



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **1^{er} juillet 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **NORMAND Laetitia**

Titre de la thèse : « *Apport de la TEP IRM en imagerie fonctionnelle rénale dans l'évaluation des mesures de néphroprotection* »



Résumé

La progression de l'incidence de l'insuffisance rénale chronique dans le monde nécessite d'améliorer les mesures visant à ralentir sa progression et son évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Le régime pauvre en protéines ou la prévention des épisodes d'ischémie-reperfusion appartiennent à ces mesures de néphroprotection mais leur bénéfice n'est qu'incomplètement compris. Le rein étant un des organes les plus vascularisés, rapporté à son poids, l'évaluation concomitante de la perfusion rénale ($[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$), du métabolisme oxydatif ($[^{11}\text{C}]\text{acetate}$) puis du contenu tissulaire en oxygène (BOLD-IRM) est fondamentale dans la mesure où ces trois mesures ne sont pas corrélées de manière linéaire. La TEP-IRM, appareil hybride combinant les fonctionnalités de la TEP et de l'IRM, permet une évaluation concomitante de ces trois paramètres de manière non invasive et sur rein isolé ce qui permet de l'utiliser en recherche clinique pour l'évaluation de l'effet de différentes interventions.

Les régimes pauvres en protéines ont démontré qu'ils permettaient un ralentissement du déclin de la fonction rénale mais le mécanisme à l'origine de cet effet bénéfique n'est pas connu. Nous avons démontré que le contenu en AGE (Advanced Glycation End Products ou protéines modifiées) d'une charge protéique était responsable de la mobilisation de la réserve fonctionnelle rénale avec une augmentation de la perfusion et du métabolisme oxydatif plus importants après une charge protéique riche en AGE par rapport à une charge protéique pauvre en AGE. Nos résultats permettent de s'interroger sur l'intérêt d'une alimentation pauvre en AGE pour les insuffisants rénaux chroniques au-delà d'une restriction protéique pure. La prévention des épisodes d'ischémie-reperfusion est également particulièrement importante dans le cadre de la néphroprotection alors que la revascularisation d'une sténose de l'artère rénale s'accompagne obligatoirement de lésions de reperfusion. L'utilisation de la ciclosporine avant la dilatation d'une sténose de l'artère rénale dans le cadre d'un pré conditionnement a permis de réduire les lésions rénales chez la souris mais ce bénéfice clinique n'a pas été démontré chez l'homme. L'étude CICLOSAAR qui a pour but d'évaluer le bénéfice d'un pré conditionnement par la ciclosporine A avant dilatation d'une sténose de l'artère rénale sur des paramètres fonctionnels rénaux (perfusion, métabolisme oxydatif et contenu tissulaire en oxygène) est en cours.

Dans un second temps et afin d'améliorer l'applicabilité clinique de ces techniques d'imagerie fonctionnelle, nous avons démontré que l'acétate, qui était jusque-là utilisé comme un marqueur de métabolisme oxydatif, pouvait également être utilisé comme un marqueur de perfusion rénale grâce à la modélisation de son *uptake* par le rein.

Au total, la TEP-IRM est un outil fondamental pour l'évaluation des paramètres fonctionnels rénaux de manière non invasive chez l'humain. La mise en évidence de l'impact du contenu en AGE sur la perfusion et le métabolisme rénal devrait permettre d'affiner nos conseils diététiques aux insuffisants rénaux pour prévenir la progression de la maladie vers l'insuffisance rénale terminale. L'étude CicloSAAR actuellement en cours devrait permettre d'améliorer les mesures mises en œuvre pour protéger le rein des lésions de reperfusion après dilatation d'une sténose de l'artère rénale. Enfin, nos résultats sur la forte corrélation entre les données de perfusion en acétate et en eau devraient permettre d'utiliser ce traceur pour obtenir la perfusion et le métabolisme oxydatif à l'issue d'une seule injection de radio-traceur et renforcer l'applicabilité clinique de ces techniques.