflét à la fois de la macro et microcirculation) est observée dans notre étude 2, en accord avec les précédents travaux de la littérature (Vaisman et coll., 2009 ; Canaud et coll., 2010). Les mécanismes à l'origine de ces changements hémorhéologiques ne sont pas identifiés dans ce travail, mais pourraient au moins en partie impliquer l'hémoconcentration en lien avec la perte de volume plasmatique (McIntyre et coll., 2009 ; Hara et coll., 2019). En situation d'exercice (HD-<sub>PER</sub> et HD-<sub>PRE</sub>), une préservation de la viscosité est observée sur l'ensemble de la gamme des taux de cisaillement, excepté en HD-<sub>PRE</sub> à vitesse de cisaillement élevée ( $225 \text{ s}^{-1}$ ). Les mécanismes impliqués dans cette préservation de viscosité sanguine

par l'exercice sont inconnus. Deux études rapportent une atténuation de perte de volume plasmatique induite par l'ultrafiltration lors d'une session de dialyse avec exercice physique intradialytique par rapport à une dialyse standard (Ookawara et coll., 2016 ; Yabe et coll., 2020). Une augmentation de la capacité de remplissage vasculaire par l'exercice pourrait limiter l'hémoconcentration et l'augmentation de la viscosité sanguine au décours de l'hémodialyse. Considérant cette cinétique de remplissage vasculaire, un temps plus important entre l'exercice et le pic de stress de l'hémodialyse entre l'HD-<sub>PRE</sub> par rapport à l'HD-<sub>PER</sub> pourrait expliquer la moindre préservation de viscosité en situation HD-<sub>PRE</sub> à haute vitesse de cisaillement en fin d'hémodialyse. La tendance à l'association des variations entre les deux conditions d'exercice (HD-<sub>PRE</sub> ; HD-<sub>PER</sub>) et la situation standard d'une part de la viscosité sanguine à taux de cisaillement élevé ( $225 \text{ s}^{-1}$ ) et d'autre part des anomalies de contraction segmentaires, permet de soutenir l'hypothèse d'une préservation de la perfusion au niveau de la microcirculation coronaire par une atténuation de l'hémoconcentration par l'exercice, contribuant à préserver la fonction régionale myocardique. D'autres paramètres hémorhéologiques (i.e. fibrinogène, agrégation et déformabilité érythrocytaire, viscosité plasmatique (approfondissement 3) influencent toutefois la viscosité sanguine, dont l'implication varie en fonction des contraintes de cisaillement (Nader et coll., 2019). Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour une compréhension plus aiguisée des facteurs hémorhéologiques impliqués dans la cardioprotection induite d'exercice chez le patient IRCT.

En recherche expérimentale comme en recherche clinique, il est bien établi que l'occlusion en aigu d'une artère coronaire peut conduire, selon son degré et sa durée, à une réduction de la perfusion et à une ischémie des territoires concernés ainsi qu'à des dommages cellulaires non seulement lors de l'ischémie mais aussi et surtout lors de la reperfusion, ayant pour conséquence des anomalies de contraction transitoires ou fixées (i.e. sidérations myocardiques), et ce malgré le rétablissement du flux sanguin. En hémodialyse, des anomalies de contraction segmentaires persistantes jusqu'à 30 minutes après la fin de la séance ont été observées par échocardiographie, témoignant de la présence de sidérations myocardiques (McIntyre et coll., 2008 ; Burton et coll., 2009). Certains auteurs considèrent ainsi l'hémodialyse comme un modèle unique d'ischémie/reperfusion (Odudu et McIntyre., 2016). Le préconditionnement ischémique a été historiquement décrit dans des modèles d'ischémie reperfusion cardiaque et consiste par l'application d'épisodes transitoires et non létaux d'ischémies myocardiques à diminuer la sensibilité du myocarde aux dommages causés par une ischémie reperfusion ultérieure plus importante (Murry et coll., 1986). Cette cardioprotection par un préconditionnement ischémique cardiaque a notamment été bien mis en évidence dans des modèles expérimentaux et en clinique dans le cadre du syndrome coronarien (Argaud et coll., 2006). Une cardioprotection peut être également établie par un préconditionnement ischémique à distance. Ainsi, plusieurs études ont démontré que le préconditionnement ischémique du membre supérieur ou inférieur peut protéger les tissus distants, tels que le cœur, contre des événements ischémiques subséquents (Heusch., 2015 ; Pickard et coll., 2015). De façon très intéressante dans le cadre de l'IRCT, Salerno et coll., (2020) ont montré dans une étude préliminaire une diminution du nombre d'anomalies de contraction segmentaires au pic de stress de

l'hémodialyse et persistant jusqu'à 48h, à la suite d'un préconditionnement ischémique (4 séries de 5 minutes d'occlusion et reperfusion du membre inférieur) réalisé juste avant le début de la séance d'hémodialyse. Un épisode aigu d'exercice se caractérise par des effets locaux sur des groupes musculaires spécifiques ou systémiques, incluant des effets au niveau cardiaque (Thijssen et coll., 2018). L'exercice physique aigu peut être considéré comme une forme de préconditionnement ischémique et/ou à distance. Des études cliniques et des expériences sur des modèles animaux ont montré qu'il confère un même schéma de cardioprotection que le préconditionnement ischémique ou à distance, avec une protection immédiate (jusqu'à quelques heures) et tardive (jusqu'à 4-5 jours), même après un seul épisode d'exercice, et que les bénéfices sont démontrés même en l'absence de maladies coronariennes antérieures (Thijssen et coll., 2022). L'hypothèse de l'implication du préconditionnement cardiaque par l'exercice a été avancée dans le cadre de l'hémodialyse par Penny et coll., (2018).

En considérant l'hémodialyse comme un modèle d'ischémie-reperfusion spécifique et en tenant compte des effets cardioprotecteurs similaires entre HD-<sub>PRE</sub> et HD-<sub>PER</sub>, il semblerait que chez les patients IRCT traités par hémodialyse l'exercice agit comme une forme de préconditionnement. Cela protégerait le muscle cardiaque lors d'une ischémie ultérieure plus conséquente, telle que rencontrée au pic de stress de l'hémodialyse, réduisant ainsi les anomalies de contraction segmentaires et les sidérations myocardiques. Les mécanismes impliqués dans ce préconditionnement cardiaque par l'exercice ne sont pas encore totalement élucidés mais parmi ceux les plus soulignés dans la littérature on note une meilleure résistance au stress oxydatif, une augmentation de l'expression des sous-unités du canal potassique sarcolemmal sensible à l'ATP ( $K_{ATP}$ ), ainsi qu'une amélioration des résistances aux lésions mitochondriales (inhibition du pore de transition de perméabilité mitochondriale, mPTP). L'étude de Michelsen et coll., (2012) montre de manière intéressante que la perfusion sur un cœur isolé perfusé de lapin, d'un dialysat obtenu à partir de plasmas d'individus en bonne santé soumis à un exercice de haute intensité ou à un préconditionnement ischémique (du membre supérieur), induit une réduction de la taille de l'infarctus d'environ 50% en comparaison à un dialysat obtenu en condition contrôle (i.e. sans exercice ni ischémies préalables). Ces auteurs proposent l'implication de facteurs humoraux circulants et notamment les opioïdes, activant par le biais de récepteurs cellulaires des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans le préconditionnement et convergeant vers la mitochondrie. D'autres facteurs pourraient être impliqués comme les voies du NO ou l'augmentation des enzymes antioxydantes (SOD) (Powers et coll., 2014). Par ailleurs, le préconditionnement ischémique induit une augmentation de la capacité de déformabilité érythrocytaire, un facteur important de la viscosité sanguine au niveau de la microcirculation (Grau et coll., 2016). L'impact du préconditionnement par l'exercice pourrait donc être en lien avec une amélioration de la viscosité sanguine. Cependant des recherches complémentaires sont nécessaires afin de valider cette hypothèse notamment dans le cadre de l'hémodialyse.

D'autres facteurs non-hémodynamiques, comme l'implication de toxines urémiques sont également susceptibles d'augmenter la sensibilité du patient IRCT aux ischémies transitoires induites par l'hémodialyse. Une corrélation a été retrouvée entre le niveau d'endotoxine en début de séance et le nombre d'anomalies de contraction segmentaires induites par l'hémodialyse, le nombre d'hypotension intradialytique, le taux d'ultrafiltration ainsi que le taux de troponine T (McIntyre et coll., 2011). Cependant dans nos études (1A, 1B et 2), aucune différence n'a été retrouvée sur le paramètre de clairance d'hémodialyse ( $Kt/V$  urée) et aucun lien n'a été retrouvé avec l'évolution de nos paramètres de fonction régionale myocardique. Cependant, l'indice  $Kt/V$ (urée) ne donne qu'une indication indirecte de la clairance corporelle et l'urée est une molécule de petit poids moléculaire, qui ne représente pas l'ensemble des substances potentiellement nocives pour le cœur (Canaud et coll., 2009). L'impact néfaste au plan cardiaque de toxines urémiques spécifiques reste à étudier et aucune étude n'a évalué les effets bénéfiques de l'exercice intradialytique appliqué en aigu sur l'efficacité de l'hémodialyse.

### 2.3 Implications cliniques

Chez les patients hémodialisés, l'exercice intradialytique ou pré-dialytique appliqué en aigu a des effets cardioprotecteurs et ces résultats ont un impact clinique important. En effet, l'atténuation du déclin du GLS au décours de la dialyse  $>$  à 1% retrouvée dans nos deux conditions d'exercice (études 1A et 2) par rapport à la condition standard est un résultat cliniquement pertinent, car une réduction en valeur absolue du GLS est un facteur de mauvais pronostic et est associée à un surcroît de mortalité cardiovasculaire chez des patients hémodialisés stables avec une FE préservée (Liu et coll., 2013). Chez des patients ayant subi une transplantation rénale réussie, le risque relatif d'événements cardiovasculaires ou de décès, ajusté pour l'âge, le sexe et la race, augmente de 28 % pour chaque diminution de 1 % de la valeur absolue du GLS. Par ailleurs, chaque augmentation de 1 % de l'amplitude du GLS est associée à une réduction de 11,3 % du risque de mortalité cardiovasculaire chez des patients présentant divers facteurs de risques cardiovasculaires ou souffrant de maladies cardiovasculaires, comme c'est le cas chez les personnes atteintes de maladie rénale chronique (Medvedofsky et coll., 2018). L'approche segmentaire de l'évaluation de la fonction régionale myocardique conduit à des résultats dont l'impact clinique est aussi significatif. En effet, une augmentation d'une anomalie de contraction segmentaire augmente de 15% le rapport du risque d'évènements cardiovasculaires dans la population générale (Espersen et coll., 2022). Par ailleurs, les patients présentant les augmentations de viscosité sanguine les plus importantes à des vitesses de cisaillement élevées (i.e. territoires microvasculaires) sont les patients qui présentent le risque de mortalité le plus important (Jung et coll., 2016). La mesure de viscosité sanguine, pourrait constituer un indicateur des capacités de remplissage vasculaire du patient face à l'ultrafiltration. L'ultrafiltration étant un facteur important de mortalité cardiovasculaire (Flythe et coll., 2011), la mesure de viscosité sanguine se montre comme un marqueur clinique complémentaire intéressant pour jauger le risque d'évènements cardiovasculaires (Canaud et

coll., 2010). L'ensemble de nos résultats sur ces 3 premières études, permet de considérer l'exercice physique comme une stratégie thérapeutique non médicamenteuse à part entière pour les patients IRCT et est à promouvoir en routine clinique. Par ailleurs, l'accentuation des effets cardioprotecteurs de l'exercice chez les individus avec un IMC élevé ouvre des perspectives prometteuses pour l'élaboration de recommandations spécifiques et individualisées en matière d'exercice intradialytique, offrant ainsi des pistes précieuses pour la prescription d'activité physique chez les patients IRCT.

### **3 Effet cardioprotecteur de l'exercice physique chronique chez le patient IRCT (étude 3).**

#### **3.1 Mécanique pariétale et anomalies de contraction segmentaires ventriculaire gauches**

Aujourd'hui l'exercice physique est recommandé par les sociétés savantes dans le cadre d'une prise en charge lors de l'hémodialyse du patient IRCT. Ces recommandations suggèrent la mise en place de 30 minutes d'un exercice intradialytique aérobie réalisé sur ergocycle à intensité modérée (12 à 14 sur l'échelle de Borg ; Borg et coll., 1982) complété par du renforcement musculaire (Baker et coll., 2022). Plusieurs méta-analyses rapportent des effets bénéfiques de ce type de programme sur le niveau de condition physique globale, attesté par une augmentation de la capacité maximale aérobie ( $VO_{2pic}$ ), de la capacité fonctionnelle (i.e. test de marche de 6 minutes) ou encore de la force maximale des membres inférieurs (i.e. test de lever de chaise) ainsi que sur la qualité de vie (Sheng et coll., 2014 ; Pu et coll., 2019). Nos résultats issus de l'étude 3 vont dans ce sens et confirment l'amélioration de la performance au test de marche de 6 minutes (+46m) ainsi que lors de la batterie de tests de performance physique « SPPB » (Short Physical Performance Battery) en Anglais) après notre programme mixte aérobie/renforcement musculaire intradialytique de 16 semaines.

Très peu d'études se sont intéressées à l'impact d'un réentraînement par l'exercice physique intradialytique sur le remodelage morpho-fonctionnel cardiaque du patient IRCT et aucune étude n'est à notre connaissance disponible sur la fonction régionale myocardique au décours de l'hémodialyse. Ceci a constitué le dernier objectif majeur de ces travaux de thèse. Le premier résultat saillant de notre étude 3, jamais démontré à ce jour, est un effet bénéfique de notre programme de réentraînement intradialytique sur la fonction régionale myocardique, avec une diminution du nombre d'anomalies de contraction segmentaires VG et une limitation du déclin du GLS au décours de l'hémodialyse en comparaison à un groupe contrôle ayant continué un programme de soin classique sans exercice, témoignant ainsi d'effets bénéfiques sur la fonction régionale myocardique longitudinale, médiée comme déjà discutée préalablement, principalement par les fibres très verticalisées du sous endocarde.

Le patient IRCT présente de manière consensuelle une HVG, avec une prévalence supérieure à 70% (Paoletti et coll., 2005). Un autre résultat majeur est la régression significative de MVG après le programme intégrant l'exercice physique, sans changement pour le groupe contrôle (i.e. différence inter-groupes de -23.3 g, 95% CI : -8.7 à -37.9 g). Ce résultat est parfaitement en accord avec les travaux de Graham-Brown et coll., (2020), qui rapportent également une réduction de MVG évaluée par IRM à la suite de 6 mois de réentraînement intradialytique, sans modification pour le groupe contrôle (i.e. différence inter-groupes de -11.1 g, 95% CI -6.4 à -15.8 g). Il diverge toutefois de ceux rapportés dans d'autres travaux de la littérature pour lesquels la MVG a été évaluée comme dans notre étude 3 par échocardiographie, qui n'établissent aucune évolution après plusieurs mois de réentraînement intradialytique (Momeni et coll., 2014 ; Deligiannis et coll., 1999 ; Kouidi et coll., 2009). Il convient cependant de noter que dans ces études les évaluations des patients ont été réalisées en dehors des séances de dialyse, la mesure de MVG étant dans ces conditions fortement impactée par l'accroissement de la précharge cardiaque en lien avec le rebond de surcharge volumique (Foley et coll., 2000). C'est en effet une limite importante de l'échocardiographie, la formule prédictive de Devereux intégrant le diamètre télédiastolique, très charge dépendante. Contrairement à ces études, nous avons réalisé nos bilans échocardiographiques en fin de séance, au plus proche du poids sec du patient, limitant au possible l'impact de la surcharge volumique sur notre estimation de MVG. Il convient donc de rester prudent sur les conclusions apportées quant à l'effet du réentraînement intradialytique sur le remodelage VG chez nos patients IRCT, et ce même si nos résultats sont parfaitement en accord avec ceux de Graham-Brown et coll., (2020) ayant eu recours à l'IRM, technique de référence pour cette évaluation morphologique, non influencée par la précharge.

### **3.2 Mécanismes sous-jacents à la cardioprotection induite par le ré-entraînement à l'effort.**

Cette étude 3 n'a pas été désignée pour élucider les mécanismes sous-jacents à la cardioprotection induite par l'exercice physique chronique au décours d'une dialyse standard. Des hypothèses peuvent néanmoins être écartées ou avancées. Comme précédemment évoqué en partie 3 (3.1) Revue de littérature, le volume d'ultrafiltration est un paramètre important de l'étiologie des anomalies de contraction segmentaires induites de dialyse. Dans notre étude, une réduction des débits et volumes d'ultrafiltration est observée dans le groupe ré-entraîné, en lien très probablement avec la diminution des poids de pré-dialyse vraisemblablement liée au programme de réentraînement ; pouvant donc potentiellement impacter les conditions de charge cardiaque et de fait la fonction régionale myocardique. Cependant, aucune corrélation n'a été retrouvée entre les variations pré/post réentraînement de ces paramètres d'hémodialyse et ceux de fonction cardiaque (étude 3 tableau 4). Surtout et de la même manière que pour nos études précédentes traitant de l'exercice aigu, les conditions de charges ainsi que

l'hémodynamique globale n'influencent pas nos paramètres échocardiographiques d'imagerie de déformation. Dans l'ensemble, ces résultats plaident en faveur de mécanismes autres que hémodynamiques pour expliquer la réduction des anomalies de contraction segmentaires induites par le réentraînement intradialytique et la limitation du déclin de la fonction longitudinale globale et segmentaire du VG au cours de l'hémodialyse, impliquant très probablement des changements adaptatifs dans le remodelage structurel et fonctionnel du myocarde.

Une perfusion altérée dans les territoires microcirculatoires est considérée comme un facteur majeur de l'ischémie myocardique induite par l'hémodialyse (Selby et coll., 2017 ; Buchanan et coll., 2017). L'entraînement physique a été largement reconnu comme un stimulus puissant pour améliorer la densité capillaire et promouvoir l'angiogenèse (Sakellariou et coll., 2021). L'exercice stimule notamment la libération de facteurs de croissance, tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et le facteur de croissance des fibroblastes, qui favorisent l'augmentation de la collatéralisation coronarienne (Möbius-Winkler et coll., 2016) Le développement des vaisseaux sanguins collatéraux coronariens en réponse à l'entraînement aérobic est une adaptation structurelle adaptative largement établie, qui permet d'améliorer la perfusion vers les zones du myocarde bénéficiant de ces voies vasculaires supplémentaires. Cette adaptation contribue à réduire la taille de la zone affectée si une artère coronaire est obstruée (Fiuza-Luces et coll., 2018). Comme discuté en partie 3 (1.2) Revue de littérature, les indices issus de l'imagerie de déformation sont de bons marqueurs indirects de l'ischémie myocardique (Urheim et coll., 2000 ; Kukulski et coll., 2003). Une amélioration de la perfusion tissulaire par l'augmentation de la collatéralisation à l'étage coronaire pourrait donc être une explication à envisager dans le processus de cardioprotection induite par le réentraînement intradialytique. L'entraînement physique est également reconnu pour sa capacité à améliorer la vasodilatation endothélium-dépendante au niveau de la circulation systémique mais aussi au niveau coronaire. Il a été rapporté que l'entraînement physique améliore la fonction endothéliale indépendamment des taux de lipides sériques, de la pression artérielle, de la tolérance au glucose ou de l'indice de masse corporelle (Green et coll., 2008). Après un entraînement aérobic, on constate une élévation de la L-arginine chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (Parnell et coll., 2005). Ces résultats ont été démontré également sur modèle animal d'insuffisance rénale chronique (i.e. rats 5/6 néphrectomisés) (Martens et coll., 2014). Le NO, produit à partir de la L-arginine par l'enzyme endothéliale appelée oxyde nitrique synthase (eNOS), diffuse dans le muscle lisse pour initier la vasorelaxation. Cette augmentation de la L-arginine par l'exercice améliorerait la biodisponibilité du NO, favorisant ainsi une meilleure fonction endothéliale chez le patient en insuffisance rénale chronique (Martens et coll., 2016). Les mécanismes précis de la cardioprotection induite par le réentraînement intradialytique dans notre étude 3 restent à établir mais l'amélioration de la fonction endothéliale par la répétition des sessions d'entraînement est une hypothèse plausible. Une exacerbation de la dysfonction endothéliale peut également impacter l'activité baroréflexe, responsable des désordres de régulation de la pression artérielle précédemment discutés, participant à l'augmentation des conditions de post-charge cardiaque impliquée dans le remodelage

cardiaque délétère (Kaur et coll., 2016 ; Wang et Shapiro, 2019). Il a été rapporté qu'un réentraînement par l'exercice intradialytique améliore la sensibilité baroréflexe artérielle (Petraki et coll., 2008). Ces résultats renforcent l'idée que l'exercice améliore la fonction endothéliale, favorisant ainsi le remodelage cardiaque et améliorant la fonction régionale myocardique chez les patients hémodialisés. L'ensemble de ces adaptations structurelles et fonctionnelles de la macro et microcirculation induites par l'exercice peut contribuer à améliorer la perfusion myocardique, l'apport d'oxygène et ainsi la fonction myocardique, ce qui pourrait expliquer nos résultats concernant la réduction du nombre d'anomalies de contraction segmentaires et la cinétique de déformation longitudinale pendant l'hémodialyse chez nos patients réentraînés.

Le remodelage cardiaque délétère du patient IRCT est considéré comme un facteur pouvant accroître la sensibilité à l'ischémie induite d'hémodialyse (Assa et coll., 2012). A partir d'une étude du réhaussement tardif sous IRM, Graham-Brown et coll., (2020) rapportent une réduction significative de la cartographie T1 native, suggérant une diminution de la fibrose en faveur du groupe IRCT ré-entraîné par rapport à un groupe contrôle. Dans des études expérimentales et en recherche clinique, la présence de fibrose est bien documentée comme pouvant altérer la mécanique pariétale myocardique (Peng et coll., 2009 ; Kraman et coll., 2014 ; Kansal et coll., 2012). En effet, le tissu fibrotique représente une part du tissu cicatriciel remplacé, impactant la fonction régionale myocardique par une altération tant de sa contractilité que de sa relaxation. Le remodelage fibrotique peut en outre perturber l'intégrité structurelle du myocarde, affectant la transmission des forces lors de la contraction et entraînant des anomalies de déformation systoliques. Le recours à l'échocardiographie dans ce travail ne nous a pas autorisé une étude précise des caractéristiques structurales du myocarde et notamment d'estimer la fibrose. Cependant, compte tenu des résultats rapportés par Graham-Brown et coll., (2020), il nous est possible de spéculer qu'une régression de fibrose pourrait avoir un rôle dans l'explication de la préservation de la fonction régionale myocardique par le réentraînement chez nos patients IRCT. La corrélation significative observée entre les réductions post-entraînement du nombre d'anomalies de contraction segmentaires et de la MVGi vient étayer cette hypothèse.

Le calcium joue un rôle central au niveau du cardiomyocyte dans l'initiation et la régulation de la contraction (Reant et coll., 2008 ; Goresan et coll., 2011). De très nombreux travaux expérimentaux sur cellules isolées ont clairement établi que l'entraînement physique améliore les vitesses de relargage du calcium par le réticulum sarcoplasmique et l'amplitude du transitoire calcique en systole ainsi que la sensibilité au calcium de la machinerie contractile (Locatelli et coll., 2013). On ne sait pas si cela s'applique également à nos patients IRCT, mais il s'agit d'une hypothèse plausible, sachant que les paramètres issus de l'imagerie de déformation tels que le GLS constituent, lorsque les conditions de charge sont contrôlées, de très bons indicateurs des propriétés intrinsèques de contractilité.

L'inflammation est reconnue comme un facteur clé du développement et de la progression de diverses maladies cardiovasculaires (Adamo et coll., 2020). Dans l'IRCT, c'est un facteur important de la cardiomyopathie urémique et un prédicteur de la mortalité cardiovasculaire et totale (Cobo et coll., 2018). Elle joue un rôle crucial dans le déclenchement et le développement de la dysfonction endothéliale, de la raréfaction capillaire mais également de la fibrose myocardique et des troubles de l'homéostasie calcique cardiomyocytaires (Willerson et Ridker, 2004 ; Thomas et Grisanti, 2020), qui sont autant de processus interconnectés impliqués dans la pathogenèse des troubles cardiovasculaires observés chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Un programme de réentraînement de 6 mois est à l'origine d'une réduction de l'inflammation systémique chez le patient IRCT, attestée par une diminution des taux circulants de CRP-hs (Sovatzidis et coll., 2020). Nous n'avons cependant pas pu démontrer dans notre étude 3 de changement des taux plasmatiques de CRP-hs et d'IL-6 après application du programme de réentraînement combiné. Ces résultats ne plaident pas en faveur de l'hypothèse inflammatoire afin d'expliquer chez nos patients IRCT la cardioprotection induite par l'exercice sous dialyse. Il convient toutefois de rester prudent car ces taux plasmatiques ne constituent peut-être pas un reflet fidèle des concentrations tissulaires, en particulier myocardiques.

L'amélioration de l'efficacité de la dialyse pourrait avoir des conséquences favorables au plan fonctionnel cardiaque, de par l'atténuation des effets délétères des toxines urémiques (Dungey et coll., 2017 ; Bishop et coll., 2023). Plusieurs méta-analyses ont rapporté une amélioration de l'efficacité de la dialyse jaugée à partir du Kt/V (urée) après un programme de réentraînement par l'exercice intradialytique, mais les résultats restent conflictuels (Ferrari et coll., 2019 ; Scapini et coll., 2019 ; Brown et coll., 2021). Dans notre étude 3, et à l'instar des résultats des travaux 1A, 1B et 2 sur l'exercice aigu, nous ne retrouvons pas d'évolution du Kt/V après 16 semaines de réentraînement, et il semble donc peu probable que l'effet cardioprotecteur de notre programme puisse être expliqué par une réduction des toxines urémiques. Des travaux complémentaires devront être réalisés afin d'étudier l'impact d'un réentraînement intradialytique sur ces taux circulants de toxines urémiques et leur répercussion subséquente sur la fonction régionale myocardique.

### 3.3 Implications cliniques.

Les résultats de ce dernier travail, qui établissent des effets bénéfiques d'un réentraînement intradialytique sur le remodelage cardiaque et la fonction régionale myocardique au décours de dialyse, ont des implications cliniques majeures. La réduction des anomalies de contraction segmentaires ainsi que le moindre déclin du GLS au décours de la condition d'hémodialyse standard constituent des résultats particulièrement importants. En effet, comme évoqué en partie 2 (3.3) Revue de littérature, la répétition au décours d'une dialyse de ces anomalies de contraction accélère au fil du temps le remodelage morpho-fonctionnel cardiaque délétère et sur le long-terme conduit progressivement le patient vers l'insuffisance cardiaque et augmente le risque de mortalité (Burton et coll., 2009 ; Assa et coll., 2012 ; Odudu et coll., 2016). Nos travaux établissent également des effets bénéfiques du réentraînement intradialytique sur l'HVG mais également sur la FE, des prédicteurs majeurs d'événements cardiovasculaires et de mortalité cardiovasculaire (Yamada et coll., 2010 ; Zaccoli et coll., 2004). Par le réentraînement, les patients IRCT diminuent ainsi leur risque de complications cardiovasculaires et améliorent leur qualité de vie. Cette étude confirme la bonne tolérance à notre programme interventionnel chez les patients hémodialisés, avec un taux d'adhésion > 90% sur la période des 16 semaines. Ces résultats sont en accord avec les données actuellement disponibles dans la littérature (Graham-Brown et coll., 2020 ; Anding et coll., 2015).

## Conclusion

Ces travaux de thèse apportent des résultats novateurs et contribuent à des avancées significatives concernant l'impact de l'exercice physique aigu et chronique sur la fonction régionale myocardique chez le patient hémodialysé.

A partir d'une approche compréhensive utilisant l'échocardiographie de haute résolution en mode imagerie de déformation, ils permettent tout d'abord dans une première partie dédiée à l'exercice physique aigu de mettre en évidence des effets cardioprotecteurs de l'exercice intradialytique, avec un moindre déclin des déformations longitudinales, une préservation des déformations circonférentielles associée à une majoration de la torsion ventriculaire, autant de phénomènes adaptatifs bénéfiques à la performance de la pompe VG (Etude 1A). Ils confirment par ailleurs un impact positif de l'exercice intradialytique aigu sur le nombre d'anomalies de contraction segmentaires et à partir d'une approche régionalisée établissent pour la première fois que ces effets favorables concernent essentiellement la région apicale VG (Etude 1B). Ces travaux réalisés sur un échantillon suffisamment large (i.e. n=72) de la population IRCT démontrent en outre que les patients en surpoids ou en obésité tirent le plus de bénéfices de l'exercice par rapport aux sujets normo-pondérés, un résultat original ayant des implications importantes en pratique clinique.

Ces travaux de première partie de thèse ont également permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la cardioprotection induite par l'exercice aigu sous hémodialyse. Grâce à une approche méthodologique novatrice, impliquant notamment une séance d'exercice physique réalisée en amont de la dialyse (Etude 2) couplée à des évaluations au décours de la dialyse de la viscosité sanguine, nous avons pu établir clairement que l'hémodynamique ne joue pas un rôle prépondérant, et que les mécanismes sous-jacents passent en partie par des modifications hémorhéologiques. Les liens démontrés entre les évolutions de viscosité sanguine à vitesse de cisaillement élevée et des anomalies de contraction segmentaires entre la condition de dialyse standard et la condition de dialyse avec exercice réalisé en amont ou celle avec exercice pendant la dialyse nous amènent à suggérer que ces effets bénéfiques de l'exercice pourraient passer par une relative préservation de la perfusion myocardique au niveau de la microcirculation. Un possible rôle du préconditionnement cardiaque par l'exercice dans les mécanismes de cardioprotection n'est pas à exclure et devra être confirmé par des études futures au design adapté.

Dans une seconde partie dédiée au réentraînement, nos travaux ont permis de démontrer, à notre connaissance pour la toute première fois, les bénéfices d'une réhabilitation intradialytique sur la fonction régionale myocardique au décours de dialyse et le remodelage cardiaque pouvant favoriser la perfusion tissulaire. Cette cardioprotection offerte par le réentraînement intradialytique est d'une importance clinique significative, car elle pourrait prévenir sur le long terme l'apparition d'anomalies cardiaques avérées et réduire le risque d'événements cardiaques majeurs et de mortalité cardiovasculaire classiquement associé à un dysfonctionnement transitoire récurrent du VG imposé par la répétition des séances d'hémodialyse.

### **Limites et perspectives**

Ces travaux de thèse comportent un certain nombre de limites.

Pour chacune des 4 études, l'intensité d'exercice a été définie à partir de l'échelle de perception de l'effort de Borg (Borg et coll., 1982) et non sur la base d'une épreuve préalable triangulaire et maximale, conduisant possiblement à la réalisation d'efforts à des intensités relatives (i.e. en pourcentage de l'effort maximal) pas tout fait similaires entre les patients. Cependant, l'intensité d'exercice évaluée par cette échelle est bien corrélée aux mesures physiologiques de Fc et de seuils ventilatoires habituellement recueillis au décours d'une épreuve d'effort maximale (Scherr et coll., 2012). De plus, et très important pour les études 1A à 2, chaque patient était son propre contrôle et réalisait les exercices à un niveau sur l'échelle de Borg strictement identique entre les diverses sessions. Cette approche fait de plus partie des recommandations des sociétés savantes quant à la conduite de l'exercice physique intradialytique au sein de cette population IRCT (Baker et coll., 2022), justifiant notre choix sachant aussi notre volonté de pouvoir transposer nos résultats à la pratique clinique de routine. L'intégralité de nos travaux repose sur des exercices continus à intensité modérée. Plusieurs études chez des individus en bonne santé suggèrent que l'exercice intermittent de haute intensité confère davantage de bénéfices sur le remodelage et la mécanique pariétale VG que l'exercice continu modéré (Seeger et coll., 2015 ; Huang et coll., 2019). L'étude préliminaire de Nilson et coll. (2019) démontre que l'exercice intra-dialytique intermittent de haute intensité est faisable et sécuritaire chez les patients hémodialysés. Des recherches approfondies sur cette modalité d'exercice pourraient être envisagées lors de l'hémodialyse, notamment en ce qui concerne son impact sur le plan cardiaque.

Les critères rigoureux d'inclusion et non-inclusion que nous avons appliqués à chacune des 4 études ont contribué à contrôler des facteurs de confusion associés à certaines comorbidités (obésité sévère, troubles respiratoires, ...) ou encore à minimiser tout risque cardiovasculaire potentiel lié à un exercice modéré (patients en insuffisance cardiaque avec FE réduite, valvulopathies sévères, ...). Cependant, cette approche méthodologique associée à un taux réduit de participation de femmes constaté à l'occasion des recrutements induisent des biais de recrutement et restreignent la généralisation de nos

résultats. La réplication de nos études sur un plus grand nombre de patients IRCT avec des critères d'inclusion moins restrictifs permettrait de créer les conditions favorables à une analyse plus globale et généralisable des effets cardioprotecteurs de l'exercice physique intra-dialytique, en particulier au sein de groupes spécifiques tels que les individus à indice de masse corporelle élevée, visant à renforcer la pertinence clinique de nos découvertes.

Les bilans échocardiographiques ont été réalisés lors de la première séance d'hémodialyse de la semaine, après donc un long intervalle inter-dialytique. Cette séance se caractérise par une charge volumique et des événements cardiovasculaires (hypotension intradialytique, risque d'ischémies) constatés plus importants que pour les sessions subséquentes de la semaine (Loutradis et coll., 2021 ; sarafidis et coll., 2016). Néanmoins, ce choix est pertinent pour éclairer les mécanismes liés aux bienfaits de l'exercice sur le système cardiovasculaire, en particulier pour examiner comment les variations hémodynamiques y contribuent. Par ailleurs, l'utilisation de l'échocardiographie ne permet de caractériser les adaptations structurales myocardiques ni d'évaluer finement et de manière reproductible la perfusion coronaire. L'utilisation de l'IRM ou la Pet-scan permettrait d'obtenir des informations complémentaires précieuses à nos résultats obtenus par échocardiographie, même si leur application en cours de dialyse qui plus est lors d'une condition d'effort surimposée reste extrêmement complexe de mise en œuvre.

L'étude 2 a été réalisée chez un faible nombre de patients ( $n=25$ ), augmentant le risque d'erreur de seconde espèce. Cependant, les résultats concernant la cinétique de la fonction longitudinale (i.e. moindre déclin du GLS) et la sidération myocardique sont similaires tant à ceux d'études antérieures de la littérature (Penny et coll., 2018 ; Penny et coll., 2019) qu'à ceux de nos propres études 1A et 1B obtenues sur un nombre conséquent de patients ( $n>60$ ), nous permettant d'avoir confiance dans la robustesse de nos données, tout au moins pour l'exercice intra-dialytique. Des travaux à plus large échelle devront être néanmoins conduits afin de confirmer les résultats obtenus dans la condition avec exercice réalisé préalablement à une session de dialyse.

Les résultats concernant la viscosité sanguine sont prometteurs et méritent une exploration approfondie afin de préciser le rôle des divers facteurs hémorhéologiques affectant la viscosité sanguine dans la cardioprotection induite d'exercice. Il serait notamment intéressant de compléter la mesure de la viscosité sanguine par une évaluation de l'hématocrite, de la viscosité plasmatique ainsi que de la capacité de déformabilité érythrocytaire, éléments essentiels de la viscosité sanguine à haute vitesse de cisaillement rendant compte principalement donc de la microcirculation. L'inclusion d'un dosage du fibrinogène, protéine influant à hauteur de 28% de la viscosité plasmatique, pourrait enrichir ces investigations. Associée à des mesures de l'agrégation plaquettaire et érythrocytaire, des immunoglobulines et des cytokines pro-inflammatoires, la mesure de la viscosité sanguine à basse vitesse de cisaillement pourrait fournir des informations complémentaires, notamment sur la macrocirculation.

En lumière des travaux de Michelsen et coll., (2012), une approche translationnelle pourrait être intéressante afin d'affiner notre compréhension des mécanismes à l'origine de la cardioprotection induite par l'exercice chez les patients dialysés. Pour cela, une analyse protéomique *sans a priori* pourrait être utilisée afin d'identifier les facteurs circulants clés du préconditionnement par l'exercice. Complémentairement à l'analyse protéomique, les dialysats obtenus à partir des échantillons plasmatiques recueillis à l'occasion des diverses conditions expérimentales (i.e. HD ; HD-<sub>PRE</sub> ; HD-<sub>PER</sub>) pourraient être utilisés pour évaluer leur impact sur la sensibilité de cardiomyocytes (isolement primaire de cardiomyocytes de rats) à un protocole d'anoxie-réoxygénation. Une attention toute particulière serait alors portée à la mortalité cellulaire, la contractilité et les troubles de l'homéostasie calcique. En outre, en se basant sur les résultats de l'analyse protéomique *sans a priori*, l'effet de candidats potentiels expliquant les effets du conditionnement par l'exercice, comme potentiellement la voie humorale impliquant l'adénosine, la bradykinine ou encore les opioïdes, pourrait être examiné au niveau cellulaire en utilisant diverses stratégies pharmacologiques d'activation ou d'inhibition.

L'étude 3 est un essai non-randomisé, constituant une faiblesse au plan méthodologique. Compte tenu des avantages de l'exercice sur la santé, il n'était pas envisageable de refuser aux patients la possibilité de participer à notre programme de réentraînement. Le choix de participer ou non au programme a donc été laissé à la discrétion de chaque patient. Toutefois, en nous basant sur l'outil « Risque de biais dans les études d'intervention non randomisées » (« Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions » en Anglais - ROBINS-I) (Sternes et coll., 2016), nous avons pu établir un risque de biais très faible, proche de celui rencontré dans un essai randomisé.

La cardioprotection par le préconditionnement lié à l'exercice physique aigu est classiquement décrite selon un schéma biphasique, avec une période précoce jusqu'à 4 à 5h suivant l'effort suivie d'une période plus tardive apparaissant au bout de 24h et persistante jusqu'à 48 à 72h (Thijssen et coll., 2018). Les résultats de nos études 1B et 2 s'inscrivent pleinement dans le cadre de ce schéma sur la phase précoce, mais les effets sur le plus long terme ne sont pas connus. Il a pourtant été établi dans le syndrome coronarien que les effets cardioprotecteurs liés au préconditionnement par l'exercice appliqué en aigu pourraient être prolongés s'ils sont suivis d'un entraînement physique répété (Thijssen et coll., 2018). Aucune donnée n'est actuellement disponible en ce qui concerne le patient IRCT et l'application d'un protocole expérimental croisé, avec alternance d'une situation d'entraînement et de désentraînement pourrait être intéressante. Une approche translationnelle comme proposé précédemment, pourrait permettre par ailleurs d'investiguer ces mécanismes sous-jacents et de voir s'ils diffèrent ou pas de ceux impliqués lors de l'exercice aigu seul.

Le protocole de réentraînement appliqué lors de l'étude 3 est basé sur les recommandations des sociétés savantes et reposait sur une prise en charge à partir d'un exercice combinant endurance et renforcement musculaire. Les exercices de résistance ciblent principalement l'amélioration de la force musculaire et de la composition corporelle, notamment l'accroissement de la masse musculaire et la densité minérale osseuse (Schroeder et coll., 2019). En comparaison, les exercices aérobies cibles davantage le système cardiovasculaire. Toutefois, l'entraînement en résistance peut partiellement corriger les anomalies structurales et fonctionnelles vasculaires périphériques chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (Pollock et coll., 2000 ; Maiorana et coll., 2011). Il impose un stress aux niveaux des muscles et du système vasculaire des membres impliqués, sans surcharger le cœur, ce qui renforce par ailleurs son implémentation dans les programmes de réentraînement notamment en première intention pour les patients fortement déconditionnés. Bien que les effets cardioprotecteurs des exercices en résistance soient encore sujet à débat, ils pourraient induire une ischémie transitoire, offrant ainsi une situation de préconditionnement à distance (Thijssen et coll., 2022). Un protocole visant à étudier les effets cardioprotecteurs spécifique de ce type d'exercice pourrait être intéressant chez le patient IRCT, tant aux cours de ces travaux de thèse les effets hémodynamiques de l'exercice aérobie ont été écartés et l'implication des facteurs lié au préconditionnement avancés.

# Annexes

## Annexe 1 : Bilan de la collaboration avec la société Axelife

### Contextualisation

Comme évoqué en partie introductive, les patients hémodialysés présentent une prévalence accrue de mortalité cardiovasculaire (Go et coll., 2004). Un remodelage morpho-fonctionnel cardiaque délétère et des altérations de la macro- et de la micro-circulation sont classiquement rapportés dans cette population (Foley et coll., 1996 ; Plawecki et coll., 2007 ; Chirakarnjanakorn et coll., 2017). L'athérosclérose, dont la prévalence est importante chez les patients IRCT, est un contributeur majeur de ce remodelage cardiaque délétère (Blacher et coll., 1999 ; Zanolli et coll., 2019). Les altérations de la vasodilatation endothélium-dépendante et indépendante associées au remodelage structural délétère de la paroi artérielle, conduisant à une majoration de la rigidité (partie 2, Revue de littérature), ont pour conséquence une augmentation de la post-charge cardiaque, pouvant altérer la perfusion myocardique (Dorairajan et coll., 2010). Chez le patient IRCT, l'athérosclérose augmente le risque d'ischémie myocardique durant la dialyse (Bos et coll., 2000). La répétition des épisodes ischémiques intradialytiques précipitant le patient vers l'insuffisance cardiaque (partie 2 (3.3) Revue de littérature), le développement de stratégies prophylactiques impactant la rigidité artérielle semble pertinent.

La rigidité artérielle représente la capacité qu'ont les gros troncs artériels proximaux d'amortir la pulsatilité artérielle qui existe au niveau de l'aorte ascendante et de la transformer en un débit continu au niveau des artérioles, de manière à protéger les organes cibles de l'hyperpulsatilité. Elle peut être mesurée de manière non-invasive au niveau de différents sites artériels par le biais de diverses techniques. A chaque battement cardiaque, une onde de pouls est générée à l'éjection ventriculaire, qui se propage le long des artères de gros calibre et se diffuse ensuite dans tout l'arbre artériel. La morphologie de l'onde de pouls et sa vitesse de propagation (VOP) peuvent être recueillies. La VOP est utilisée comme indice de rigidité artérielle. L'examen de référence consiste à enregistrer par tonométrie d'aplanation l'onde de pouls au niveau de la carotide et de l'artère fémorale. Le calcul du temps nécessaire à l'onde de pouls pour se déplacer entre les 2 sites de mesure espacés d'une distance connue autorise la mesure de la rigidité aortique (Laurent et coll., 2006). Il existe en effet une relation entre la compliance artérielle et la VOP (équation de Bramwell et Hill), plus un segment artériel est rigide et plus la VOP est élevée. Un grand nombre d'études épidémiologiques ont confirmé l'utilité prédictive de la VOP pour divers événements, tels que la mortalité globale, la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires ou encore l'occurrence d'événements coronariens et d'accidents vasculaires cérébraux (Laugesen et coll., 2022 ; Yang et coll., 2023). De nombreux appareils, utilisant diverses méthodologies (signal de pression, de diamètre, ou de vitesse sanguine) et divers axes artériels, sont actuellement disponibles pour mesurer la rigidité artérielle. Le pOpmètre développé par la société Axelife est un

dispositif médical utilisant la photopléthysmographie (PPG) qui permet d'évaluer la VOP de manière non-invasive, simple et rapide (Hallab et coll., 2013 ; Alivon et coll., 2015).

L'exercice physique chronique est à l'origine d'adaptations cardiovasculaires importantes et pourrait représenter une contre-mesure non médicamenteuse intéressante afin de limiter les effets délétères de la dialyse sur le système cardiovasculaire (Revue de littérature – Partie 5). Il a notamment été rapporté suite à un programme de réhabilitation basé sur l'exercice physique per-dialytique une diminution du nombre d'hypotensions intradialytiques (Rhee et coll., 2017). Peu d'études se sont toutefois intéressées aux effets de l'exercice physique intradialytique appliqué en chronique sur la fonction vasculaire des patients IRCT. Chez le sujet sain, il est clairement établi qu'un programme de réentraînement permet de réduire la VOP, traduisant une diminution de la rigidité artérielle (Liu et coll. 2023). A l'heure actuelle, peu de données et des résultats non-consensuels sont disponibles concernant l'impact de l'exercice physique per-dialytique chronique sur la VOP chez des patients hémodialysés. **Ainsi, l'objectif de notre premier projet en collaboration avec la société Axelife était d'évaluer l'effet d'une réhabilitation par l'exercice physique intradialytique sur la rigidité artérielle estimée à partir de la VOP.**

D'autres indices que la VOP fournissent des informations précieuses pouvant aider au dépistage et à la prévention des pathologies cardiovasculaires. L'index d'augmentation de l'onde de pouls (Aix) renseigne sur l'amplitude de l'onde de réflexion (i.e. qui revient des artères périphériques vers le cœur) par rapport à l'onde de propagation initiale générée lors de l'éjection ventriculaire (voir partie 2 (3.1.3) Revue de littérature). Cette onde de réflexion dépend à la fois du niveau de vasoconstriction périphérique, du remodelage interne des petites artères et de la VOP. Tout comme la VOP, l'Aix constitue également un très bon prédicteur de mortalité cardiovasculaire chez le patient IRCT (London et coll., 2001 ; Townsend et coll., 2018). L'Aix est classiquement obtenu par tonométrie d'aplanation à partir des sites carotidiens et fémoraux. (Kanbay et coll., 2009). La technologie PPG fournit une forme d'onde de pouls volumétrique numérique (Figure 1). L'analyse du contour de cette onde de pouls permet d'obtenir un indice proche de l'Aix, appelé « indice de rigidité » (Stiffness index, SI). Comparée à l'Aix, la mesure de SI par PPG est simple et rapide. Elle est utilisée pour la stratification du risque chez les sujets présentant un risque cardiovasculaire, dont les patients IRCT (Sollinger et coll., 2006 ; Clarenbach et coll., 2012). A ce jour, la mesure de SI n'est pas implémentée au sein du pOpmètre, et les données recueillies dans le cadre de cette thèse serviront de base pour une évolution du dispositif.

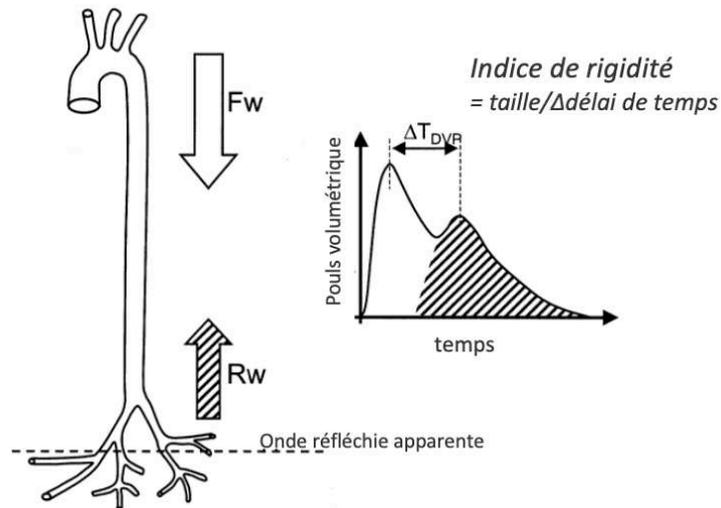


Figure 1 : Représentation d'une onde de pouls volumétrique numérique (DVP) obtenue par photopléthysmographie et de la mesure de l'indice de rigidité. FW : onde de propagation ; RW : onde de réflexion. Adapté de Fan et coll., (2011).

La variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) est un très bon indicateur important du fonctionnement du système nerveux autonome (Javed et coll., 2009). Les patients IRCT présentent une baisse de VFC et celle-ci est associée à une augmentation du risque d'hospitalisation et d'événements cardiovasculaires (Brotman et coll., 2010). La VFC est classiquement estimée en calculant la variabilité des intervalles RR entre deux battements consécutifs du cœur, sur le signal ECG recueilli lors d'un holter cardiaque. L'onde artérielle mesurée par PPG pourrait également être utilisée comme un indicateur de la régulation cardiaque par le système nerveux autonome, mais cette approche doit être validée par des mesures concomitantes et comparatives à la VFC.

**Dans ce contexte, le deuxième objectif de cette collaboration était de développer en étroite coopération avec les ingénieurs de la société Axelifé de nouvelles fonctionnalités pour le dispositif pOpmètre (SI et VFC) afin d'améliorer la détection d'anomalies cardiovasculaires des patients pour optimiser leur prise en charge thérapeutique.**

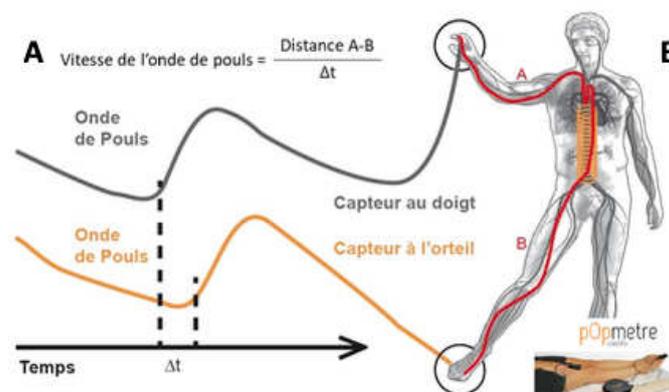
## Matériels et méthodes.

Les patients recrutés pour les travaux portant sur cette collaboration sont issus de nos études 2 et 3 (protocole EX-CHRODIAL et EXp-DIAL) (voir section Matériels et Méthodes, Partie 1). Brièvement, seuls des patients non entraînés, âgés de 20 à 79 ans, sous hémodialyse depuis plus de 3 mois étaient éligibles. Les critères d'exclusion étaient une contre-indication à l'exercice, une FE inférieure à 45 %, des complications orthopédiques, des maladies cardiaques (ischémiques, valvulaires, etc.), vasculaires ou respiratoires graves, un indice de masse corporelle supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> et la grossesse.

### Evaluation des effets de l'exercice intradialytique chronique sur la VOP.

L'acquisition des données a été réalisée durant le protocole EX-CHRODIAL. Tous les patients ont été invités à participer à un programme de réhabilitation par l'exercice physique intradialytique de 16 semaines. Chaque patient avait le choix de participer, ou non, à ce programme et était ensuite assigné à l'un des deux groupes d'étude : le groupe d'entraînement (ENT) ou les soins habituels (CTRL). Conformément aux recommandations actuelles (Baker et coll., 2022), les participants du groupe ENT ont suivi un programme de 3 séances hebdomadaires d'entraînement intradialytique pendant 16 semaines avec des exercices de type aérobie (30 minutes de pédalage à intensité modérée) et en résistance. Les patients du groupe CTRL ont été invités à maintenir leur traitement en hémodialyse conventionnelle (voir spartie 2 (4) Matériels et Méthodes).

La rigidité artérielle est estimée à partir du recueil de la VOP mesurée par le pOpmètre. Le pOpmètre était connecté au patient par des capteurs photodiodes placés au niveau du doigt et de l'orteil, afin d'obtenir l'onde de pouls au niveau de ces deux sites. La différence de temps de transit au pied de l'onde de pouls entre l'orteil et le doigt permet de calculer la VOP (figure 2). La mesure a été effectuée au début de la dialyse en pré et post réentraînement dans nos deux groupes (i.e. ENT et CTRL).



### Critère de jugement principal.

Le critère de jugement principal pour ce projet était l'évolution de la VOP mesurée avant et après les 16 semaines du protocole.

### Statistiques.

Pour déterminer la taille de l'échantillon, nous nous sommes basés sur l'étude de Toussaint et coll. (2008) qui ont constaté chez 18 patients, une réduction significative de la VOP après 3 mois de réentraînement intradialytique en comparaison à un groupe contrôle ( $10,2 \pm 0,7$  vs  $9,0 \pm 0,6$  m.s<sup>-1</sup> ;  $p=0,008$ ). En utilisant une taille d'effet de 1,84, une puissance statistique de 85% et un niveau de confiance de 5% (bilatéral), nous avons estimé qu'un total de 14 participants avec des données analysables en pré- et post-programme serait nécessaire. En anticipant le risque de mortalité, de longue hospitalisation ou d'abandon des sujets ne nous permettant pas d'évaluer la VOP post-protocole et l'impossibilité d'évaluer le critère de jugement principal liée à un mauvais signal, nous avons inclus 18 participants dans ce protocole (9 pour chaque groupe, ENT et CTRL).

Les résultats ont été analysés à l'aide d'un modèle de régression linéaire à effets mixtes, avec le changement de VOP entre avant et après 16 semaines comme variable dépendante et le groupe (ENT vs CTRL) comme effets fixes et un effet aléatoire pour les patients. Nous avons utilisé des analyses en intention de traiter pour tous les résultats.

### Perfectionnement du dispositif pOpmètre.

L'objectif était de travailler en étroite collaboration avec la société Axelifé afin de développer la mesure de différents indices d'intérêt, qui à termes seraient implémenter au sein de l'outil pOpmètre :

- Index d'estimation de VFC et détection des arythmies ventriculaires.
- Estimation de pression artérielle.
- « Indice de rigidité », voisin de l'Aix.

Pour cela, 3 protocoles ont été mis en place (figure 3).

## Protocole 1

Issus de l'essai clinique EX-CHRODIAL, 20 patients ont été recrutés. Un électrocardiogramme de surface a été obtenu (ECG), accompagné d'un recueil concomitant des ondes PPG à partir d'une montre « Empatica » détectant les signaux au poignet et du pOpmètre (i.e. sites doigt et orteil). Les enregistrements ont été réalisés sur une période continue de 6 minutes au pic de stress de l'hémodialyse (i.e. 30 minutes avant la fin de séance), période favorable à la survenue d'arythmies. Durant ces enregistrements, il a été demandé au patient de rester le plus immobile possible. Les données recueillies serviront à la mise au point à partir du signal PPG de la détection d'arythmies et d'un index d'estimation de régulation de la balance sympato-vagale, s'apparentant à la VFC.

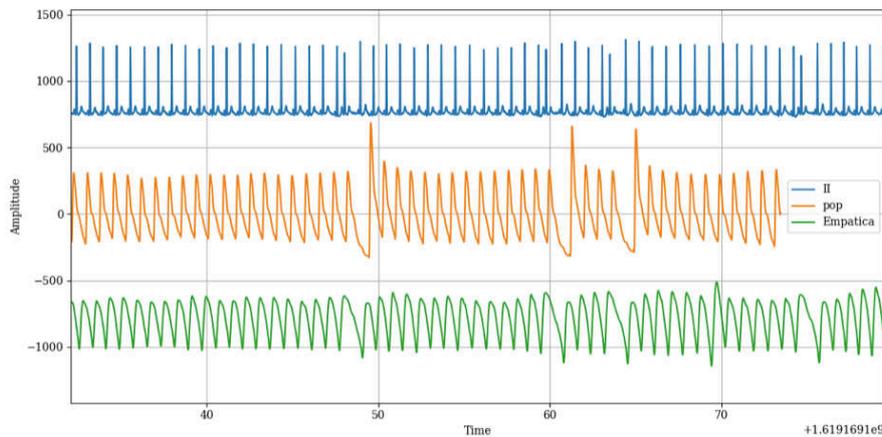


Figure 3 : Représentation d'un signal synchronisé de l'électrocardiogramme (bleu -), du pOpmètre (orange -) et de la montre Empatica (vert -).

## Protocole 2

Les mêmes 20 patients du protocole 1 ont réalisé avant leur séance d'hémodialyse (lors d'une session réalisée en amont du protocole EX-CHRODIAL), une série de 10 flexions/extensions des membres inférieurs dans le but d'augmenter leur pression artérielle systémique. Une mesure de pression artérielle à l'aide d'un brassard pneumatique et une mesure de l'onde PPG à partir du pOpmètre ont été réalisées avant, juste après, 1, 2 et 5 minutes après l'exercice. Les données recueillies serviront à la mise au point à partir du pOpmètre de la mesure automatisée de la pression artérielle systémique.

## Protocole 3

Dix patients issus du protocole EXp-DIAL (voir partie Matériels et méthodes, 2 ; 3) ont été équipés de la montre « Empatica » pour un enregistrer du signal PPG au poignet durant l'intégralité de la dialyse, et ce au cours des sessions HD et HD<sub>PER</sub> uniquement. Les données recueillies serviront de base à l'implémentation de « Indice de rigidité », voisin de l'Aix, au sein du pOpmètre.

L'ensemble des mesures a été réalisé par un seul expérimentateur (Matthieu Josse), formé et expérimenté à l'utilisation de ces outils (pOpmètre, ECG, Empatica). Les signaux enregistrés sur l'ensemble des patients dans les différents protocoles (1, 2 et 3) ont été transmis à la société Axelife pour exploitation.

## **Résultats & Discussion.**

Les seules données recueillies dans le cadre de cette collaboration avec Axelife ayant pu faire l'objet d'une exploitation statistique concernent les effets de l'exercice intradialytique chronique sur la VOP. Issus de la population de notre étude IV, 62 patients ont été approchés. En début de protocole, 16 patients ont été exclus à cause d'une absence de signal PPG et 12 ont refusé la mesure. Quatre patients n'ont pas complété le programme de réentraînement intradialytique. Finalement, 20 patients ont été inclus dans le groupe ENT et 10 dans le groupe CTRL. Les caractéristiques des deux groupes sont présentées en tableau 1.

**Tableau 1. Caractéristiques des participants**

	CTRL (n=10)	ENT (n=20)	P-value
Âge (années)	69±6	62±13	0,63
Male sexe	6 (60)	15 (71)	0,39
Poids sec (kg)	78±15	68±14	0,59
Indice de masse corporel (kg/m <sup>2</sup> )	27±4	24±4	0,88
Temps d'hémodialyse (mois)	41±40	65±65	0,17
<b>Comorbidités. n (%)</b>			
Diabètes	2 (20)	2 (10)	0,001
Hypertension	5 (50)	16 (76)	0,10
Maladies coronariennes	0 (0)	1 (5)	0,18
Insuffisance cardiaque	1 (10)	3 (14)	0,65
<b>Étiologie de la pathologie rénale. n (%)</b>			
Glomérulonéphrite	1 (10)	5 (23)	0,09
Néphropathie à l'immunoglobuline A	0 (0)	2 (10)	0,05
Néphropathie hypertensive	0 (0)	2 (10)	0,05
Néphropathie diabétique	2 (20)	1 (5)	0,00
Congénitale	0 (0)	1 (5)	0,02
Indéterminé	4 (40)	6 (30)	0,32
Autres	2 (22)	3 (15)	0,02
<b>Médication. n (%)</b>			
Anticoagulants	11 (35)	6 (19)	0,01
Statines	12 (39)	6 (19)	0,15
Diurétiques	9 (29)	10 (32)	0,60
Anti-arythmique	1 (3)	0 (0)	0,01
Bloqueurs des canaux calciques	10 (32)	13 (42)	0,63
β-bloquants	7 (23)	7 (23)	-
Corticostéroïdes	0 (0)	2 (6)	0,05

Les données sont exprimées en moyenne±ET et n (%).

Nous avons observé aucune différence d'évolution de la VOP mesurée au début de la dialyse entre avant et après 16 semaines chez le groupe entraîné comparé au groupe contrôle (différence estimée : -0,4 m.s<sup>-1</sup>, 95%CI -6,02/5,24, p=0,886) (tableau 1).

**Tableau 1. Vitesse d'onde de pouls (VOP) avant et après 16 semaine.**

	ENT		CTRL	
	Pré	Post	Pré	Post
VOP (m.s <sup>-1</sup> )	12,4±8,1	10,7±7,2	10,9±4,8	9,8±2,9

Valeurs exprimées en moyenne ± écart type. ENT : groupe réentraîné ; CTRL : groupe contrôle

Grâce à cette collaboration avec la société Axelifé, nous avons évalué pour la première fois l'impact d'un réentraînement intradialytique sur la VOP mesurée à partir d'un signal PPG grâce au pOpmètre. Nous n'avons pas observé d'effet du programme d'entraînement intradialytique sur la VOP, suggérant que l'exercice intradialytique combiné aérobie/résistance appliqué sur une période de 4 mois ne permet pas modifier la rigidité artérielle chez nos patients hémodialysés. Il n'y a pas à l'heure actuelle de réel consensus dans la littérature concernant les effets de l'entraînement sur la rigidité artérielle chez le patient IRCT. Certaines études sont en accord avec nos résultats, ne montrant pas de modification de la VOP après 6 mois de réentraînement à dominante aérobie (12-13 échelle de Borg) réalisé soit à domicile en interdialytique ou en intra-dialytique (Koh et coll., 2010) ou encore de 12 semaines d'exercices per-dialytiques de type résistance (Chan et coll., 2017). Néanmoins, nos résultats contrastent avec ceux d'autres études ayant établi un effet favorable du programme de réhabilitation par l'exercice. Une diminution de la VOP a en effet été rapportée après 3 mois (Toussaint et coll., 2018) et 4 mois (Cooke et coll. 2017) de réentraînement à dominante aérobie pendant la dialyse. Les divergences entre ces résultats pourraient en partie être attribuées aux différentes approches méthodologiques de mesure de la VOP et/ou aux divers protocoles d'exercice utilisés. Ainsi, Toussaint et coll. (2018) et Cooke et coll. (2017) ont employé le tonomètre (dispositif SphygmoCor), considéré comme l'outil de référence, pour estimer dans le cadre de leurs travaux la seule rigidité aortique (i.e. mesure sur les sites carotidiens et fémoraux) alors que dans notre étude nous avons eu recours à la PPG afin de mesurer la rigidité sur l'ensemble de l'arbre artériel. La technologie en soi (i.e. PPG vs tonométrie) ne semble pas en cause puisque le dispositif pOpmètre a été validé par rapport à la technique de référence (Salvi et coll., 2019), permettant ainsi la comparaison de nos résultats avec ceux obtenus avec le SphygmoCor lorsque les sites de mesure sont similaires. Ce pourrait donc être les segments artériels, divergents dans leurs travaux et la nôtre, qui soient incriminés. C'est toutefois cette même méthodologie (i.e. VOP aortique par tonométrie d'aplanation) qu'ont utilisé Koh et coll. (2010), qui pourtant ne rapportent aucun changement de VOP dans le groupe entraîné, en accord avec notre étude. Les modalités (i.e. aérobie vs résistance vs combiné) ou encore les durées du programme ne semblent pas pouvoir être évoquées pour expliquer les divergences constatées entre études. Les intensités d'effort pourraient en revanche être avancées. Toussaint et coll., (2018) ont mis en place un protocole durant lequel l'intensité de l'exercice n'était pas supervisée par un professionnel, à la différence de notre étude. Les patients ont ainsi peut-être pu réaliser un exercice à une intensité supérieure à celle utilisée dans notre étude (i.e. modérée, 12-13 échelle de Borg). La majorité des travaux a été réalisé sur de petits

effectifs, la plupart du temps inférieurs à 25 au sein des groupes ré-entraînés, limitant la puissance statistique et de fait la robustesse des résultats. Des travaux complémentaires à large échelle seront nécessaires afin de mieux comprendre les effets d'un programme de réhabilitation intradialytique sur la rigidité artérielle chez le patient hémodialysé.

Plusieurs inconvénients limitent l'utilisation de la tonométrie par aplanation en routine clinique. Il est nécessaire que l'opérateur soit formé afin d'obtenir une mesure fiable et précise de l'onde de pouls. De plus, cette technique est très souvent difficile à mettre en œuvre chez des sujets avec un IMC élevé, l'accès au pouls étant souvent impossible à cause du panel adipeux. La prévalence des sujets hémodialysés en surpoids ne cesse d'augmenter (Postorino et coll. 2016), et la faisabilité de cette approche méthodologique dans l'IRCT pourrait ainsi être limitée. De manière intéressante, l'outil pOpmètre utilise la PPG avec 2 boîtiers facilement installés au doigt et à l'orteil pour mesurer l'onde de pouls. Le positionnement très distal des capteurs permet de prendre en compte les artères périphériques. Ces artères périphériques ont des ondes réfléchies en phase en raison de leur proximité aux sites de réflexion, tandis que l'aorte ascendante et les artères centrales (investiguées lorsque la VOP est appréhendée de la carotide à la fémorale), étant plus éloignées, peuvent présenter un retour d'onde réfléchi plus ou moins retardé selon la VOP et la longueur artérielle (London et coll., 2004). L'évaluation de la VOP avec le pOpmètre pourrait offrir l'avantage d'une évaluation plus globale du réseau artériel.

Les outils utilisant le signal PPG, comme le pOpmètre, présentent l'avantage d'être simple, rapide et offrent des mesures en continu. Un des objectifs de notre collaboration avec la société Axelifé était de développer de nouvelles fonctionnalités pour le pOpmètre, impliquant notamment une estimation de la pression artérielle, une mesure de la variabilité de la Fc et des arythmies. L'implémentation de ces fonctionnalités au dispositif permettra 1) une meilleure prise en charge du patient en surveillant notamment la survenue d'arythmies ou d'hypotensions intradialytiques et 2) une meilleure évaluation des effets d'une intervention thérapeutique (e.g. exercice physique) sur le système cardiovasculaire.

## Conclusion

Un programme de réentraînement intradialytique sur une période de 16 semaines n'a pas modifié la rigidité artérielle. L'intégration d'indices complémentaires provenant du signal PPG pourrait permettre d'apporter une caractérisation plus précise de la fonction vasculaire et détecter de manière plus sensible les effets de l'exercice chez les patients IRCT. L'exploitation de l'onde de PPG se révèle particulièrement intéressante, notamment dans le contexte de l'hémodialyse. L'utilisation du pOpmètre et des futurs outils développés par la société offre ainsi la perspective d'apporter des informations cliniques cruciales pour caractériser la fonction cardiovasculaire et améliorer la prise en charge du patient IRCT.

## Bibliographie

- Alivon M, Phuong TV, Vignon V, et al. A novel device for measuring arterial stiffness using finger-toe pulse wave velocity: Validation study of the pOpmètre®. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2015;108:227-234.
- Baker LA, March DS, Wilkinson TJ, et al. Clinical practice guideline exercise and lifestyle in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2022;23(1):75.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of Aortic Stiffness on Survival in End-Stage Renal Disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434-2439.
- Brotman DJ, Bash LD, Qayyum R, et al. Heart Rate Variability Predicts ESRD and CKD-Related Hospitalization. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(9):1560-1570.
- Chan D, Green S, Fiatarone Singh MA, Barnard R, Bonder CS, Cheema BS. Effect of intradialytic resistance training on pulse wave velocity and associated cardiovascular disease biomarkers in end stage renal disease. *Nephrology*. 2017;23(11):1055-1062.
- Chirakarnjanakorn S, Navaneethan SD, Francis GS, Tang WHW. Cardiovascular Impact in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis: Clinical Management Considerations. *Int J Cardiol*. 2017; 232:12-23.
- Clarenbach CF, Stoewhas AC, van Gestel AJR, et al. Comparison of photoplethysmographic and arterial tonometry-derived indices of arterial stiffness. *Hyperten Res*. 2012;35(2):228-33.
- Cooke AB, Ta V, Iqbal S, et al. The Impact of Intradialytic Pedaling Exercise on Arterial Stiffness: A Pilot Randomized Controlled Trial in a Hemodialysis Population. *Am J Hypertens*. 2018;31(4):458-466.
- Dorairajan S, Chockalingam A, Misra M. Myocardial stunning in hemodialysis: What is the overall message?: Myocardial stunning in hemodialysis. *Hemodial Int*. 2010;14(4):447-450.
- Fan Z, Zhang G, Liao S. *Pulse Wave Analysis*. InTech. 2011
- Foley RN, Culeton BF, Parfrey PS, et al. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia*. 1997;40: 1307 – 1312.
- Go AS, McCulloch CE. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. Published online. 2004;10.
- Hallab M, Collette M, Terrier-Barbeau C, et al. Rigidité artérielle mesurée par pOpmètre® chez les patients à risque cardiovasculaire, lien aux plaques d'athérome carotidien. *Ann Cardiol Angéiologie*. 2013;62(3):189-192. 14.
- Javed F, Chan GSH, Middleton PM, et al. Changes in the spectral powers of finger photoplethysmographic waveform variability in hemodialysis patients. In: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE; 2009:3999-4002.
- Kanbay M, Afsar B, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Arterial stiffness in dialysis patients: where are we now? *Int Urol Nephrol*. 2010;42:741-752.

- Koh KP, Fassett RG, Sharman JE, Coombes JS, Williams AD. Effect of Intradialytic Versus Home-Based Aerobic Exercise Training on Physical Function and Vascular Parameters in Hemodialysis Patients: A Randomized Pilot Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(1):88-99.
- Laugesen E, Olesen KKW, Peters CD, et al. Estimated Pulse Wave Velocity Is Associated With All-Cause Mortality During 8,5 Years Follow-up in Patients Undergoing Elective Coronary Angiography. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11:e025173.
- Liu H, Shivgulam ME, Schwartz BD, et al. Impact of exercise training on pulse wave velocity in healthy and clinical population: a systematic reviews. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023;325(5):H933-H948.
- London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial Wave Reflections and Survival in End-Stage Renal Failure. *Hypertension.* 2001;38(3):434-438.
- London GM, Marchais SJ, Guerin AP. *Clin Exp Hypertens.* 2004 ;26(7-8) :689-99.
- Plawecki M, Morena M, Kuster N, et al. sST2 as a New Biomarker of Chronic Kidney Disease-Induced Cardiac Remodeling: Impact on Risk Prediction. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1-9.
- Postorino M, Mancini E, D'Arrigo G, et al. Body mass index trend in haemodialysis patients; the shift of nutritional disorders in two Italian regions. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:1699-1705.
- Rhee SY, Song JK, Hong SC, et al. Intradialytic exercise improves physical function and reduces intradialytic hypotension and depression in hemodialysis patients. *Korean J Intern Med.* 2019;34(3):588-598.
- Salvi P, Scalise F, Rovina M, et al. Noninvasive Estimation of Aortic Stiffness Through Different Approaches: Comparison With Intra-Aortic Recordings. *Hypertension.* 2019;74(1):117-129.
- Sollinger D, Mohaupt MG, Wilhelm A, Uehlinger D, Frey FJ, Eisenberger U. Arterial Stiffness Assessed by Digital Volume Pulse Correlates With Comorbidity in Patients With ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(3):456-463.
- Toussaint ND, Polkinghorne KR, Kerr PG. Impact of intradialytic exercise on arterial compliance and B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2008;12(2):254-263.
- Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, et al. Association of Pulse Wave Velocity With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality: Findings From the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension.* 2018;71(6):1101-1107.
- Yang Y, Li D, Liu R, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a stronger predictor than blood pressure for atherosclerotic cardiovascular diseases and all-cause mortality: a cohort study. *Hypertens Res.* 2023;46(9):2100-2112.
- Zanolli L, Lentini P, Briet M, et al. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):918-928.



### Note d'information destinée au patient

---

Promoteur de l'étude : CHU de MONTPELLIER  
Centre Administratif André Bénech  
191, avenue du Doyen Gaston Giraud  
34295 Montpellier cedex 5

### ***L'exercice physique pré- ou per-dialytique : un rôle cardioprotecteur ?***

Version N°

N° ID-RCB :

#### **PRESENTATION DE L'ETUDE ET OBJECTIFS**

---

Madame, Monsieur,

Lors de votre séance de dialyse, votre néphrologue vous a proposé de participer à un projet de recherche sur les effets de l'exercice pré- et per-dialytique sur la fonction régionale myocardique au centre AIDER Santé de Montpellier.

L'insuffisance rénale chronique est un enjeu de santé public majeur dans notre pays. Le traitement par dialyse, bien qu'indispensable pour suppléer la fonction rénale défaillante, peut toutefois s'accompagner de baisses transitoires de la fonction « pompe » du muscle cardiaque, en partie expliquées par une instabilité hémodynamique et des phénomènes d'hypotension artérielle mais aussi des anomalies de la microcirculation coronaire. La répétition de ces dysfonctions cardiaques transitoires, liée aux diverses séances hebdomadaires de dialyse, pourrait être délétère sur le long terme et précipiter le patient hémodialysé vers l'insuffisance cardiaque. Le développement de stratégies de stabilisation hémodynamique intradialytique apparaît ainsi aujourd'hui primordial.

L'exercice physique est bénéfique à la santé. Chez le patient hémodialysé, il améliore sa condition physique, sa qualité de vie également et même l'efficacité de sa dialyse, limitant notamment les hypotensions intradialytiques. Ses répercussions sur la fonction cardiaque au décours de la dialyse restent paradoxalement très peu étudiées. Des travaux scientifiques actuels dans d'autres pathologies cardiovasculaires (patients coronariens notamment) nous amènent à penser qu'il pourrait constituer une stratégie non médicamenteuse efficace pour préserver le déclin de la fonction cardiaque intradialytique, via des effets sur l'hémodynamique et les pressions artérielles notamment, mais aussi potentiellement des effets propres en pré-conditionnant votre muscle cardiaque.

Cette note est destinée à vous donner des éléments d'information sur cette étude. Si vous ne comprenez pas bien certains mots ou éléments de cette note, n'hésitez pas à demander des explications au médecin.

La signature du formulaire de consentement attestera de votre accord final pour participer à cette étude.

Les sujets inclus dans l'étude devront être affiliés ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale.

## **METHODOLOGIE GENERALE ET OBJECTIFS**

---

Il est prévu que 32 patients hémodialysés au sein de l'AIDER Santé de Montpellier participent à cette étude.

Le protocole expérimental est organisé autour de 3 sessions de dialyse (figure 1) : l'une dite contrôle (HD-cont), habituelle à celle que vous réalisez chaque semaine ; une autre avec incorporation d'un exercice physique à intensité modérée 30 minutes après avoir été branché sous dialyse (HDEXper), et enfin une dernière avec réalisation du même exercice à intensité modérée commençant 60 minutes en amont de la dialyse (HDEXpré). Pour les 2 conditions avec exercice, il vous sera demandé de pédaler pendant 30 minutes sur mini vélo fixé directement sur le lit de dialyse.

L'objectif de l'étude à laquelle nous vous proposons de participer est de vérifier le rôle cardioprotecteur de l'exercice physique par une limitation des dysfonctions cardiaques transitoires intradialytiques. Nous nous attacherons à voir si cette protection implique la réalisation de l'exercice pendant la dialyse ou si celui-ci peut être appliqué en amont de la dialyse.

## **DEROULEMENT DE LA RECHERCHE**

---

Les patients pris en charge dans les services de dialyse de l'AIDER Santé seront sélectionnés (visite de pré-sélection). Ils recevront une information orale et écrite sur l'étude.

Vous serez ensuite vus dans le service de cardiologie du CHU de Montpellier pour la visite d'inclusion où une information sur l'étude vous sera à nouveau donnée. Les investigateurs procéderont notamment à un bilan cardiologique et une échographie de stress, permettant d'attester de l'absence de contre-indication à l'effort. Vous serez inclus dans l'étude après signature du consentement.

Vous réaliserez ensuite au sein de votre unité de dialyse habituelle à AIDER Santé, dans un ordre aléatoire, les 3 séances de dialyse décrites ci-dessus, nécessitant donc 3 semaines au total pour la complétude de l'étude chaque condition (HDcont, HDEXper et HDEXpre) étant réalisée le même jour de la semaine.

En plus des bilans biologiques de routine que vous avez l'habitude de réaliser sachant votre maladie rénale, les bilans suivants seront ajoutés pour les besoins spécifiques de l'étude :

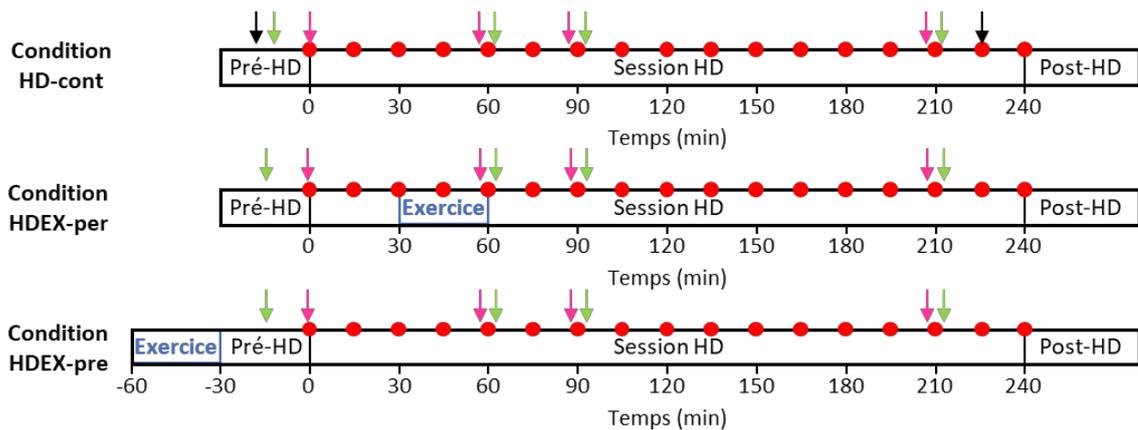
- Un bilan échocardiographique pour l'évaluation du remodelage et de la fonction cardiaque globale. Ce bilan, d'une durée de 20 à 30 minutes, sera réalisée lors de la condition HDcont uniquement, avant le branchement sous dialyse mais également à la fin de la dialyse. Pour les 3 conditions (HDcont, HDEXper et HDEXam,) une évaluation simplifiée de la fonction cardiaque (intégrant uniquement certaines incidences et d'une durée d'environ 5 minutes) sera également mis en place au décours de la dialyse (figure 1).
- Un bilan vasculaire pour l'évaluation de la fonction et du remodelage vasculaire. L'évaluation du remodelage artériel sera effectuée lors de la condition HDcont uniquement, avant et après la session de dialyse. Cet examen dure 5 minutes et sera réalisé à la suite de l'échocardiographie standard.

Une évaluation de la rigidité de vos artères grâce à des capteurs apposés au bout du doigt ou de l'orteil sera réalisée pendant les 3 conditions au décours de la dialyse (figure 1). Cette

évaluation dure 2 minutes et sera effectuée en même temps que l'examen simplifié de la fonction cardiaque.

- Une évaluation de la viscosité sanguine.

Pour les 3 conditions, un prélèvement de sang (0,5 ml) directement dans la ligne à sang artériel de la machine à dialyser sera effectué juste après le branchement, et 60, 90 et 210 minutes après le début de la dialyse.



↓ Evaluation de la viscosité sanguine

↓ Bilan échocardiographique standard + évaluation morphologie vasculaire

↓ Evaluation cardiaque par imagerie de déformation + évaluation de la rigidité artérielle

● Evaluation du débit cardiaque et de la pression artérielle

Figure 1 : Organisation temporelle des bilans réalisés pour les 3 conditions

### CONTRAINTES ET OBLIGATIONS

Votre participation active et sincère à cette étude est très appréciée et très importante pour sa réussite.

Il n'y aura pas de visite supplémentaire par rapport à la prise en charge habituelle. Les bilans spécifiques à l'étude, quelle que soit la condition, seront réalisés à l'occasion de votre venue pour votre séance de dialyse, ne nécessitant donc aucun déplacement complémentaire pour les besoins propres de l'étude. Vos seules obligations seront de réaliser un exercice physique de 30 minutes à intensité modérée à l'occasion de deux séances de dialyse et une échographie (examen indolore et sans risque) pour l'évaluation de la fonction de votre cœur et de vos artères.

### BENEFICES ET RISQUES

Il n'y a pas de bénéfice individuel direct immédiat pour votre participation à l'étude mais nous espérons des bénéfices à termes au regard de la santé des patients hémodialysés, puisque l'exercice physique

pré et/ou interdialytique est censé limiter les hypotensions et la dégradation de la fonction cardiaque intradialytiques.

Dans le cadre de la mise en œuvre du projet, vous bénéficierez d'explications sur l'effet bénéfique de la réhabilitation par l'exercice sur le système cardiovasculaire mais également les principaux facteurs de risques cardiovasculaires ; permettant d'espérer le maintien d'activités physiques au-delà du projet, pour préserver voire améliorer votre santé physique sur le moyen et long termes.

L'ensemble des traitements et des investigations sera entièrement pris en charge dans le cadre de la recherche et, le cas échéant vous aurez droit au remboursement des frais exposés.

Les risques liés aux bilans physiologiques et à la réalisation de l'exercice physique dialytique imposés par l'étude sont mineurs.

Avant d'être inclus, vous bénéficierez au sein du service de cardiologie du CHU de Montpellier d'une échocardiographie de stress, permettant d'attester de l'absence de contre-indication à l'effort.

En sus de votre prise en charge habituelle, des échographies cardiaques et vasculaire seront ajoutés par la recherche. Ces explorations sont non douloureuses et totalement non vulnérantes (e.g. pas de rayonnements ionisants, pas d'injection de produit de contraste). L'échographie est une technique d'imagerie médicale basée sur l'émission d'ultrasons à l'aide d'une sonde simplement apposée sur la peau. Le bilan de la rigidité artérielle sera mesurée grâce à un dispositif munis de simples capteurs photodiodes placés au bout du doigt et de l'orteil.

## **DROIT ET GARANTIE DES PERSONNES**

---

Dans le cadre de cette recherche, les informations enregistrées feront l'objet d'un traitement informatique et seront codées sans mention des noms et prénoms conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (modifiée par la loi du 20 Juin 2018) et au nouveau règlement général sur la protection des données applicable depuis le 25 Mai 2018. Elles ne pourront être transmises qu'aux personnes soumises au secret professionnel par le promoteur et aux personnes mandatées par les autorités sanitaires et éventuellement, judiciaires. Votre nom ne figurera dans aucun rapport et les données le concernant resteront confidentielles.

## **INFORMATION RELATIVE AU TRAITEMENT DE VOS DONNEES PERSONNELLES ET DE SANTE**

---

En application de la réglementation européenne sur la protection des données, le CHU de Montpellier, en tant que responsable du traitement de vos données personnelles et données de santé, se doit de prendre les mesures appropriées pour vous informer du traitement de ces données et vous permettre d'en conserver la maîtrise.

- Le CHU de Montpellier, situé....., est amené à collecter et conserver dans un dossier, informatisé ou papier, des informations sur votre santé recueillies dans le cadre de la recherche.
- À cet effet, la direction de la recherche du CHU de Montpellier est associée à toutes les questions relatives à la protection des données à caractère personnel. Vous pouvez nous contacter pour toute question à l'adresse suivante : .....
- Les données collectées avec votre consentement dans le cadre de l'étude EXPER-DIAL ont pour objet de comparer les effets de l'exercice physique pratiqué en amont ou au décours de la dialyse sur les anomalies de contraction myocardique, la rigidité artérielle et la viscosité sanguine. Ce recueil s'effectue en conformité avec les articles 6.1.e, 6.1.f et les alinéas i et j de l'article 9.2 du RGPD, c'est-à-dire la nécessité de traiter les données notamment à des fins de recherche scientifique.

- Vous disposez des droits suivants sur les données que nous collectons dans le cadre de cette étude :
  - le droit de demander des informations sur le traitement de vos données;
  - le droit de demander la rectification des données qui le concernent si celles-ci sont inexactes ou incomplètes. Pendant que nous examinons votre demande, vous avez le droit de limiter le traitement de vos données ;
  - le droit de demander à ce que vos données vous soient transférées à vous ou à quelqu'un d'autre de votre choix dans un format couramment utilisé ;
  - le droit de retirer votre consentement ou de vous opposer au traitement des données à caractère personnel, à tout moment, sans avoir à justifier votre décision. Aucune autre donnée ne sera ensuite collectée après le retrait de votre consentement ;
  - Si vous retirez votre consentement ou si vous vous opposez au traitement de vos données, vous pouvez demander l'effacement des données déjà collectées s'il n'existe aucune autre exigence légale qui requière leur utilisation. Veuillez noter cependant que les données qui auront été déjà traitées avec votre consentement initial seront conservées pour ne pas rendre impossible ou compromettre la réalisation des objectifs de la recherche (Articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD).
- Les données de la recherche seront conservées pendant une durée de trente ans à compter de la date de fin de l'étude.
- Ont accès à vos données de santé l'équipe soignante qui participe à votre prise en charge en application de l'article L. 1110-4 du code de la santé publique (CSP) ainsi que l'équipe de recherche clinique impliquée dans la collecte, le contrôle qualité et l'analyse des données.
- Si vous le désirez, les résultats globaux de ce travail vous seront communiqués à sa conclusion. Vous pourrez à tout moment bénéficier d'informations supplémentaires sur la recherche et toute nouvelle connaissance susceptible de remettre en question votre participation vous sera communiquée.
- Conformément à la loi du 4 mars 2002 relative au droit des malades, vous avez le droit de vous faire accompagner d'une personne de confiance pour tout acte médical mettant en jeu votre consentement.
- Vous avez le droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL): 3, place de Fontenoy – TSA 80715 – 75334 PARIS CEDEX 07 (téléphone : 01.53.73.22.22).

En cas de dommage matériel ou moral du fait d'une violation des dispositions ci-dessus relatives à la protection de vos données, vous avez le droit d'obtenir du responsable du traitement (ou du sous-traitant s'il y a lieu) réparation du préjudice subi. Vous pouvez notamment intenter une action en justice pour l'obtention de dommages et intérêts

### **DONNEES REGLEMENTAIRES**

---

Conformément aux dispositions législatives et réglementaires, le CHU de Montpellier, a souscrit sous le n°..... ; un contrat d'assurance couvrant la Responsabilité Civile du Promoteur de Recherche Biomédicale auprès de .....

Les modalités de ce protocole ont été soumises à l'examen du Comité de Protection des Personnes (CPP)..... qui a pour mission de vérifier si les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits sont respectées.

Ce comité a émis un avis favorable en date du.....

Vous êtes totalement libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Votre médecin vous laissera le temps nécessaire pour prendre votre décision.

**Si vous avez des questions, n'hésitez pas à les poser au médecin.**

<i>Nom et coordonnées de l'investigateur principal :</i>
Pr.....
Service du .....
CHU de Montepplier
Tel : .....

**Soyez assuré(e) que votre participation nous est extrêmement précieuse. Nous vous remercions par avance,**



## Note d'information destinée au patient

Promoteur de l'étude : Laboratoire de Pharm-Ecologie Cardiovasculaire  
74 Rue Louis Pasteur,  
84000 Avignon

### **L'EXercice physique CHRONique per-DIALytique : un rôle cardioprotecteur ?**

Version N°001

N° ID-RCB : 2020-A02574-35

#### PRESENTATION DE L'ETUDE ET OBJECTIFS

Madame, Monsieur,

Lors de votre séance de dialyse, votre néphrologue vous a proposé de participer à un projet de recherche sur les effets d'un programme de réhabilitation par l'exercice physique sur le remodelage et la fonction du muscle cardiaque au centre de dialyse AIDER Santé ou ATIR.

L'insuffisance rénale chronique est un enjeu de santé public majeur dans notre pays. Le traitement par dialyse, bien qu'indispensable pour suppléer la fonction rénale défaillante, peut toutefois s'accompagner de baisses transitoires de la fonction « pompe » du muscle cardiaque, en partie expliquées par une instabilité hémodynamique et des phénomènes d'hypotension artérielle. La répétition de ces dysfonctions cardiaques transitoires, liée aux diverses séances hebdomadaires de dialyse, pourrait être délétère sur le long terme et précipiter le patient hémodialysé vers l'insuffisance cardiaque. Le développement de stratégies de stabilisation hémodynamique intra-dialytique apparaît ainsi aujourd'hui primordial.

L'exercice physique est bénéfique à la santé. La pratique d'exercices physiques pendant la dialyse est aujourd'hui recommandée et pratiquée en routine dans de nombreux pays, en Scandinavie en particulier. Pour exemple, **en Suède 70% des patients bénéficient d'un exercice pendant le temps de dialyse**. Chez le patient hémodialysé, l'exercice physique intra-dialytique améliore sa condition physique, sa qualité de vie et même l'efficacité de sa dialyse. Fait important, plusieurs études ont montré que l'exercice physique est sans danger, indiquant un ratio bénéfices/risques très favorable pour les patients. La pratique d'une activité physique chez le patient hémodialysé réduit considérablement la mortalité grâce notamment à ses effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire. Les premières études suggèrent que l'exercice chronique intra-dialytique préserve la stabilité hémodynamique. Néanmoins, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à ce jour aux effets à long terme de l'exercice physique per-dialytique sur la fonction du muscle cardiaque.

Cette note est destinée à vous donner des éléments d'information sur cette étude. Si vous ne comprenez pas bien certains mots ou éléments de cette note, n'hésitez pas à demander des explications au médecin néphrologue de votre centre de dialyse.

La signature du formulaire de consentement attestera de votre accord final pour participer à cette étude.

Les sujets inclus dans l'étude devront être affiliés ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale.

## METHODOLOGIE GENERALE ET OBJECTIFS

---

Il est prévu que 70 patients hémodialysés, répartis en deux groupes (n=35 pour chaque groupe), et sélectionnés dans les centres l'AIDER Santé (Montpellier/Nîmes) et l'ATIR (Avignon/Carpentras), participent à cette étude.

Nous vous proposons de participer à un programme de réentraînement de 16 semaines réalisé pendant vos 3 séances de dialyse hebdomadaires.

Ce programme d'entraînement intègre deux parties distinctes durant chaque session de dialyse, réalisée dans l'ordre suivant :

- exercice aérobie : 30 minutes de pédalage à intensité modérée à l'aide d'un pédalier fixé au bout de votre lit de dialyse,
- exercice anaérobie : 30 minutes de renforcement musculaire. En plus d'exercices spécifiques pour renforcer votre ceinture abdominale, vous participerez à 2 à 3 séries de 10 à 15 répétitions des exercices suivants à l'aide de bandes élastiques proposant différentes intensités :
  - membres inférieurs abduction/adduction de hanche, flexion/extension du genou et flexion dorsale/plantaire de la cheville
  - membre supérieur (à réaliser avec le bras ne contenant pas la fistule) : flexion/extension du coude, abduction/adduction de l'épaule

Ce programme d'entraînement sera réalisé sous surveillance médicale et vous serez systématiquement accompagné par un éducateur physique spécialisé qui vous guidera.

Le choix de suivre ou non le programme de réhabilitation par l'exercice physique intra-dialytique sera laissé à votre entière appréciation, comme d'ailleurs celui de ne bénéficier que des bilans de la condition physique, de la fonction cardiaque et vasculaire prévus à notre étude.

Deux groupes seront ainsi constitués et évalués avant et après 16 semaines :

- de réentraînement pour les patients ayant accepté en plus des bilans propres à l'étude la réalisation des exercices physiques pendant leur dialyse (groupe HDEX) et,
- de dialyse conventionnelle sans exercice pour les patients n'ayant acceptés que les bilans spécifiques à l'étude (groupe CONT).

**Objectif principal** : évaluer les effets d'une réhabilitation par l'exercice physique per-dialytique sur le remodelage et la fonction du muscle cardiaque

**Objectifs secondaires** : Evaluer l'effet de l'exercice physique chronique sur la fonction vasculaire et l'aptitude physique.

Il s'agit d'un travail de recherche clinique important qui revêt un intérêt majeur de par les retombées qu'il peut avoir sur l'optimisation de la prise en charge thérapeutique du patient hémodialysé.

## DEROULEMENT DE LA RECHERCHE ET NOMBRE DE VISITES

---

Quatre visites rigoureusement identiques (Vpré A et B et Vpost A et B), espacées de 16 semaines (de ré-entraînement pour le groupe HDEX et de dialyse conventionnelle pour le groupe CONT) seront nécessaires pour la réalisation des bilans spécifiques à l'étude.

Ces bilans seront réalisés à l'occasion de votre venue pour vos séances de dialyse hebdomadaires.

En plus des bilans biologiques de routine que vous avez l'habitude de réaliser sachant votre maladie rénale, les bilans suivants seront effectués durant Vpré et Vpost pour les besoins propres à l'étude :

- Un bilan échocardiographique pour l'évaluation du remodelage et de la fonction cardiaque globale. Ce bilan dure environ 20 à 30 minutes. Il est totalement indolore et inoffensif (une sonde à ultrasons est simplement apposée sur la peau au niveau du thorax) et est réalisé sur votre lit de dialyse, en position allongée.
- Un bilan vasculaire pour l'évaluation de la fonction et du remodelage vasculaire. L'évaluation du remodelage dure 5 minutes et sera réalisé à la suite de l'échocardiographie. C'est un examen également totalement indolore et inoffensif (une sonde à ultrasons est simplement apposée sur la peau au niveau de la carotide droite) qui est réalisé sur votre lit de dialyse, en position allongée. Une évaluation de la rigidité de vos artères grâce à des capteurs apposés au bout du doigt ou de l'orteil sera réalisée. Cette évaluation dure 6 minutes et sera effectuée en même temps que l'échocardiographie.
- Une évaluation de vos aptitudes physiques, comprenant notamment :
  - le test de marche de 6 minutes,
  - le SPPB (Short Physical Performance Battery) comprenant un test de vitesse de marche de 4 mètres, un test d'équilibre et un test de lever de chaise,
  - l'évaluation de la force isométrique maximale de l'extension du genou et des muscles de l'avant-bras.

## CONTRAINTES ET OBLIGATIONS

---

Votre participation active et sincère à cette étude est très appréciée et très importante pour sa réussite.

Il n'y aura pas de visite supplémentaire par rapport à la prise en charge habituelle. Les bilans spécifiques à l'étude seront réalisés en effet à l'occasion de votre venue pour vos séances de dialyse, ne nécessitant donc aucun déplacement complémentaire pour les besoins propres de l'étude. Il vous sera en revanche demandé de venir environ 30 à 45 minutes avant le début de l'une de vos 3 séances hebdomadaire pour la réalisation des bilans cardiovasculaire (Vpré A et Vpost A), et 20 min avant l'une des deux autres séances hebdomadaires (Vpré B et Vpost B) pour la réalisation des bilans de la condition physique.

## **BENEFICES ET RISQUES**

---

Appliqué en aigu, l'exercice physique intradialytique améliore l'efficacité de la dialyse et limite les hypotensions artérielles et la dégradation de la fonction cardiaque intra-dialytiques, apportant un bénéfice direct immédiat pour le patient. Appliqué en chronique, il devrait par ailleurs contribuer à améliorer le remodelage et la fonction cardiaque et vasculaire des patients hémodialysés, mais également leur aptitude physique et qualité de vie.

Dans le cadre de la mise en œuvre du projet, vous bénéficierez d'explications sur l'effet bénéfique de la réhabilitation par l'exercice sur le système cardiovasculaire mais également les principaux facteurs de risques cardiovasculaires ; permettant d'espérer le maintien d'activités physiques au-delà du projet, pour préserver voire améliorer votre santé physique sur le moyen et long termes.

L'ensemble des traitements et des investigations sera entièrement pris en charge dans le cadre de la recherche et, le cas échéant vous aurez droit au remboursement des frais exposés.

Les risques liés aux bilans physiologiques et à la réalisation de l'exercice physique dialytique imposés par l'étude sont mineurs. De très nombreuses études ont clairement établi l'innocuité et la faisabilité de l'exercice physique per-dialytique chez le patient hémodialysé. De plus, avant inclusion dans le projet, l'absence de contre-indications à la pratique d'un exercice physique aura été validée au sein des services de cardiologie adossés aux centres de dialyse participant au projet, en se basant sur une visite réalisée dans le cadre du suivi régulier du dialysé et de l'inscription à la transplantation.

En sus de votre prise en charge habituelle, des échographies cardiaques et vasculaire seront ajoutés par la recherche. Ces explorations sont non douloureuses et totalement non vulnérantes (e.g. pas de rayonnements ionisants, pas d'injection de produit de contraste). L'échographie est une technique d'imagerie médicale basée sur l'émission d'ultrasons à l'aide d'une sonde simplement apposée sur la peau. Le bilan de la rigidité artérielle sera mesurée grâce à un dispositif munis de simples capteurs photodiodes placés au bout du doigt et de l'orteil.

## **DROIT ET GARANTIE DES PERSONNES**

---

Dans le cadre de cette recherche, les informations enregistrées feront l'objet d'un traitement informatique et seront codées sans mention des noms et prénoms conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (modifiée par la loi du 20 Juin 2018) et au nouveau règlement général sur la protection des données applicable depuis le 25 Mai 2018. Elles ne pourront être transmises qu'aux personnes soumises au secret professionnel par le promoteur et aux personnes mandatées par les autorités sanitaires et éventuellement, judiciaires. Votre nom ne figurera dans aucun rapport et les données le concernant resteront confidentielles.

## INFORMATION RELATIVE AU TRAITEMENT DE VOS DONNEES PERSONNELLES ET DE SANTE

---

En application de la réglementation européenne sur la protection des données, le Laboratoire de Pharm-  
Ecologie Cardiovasculaire (LaPEC), en tant que responsable du traitement de vos données personnelles  
et données de santé, se doit de prendre les mesures appropriées pour vous informer du traitement de  
ces données et vous permettre d'en conserver la maîtrise.

- Le LaPEC, situé 74 rue Louis Paster 84000 Avignon, est amené à collecter et conserver dans un dossier, informatisé ou papier, des informations sur votre santé recueillies dans le cadre de la recherche.
- À cet effet, les investigateurs du LaPEC sont associés à toutes les questions relatives à la protection des données à caractère personnel. Vous pouvez nous contacter pour toute question à l'adresse suivante : 74 rue Louis Pasteur 84000 Avignon
- Les données collectées avec votre consentement dans le cadre de l'étude EX-CHRODIAL ont pour objet d'évaluer les effets de l'exercice physique pratiqué pendant la dialyse sur le remodelage et la fonction cardiaque et vasculaire. Ce recueil s'effectue en conformité avec les articles 6.1.e, 6.1.f et les alinéas i et j de l'article 9.2 du RGPD, c'est-à-dire la nécessité de traiter les données notamment à des fins de recherche scientifique.
- Vous disposez des droits suivants sur les données que nous collectons dans le cadre de cette étude :
  - le droit de demander des informations sur le traitement de vos données,
  - le droit de demander la rectification des données qui le concernent si celles-ci sont inexactes ou incomplètes. Pendant que nous examinons votre demande, vous avez le droit de limiter le traitement de vos données,
  - le droit de demander à ce que vos données vous soient transférées à vous ou à quelqu'un d'autre de votre choix dans un format couramment utilisé,
  - le droit de retirer votre consentement ou de vous opposer au traitement des données à caractère personnel, à tout moment, sans avoir à justifier votre décision. Aucune autre donnée ne sera ensuite collectée après le retrait de votre consentement,
  - Si vous retirez votre consentement ou si vous vous opposez au traitement de vos données, vous pouvez demander l'effacement des données déjà collectées s'il n'existe aucune autre exigence légale qui requière leur utilisation. Veuillez noter cependant que les données qui auront été déjà traitées avec votre consentement initial seront conservées pour ne pas rendre impossible ou compromettre la réalisation des objectifs de la recherche (Articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD).
- Les données de la recherche seront conservées pendant une durée de quinze ans à compter de la date de fin de l'étude.
- Ont accès à vos données de santé l'équipe soignante qui participe à votre prise en charge en application de l'article L. 1110-4 du code de la santé publique (CSP) ainsi que l'équipe de recherche clinique impliquée dans la collecte, le contrôle qualité et l'analyse des données.
- Si vous le désirez, les résultats globaux de ce travail vous seront communiqués à sa conclusion. Vous pourrez à tout moment bénéficier d'informations supplémentaires sur la recherche et toute nouvelle connaissance susceptible de remettre en question votre participation vous sera communiquée.
- Conformément à la loi du 4 mars 2002 relative au droit des malades, vous avez le droit de vous faire accompagner d'une personne de confiance pour tout acte médical mettant en jeu votre consentement.
- Vous avez le droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) : 3, place de Fontenoy – TSA 80715 – 75334 PARIS CEDEX 07 (téléphone : 01.53.73.22.22).

En cas de dommage matériel ou moral du fait d'une violation des dispositions ci-dessus relatives à la protection de vos données, vous avez le droit d'obtenir du responsable du traitement (ou du sous-traitant s'il y a lieu) réparation du préjudice subi. Vous pouvez notamment intenter une action en justice pour l'obtention de dommages et intérêts.

## DONNEES REGLEMENTAIRES

---

Conformément aux dispositions législatives et réglementaires, le LaPEC, a souscrit sous le n° 0100534514058 200107 ; un contrat d'assurance couvrant la Responsabilité Civile du Promoteur de Recherche Biomédicale auprès de HDI Global SE.

Les modalités de ce protocole ont été soumises à l'examen du Comité de Protection des Personnes (CPP) ..... qui a pour mission de vérifier si les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits sont respectées.

Ce comité a émis un avis favorable en date du .....

Vous êtes totalement libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Votre médecin vous laissera le temps nécessaire pour prendre votre décision.

**Si vous avez des questions, n'hésitez pas à les poser au médecin.**

### **Nom et coordonnées de l'investigateur principal :**

**Dr Laure Patrier**  
**Néphrologue – AIDER Santé**  
**Tél : 04 30 81 13 20**  
[L.Patrier@aidersante.com](mailto:L.Patrier@aidersante.com)

### **Nom et coordonnées du Délégué à la protection des données (DPO) :**

**AIDER Santé :** [dpo@aidersante.com](mailto:dpo@aidersante.com)

**ATIR :** [dpo@atir-avignon.com](mailto:dpo@atir-avignon.com)

**Avignon Université :** [dpo@univ-avignon.fr](mailto:dpo@univ-avignon.fr)

**Soyez assuré(e) que votre participation nous est extrêmement précieuse. Nous vous remercions par avance, Madame, Monsieur de l'aide que vous apportez ainsi à la recherche médicale.**

# Bibliographie

- Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, et al. High Level of Physical Activity Preserves the Cardioprotective Effect of Preinfarction Angina in Elderly Patients. 2001;38(5).
- Ahn HS, Kim YK, Song HC, et al. The impact of preload on 3-dimensional deformation parameters: principal strain, twist and torsion. Cardiovasc Ultrasound. 2017;15(1):22.
- Alalawi F, Bashier A. Management of diabetes mellitus in dialysis patients: Obstacles and challenges. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2021;15(3):1025-1036.
- Algranati D, Kassab GS, Lanir Y. Why is the subendocardium more vulnerable to ischemia? A new paradigm. Am J Physiol-Heart Circ Physiol. 2011;300(3):H1090-H1100.
- Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, et al. Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. Kidney Int. 2005;67(1):333-340.
- Argaud L, Ovize M, Robert D. La mitochondrie : une cible incontournable de la cardioprotection du myocarde ischémique. Réanimation. 2006;15(2):109-116.
- Asanuma T, Nakatani S. Myocardial ischaemia and post-systolic shortening. Heart. 2015;101(7):509-516.
- Assa S, Hummel YM, Voors AA, et al. Hemodialysis-Induced Regional Left Ventricular Systolic Dysfunction: Prevalence, Patient and Dialysis Treatment-Related Factors, and Prognostic Significance. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(10):1615-1623.
- Assa S, Hummel YM, Voors AA, et al. Hemodialysis-Induced Regional Left Ventricular Systolic Dysfunction and Inflammation: A Cross-sectional Study. Am J Kidney Dis. 2014;64(2):265-273.
- Assa S, Kuipers J, Ettema E, et al. Effect of isolated ultrafiltration and isovolemic dialysis on myocardial perfusion and left ventricular function assessed with <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> positron emission tomography and echocardiography. Am J Physiol-Ren Physiol. 2018;314(3):F445-F452.
- Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Am J Cardiol. 1992;70(7):733-737.

- **B**acci M, Vasconcelos L, Murad N, et al. Remote ischemic preconditioning in myocardial protection in hemodialysis patients. *Int J Gen Med.* 2018;Volume 11:175-178.
- Bajaj NS, Singh A, Zhou W, et al. Coronary Microvascular Dysfunction, Left Ventricular Remodeling, and Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Impairment. *Circulation.* 2020;141(1):21-33.
- Baker LA, March DS, Wilkinson TJ, et al. Clinical practice guideline exercise and lifestyle in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):75.
- Banerjee A, Kong CH, Farrington K. The haemodynamic response to submaximal exercise during isovolaemic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(6):1528-1532.
- Basile C, Lomonte C. The complex relationship among arteriovenous access, heart, and circulation. *Semin Dial.* 2018;31(1):15-20.
- Bishop NC, Burton JO, Graham-Brown MPM, Stensel DJ, Viana JL, Watson EL. Exercise and chronic kidney disease: potential mechanisms underlying the physiological benefits. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(4):244-256.
- Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69(12):2268-2273.
- Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5): 377-381.
- Bos WJW, Bruin S, van Olden RW, et al. Cardiac and hemodynamic effects of hemodialysis and ultrafiltration. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(5):819-826.
- Bosch JG, Mitchell SC, Lelieveldt BPF, et al. Automatic segmentation of echocardiographic sequences by active appearance motion models. *IEEE Trans Med Imaging.* 2002;21(11):1374-1383.
- Brainin P, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, et al. Post-systolic shortening: normal values and association with validated echocardiographic and invasive measures of cardiac function. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(2):327-337.
- Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982;66(6):1146-1149.
- Brown PDS, Rowed K, Shearer J, MacRae JM, Parker K. Impact of intradialytic exercise intensity on urea clearance in hemodialysis patients. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2018;43(1):101-104.

- Buchanan C, Mohammed A, Cox E, et al. Intradialytic Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Assess Cardiovascular Responses in a Short-Term Trial of Hemodiafiltration and Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1269-1277.
- Buckberg GD, Castellá M, Gharib M, Saleh S. Active myocyte shortening during the ‘isovolumetric relaxation’ phase of diastole is responsible for ventricular suction; ‘systolic ventricular filling.’ *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:S98-S106.
- Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-Induced Cardiac Injury: Determinants and Associated Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(5):914-920.
- Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-Induced Repetitive Myocardial Injury Results in Global and Segmental Reduction in Systolic Cardiac Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1925-1931.
- **C**anaud B, Chénine L, Leray-Moraguès H, et al. Hémodiafiltration en ligne : modalités pratiques, sécurité et efficacité de la méthode. *Néphrologie Thérapeutique.* 2017;13(3):189-201.
- Canaud B, Kooman JP, Selby NM, et al. Dialysis-Induced Cardiovascular and Multiorgan Morbidity. *Kidney Int Rep.* 2020;5(11):1856-1869.
- Canaud B, Rodriguez A, Chenine L, et al. Whole-blood viscosity increases significantly in small arteries and capillaries in hemodiafiltration. Does acute hemorheological change trigger cardiovascular risk events in hemodialysis patient?: Dynamic whole-blood viscosity changes induced by hemodialysis. *Hemodial Int.* 2010;14(4):433-440.
- Canaud B. *Néphrologie & Thérapeutique.* Néphrologie Thérapeutique. 2005;1(1):3.
- Canaud B. Recent advances in dialysis membranes. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021;30(6):613-622.
- Cecchi E, Liotta AA, Gori AM, et al. Relationship between blood viscosity and infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2009;134(2):189-194.
- Chaignon M, Chen WT, Tarazi RC, Bravo EL, Nakamoto S. Effect of hemodialysis on blood volume distribution and cardiac output. *Hypertension.* 1981;3(3):327-332.

- Champion S, Voicu S, Deye N. Conséquences cardiovasculaires de l'hypothermie. *Réanimation*. 2015;24(2):129-139.
- Chang TI. Impact of Drugs on Intradialytic Hypotension: Antihypertensives and Vasoconstrictors. *Semin Dial*. 2017;30(6):532-536.
- Charra B, Chazot C. Volume Control, Blood Pressure and Cardiovascular Function. *Nephron Physiol*. 2003;93(4):p94-p101.
- Cheigh JS, Milite C, Sullivan JF, Rubin AL, Stenzel KH. Hypertension is Not Adequately Controlled in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 1992;19(5):453-459.
- Chen AH, Frangos SG, Kilaru S, Sumpio BE. Intermittent Pneumatic Compression Devices – Physiological Mechanisms of Action. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;21(5):383-392.
- Chen R, Wu X, Shen LJ, et al. Left Ventricular Myocardial Function in Hemodialysis and Nondialysis Uremia Patients: A Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Study. Chen X, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e100265.
- Chirakarnjanakorn S, Navaneethan SD, Francis GS, Tang WHW. Cardiovascular Impact in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis: Clinical Management Considerations. *Int J Cardiol*. 2017;232:12-23.
- Choi JO, Shin DH, Cho SW, et al. Effect of Preload on Left Ventricular Longitudinal Strain by 2D Speckle Tracking. *Echocardiography*. 2008;25(8):873-879.
- Chung Y, Yeh M, Liu Y. Effects of intradialytic exercise on the physical function, depression and quality of life for haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs*. 2017;26(13-14):1801-1813.
- Christopoulou EC, Filippatos TD, Megapanou E, Elisaf MS, Liamis G. Phosphate imbalance in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2017;22(3):349-356.
- Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1438-1444.
- Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*? 2018;33:iii35-iii40.
- Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.

- Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. US Renal Data System 2011 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(1):A7.
- Connes P, Alexy T, Detterich J, Romana M, Hardy-Dessources MD, Ballas SK. The role of blood rheology in sickle cell disease. *Blood Rev.* 2016;30(2):111-118.
- Connes P, Hématies et exercice : physiologie et physiopathologie. *Nutrition & Endocrinologie.* 2014 ;12(68).
- Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.* 2002;417(6891):822-828.
- Crowley LE, McIntyre CW. Remote ischaemic conditioning—therapeutic opportunities in renal medicine. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(12):739-746.
- **D**alkou S, Clair C. Tabagisme, vapotage et risque cardiovasculaire : mise au point. *Rev Médicale Suisse.* 2017;13(566):1186-1190.
- Damaske A, Muxel S, Fasola F, et al. Peripheral hemorheological and vascular correlates of coronary blood flow. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49(1-4):261-269.
- Dasselaar JJ, Slart RHJA, Knip M, et al. Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;24(2):604-610.
- Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930.
- Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: An update. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4):S11-S17.
- De Andrade R, Kotze T, Lesosky M, Swanepoel C. Comparison of Myocardial Perfusion during Hemodialysis and Hemodiafiltration. *Nephron Clin Pract.* 2014;126:151-158.
- De Bie MK, Ajmone Marsan N, Gaasbeek A, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Dialysis Patients Assessed by Novel Speckle Tracking Strain Rate Analysis: Prevalence and Determinants. *Int J Nephrol.* 2012;2012:1-7.
- Deligiannis A, Kouidi E, Tassoulas E, Gigis P, Tourkantonis A, Coats A. Cardiac effects of exercise rehabilitation in hemodialysis patients. *Int J Cardiol.* 1999;70(3):253-266.

- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I & Reichek N (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* **57**, 450–458.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55(4):613-618.
- Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):259-272.
- Doucende G, Schuster I, Rupp T, et al. Kinetics of Left Ventricular Strains and Torsion During Incremental Exercise in Healthy Subjects: The Key Role of Torsional Mechanics for Systolic-Diastolic Coupling. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(5):586-594.
- Dubin RF, Beatty AL, Teerlink JR, et al. Determinants of hemodialysis-induced segmental wall motion abnormalities: Wall motion abnormalities and dialysis. *Hemodial Int*. 2014;18(2):396-405.
- Dungey M, Young HML, Churchward DR, Burton JO, Smith AC, Bishop NC. Regular exercise during haemodialysis promotes an anti-inflammatory leucocyte profile. *Clin Kidney J*. 2017;10(6):813-821.
- Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ*. Published online August 21, 2019:4570.
- Elshazly A, Hasan RL, Saleh MA, Ibrahim AS, Khorshid H. Impact of exercise training on myocardial contractile functions assessed by cardiac magnetic resonance in post-myocardial infarction patients. *Egypt Heart J*. 2022;74(1):51.
- Espersen C, Modin D, Platz E, et al. Global and regional wall motion abnormalities and incident heart failure in the general population. *Int J Cardiol*. 2022;357:146-151.
- Esposito P, Verzola D, La Porta E, et al. Myostatin in the Arterial Wall of Patients with End-Stage Renal Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(10):1039-1052.
- Eswari JS, Naik S. A critical analysis on various technologies and functionalized materials for manufacturing dialysis membranes. *Mater Sci Energy Technol*. 2020;3:116-126.

- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *The Lancet*. 2002;360(9343):1347-1360.
- **F**erferieva V, Van den Bergh A, Claus P, et al. The relative value of strain and strain rate for defining intrinsic myocardial function. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2012;302(1):H188-H195.
- Ferrari F, Helal L, Dipp T, et al. Intradialytic training in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials assessing the effects of five different training interventions. *J Nephrol*. 2020;33(2):251-266.
- Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int*. 2011;79(2):250-257.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*. 1995;47(1):186-192.
- Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial Change in Echocardiographic Parameters and Cardiac Failure in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(5):912-916.
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet*. 2018;392(10159):2052-2090.
- Fotheringham J, Sajjad A, Stel VS, et al. The association between longer haemodialysis treatment times and hospitalization and mortality after the two-day break in individuals receiving three times a week haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(9):1577-1584.
- **G**o AS, McCulloch CE. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. Published online 2004:10.
- Gould KL, Johnson NP. Coronary Physiology Beyond Coronary Flow Reserve in Microvascular Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2642-2662.
- Gould KL, Nakagawa Y, Nakagawa K, et al. Frequency and Clinical Implications of Fluid Dynamically Significant Diffuse Coronary Artery Disease Manifest as Graded, Longitudinal, Base-to-Apex Myocardial Perfusion Abnormalities by Noninvasive Positron Emission Tomography. *Circulation*. 2000;101(16):1931-1939.

- Graham-Brown MPM, March DS, Churchward DR, et al. Novel cardiac nuclear magnetic resonance method for noninvasive assessment of myocardial fibrosis in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2016;90(4):835-844.
- Graham-Brown MPM, March DS, Young R, et al. A randomized controlled trial to investigate the effects of intra-dialytic cycling on left ventricular mass. *Kidney Int.* 2021;99(6):1478-1486.
- Graham-Brown MPM, Patel AS, Stensel DJ, et al. Imaging of Myocardial Fibrosis in Patients with End-Stage Renal Disease: Current Limitations and Future Possibilities. *BioMed Res Int.* 2017;2017:1-14.
- Grau M, Kollikowski A, Bloch W. Remote ischemia preconditioning increases red blood cell deformability through red blood cell-nitric oxide synthase activation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;63(3):185-197.
- Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(7):1014-1021.
- Gulel O, Soyulu K, Yuksel S, et al. Evidence of Left Ventricular Systolic and Diastolic Dysfunction by Color Tissue Doppler Imaging Despite Normal Ejection Fraction in Patients on Chronic Hemodialysis Program. *Echocardiography.* 2008;25(6):569-574.
- **H**aapio M, Helve J, Groop PH, Grönhagen-Riska C, Finne P. Survival of Patients With Type 1 Diabetes Receiving Renal Replacement Therapy in 1980–2007. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1718-1723.
- Hakim RM, Saha S. Dialysis frequency versus dialysis time, that is the question. *Kidney Int.* 2014;85(5):1024-1029.
- Hanoy M, Le Roy F, Guerrot D. Prescription de la dose de dialyse. *Néphrologie Thérapeutique.* 2019;15:S101-S107.
- Hara T, Kimachi M, Ikenoue T, Akizawa T, Fukuhara S, Yamamoto Y. Intra-Dialytic Hemoglobin Changes and Cardiovascular Events: A Cohort Study on Dialysis Outcomes and Practice Patterns in Japan. *Am J Nephrol.* 2019;50(4):272-280.
- Harnett JD, Murphy B, Collingwood P, et al. The Reliability and Validity of Echocardiography Measurement of Left ventricular Mass Index in Hemodialysis Patients. *Nephron.* 1993; 65:212-214

- Hausenloy DJ, Yellon DM. The Second Window of Preconditioning (SWOP) Where Are We Now? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010;24(3):235-254.
- Heger JJ, Weyman AE, Wann LS, Dillon JC, Feigenbaum H. Cross-sectional echocardiography in acute myocardial infarction: detection and localization of regional left ventricular asynergy. *Circulation.* 1979;60(3):531-538.
- Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New Noninvasive Method for Assessment of Left Ventricular Rotation: Speckle Tracking Echocardiography. *Circulation.* 2005;112(20):3149-3156.
- Helmes M, Lim CC, Liao R, Bharti A, Cui L, Sawyer DB. Titin Determines the Frank-Starling Relation in Early Diastole. *J Gen Physiol.* 2003;121(2):97-110.
- Heusch G. Molecular Basis of Cardioprotection: Signal Transduction in Ischemic Pre-, Post-, and Remote Conditioning. *Circ Res.* 2015;116(4):674-699.
- Huang SHS, Crowley LE, Jefferies HJ, Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. The Impact of Hemodialysis on Segmental and Global Longitudinal Myocardial Strain. *Can J Cardiol.* 2014;30(11):1422-1428.
- Hung SY, Hung YM, Fang HC, et al. Cardiac Troponin I and Creatine Kinase Isoenzyme MB in Patients with Intradialytic Hypotension. *Blood Purif.* 2004;22(4):338-343.
- **I**ii JG, Gulati VK, Mandarino WA, Katz WE. Color-coded measures of myocardial velocity throughout the cardiac cycle by tissue Doppler imaging to quantify regional left ventricular function. *Am Heart J.* Published online 1996.
- Incidence of Arrhythmias and Myocardial Ischaemia During Haemodialysis and Haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant.* Published online 1989.
- Iseki K, Fukiyama K. Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(4):820-825.
- Ito O, Nakamura T, Yamakoshi S, Mori N, Masahiro K. Effects of exercise training on renal damage and renin-angiotensin system in rats with chronic renal failure. *Ann Phys Rehabil Med.* 2018;61:e82.

- Iwashima Y, Horio T, Takami Y, et al. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(5):974-982.
  
- **J**amal F, Strotmann J, Weidemann F, Kukulski T, D'hooge J, Bijns B, Werf FV de, Scheerder ID, Sutherland GR. Noninvasive Quantification of the Contractile Reserve of Stunned Myocardium by Ultrasonic Strain Rate and Strain. *Circulation.* 2001;104, 1059–1065
  
- Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2021;143(11):1157-1172.
  
- Jefferies HJ, Virk B, Schiller B, Moran J, McIntyre CW. Frequent Hemodialysis Schedules Are Associated with Reduced Levels of Dialysis-induced Cardiac Injury (Myocardial Stunning). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1326-1332.
  
- Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, et al. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2022;79(4 Suppl 1):A8-A12.
  
- Johnson DW, Dent H, Hawley CM, et al. Association of Dialysis Modality and Cardiovascular Mortality in Incident Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(10):1620-1628.
  
- Jung JH, Chae YJ, Lee DH, et al. Changes in whole blood viscosity during hemodialysis and mortality in patients with end-stage renal disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;65(3):285-297.
  
- **K**anbay M, Ertuglu LA, Afsar B, et al. An update review of intradialytic hypotension: concept, risk factors, clinical implications and management. *Clin Kidney J.* 2020;13(6):981-993.
  
- Karavelioğlu Y, Özkurt S, Karapinar H, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function in nonhypertensive nondiabetic hemodialysis patients. *Blood Press Monit.* 2013;18(5):239-246.
  
- Kawanishi H. Is There Enough Evidence to Prove That Hemodiafiltration Is Superior? *Blood Purif.* 2018;46(1):3-6.
  
- Kehat I, Molkenin JD. Molecular Pathways Underlying Cardiac Remodeling During Pathophysiological Stimulation. *Circulation.* 2010;122(25):2727-2735.

- Kerber RE, Abboud FM. Echocardiographic Detection of Regional Myocardial Infarction: An Experimental Study. *Circulation*. 1973;47(5):997-1005.
- Késmárky G, Kenyeres P, Rábai M, Tóth K. Plasma viscosity: A forgotten variable. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008;39(1-4):243-246.
- Kessler EL, Rivaud MR, Vos MA, van Veen TAB. Sex-specific influence on cardiac structural remodeling and therapy in cardiovascular disease. *Biol Sex Differ*. 2019;10:7.
- Khan SQ, Ng K, Dhillon O, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1057-1065.
- Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, et al. Teansient Limb Ischemia Induces Remote Ischemic Preconditioning In Vivo. *Circulation*. 2002;106:2881-2883.
- Kjellstrand CM, Evans RL, Petersen RJ, Shideman JR, Hartitzsch BV, Buselmeier TJ. The “unphysiology” of dialysis: A major cause of dialysis side effects? *Hemodial Int*. 2004;8(1):24-29.
- Kloner RA. Stunned and Hibernating Myocardium: Where Are We Nearly 4 Decades Later? *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e015502.
- Konstantinidou E, Koukouvou G, Kouidi E, Deligiannis A, Tourkantonis A. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: Comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med*. 2002;34(1):40-45.
- Kotanko P, Carter M, Levin NW. Intestinal bacterial microflora—a potential source of chronic inflammation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(8):2057-2060.
- Koufaki P, Kouidi E. Current Best Evidence Recommendations on Measurement and Interpretation of Physical Function in Patients with Chronic Kidney Disease: *Sports Med*. 2010;40(12):1055-1074.
- Kovács A, Tapolyai M, Celeng C, et al. Impact of hemodialysis, left ventricular mass and FGF-23 on myocardial mechanics in end-stage renal disease: a three-dimensional speckle tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(7):1331-1337.
- Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl*. 2022;12(1):7-11.

- Kramann R, Erpenbeck J, Schneider RK, et al. Speckle Tracking Echocardiography Detects Uremic Cardiomyopathy Early and Predicts Cardiovascular Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(10):2351-2365.
- Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Kron J. Feedback control of absolute blood volume: A new technical approach in hemodialysis. *Hemodial Int*. 2020;24(3):344-350.
- Kukulski T, Jamal F, Herbots L, et al. Identification of Acutely Ischemic Myocardium Using Ultrasonic Strain Measurements. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:810-9.
- Kyriazis J, Kalogeropoulou K, Bilirakis L, et al. Dialysate magnesium level and blood pressure. *Kidney Int*. 2004;66(3):1221-1231.
- Laaksonen MS, Kalliokoski KK, Luotolahti M, et al. Myocardial perfusion during exercise in endurance-trained and untrained humans. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(2):R837-R843.
- Ladhani M, Craig JC, Irving M, Clayton PA, Wong G. Obesity and the risk of cardiovascular and all-cause mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. Published online May 4, 2016:gfw075.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
- Le Ven F, Bibeau K, De Larochelière É, et al. Cardiac morphology and function reference values derived from a large subset of healthy young Caucasian adults by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):981-990.
- Lekawanvijit S. Cardiotoxicity of Uremic Toxins: A Driver of Cardiorenal Syndrome. *Toxins*. 2018;10(9):352.
- Lenz C, Rebel A, Waschke KF, Koehler RC, Frietsch T. Blood viscosity modulates tissue perfusion – sometimes and somewhere. *Transfus Altern Transfus Med*. 2007;9(4):265-272.
- Leung KCW, Quinn RR, Ravani P, Duff H, MacRae JM. Randomized Crossover Trial of Blood Volume Monitoring–Guided Ultrafiltration Biofeedback to Reduce Intradialytic Hypotensive Episodes with Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(11):1831-1840.

- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-2100.
- Levy FL, Grayburn PA, Foulks CJ, Brickner ME, Henrich WL. Improved left ventricular contractility with cool temperature hemodialysis. *Kidney Int.* 1992;41(4):961-965.
- Lin YC, Lin JW, Wu MS, Chen KC, Peng CC, Kang YN. Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(12):e0188975.
- Liu YW, Su CT, Huang YY, et al. Left Ventricular Systolic Strain in Chronic Kidney Disease and Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol.* 2011;33(1):84-90.
- Liu YW, Su CT, Sung JM, et al. Association of Left Ventricular Longitudinal Strain with Mortality among Stable Hemodialysis Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1564-1574.
- Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Hemofiltration and Hemodiafiltration Reduce Intradialytic Hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1798-1807.
- Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(4):S1-S164.
- London GM, Parfrey PS. Cardiac Disease in Chronic Uremia: Pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther.* 1997;4(3):194-211.
- London GM. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure: Pathophysiologic Aspects. *Semin Dial.* 2003;16(2):85-94.
- Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al. Traditional Cardiovascular Disease Risk Factors in Dialysis Patients Compared with the General Population: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1918-1927.
- Loutradis C, Sarafidis PA, Ferro CJ, Zoccali C. Volume overload in hemodialysis: diagnosis, cardiovascular consequences, and management. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(12):2182-2193.
- Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. In: Liu BC, Lan HY, Lv LL, eds. *Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies.* Vol 1165. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer Singapore; 2019:3-15.

- **M**aduell F, Ramos R, Varas J, et al. Hemodialysis patients receiving a greater Kt dose than recommended have reduced mortality and hospitalization risk. *Kidney Int.* 2016;90(6):1332-1341.
- Makhloogh A, Ilali E, Mohseni R, Shahmohammadi S. Effect of Intradialytic Aerobic Exercise on Serum Electrolytes Levels in Hemodialysis Patients. 2012;6(2).
- Makoto Saito, Hiroomi Jingua, Yusuke Oyama, Toshiyuki Tanaka, Akihiko Shionobu, Masami Machida, Y. Aoike I. Prevention of Intradialytic Hypotension with Intermittent Back-Filtrate Infusion Hemodiafiltration: Insights into the Underlying Mechanism. *Blood Purif.* 2019;48(Suppl. 1):1-6.
- Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse Intermyocardiocytic Fibrosis in Uraemic Patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(1):39-44.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25(6):1105-1187.
- Martens CR, Kirkman DL, Edwards DG. The Vascular Endothelium in Chronic Kidney Disease: A Novel Target for Aerobic Exercise. *Exerc Sport Sci Rev.* 2016;44(1):12-19.
- Martens CR, Kuzmarski JM, Kim J, et al. Voluntary wheel running augments aortic L-arginine transport and endothelial function in rats with chronic kidney disease. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2014;307(4):F418-F426.
- Martins P, Marques EA, Leal DV, Ferreira A, Wilund KR, Viana JL. Association between physical activity and mortality in end-stage kidney disease: a systematic review of observational studies. *BMC Nephrol.* 2021;22:227.
- Maruyama K, Nakagawa N, Saito E, et al. Malnutrition, renal dysfunction and left ventricular hypertrophy synergistically increase the long-term incidence of cardiovascular events. *Hypertens Res.* 2016;39(9):633-639.
- Marwick TH, Leano RL, Brown J, et al. Myocardial Strain Measurement With 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(1):80-84.
- Maufrais C, Schuster I, Doucende G, et al. Endurance Training Minimizes Age-Related Changes of Left Ventricular Twist-Untwist Mechanics. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(11):1208-1215.

- McCullough PA, Chan CT, Weinhandl ED, Burkart JM, Bakris GL. Intensive Hemodialysis, Left Ventricular Hypertrophy, and Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(5):S5-S14.
- McGuire S, Horton EJ, Renshaw D, Chan K, Krishnan N, McGregor G. Cardiopulmonary and metabolic physiology during hemodialysis and inter/intradialytic exercise. *J Appl Physiol.* 2021;130(4):1033-1042.
- McGuire S, Horton EJ, Renshaw D, et al. Cardiac stunning during haemodialysis: the therapeutic effect of intra-dialytic exercise. *Clin Kidney J.* Published online December 17, 2019:sfz159.
- McGuire S, Horton EJ, Renshaw D, Jimenez A, Krishnan N, McGregor G. Hemodynamic Instability during Dialysis: The Potential Role of Intradialytic Exercise. *BioMed Res Int.* 2018;2018:1-11.
- McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. Hemodialysis-Induced Cardiac Dysfunction Is Associated with an Acute Reduction in Global and Segmental Myocardial Blood Flow. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):19-26.
- McIntyre CW, Burton JO. The management of intradialytic hypotension. *British Journal of Renal Medicine.* 2009;14(1).
- McIntyre CW, Harrison LEA, Eldehni MT, et al. Circulating Endotoxemia: A Novel Factor in Systemic Inflammation and Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):133-141.
- McIntyre CW. Effects of hemodialysis on cardiac function. *Kidney Int.* 2009;76(4):371-375.
- McIntyre CW. Recurrent Circulatory Stress: The Dark Side of dialysis: recurrent circulatory stress in hemodialysis. *Semin Dial.* 2010;23(5):449-451.
- Medvedofsky D, Maffessanti F, Weinert L, et al. 2D and 3D Echocardiography-Derived Indices of Left Ventricular Function and Shape. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(11):1569-1579.
- Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol-Cell Physiol.* 2007;292(1):C82-C97.
- Mentz RJ, Khouri MG. Longitudinal Strain in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Is There a Role for Prognostication? *Circulation.* 2015;132(5):368-370.
- Mercadier JJ. Approches physiopathologiques actuelles de l'insuffisance cardiaque. *Presse Médicale.* 2007;36(6):979-984.

- Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(suppl\_3):14-18.
- Michelsen MM, Støttrup NB, Schmidt MR, et al. Exercise-induced cardioprotection is mediated by a bloodborne, transferable factor. *Basic Res Cardiol*. 2012;107(3):260.
- Miller WL. Fluid Volume Overload and Congestion in Heart Failure: Time to Reconsider Pathophysiology and How Volume Is Assessed. *Circ Heart Fail*. 2016;9(8).
- Möbius-Winkler S, Uhlemann M, Adams V, et al. Coronary Collateral Growth Induced by Physical Exercise: Results of the Impact of Intensive Exercise Training on Coronary Collateral Circulation in Patients With Stable Coronary Artery Disease (EXCITE) Trial. *Circulation*. 2016;133(15):1438-1448
- Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN. Arterial disease in chronic kidney disease. *Heart*. 2013;99(6):365-372.
- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):277-313.
- Mostovaya IM, Bots ML, Van Den Dorpel MA, et al. A Randomized Trial of Hemodiafiltration and Change in Cardiovascular Parameters. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(3):520-526.
- Mottram PM. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart*. 2005;91(5):681-695.
- Murata T, Dohi K, Onishi K, et al. Role of haemodialytic therapy on left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with end-stage renal disease quantified by speckle-tracking strain imaging. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(5):1655-1661.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-1136.
- Nader E, Skinner S, Romana M, et al. Blood Rheology: Key Parameters, Impact on Blood Flow, Role in Sickle Cell Disease and Effects of Exercise. *Front Physiol*. 2019;10:1329.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2008;10(2):165-193.

- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-1360.
- Nair V, Robinson-Cohen C, Smith MR, et al. Growth Differentiation Factor-15 and Risk of CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(7):2233-2240.
- Nie Y, Zhang Z, Zou J, et al. Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction: HD-induced LV systolic dysfunction. *Hemodial Int*. 2016;20(4):564-572.
- Nitta K, Masakane I, et al. Annual dialysis data report. *Ren Replace Ther*. 2019;5(1):53.
- North BJ, Sinclair DA. The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2012;110(8):1097-1108.
- Norton JM. Toward consistent definitions for preload and afterload. *Adv Physiol Educ*. 2001;25(1):53-61.
- Notomi Y, Popović ZB, Yamada H, et al. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2008;294(1):H505-H513.
- Nottin S, Doucende G, Schuster-Beck I, Dauzat M, Obert P. Alteration in left ventricular normal and shear strains evaluated by 2D-strain echocardiography in the athlete's heart: Left ventricular regional strains in athletes. *J Physiol*. 2008;586(19):4721-4733.
- Nubé MJ, Hoekstra T, Doganer V, et al. Left ventricular geometric patterns in end-stage kidney disease: Determinants and course over time: Ventricular geometry over time in ESKD. *Hemodial Int*. 2018;22(3):359-368.
- **O**dudu A, Eldehni MT, McCann GP, Horsfield MA, Breidthardt T, McIntyre CW. Characterisation of cardiomyopathy by cardiac and aortic magnetic resonance in patients new to hemodialysis. *Eur Radiol*. 2016;26(8):2749-2761.
- Odudu A, McIntyre CW. An Update on Intradialytic Cardiac Dysfunction. *Semin Dial*. 2016;29(6):435-441.
- Ohashi Y, Sakai K, Hase H, Joki N. Dry weight targeting: The art and science of conventional hemodialysis. *Semin Dial*. 2018;31(6):551-556.

- Ookawara S, Miyazawa H, Ito K, et al. Blood Volume Changes Induced By Low-Intensity Intradialytic Exercise in Long-Term Hemodialysis Patients. *ASAIO J.* 2016;62(2):190-196.
- Opdahl A, Helle-Valle T, Skulstad H, Smiseth OA. Strain, Strain Rate, Torsion, and Twist: Echocardiographic Evaluation. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(3):15.
- Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *The Lancet.* 2006;367(9507):356-367.
- Orcy R, Antunes MF, Schiller T, Seus T, Böhlke M. Aerobic exercise increases phosphate removal during hemodialysis: A controlled trial. *Hemodial Int.* 2014;18(2):450-458.
- Orth SR. Smoking and the Kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(6):1663-1672.
- Owen PJ, Priestman WS, Sigrist MK, et al. Myocardial contractile function and intradialytic hypotension. *Hemodial Int.* 2009;13(3):293-300.
- **P**alamuthusingam D, Reyaldeen R, Johnson DW, et al. Assessment of cardiac structure and function in kidney failure: understanding echocardiography and magnetic resonance imaging for the nephrologist. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(4):699-712.
- Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, Rolla D, Cannella G. Left Ventricular Hypertrophy in Nondiabetic Predialysis CKD. :8.
- Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin Therapy and Left Ventricular Mass Index in CKD and ESRD Patients: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(4):755-762.
- Park J, Ann SH, Chung HC, et al. Remote ischemic preconditioning in hemodialysis: a pilot study. *Heart Vessels.* 2014;29(1):58-64.
- Park M, Hsu C yuan, Li Y, et al. Associations between Kidney Function and Subclinical Cardiac Abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1725-1734.
- Park SJ, Nishimura RA, Borlaug BA, Sorajja P, Oh JK. The effect of loading alterations on left ventricular torsion: a simultaneous catheterization and two-dimensional speckle tracking echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(9):770-777.

- Parnell MM, Holst DP, Kaye DM. Augmentation of endothelial function following exercise training is associated with increased L -arginine transport in human heart failure. *Clin Sci.* 2005;109(6):523-530.
- Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. Exercise Training During Hemodialysis Improves Dialysis Efficacy and Physical Performance. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87(5):680-687.
- Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome - the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(suppl 11):28-31.
- Penny JD, Salerno FR, Brar R, et al. Intradialytic exercise preconditioning: an exploratory study on the effect on myocardial stunning. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(11):1917-1923.
- Petitclerc T, Diab R, Le Roy F, Mercadal L, Hmida J. Hémodialyse sans acétate : qu'est-ce vraiment ? *Néphrologie Thérapeutique.* 2011;7(2):92-98.
- Pickard MJ, Bøtker HE, Crimi G, et al. Remote ischemic conditioning: from experimental observation to clinical application: report from the 8th Biennial Hatter Cardiovascular Institute Workshop. *Basic Res Cardiol.* 2015;110(1):453.
- Pirat B. Assessment of Myocardial Mechanics in Patients with End-Stage Renal Disease and Renal Transplant Recipients Using Speckle Tracking Echocardiography. *Exp Clin Transplant.* 2015;13(Suppl 1: 235-241).
- Plawecki M, Morena M, Kuster N, et al. sST2 as a New Biomarker of Chronic Kidney Disease-Induced Cardiac Remodeling: Impact on Risk Prediction. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1-9.
- Pop GAM, Duncker DJ, Gardien M, et al. The clinical significance of volume load. *Vasc Med.* 2002;10(12):5.
- Powers SK, Murlasits Z, Wu M, Kavazis AN. Ischemia-Reperfusion-Induced Cardiac Injury: A Brief Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(9):1529-1539.
- Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC. Mechanisms of Exercise-Induced Cardioprotection. *Physiology.* 2014;29(1):27-38.
- Prakash S, Garg AX, Heidenheim AP, House AA. Midodrine appears to be safe and effective for dialysis-induced hypotension: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(10):2553-2558.

- Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1993;87(3):893-899.
- Pu J, Jiang Z, Wu W, et al. Efficacy and safety of intradialytic exercise in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e020633.
- Radhakrishnan A, Pickup LC, Price AM, et al. Coronary microvascular dysfunction: a key step in the development of uraemic cardiomyopathy? *Heart*. 2019;105(17):1302-1309.
- Rankin JS, McHale PA, Arentzen CE, Ling D, Greenfield JC, Anderson RW. The three-dimensional dynamic geometry of the left ventricle in the conscious dog. *Circ Res*. 1976;39(3):304-313.
- Ravera M, Rosa GM, Fontanive P, et al. Impaired Left Ventricular Global Longitudinal Strain among Patients with Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease and Renal Transplant Recipients. *Cardiorenal Med*. 2019;9(1):61-68.
- Reddan DN, Szczech LA, Hasselblad V, et al. Intradialytic Blood Volume Monitoring in Ambulatory Hemodialysis Patients: A Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2162-2169.
- Reeves PB, Mc Causland FR. Mechanisms, Clinical Implications, and Treatment of Intradialytic Hypotension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(8):1297-1303.
- Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie (REIN) 2019. R.E.I.N (réseau épidémiologique et information en néphrologie) [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_2019\\_2021-10-14.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf)
- Rengo G, Galasso G, Piscione F, et al. An active lifestyle improves outcome of primary angioplasty in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007;154(2):352-360.
- Rhee SY, Song JK, Hong SC, et al. Intradialytic exercise improves physical function and reduces intradialytic hypotension and depression in hemodialysis patients. *Korean J Intern Med*. 2019;34(3):588-598.
- Rivera-Brown AM, Frontera WR. Principles of Exercise Physiology: Responses to Acute Exercise and Long-term Adaptations to Training. *PM&R*. 2012;4(11):797-804.

- Robinson TG, Carr SJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in uremia. *Kidney Int.* 2002;62(6):1921-1932.
- Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D. Restoration of baroreflex function in patients with end-stage renal disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;24(4):1305-1313.
- Rutherford E, Talle MA, Mangion K, et al. Defining myocardial tissue abnormalities in end-stage renal failure with cardiac magnetic resonance imaging using native T1 mapping. *Kidney Int.* 2016;90(4):845-852.
- Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Gluba-Brzózka A. Oxidative Stress in ESRD Patients on Dialysis and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Antioxidants.* 2020;9(11):1079.
- Sakellariou XM, Papafaklis MI, Domouzoglou EM, et al. Exercise-mediated adaptations in vascular function and structure: Beneficial effects in coronary artery disease. *World J Cardiol.* 2021;13(9):399-415.
- Salerno FR, Crowley LE, Odudu A, McIntyre CW. Remote Ischemic Preconditioning Protects Against Hemodialysis-Induced Cardiac Injury. *Kidney Int Rep.* 2020;5(1):99-103.
- Salerno M, Sharif B, Arheden H, et al. Recent Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance Techniques and Applications. *Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e003951.
- Salhab N, Karavetian M, Kooman J, Fiaccadori E, El Khoury CF. Effects of intradialytic aerobic exercise on hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2019;32(4):549-566.
- Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: Associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69(7):1222-1228.
- Scapini KB, Bohlke M, Moraes OA, et al. Combined training is the most effective training modality to improve aerobic capacity and blood pressure control in people requiring haemodialysis for end-stage renal disease: systematic review and network meta-analysis. *J Physiother.* 2019;65(1):4-15.
- Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, Von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(10):610-623.

- Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, et al. Assessment of Myocardial Perfusion in Coronary Artery Disease by Magnetic Resonance: A Comparison With Positron Emission Tomography and Coronary Angiography. *Circulation*. 2001;103(18):2230-2235.
- Sécurité sociale 2015. <https://www.ccomptes.fr/system/files/2020-02/20200225-03-TomeI-insuffisance-renale-chronique-terminale.pdf>
- Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1718-1727.
- Selby NM, Burton JO, Chesterton LJ, McIntyre CW. Dialysis-Induced Regional Left Ventricular Dysfunction Is Ameliorated by Cooling the Dialysate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(6):1216-1225.
- Selby NM, Lambie SH, Camici PG, Baker CS, McIntyre CW. Occurrence of Regional Left Ventricular Dysfunction in Patients Undergoing Standard and Biofeedback Dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(5):830-841.
- Selby NM, Lambie SH, Camici PG, Baker CS, McIntyre CW. Occurrence of Regional Left Ventricular Dysfunction in Patients Undergoing Standard and Biofeedback Dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(5):830-841.
- Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(7):1883-1898.
- Selby NM, McIntyre CW. The Acute Cardiac Effects of Dialysis: acute cardiac effects of dialysis. *Semin Dial*. 2007;20(3):220-228.
- Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, et al. Left Ventricular Structure and Function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1988-2001.
- Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist Mechanics of the Left Ventricle. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):366-376.
- Sheng K, Zhang P, Chen L, Cheng J, Wu C, Chen J. Intradialytic Exercise in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol*. 2014;40(5):478-490.
- Sherman RA. The Measurement of Dialysis Access Recirculation. *Am J Kidney Dis*. 1993;22(4):616-621.

- Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney International*.2004;65:719-724.
- Silberberg JS, Rahal DP, Patton DR, Sniderman AD. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol*. 1989;64(3):222-224.
- Singh AT, Mc Causland FR. Osmolality and Blood Pressure Stability During Hemodialysis. *Semin Dial*. 2017;30(6):509-517.
- Singh N; Langer A, Freeman MR, Goldstein MB. Myocardial Alterations during Hemodialysis: Insights from New Noninvasive Technology. *Am J Nephrol*.1994;14:173-181.
- Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients: TheUSRDS Waves 1, 3, and 4 Study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(6):1788-1793.
- Smart N, Steele M. Exercise Training in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis: Exercise Training in Hemodialysis Patients. *Nephrology*. Published online. 2011
- Sovatzidis A, Chatzinikolaou A, Fatouros IG, et al. Intradialytic Cardiovascular Exercise Training Alters Redox Status, Reduces Inflammation and Improves Physical Performance in Patients with Chronic Kidney Disease. *Antioxidants*. 2020;9:868.
- Stack AG, Bloembergen WE. Prevalence and Clinical Correlates of Coronary Artery Disease among New Dialysis Patients in the United States: A Cross-Sectional Study. *J Am Soc Nephrol*.2001;12:1516-1523.
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. Published online October 12, 2016;i4919.
- Stromp TA, Spear TJ, Holtkamp RM, et al. Quantitative Gadolinium-Free Cardiac Fibrosis Imaging in End Stage Renal Disease Patients Reveals A Longitudinal Correlation with Structural and Functional Decline. *Sci Rep*. 2018;8(1):16972.
- Suh SH, Oh TR, Choi HS, et al. Association Between Left Ventricular Geometry and Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: Findings From Korean Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:848692.
- Sun M, Kang Y, Cheng L, et al. Global longitudinal strain is an independent predictor of cardiovascular events in patients with maintenance hemodialysis: a prospective study using three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(5):757-766.

- Susantitaphong P, Koulouridis I, Balk EM, Madias NE, Jaber BL. Effect of Frequent or Extended Hemodialysis on Cardiovascular Parameters: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(5):689-699.
- Szeto CC, McIntyre CW, Li PKT. Circulating Bacterial Fragments as Cardiovascular Risk Factors in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(6):1601-1608.
- **T**amulėnaitė E, Žvirblytė R, Ereminienė R, Žiginskienė E, Ereminienė E. Changes of Left and Right Ventricle Mechanics and Function in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing Haemodialysis. *Medicina (Mex).* 2018;54(5):87.
- Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. *Rev Francoph Lab.* 2018;2018(502):26-32.
- Thijssen DHJ, Redington A, George KP, Hopman MTE, Jones H. Association of Exercise Preconditioning With Immediate Cardioprotection: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018;3(2):169.
- Thijssen DHJ, Uthman L, Somani Y, Van Royen N. Short-term exercise-induced protection of cardiovascular function and health: why and how fast does the heart benefit from exercise? *J Physiol.* 2022;600(6):1339-1355.
- Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(15):1961-1977.
- Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD, et al. Spatial orientation of the ventricular muscle band: Physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(2):389-392.
- Torres C, Fuentes HE, Saadaldin H, et al. Intermittent pneumatic compression in patients with ESRD. A systematic review. *Hemodial Int.* 2019;23(4):433-444.
- Tsai LM, Chen TP, Chen TS, Chen JH. Application of automatic boundary detection for computerized quantitative analysis of left ventricular regional wall motion by two-dimensional echocardiography. *J Ultrasound Med.* 1997;16(3):177-182.
- Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. Relative Value of Inflammatory, Hemostatic, and Rheological Factors for Incident Myocardial Infarction and Stroke: The Edinburgh Artery Study. *Circulation.* 2007;115(16):2119-2127.

- Ünlü S, Şahinarslan A, Gökalp G, et al. The impact of volume overload on right heart function in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Echocardiography*. 2018;35(3):314-321.
- Ünlü S, Yamak BA, Sezenöz B, Şahinarslan A, Arınoy ST. Left atrial contractile longitudinal strain determines intrinsic left atrial function regardless of load status and left ventricular deformation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(11):3245-3253.
- Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial Strain by Doppler Echocardiography: Validation of a New Method to Quantify Regional Myocardial Function. *Circulation*. 2000;102(10):1158-1164.
- Vaisman S, Kensey K, Cho YI. Effect of Hemodialysis on Whole Blood Viscosity. *Int J Artif Organs*. 2009;32(6):329-335.
- Valocikova I, Vachalcova M, Valocik G, et al. Incremental value of global longitudinal strain in prediction of all-cause mortality in predialysis and dialysis chronic kidney disease patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(13-14):495-503.
- Van Dalen BM, Vletter WB, Soliman OII, ten Cate FJ, Geleijnse ML. Importance of Transducer Position in the Assessment of Apical Rotation by Speckle Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(8):895-898.
- Van Der Sande FM, Gladziwa U, Kooman JP, Bocker G, Leunissen KML. Energy Transfer Is the Single Most Important Factor for the Difference in Vascular Response between Isolated Ultrafiltration and Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(8):1512-1517.
- Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med*. 2020;9(9):2880.
- Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al. Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003;63(5):1934-1943.
- Vinet A, Nottin S, Lecoq AM, Guenon P, Obert P. Reproducibility of Cardiac Output Measurements by Doppler Echocardiography in Prepubertal Children and Adults. *Int J Sports Med*. 2001;22(6):437-441.
- Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and Nontraditional Cardiovascular Risk Factors in Chronic Kidney Disease. *Med Clin North Am*. 2005;89(3):587-611.

- Voigt J. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16(5):415-423.
- Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(2):183-193.
- Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, et al. Effect of Hemodiafiltration or Hemofiltration Compared With Hemodialysis on Mortality and Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(6):968-978.
- Wang AYM. Cardiovascular risk in diabetic end-stage renal disease patients: Cardiovascular risk in diabetics on dialysis. *J Diabetes.* 2011;3(2):119-131.
- Wang X, Shapiro JJ. Evolving concepts in the pathogenesis of uraemic cardiomyopathy. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):159-175.
- Wang Y, Gao L. Inflammation and Cardiovascular Disease Associated With Hemodialysis for End-Stage Renal Disease. *Front Pharmacol.* 2022;13:800950.
- Wanner C, Tonelli M, the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303-1309.
- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet.* 2017;389(10075):1238-1252.
- Weidemann F, Herrmann S, Störk S, et al. Impact of Myocardial Fibrosis in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis. *Circulation.* 2009;120(7):577-584.
- Williams RP, Manou-Stathopoulou V, Redwood SR, Marber MS. ‘Warm-up Angina’: harnessing the benefits of exercise and myocardial ischaemia. *Heart.* 2014;100(2):106-114.
- Wu CK, Wu CL, Lin CH, Leu JG, Kor CT, Tarng DC. Association of vascular access flow with short-term and long-term mortality in chronic haemodialysis patients: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(9):e017035.

- **Y**abe H, Kono K, Wakayama K, Hanafusa N, Tsuchiya K. Effect of Intradialytic Aerobic Exercise on Relative Blood Volume in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *ASAIO J.* 2022;68(4):599-604.
- Yan T, Zhu QM, Li HX, Wang TH, Zhang GH, Sun L. [Effects of myocardial fibrosis on ischemic preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury in type 2 diabetic rats]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2021;101(47):3857-3863.
- Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2004;8(2):118-129.
- Yao YS, Li TD, Zeng ZH. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: an updated review. *Lipids Health Dis.* 2020;19:23.
- Yip A, Naicker S, Peters F, et al. Left ventricular twist before and after haemodialysis: an analysis using speckle-tracking echocardiography. *Cardiovasc J Afr.* 2018;29(4):231-236.
- Young HML, March DS, Graham-Brown MPM, et al. Effects of intradialytic cycling exercise on exercise capacity, quality of life, physical function and cardiovascular measures in adult haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(8):1436-1445.
- **Z**anoli L, Lentini P, Briet M, et al. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):918-928.
- Zanoli L, Rastelli S, Inserra G, Castellino P. Arterial structure and function in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG.* 2015;21(40):11304-11311.
- Zhang F, Ye J, Bai Y, Wang H, Wang W. Exercise-Based Renal Rehabilitation: A Bibliometric Analysis From 1969 to 2021. *Front Med.* 2022;9:842919.
- Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, Mallamaci F. Cardiac Consequences of Hypertension in Hemodialysis Patients. *Seminars in Dialysis.* 2004;17(4):299-303.
- Zolty R, Hynes PJ, Vittorio TJ. Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction May Reverse with Renal Transplantation: Uremic Cardiomyopathy and Cardiorenal Syndrome. *Am J Transplant.* 2008;8(11):2219-2224.

- Zuidema MY, Dellsperger KC. Myocardial Stunning with Hemodialysis: Clinical Challenges of the Cardiorenal Patient. *Cardiorenal Med.* 2012;2(2):125-133.



## Résumé

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ont un risque de décès d'origine cardiovasculaire 10 à 30 fois plus élevé que la population saine. L'hémodialyse, essentielle à leur survie, induit en effet des anomalies de contraction segmentaires ventriculaires gauches, certes transitoires mais qui répétées au fil des dialyses contribuent sur le long terme à un remodelage morpho-fonctionnel délétère et à une augmentation du risque d'événements cardiaques majeurs et de mortalité cardiovasculaire. L'exercice physique a été proposé comme une contremesure intéressante, permettant notamment de limiter l'instabilité hémodynamique, facteur clé de l'étiologie des sidérations myocardiques induites de dialyse. Toutefois, très peu d'études sont disponibles quant à ses effets au plan cardiaque et les mécanismes sous-jacents à une éventuelle cardioprotection restent à ce jour très largement inexplicables. Ces travaux de thèse sont basés sur une évaluation compréhensive et régionalisée de la fonction régionale myocardique à l'aide de l'échocardiographie en mode imagerie de déformation réalisée en cours de dialyse. La première partie de thèse s'est concentrée sur les effets de l'exercice appliqué en aigu. Une première étude a permis de préciser les effets d'un exercice intradialytique sur la biomécanique pariétale ventriculaire gauche. Une seconde a confirmé la réduction du nombre d'anomalies de contraction segmentaire préalablement rapportée dans des études préliminaires exploratoires et a établi que les bénéfices de cet exercice intradialytique étaient principalement obtenus dans la région apicale. Une troisième étude a permis de démontrer une cardioprotection similaire en condition d'exercice intra- et pré-dialytique, permettant d'écarter l'implication de facteurs hémodynamiques dans les mécanismes sous-jacents à la cardioprotection induite par l'exercice. Nos résultats ont permis de suggérer un rôle du préconditionnement cardiaque par l'exercice et ont renforcé l'idée que l'exercice contribue à la préservation de la perfusion myocardique au niveau de la microcirculation, comme en témoigne l'évaluation de la viscosité sanguine. La dernière étude de ces travaux a mis en lumière les bénéfices d'une réhabilitation intradialytique de plusieurs semaines sur la fonction régionale myocardique au décours de la dialyse et sur le remodelage cardiaque pouvant favoriser la perfusion tissulaire. L'ensemble de ces travaux revêt une importance clinique significative et plaide en faveur de la considération de l'exercice physique comme un élément à part entière de la prise en charge thérapeutique du patient hémodialysé.

**Mots clés :** Maladie cardiovasculaire – Hémodialyse – Échocardiographie – Ventricule gauche – Fonction régionale myocardique – Exercice intradialytique – Hémodynamique – Viscosité sanguine – Préconditionnement cardiaque.

## Abstract

Patients with end-stage kidney disease are 10 to 30 times more likely to die of cardiovascular causes than the healthy population. Hemodialysis, which is essential to their survival, induces transient left ventricular segmental wall motion abnormalities, which repeated over the course of dialysis, contribute over the long term to pathological cardiac remodeling and an increased risk of major cardiac events and cardiovascular mortality. Physical exercise has been proposed as an interesting countermeasure, owing notably its effects on hemodynamic instability, a key factor in the etiology of dialysis-induced myocardial stunning. However, very few studies are available on its cardiac effects, and the mechanisms underlying any cardioprotection remain largely unexplained. This thesis work is based on a comprehensive and regional assessment of myocardial function using 2D strain imaging echocardiography performed during dialysis. The first part of the thesis focused on the effects of acute exercise. A first study clarified the effects of intradialytic exercise on left ventricular wall biomechanics. A second confirmed the reduction in the number of left ventricular segmental wall motion abnormalities previously reported in preliminary exploratory studies and established that the benefits of intradialytic exercise were mainly obtained in the apical region. A third study demonstrated similar cardioprotection under intra- and pre-dialytic exercise conditions, ruling out the major involvement of hemodynamic factors in the mechanisms underlying exercise-induced cardioprotection. Our results suggested a role for cardiac preconditioning by exercise, and reinforced the idea that exercise contributes to the preservation of myocardial perfusion at the level of the microcirculation, as evidenced by the assessment of blood viscosity. The final study of this thesis highlighted the benefits of several weeks of intradialytic rehabilitation on regional myocardial function during dialysis and cardiac remodeling that can promote tissue perfusion. This body of work is of significant clinical importance, and argues in favor of considering exercise as an integral part of the therapeutic management of the hemodialysis patient.

**Keywords:** Cardiovascular disease – Hemodialysis – Echocardiography – Left ventricle – Regional myocardial function – Intradialytic exercise – Hemodynamics – Whole blood viscosity – Cardiac preconditioning.