



HAL
open science

Dysfonction musculaire en hémodialyse : de la sarcopénie à la myopathie urémique

Jean Sébastien Souweine

► **To cite this version:**

Jean Sébastien Souweine. Dysfonction musculaire en hémodialyse : de la sarcopénie à la myopathie urémique. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, 2019. Français. NNT : 2019MONTT040 . tel-02866707

HAL Id: tel-02866707

<https://theses.hal.science/tel-02866707>

Submitted on 12 Jun 2020

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 POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Biologie Santé

École doctorale CBS2

Unité de recherche PhyMedExp, INSERM, CNRS, University of Montpellier, Montpellier, France

Dysfonction musculaire en hémodialyse : De la sarcopénie à la myopathie urémique

Présentée par Jean Sébastien Souweine
Le 16 Décembre 2019

Sous la direction de Jean Paul Cristol

Devant le jury composé de

M. le Professeur Kada Klouche
M. le Professeur Jean Paul Cristol
M. le Professeur Pierre Delanaye
M. le Professeur Arjang Djamali
M^{me}. le Professeur Moglie Le Quintrec
M. le Professeur Christian Combe
M. le Professeur Georges Mourad

Président du jury
Directeur de thèse
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Membre invité



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

Remerciements

Je n'aurai jamais pu finir cette thèse sans l'aide et le soutien de nombreuses personnes que je souhaite remercier ici.

Je remercie, tout d'abord, Monsieur le Professeur Cristol pour avoir dirigé cette thèse et pour m'avoir guidé afin de mettre en œuvre les différents projets qui la compose. Je vous dois énormément.

Je remercie Monsieur le Professeur Delanaye et Monsieur le Professeur Djamali pour avoir accepté de relire ce travail et de faire partie du jury.

Je remercie Madame le Professeur Le Quintrec, Monsieur le Professeur Combe et Monsieur le Professeur Klouche d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

Je remercie Monsieur Le Professeur Mourad d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Je tenais également à vous remercier pour votre enseignement durant mes études.

Je remercie l'ensemble de l'équipe de Néphrologie de Montpellier, en particulier les praticiens qui m'ont aidé à la réalisation des projets qui ont mené à cette thèse.

Je remercie l'ensemble de l'équipe de Biochimie pour m'avoir accueilli dans leur service et m'avoir aidé à concrétiser ce travail de thèse.

Je remercie également l'ensemble de l'équipe INSERM U-1046, et particulièrement l'équipe de l'IURC qui m'a accueilli et soutenu tout au long de ce travail. Je souhaite remercier l'ensemble de l'équipe du service de Physiologie clinique, en particulier Monsieur le Professeur Mercier et Monsieur le Professeur Hayot qui ont toujours été d'un grand soutien dans le déroulement de ce projet. Enfin je remercie le Docteur Fares pour son enthousiasme, sa disponibilité et son aide à chaque étape de ces différents travaux.

Je remercie ma famille et mes amis qui ont toujours été d'un précieux soutien.

Je dédie ce travail à Anouk, et à ma fille Adélaïde.

Résumé de la thèse en français

En hémodialyse chronique, la dysfonction musculaire est une pathologie fréquente qui au même titre que la sarcopénie chez les sujets âgés grève le pronostic de ces patients. Malgré les similitudes entre ces deux entités, la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux doit être distinguée de la sarcopénie. Certaines anomalies moléculaires observées semblent être différentes de celles constatées au cours du vieillissement. Ce travail de thèse, regroupant quatre études, a eu pour objectif d'identifier puis de caractériser la dysfonction musculaire des patients hémodialysés chroniques. Dans la première étude, nous avons développé une méthode de mesure de la force musculaire du quadriceps fiable, reproductible et réalisable au lit des patients. Dans la seconde, nous avons montré que les facteurs cliniques et biologiques associés à une diminution de la force musculaire étaient des facteurs différents de ceux associés à une diminution de la masse musculaire. Dans cette étude nous avons pu également identifier des patients avec une diminution de la force sans diminution de la masse musculaire. Ce dernier point caractérise les patients dynapéniques. Le pronostic de ces patients a été étudié dans la troisième étude. Le risque de décès est identique chez ces patients par rapport aux patients sarcopéniques, alors même que les patients dynapéniques sont plus jeunes avec moins de comorbidités. Ce travail montre par ailleurs, que la force musculaire est un meilleur marqueur pronostique que la masse musculaire. Enfin dans la quatrième étude, nous avons montré chez des patients hémodialysés en attente de transplantation, qu'il pouvait exister une véritable myopathie induite par l'insuffisance rénale avec des caractéristiques histologiques spécifiques. Ces dernières sont compatibles avec la diminution de l'endurance observée dans cette population. Ainsi, en partant du critère clinique, universellement reconnu de la masse musculaire, nous avons évolué vers l'exploration de la force puis de l'endurance. Finalement, ce travail apporte certains éléments qui permettent de confirmer l'existence d'anomalies musculaires spécifiques à l'insuffisance rénale chronique.

Résumé de la thèse en anglais

Muscle dysfunction, a common feature in chronic haemodialysis patients, is associated with an increased risk of mortality independently of the disease severity, like sarcopenia in elderly patients. Despite similarities between the two situations, muscle dysfunction in chronic haemodialysis patients must be distinguished from sarcopenia. Some molecular abnormalities observed, such as the transition from slow to fast-fibre in muscle, appear to be different from those described during aging. This thesis comprises four studies which aim to identify and characterize the muscle dysfunction in chronic haemodialysis patients. In the first study, we developed a reliable and reproducible tool allowing the measurement of quadriceps muscle strength at the bedside. The second one showed that clinical and biological factors associated with a decrease in muscle strength were different from those associated with a decrease in muscle mass. In this study we were also able to identify patients with a decrease in muscle strength without a decrease in muscle mass, which characterizes dynapenic patients. The prognosis of these patients was studied in the third study. The risk of death was similar in these patients compared to sarcopenic patients, even though dynapenic patients were younger with fewer comorbidities.. This work also showed that muscle strength is a better prognosis marker than muscle mass. Finally, in the fourth study, we showed in hemodialysis patients on the waiting list for a kidney transplant, that a true renal insufficiency-induced myopathy with specific histological characteristics could exist. These characteristics are compatible with the decrease in endurance observed in this population. Thus, starting from the universally recognized clinical criterion of muscle mass, we have evolved towards the exploration of strength and endurance. Finally, this work provides some elements that confirm the existence of muscle abnormalities specific to chronic renal failure.

Table des matières

INTRODUCTION :	7
<i>Maladie chronique et dysfonction musculaire</i>	7
Maladies chroniques : un problème de santé publique	7
La sédentarité : causes et conséquences des maladies chroniques :.....	8
La Sarcopénie : Du déconditionnement musculaire à la dysfonction musculaire :.....	9
La Fragilité : Conséquence de la dysfonction musculaire dans les maladies chroniques.....	10
<i>Comment prévenir les complications de la dysfonction musculaire</i>	13
Critères d'évaluation	13
Moyens de prise en charge	15
<i>Dysfonction musculaire en néphrologie</i>	17
Pourquoi étudier la dysfonction musculaire en néphrologie ?	17
Au-delà du déconditionnement musculaire en néphrologie : Existe-il un vieillissement accéléré ?.....	20
PROBLEMATIQUE : DECONDITIONNEMENT MUSCULAIRE OU VERITABLE MYOPATHIE UREMIQUE ?.....	22
HYPOTHESE DE TRAVAIL :	24
OBJECTIF DU TRAVAIL :	24
RAPPEL DE L'ETAT DES CONNAISSANCES	27
<i>Introduction</i>	27
<i>Physiopathologie des mécanismes responsables de la dysfonction musculaire dans l'insuffisance rénale chronique</i>	28
Caractéristiques communes entre sarcopénie liée à l'âge et dysfonction musculaire secondaire à l'insuffisance rénale	29
Caractéristique de la dysfonction musculaire dans l'insuffisance rénale chronique : Existe-il une myopathie urémique ?.....	30
<i>Facteurs responsables de la dysfonction musculaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques : ...</i>	32
Facteurs communs entre sarcopénie et myopathie urémique.....	32
Facteurs spécifiques à l'insuffisance rénale chronique.....	37
<i>Diagnostiquer la dysfonction musculaire dans l'insuffisance rénale chronique :</i>	41
Quels sont les seuils permettant de confirmer la présence d'une dysfonction musculaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques ?.....	42
Quels outils utiliser afin d'évaluer la dysfonction musculaire ?	42
<i>Pronostic et conséquence de la dysfonction musculaire dans l'insuffisance rénale chronique</i>	44
Quels sont les patients insuffisants rénaux chroniques à dépister ?	44
Quels sont les conséquences d'une dysfonction musculaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques	46
<i>Prise en charge de la dysfonction musculaire dans l'insuffisance rénale chronique</i>	47
Intérêt de la prise en charge de la dysfonction musculaire	47
Réhabilitation musculaire.....	47
Prise en charge nutritionnelle	49
Dysfonction endocrinienne.....	51
<i>Un traitement personnalisé guidé par un phénotypage clinique et biologique.</i>	53
<i>Conclusion</i>	55
PRESENTATION DES TRAVAUX.....	56
<i>Présentation générale</i>	56
<i>Outil d'évaluation de la force musculaire au lit du malade</i>	58
Contexte	58
Justification de l'étude.....	58
Implication personnelle	59
Article.....	60
Discussion	67
Conclusion.....	67
<i>Contribution de la masse musculaire, de l'activité physique et de la dénutrition protéino-énergétique à la diminution de la force musculaire en hémodialyse chronique</i>	69
Contexte	69

Justification de l'étude.....	69
Implication personnelle.....	71
Article.....	72
Discussion.....	87
Conclusion.....	88
<i>Dynapénie, phénotype musculaire spécifique en hémodialyse.....</i>	<i>89</i>
Contexte.....	89
Justification de l'étude.....	89
Implication personnelle.....	90
Article.....	91
Discussion.....	117
Conclusion.....	118
<i>Changement phénotypique.....</i>	<i>120</i>
Contexte.....	120
Justification de l'étude.....	121
Implication personnelle.....	122
Article.....	123
Discussion.....	152
Conclusion.....	154
SYNTHESE DES TRAVAUX, PERSPECTIVES.....	156
<i>Rappels des principaux résultats.....</i>	<i>156</i>
<i>Limites du travail.....</i>	<i>158</i>
<i>Perspectives : Nutrition, médicament, médecine personnalisée.....</i>	<i>159</i>
<i>Elargir le point de vue :.....</i>	<i>160</i>
Enjeux de la prévention de la dysfonction musculaire.....	160
Interaction dysfonction musculaire secondaire à l'insuffisance rénale et vieillissement musculaire.....	162
Interaction dysfonction musculaire et environnement.....	162
Solutions à envisager.....	163
CONCLUSION.....	165
BIBLIOGRPAHIE.....	166
ANNEXES.....	187
<i>Identifier et établir le phénotype des patients fragiles en hémodialyse chronique.....</i>	<i>187</i>
<i>Fragilité et Prévention des Chutes chez les patients en hémodialyse chronique.....</i>	<i>196</i>
LISTES DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS.....	206

INTRODUCTION :

Maladie chronique et dysfonction musculaire

Maladies chroniques : un problème de santé publique

En France, 14 millions de personnes sont touchées par une maladie chronique parmi lesquelles 3,5 millions sont diabétiques. On estime actuellement que, pour 10 décès, 6 sont dus à une maladie chronique(1). D'après le « Global status report on non-communicable diseases » établi par l'OMS en 2018, 71% des décès dans le monde (41 millions de personnes) sont en 2016, la conséquence d'une maladie chronique (2) contre 63% (36 millions de personnes) en 2008(2). Ces chiffres sont en constante augmentation. Ces maladies chroniques ont également un impact négatif sur le développement socio-économique en réduisant la productivité et en augmentant la pauvreté avec un coût estimé à 14 milliards de dollars dans le monde.

On appelle « maladie chronique » une pathologie évolutive et de longue durée, pouvant entraîner des complications graves, voire une invalidité temporaire ou définitive (3). Les maladies chroniques comprennent principalement les maladies cardio-vasculaires (athérosclérose, hypercholestérolémie, hypertension artérielle, insuffisance coronaire, insuffisance vasculaire cérébrale, insuffisance respiratoire, arythmie...), les cancers, le diabète (type 1 et 2), les maladies respiratoires (bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme...), les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, la sclérose en plaque...), certains troubles mentaux (dépression, schizophrénie...), certaines maladies rares ou orphelines (mucoviscidose, drépanocytose...) et l'insuffisance rénale chronique.

En à peine un siècle, les causes dominantes de mortalité dans le pays ont radicalement changé, passant des maladies infectieuses (transmissibles) aux maladies chroniques. Ce changement majeur est définie comme une « transition épidémiologique » dont la cause principale est l'environnement (4). Plusieurs facteurs environnementaux tels que l'alimentation, le mode de vie, l'environnement physique, biologique, chimique, psychique, social et médical jouent un

rôle majeur dans l'apparition, le développement et l'aggravation de ces maladies chroniques. Ainsi, le tabagisme régulier, la consommation excessive d'alcool, une alimentation trop calorique et riche en mauvaises graisses, l'obésité, le manque d'activité physique et la sédentarité augmentent considérablement les risques de maladies chroniques.

La sédentarité : causes et conséquences des maladies chroniques :

Le niveau de sédentarité augmente dans de nombreux pays. Les conséquences en sont majeures pour la santé avec l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques, ainsi que de leurs facteurs de risque (hypertension, hyperglycémie, obésité) (5). La sédentarité est actuellement considérée comme le quatrième facteur de risque de mortalité à l'échelle mondiale (6 % des décès), juste après l'hypertension artérielle (13 %), le tabagisme (9 %) et l'hyperglycémie (6 %). De plus, au niveau mondial, 5 % de la mortalité est imputable directement à la surcharge pondérale et à l'obésité (6) dont l'incidence croissante est en grande partie dû à un mode de vie de plus en plus sédentaire des populations (7).

A cela s'ajoute, la présence de comorbidités, de plus en plus fréquentes avec l'âge (insuffisances d'organes, cancers, pathologies inflammatoires chroniques, endocrinopathies) qui potentialise le déclin fonctionnel des patients (8). Ce déclin insidieux est accéléré lors des épisodes aigus (infections, fractures, épisodes iatrogènes) au point d'atteindre un seuil de défaillance (9). Dès lors, l'autonomie est compromise et des complications, telles que des chutes, peuvent survenir amorçant un cercle vicieux, difficile à enrayer. Les sujets âgés sont donc plus à risque de développer des pathologies chroniques pouvant à terme conduire à un état de dépendance qui expose à l'apparition de complications graves (10).

La prévalence croissante des maladies chroniques et de leurs facteurs de risque est donc désormais un problème mondial puisque près de 45 % de la morbidité, pour la population adulte

leur incombe. Finalement, trois types d'évolution influent aujourd'hui sur la santé : le vieillissement de la population, l'urbanisation, et la mondialisation, autant d'éléments qui ont pour conséquence de favoriser la sédentarité (5). Au vu de l'ensemble de ces éléments, la lutte contre la sédentarité apparaît, dans notre société actuelle, être un des leviers d'action majeur afin de prévenir l'apparition de ces pathologies.

La Sarcopénie : Du déconditionnement musculaire à la dysfonction musculaire :

La diminution de l'activité physique en lien avec le vieillissement, le développement de maladie chronique et le mode de vie actuel de plus en plus sédentaire, conduisent à l'apparition d'un remodelage musculaire (11). Ces modifications, au sein du muscle, ont un retentissement majeur au-delà de la seule réduction des capacités fonctionnelles des personnes, puisque les muscles sont également les garants d'un bon équilibre métabolique (12,13). Ainsi, ils jouent un rôle essentiel dans le maintien du métabolisme de base, le stockage des acides aminés, des lipides, des hydrates de carbone et de la production d'énergie.

La diminution de la masse et de la fonction musculaire (force, vitesse de marche) sont associées de façon indépendante à la mortalité, chez les sujets âgés (14). L'association d'une diminution de la masse et de la fonction musculaires définit la sarcopénie dont la prévalence varie selon les techniques d'évaluation et les critères diagnostics utilisés (15). Néanmoins, sa prévalence augmente avec l'âge pour atteindre presque 40 % à 80 ans (16). La perte de force sans perte de masse musculaire définit la dynapénie et s'installe 2 à 5 fois plus rapidement que la perte de masse musculaire seule.

Une diminution concomitante de la masse et de la fonction musculaire multiplie la mortalité par 3,7, le risque de chute par 2 et augmente le risque de dépendance. Par ailleurs cela augmente le risque d'hospitalisation de 50 %, la durée moyenne d'hospitalisation de 20 jours et le coût de l'hospitalisation de 34 à 58 % (17).

La présence de pathologies chroniques aggrave également la dysfonction musculaire (18). En effet, le déconditionnement musculaire secondaire à la pathologie chronique conduit le malade à cesser progressivement toute activité physique, ce qui favorise à son tour la sédentarité et plonge le patient dans le cercle vicieux de la dépendance et dégrade sa qualité de vie. Dans le cas d'une personne avec une maladie chronique, la dysfonction musculaire est donc beaucoup plus précoce et sévère (19).

Outre le fait d'être un des principaux facteurs de risque de développer une maladie chronique, la réduction de l'activité physique est donc également considérée comme un facteur de risque d'aggravation de la morbi-mortalité de ces maladies. La lutte contre la sédentarité devient alors un élément essentiel de la prise en charge des maladies chroniques dans la mesure où elle constitue à la fois, une cause et une conséquence dans le développement et les complications de ces maladies. Ainsi la dysfonction musculaire associée aux maladies chroniques favorise l'apparition de personnes fragiles (18). Dans ce contexte, la fonction musculaire, étroitement liée à l'activité physique, apparaît comme un élément déterminant à évaluer et à prendre en charge chez ces patients.

La Fragilité : Conséquence de la dysfonction musculaire dans les maladies chroniques

Nous verrons dans un premier temps les conséquences individuelles de la dysfonction musculaire pour les patients puis dans un second temps le coût et le retentissement collectif de la dysfonction musculaire pour la société.

Conséquences individuelles :

Les conséquences fonctionnelles, métaboliques et l'impact de la dysfonction musculaire sur la morbi-mortalité sont importantes : handicap fonctionnel, altération de la qualité de vie, chute, ostéoporose, dyslipidémie, risque cardiovasculaire, syndrome métabolique (10). La dysfonction

musculaire en lien avec la maladie chronique, est donc responsable d'une perte des réserves physiologiques qui rend les sujets vulnérables en cas de contraintes mineures (8).

La dépendance, associée à la maladie chronique est une conséquence des répercussions de la maladie sur de nombreux aspects de la vie du patient : vie sociale et professionnelle, mais également vie affective et familiale. Malgré les efforts et les moyens mis en œuvre il n'existe pas de traitement curateur, c'est-à-dire permettant la restauration ad integrum de la fonction des organes touchés (20).

Les patients souffrant d'une maladie chronique sont donc fragiles et présentent un risque élevé de dépendance. La fragilité est un concept gériatrique qui associe perte de poids involontaire, fatigue, lenteur de marche, faiblesse musculaire et faible activité physique (critères de Fried) (21–23). La fragilité concerne environ 20% des plus de 70 ans et est hautement prédictive d'évènements péjoratifs tels que les hospitalisations, les chutes, les fractures, l'entrée en institution et la mortalité. Elle est d'origine multifactorielle et est définie comme un état d'instabilité avec un fort risque d'évolution vers la dépendance.

Par ailleurs, la démarche de dépistage, d'évaluation et la prise en charge chez ces sujets n'est pas toujours aisée et donc rarement réalisée. Cela est regrettable, car une fois la dépendance installée, celle-ci demeure fréquemment irréversible, quels que soient l'ampleur et le coût des interventions mis en place. Ainsi, les personnes fragiles constituent une population cible pouvant bénéficier d'interventions spécifiques afin de prévenir l'apparition de la dépendance (22).

Impact économique et de santé publique :

Malheureusement le coût global de la dysfonction musculaire n'est pas bien estimé actuellement dans le monde (24,25). Cela vient probablement du fait que cette notion est relativement récente d'une part et d'autre part qu'il existe un grand nombre de définition qui

rendent l'extrapolation et l'analyse globale complexe (15). Néanmoins, le coût global mondial de l'inactivité physique en lien avec cette dysfonction musculaire est lui considérable (26). En effet, son coût rapporté à l'échelle mondiale en 2013 est estimé à 54 milliards de dollars par an en soins de santé directs. Son poids sur les systèmes de santé est également important avec 3,2 millions de décès par an attribuables à une activité physique insuffisante (27). Enfin, 2,8 millions de personnes meurent chaque année de surpoids ou d'obésité qui sont également deux pathologies dont l'augmentation de l'incidence est directement en lien avec un mode de vie de plus en plus sédentaire (28).

La sédentarité est donc devenue progressivement un enjeu essentiel de la prévention et du parcours de soins des maladies chroniques. Dans ce contexte, on comprend que le coût global de l'inactivité physique et de la dysfonction musculaire est majeur. Ainsi, la modification des comportements de santé, émerge actuellement, dans la prise de conscience collective, afin de prévenir l'apparition et les complications de ces maladies chroniques.

Les conséquences individuelles et collectives justifient sa prise en charge

Comme nous l'avons vu, la dysfonction musculaire aggrave la sédentarité, fragilise les patients et grève le pronostic vital des personnes souffrant d'une maladie chronique. Tous les systèmes sont influencés par l'exercice physique : le muscle bien sûr, mais également le cœur, le cerveau et certains systèmes endocriniens. Dans ce contexte, la prise en charge du déconditionnement musculaire dans les pathologies chroniques apparaît comme essentiel puisque sa prévention permet d'éviter l'apparition d'une fragilité et donc l'évolution vers la dépendance.

Ainsi, la pratique d'une activité physique régulière réduit le risque de développer une maladie chronique comme par exemple les maladies cardio-vasculaires. En outre, l'exercice physique permet de lutter contre le déconditionnement musculaire reconnu comme un élément grevant le pronostic de ces maladies (6,29). Finalement, corriger la dysfonction musculaire des patients présentant une maladie chronique, dans le but d'améliorer leur pronostic passe par la réduction

de la sédentarité. C'est pourquoi, l'organisation mondiale de la santé dirige une campagne mondiale afin d'encourager l'activité physique avec comme objectif de réduire de 10% la prévalence mondiale de la sédentarité d'ici 2025 (29).

Comment prévenir les complications de la dysfonction musculaire

Critères d'évaluation

Afin d'améliorer le dépistage de la dysfonction musculaire, le consensus européen de la sarcopénie du sujet âgé, « European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) », a récemment révisé ses critères diagnostiques (15).

Evaluation de la masse musculaire

La masse musculaire peut être estimée simplement par des mesures anthropométriques en calculant la surface musculaire brachiale corrigée à partir du pli cutané tricipital (30). La méthode de référence pour l'évaluation de la composition corporelle totale est l'absorptiométrie biphotonique (DXA) (31). Celle-ci mesure la composition corporelle totale et régionale de trois compartiments : la masse grasse, la masse maigre, la masse non grasse et la masse osseuse. Si la DXA est la méthode de référence pour mesurer précisément les compartiments corporels, en précisant la répartition sous-cutanée ou viscérale de la graisse, il s'agit toutefois d'une mesure globale ne prenant pas en compte les interactions possibles entre les différents tissus (32). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de caractériser la masse musculaire de façon précise et n'est pas limitée par la présence d'œdème, de fibrose et par l'infiltration graisseuse. L'échographie musculaire est un autre outil permettant d'évaluer la composition des tissus et notamment de différencier les tissus adipeux des tissus musculaires (33). C'est une bonne méthode, nécessitant cependant des investigateurs expérimentés, car les résultats restent opérateur-dépendant. Le scanner lombaire, avec réalisation de coupes en regard de L3, permet de calculer l'index de masse musculaire squelettique lombaire (muscle psoas, grand droit, oblique externe et para vertébraux) (34). L'impédancemétrie permet d'estimer à faible coût, le

pourcentage de masse grasse et masse maigre. Son interprétation reste délicate car très dépendante de l'état d'hydratation des sujets (35). L'estimation de la masse musculaire par la mesure de la créatininurie des 24 heures est une méthode simple basée sur le fait que la créatinine, produit de dégradation du métabolisme musculaire, est éliminée exclusivement par le rein (36–38). Il est important de préciser que cette méthode nécessite un recueil des urines de 24h complet. Enfin de façon spécifique chez les patients hémodialysés chroniques, l'index de créatinine, permet lui à partir du taux de génération de créatinine inter dialytique d'estimer la masse musculaire (39,40).

Evaluation de la force musculaire

L'évaluation de la force musculaire intègre la présence d'une diminution d'au moins une des deux principales fonctions du muscle : la force maximale et l'endurance musculaire (41,15).

La force musculaire peut se définir comme la capacité d'un muscle à développer une brève contraction maximale. L'évaluation de la force musculaire peut être réalisée par la mesure de la force de préhension de la main via le Hand-grip test ou encore par la mesure avec un dynamomètre de la force de préhension maximale (42). Bien que la force de préhension soit corrélée à la force musculaire des muscles inférieurs, celle-ci paraît cliniquement plus importante compte tenu de l'importance des groupes musculaires des membres inférieurs dans le maintien de la motricité et de l'autonomie (14). Afin d'évaluer la force du quadriceps, la mesure de la force maximale isométrique volontaire du quadriceps (FMV), constitue une technique fiable, reproductible et proposée dans les dernières recommandations internationales (15). La force isométrique est définie par une contraction musculaire n'entraînant pas de modification de la taille des fibres musculaires. Cette mesure est utilisée en recherche mais l'utilisation courante en clinique, est limitée par la nécessité d'équipements spécifiques (43).

L'endurance musculaire est définie comme la capacité d'un muscle à maintenir une charge sous-maximale pendant une période prolongée. L'endurance du quadriceps est mesurée comme

le temps (en secondes) durant lequel le sujet est capable de maintenir un mouvement à une charge de 30% de sa FMV (44).

Evaluation de la fragilité

Le déconditionnement musculaire peut être évalué avec des tests de performances physiques qui intègrent une évaluation musculaire mais également neurologique (vitesse de marche, test de marche sur 400 m, le « Timed Up and Go test » au tabouret ou par une batterie de tests physiques Short Physical Performance Battery (SPPB)) (45). Ces tests de performance permettent d'évaluer la sévérité de la fragilité (46,47). Leur intérêt est de révéler les altérations de la fonction musculaire plus précocement que la simple mesure de la masse musculaire. Le choix du test est fonction du patient et des possibilités de mise en œuvre locale.

Le SPPB (Short Physical Performance Battery) évalue 4 paramètres que sont l'équilibre, la marche, la force et l'endurance. Il est composé de différents tests dont la vitesse de marche ou la vitesse de levée de chaise. L'addition des scores obtenus aux différents tests permet d'évaluer l'état de santé physique des individus âgés sur 12. La fragilité est diagnostiquée pour un SPPB ≤ 8 (48,49). C'est une mesure standard très utilisée aussi bien en recherche qu'en clinique. La vitesse de marche est comprise dans le SPPB. Une vitesse de marche faible ($< 1\text{m/sec}$) est un indice prédictif d'augmentation de la morbi-mortalité. Pour le Get-up and go test, le sujet doit être capable de se lever d'une chaise, marcher sur une distance de 3 mètres, puis faire demi-tour pour retourner s'asseoir. Ce test est un bon prédicteur du risque de chute (50).

Moyens de prise en charge

Promouvoir l'activité physique :

Une activité physique même légère améliore le risque cardio-vasculaire et la mortalité dans la population générale (29). Ainsi cette promotion de l'activité physique, doit être faite chez les personnes âgées surtout si elles sont fragiles. Idéalement, un programme d'entraînement

physique doit combiner travail aérobie pour améliorer les capacités cardiovasculaires, l'endurance et diminuer la masse grasse ; et un travail de résistance en force pour un gain de masse musculaire. Ainsi, l'exercice physique améliore souvent la force et les performances mais il n'est pas toujours facile d'augmenter la masse musculaire (15,30,51).

Par ailleurs, les modalités d'exercice ainsi que les populations cibles restent encore à définir. C'est-à-dire définir à qui un programme de réhabilitation musculaire va être le plus bénéfique. Ce dernier point constitue probablement la principale difficulté, et l'une de ses conséquences est le problème de l'adhésion sur le long terme des personnes participants à ces programmes de réhabilitation (52,53).

Afin d'obtenir le maximum d'adhésion à un programme de réhabilitation musculaire, l'activité physique peut être pratiquée de différentes manières : marche, cyclisme, sports et loisirs actifs (par exemple, danse, yoga, tai-chi). L'activité physique peut également être entreprise au travail et à la maison. Toutes les formes d'activité physique peuvent avoir des effets bénéfiques sur la santé si elles sont pratiquées régulièrement avec une durée et une intensité suffisantes. Actuellement, l'OMS recommande une activité physique régulière d'intensité modérée d'environ 150 minutes par semaines. Ce niveau d'activité physique a en effet un retentissement sur la santé globale des personnes (54).

Prise en charge nutritionnelle :

Les apports alimentaires en association avec l'activité physique sont les éléments essentiels de la balance énergétique et des modifications de la composition corporelle. La prise en charge de la dysfonction musculaire doit donc être multimodale s'appuyant à la fois sur une stratégie nutritionnelle qui cible apports et qualité des nutriments et la lutte contre la sédentarité (55).

Dans la dysfonction musculaire du sujet âgé, les apports protéiques recommandés journaliers doivent être augmentés au-delà de 65 ans de 0,8 g/kg/j à 1-1,2 g/kg/j. Les modalités

d'administration des protéines au cours de la journée et leur synergie avec l'exercice physique, sont des facteurs déterminants de l'efficacité de leur apport (56).

Dysfonction musculaire en néphrologie

Pourquoi étudier la dysfonction musculaire en néphrologie ?

Définition de l'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale (IR) est définie comme l'altération de la fonction excrétrice des reins (fonction rénale) par diminution de la clairance de la créatinine. L'insuffisance rénale chronique (IRC) est évolutive et s'aggrave progressivement. L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en constitue le stade ultime (57). L'IRCT constitue une des complications de nombreuses maladies chroniques dont principalement l'hypertension artérielle et le diabète. La prise en charge de l'IRCT se fait majoritairement par épuration extra rénale. Les deux modes principaux d'épuration extra rénale (dialyse) sont :

- l'hémodialyse : en établissement de santé, en unité de dialyse médicalisée, en unité d'auto dialyse ou à domicile ;
- la dialyse péritonéale, principalement réalisée au domicile du patient : dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA), dialyse péritonéale automatisée. Il est possible de passer de la dialyse péritonéale à l'hémodialyse soit temporairement (infection, etc.) soit définitivement (perte de la fonction rénale résiduelle, etc.). Certains cas nécessitent le passage de l'hémodialyse à la dialyse péritonéale. Le choix de l'une ou l'autre technique d'épuration dépend de critères médicaux, mais également psychosociaux et de l'habitude des équipes médicales.

L'IRCT est un problème de santé publique important, en France, comme dans la plupart des pays industrialisés. En France, on estime qu'environ 7 à 10 % de la population française présente une maladie rénale. Une partie de ces patients va évoluer vers une maladie rénale

nécessitant un traitement de suppléance (dialyse ou greffe). Au 31 décembre 2017, 87 275 patients étaient traités (45 % étaient porteurs d'un greffon rénal, 55 % étaient en dialyse). Durant l'année 2017, 3 245 patients dialysés ont reçu une greffe rénale, 1 116 greffes ont arrêté de fonctionner ce qui a nécessité un retour en dialyse ou une nouvelle greffe (58).

En France, toujours, en 2017, 11 543 personnes ont commencé un traitement de suppléance pour une IRCT. L'âge moyen était de 70,5 ans et le sex-ratio homme-femme à 1,9. En 2017, 11 006 personnes ont débuté une dialyse et 537 personnes ont bénéficié pour la première fois d'une greffe rénale préemptive. En Languedoc-Roussillon, 2 316 patients étaient dialysés et 1 643 étaient transplantés. Toujours en Languedoc-Roussillon, en 2017, l'incidence des nouveaux traitements par dialyse était de 469 cas avec 26 greffes préemptives.

En France en 2017, 8 638 patients dialysés ou greffés sont décédés (soit 10,1% des patients). La probabilité de survie des nouveaux patients à partir du premier jour du traitement de suppléance était de 84 % à 1 an, 65 % à 3 ans, 51 % à 5 ans et 32 % à 10 ans (médiane : 5 ans). L'âge influence fortement la survie en dialyse. Pour les patients démarrant la dialyse à moins de 65 ans, la survie était supérieure à 90 % à 1 an et de 77 % à 5 ans contre 78 % à 1 an et 35 % à 5 ans chez ceux qui la démarrent à plus de 65 ans. Les patients greffés ont un taux de mortalité inférieur à ceux des patients en dialyse, cela étant lié autant à la greffe qu'à la sélection des patients (58–60).

Près de la moitié des cas d'IRCT sont secondaire à une néphropathie hypertensive (25 %) et/ou une néphropathie diabétique (23 %). Par ailleurs, il existe une surmortalité chez les patients diabétiques ou avec des comorbidités cardiovasculaires. Comme nous l'avons vu, l'augmentation de l'incidence de ces deux pathologies sont étroitement liées aux modifications de notre mode de vie qui est de plus en plus sédentaire. De plus, l'apparition progressive d'une dysfonction musculaire chez les patients insuffisants rénaux, impacte fortement leur pronostic et leur qualité de vie (61). Néanmoins, actuellement l'atteinte musculaire des patients

insuffisants rénaux chroniques est mal connue et largement sous-estimée. Pourtant, cette atteinte musculaire représente une priorité importante puisque ses conséquences sont très défavorables pour les patients IRCT, et particulièrement pour les patients en hémodialyse qui ont le pronostic à moyen terme le plus défavorable (60).

Spécificité néphrologique de la dysfonction musculaire

La dysfonction musculaire apparaît comme un facteur déterminant de l'apparition de complications chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. L'atteinte des muscles squelettiques au cours de l'insuffisance rénale chronique a été décrite, il y a près d'un demi-siècle, sous le nom de myopathie urémique (62). Elle concerne environ 50 % des patients prévalent en dialyse.

L'étude des mécanismes pathogéniques, des symptômes et de leurs conséquences a permis de constater que l'atteinte musculaire liée à l'insuffisance rénale chronique pourrait présenter des analogies avec la réduction progressive de la masse et de la force musculaire qui accompagne le vieillissement, c'est-à-dire la sarcopénie (15,63). Ces similitudes ont amené à proposer de substituer au terme de myopathie urémique celui de sarcopénie urémique (64).

Dans la maladie rénale chronique, la diminution de la masse et de la force musculaire est étroitement corrélée à la survie des patients. Ainsi la sarcopénie est un puissant facteur prédictif de la morbidité et de la mortalité chez les patients en hémodialyse chronique (65). De nombreuses études ont également rapporté l'importance pronostic du maintien de la masse et de la force musculaire chez les patients hémodialisés chroniques (39,65,66). La conservation de la force musculaire est également essentielle car elle présente un rôle déterminant dans la locomotion, l'absence de limitation fonctionnelle et donc dans l'autonomie et la réduction de la dépendance.

Actuellement, les similitudes dans les symptômes entre la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux et les anomalies retrouvées durant la sarcopénie laissent supposer des mécanismes et des lésions similaires entre les deux.

Au-delà du déconditionnement musculaire en néphrologie : Existe-il un vieillissement accéléré ?

En raison de la similitude des anomalies structurelles du muscle squelettique des patients insuffisants rénaux chroniques avec les anomalies observées chez les sujets âgés, le vieillissement a été proposé comme une des causes possible de la dysfonction musculaire chez ces patients. Néanmoins, certaines observations ne sont pas cohérentes avec les anomalies observées au cours du vieillissement. Par exemple, chez les sujets âgés l'atrophie musculaire prédomine sur les fibres musculaire de type II (67,68). De façon intéressante, sur les biopsies musculaires réalisées chez des patients insuffisants rénaux, outre la réduction du nombre et de la taille des fibres musculaires, il existe des discordances concernant le type de fibre la plus atteinte par l'atrophie (les fibres de type I ou II) (69–72).

Par ailleurs, certaines anomalies observées dans les muscles squelettiques des patients dialysés, comme l'hypercatabolisme et les anomalies mitochondriales (72–75) ont montré un lien avec le stress oxydant et l'inflammation chronique dans le cadre de la dénutrition protéino-énergétique (PEW) fréquente chez ces patients. Concernant l'hypercatabolisme : la carence énergétique et le stress-oxydant qui sont secondaires à la pathologie urémique pourraient induire spécifiquement une activation du système ubiquitine-protéasome. La dysfonction mitochondriale quant à elle, pourrait être la conséquence également de l'augmentation du stress oxydant dans la cellule. Enfin, il a été observé des anomalies au niveau des cellules satellites, indispensables à la régénération des fibres musculaires (76). L'ensemble de ces anomalies pourraient expliquer, au moins en partie, le déséquilibre entre anabolisme et catabolisme musculaire observé chez les patients insuffisants rénaux chroniques (77–80).

Il est également intéressant de noter que ces différentes anomalies morphologiques ne sont pas limitées aux seuls muscles locomoteurs, mais sont également décrites au niveau des muscles non locomoteurs (grand droit de l'abdomen et deltoïde) (81,82). Cette observation laisse supposer que la réduction de l'activité physique n'est pas le seul facteur pathogénique déterminant (77,78,82). Ainsi, bien que de nombreux facteurs liés aux comportements de santé tels que l'inactivité physique ou la nutrition semble en lien avec les anomalies musculaires de ces patients. Il semblerait que ces facteurs liés au mode de vie ne soient pas suffisant pour expliquer l'ensemble des anomalies musculaires observées (83).

Des anomalies structurelles spécifiques du muscle squelettique ont été observées dans d'autres pathologies chroniques telles que l'insuffisance cardiaque ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (43,84,85). De façon similaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques, l'atteinte musculaire périphérique, pourrait être une conséquence directe de la maladie rénale, indépendamment d'autres éléments confondants (73). Nous pouvons donc supposer qu'indépendamment de l'âge, du vieillissement ou du déconditionnement musculaire il existe une véritable myopathie urémique survenant chez les patients insuffisants rénaux chroniques inhérente à l'évolution de la maladie rénale.

PROBLEMATIQUE : Déconditionnement musculaire ou véritable myopathie urémique ?

Les caractéristiques cliniques et moléculaires de la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux chroniques présentent des similitudes avec celles associées à l'inactivité ou au vieillissement. Mais il apparaît que certaines anomalies retrouvées, ne peuvent correspondre ni à l'une ni à l'autre.

Il existe chez les patients insuffisants rénaux et plus spécifiquement chez les patients hémodialysés chroniques une atrophie musculaire. Cette atrophie musculaire n'est pas homogène sur l'ensemble des fibres. Comme nous l'avons vu, c'est la cause de l'atrophie qui détermine le type de fibre le plus touché (type I ou II). Ainsi dans la sarcopénie, l'atrophie prédomine sur les fibres de type II, anaérobie, responsable d'effort intense et court, alors que le déconditionnement à l'effort va induire une atrophie des fibres de type I, aérobie, qui permet des efforts de moindre intensités mais plus prolongés.

Les anomalies mitochondriales ne sont également pas similaires aux anomalies observées chez les patients avec un déconditionnement musculaire important (30,86). En effet, dans les modèles de déconditionnement musculaire le métabolisme oxydatif mitochondrial est conservé contrairement à ce qui est observé dans les biopsies des patients hémodialysés (84). Finalement, le vieillissement, et le déconditionnement musculaire ne peuvent que partiellement expliquer les anomalies du muscle squelettique des patients insuffisants rénaux (84). Ces données suggèrent qu'il existe des caractéristiques spécifiques non encore bien caractérisées.

Il est à noter que la majorité des données décrivant les symptômes cliniques de la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux chroniques proviennent de grandes cohortes prospectives observationnelles. Bien que très instructives, ces études ont été conçues pour analyser un petit nombre de paramètres facilement mesurables, principalement la masse ou la force musculaires. La complexité de la physiopathologie de la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux a donc été vraisemblablement sous-estimée et les spécificités

individuelles partiellement prises en compte. Néanmoins, au regard des résultats des études épidémiologiques, les anomalies structurelles du muscle squelettique des patients insuffisants rénaux chroniques sont probablement responsables des caractéristiques cliniques ainsi que du pronostic spécifique de ces patients (70,87). Ces spécificités (cliniques et pronostiques), qui résultent de l'interaction du patrimoine génétique de chaque patient avec leur environnement (insuffisance rénale chronique), font donc intégralement partie des caractéristiques des patients insuffisants rénaux chroniques.

Ces spécificités observables au niveau des muscles squelettiques peuvent être assimilables à un phénotype musculaire des patients insuffisants rénaux. Au vu de l'ensemble des différences déjà observées entre la dysfonction musculaire des patients urémiques par rapport à celles observées dans le vieillissement physiologique, il nous apparaît possible qu'il existe des mécanismes spécifiques secondaires à l'insuffisance rénale (88–90). Ces mécanismes pathologiques particuliers secondaire à l'insuffisance rénale chronique sont inconnus (83,91,92), puisque leur analyse est souvent rendue difficile par la présence d'autres facteurs souvent intriqués comme l'âge, les comorbidités et le déconditionnement musculaire.

A ce niveau, plusieurs questions peuvent être posées :

Pourrions-nous à l'aide d'outils simples, dépister chez les patients insuffisants rénaux chroniques ceux présentant une myopathie urémique ?

La myopathie urémique serait-elle un marqueur pronostic intéressant, utile en pratique clinique ?

Pourrions-nous mettre en lien les anomalies histologiques et moléculaires observées avec les anomalies fonctionnelles observables au lit du malade ?

Quels mécanismes pathologiques sont responsables de l'apparition d'anomalies musculaires histologiques spécifiques qui pourraient définir la myopathie urémique ?

In fine, l'objectif de la caractérisation de la dysfonction musculaire dans l'insuffisance rénale chronique serait de mettre en évidence les mécanismes physiopathologiques de cette entité clinique afin de mieux comprendre les anomalies observées et ainsi améliorer le traitement en ciblant spécifiquement les causes de ces anomalies.

HYPOTHESE DE TRAVAIL :

Notre hypothèse est la suivante : Au stade de l'insuffisance rénale chronique terminale il est possible de mettre en évidence des anomalies musculaires spécifiques des patients hémodialysés à partir de l'évaluation de la fonction et de la masse musculaire. Ce sont ces différentes caractéristiques musculaires, en lien avec des anomalies histologiques spécifiques, qui conditionnent une grande partie du risque de l'apparition d'un état de fragilité et à travers elle l'émergence des complications qui en découlent.

OBJECTIF DU TRAVAIL :

Nous aurons donc un objectif principal :

Proposer une stratégie afin d'identifier et de caractériser la dysfonction musculaire des patients hémodialysés chroniques.

Nos travaux viennent illustrer quatre éléments de cette stratégie.

- Valider un outil simple, fiable et reproductible afin d'évaluer la force musculaire des patients hémodialysés au lit du malade : **Objectif 1**. Cela devrait permettre un dépistage systématique de la force musculaire des patients hémodialysés chroniques.
- Etudier les facteurs qui vont induire une réduction de la force musculaire des patients hémodialysés chroniques : **Objectif 2**. Cela devrait permettre d'identifier des profils de patients hémodialysés chroniques différents.
- Evaluer la mortalité des patients hémodialysés chroniques en fonction de leur caractéristique musculaire : **Objectif 3**. Cela devrait inciter à étendre le dépistage de la

dysfonction musculaire à l'ensemble des patients hémodialysés et ainsi ne plus se limiter aux patients âgés ou très âgés.

- Obtenir les caractéristiques histologiques à partir de biopsies musculaires de patients hémodialysés chroniques jeunes sans comorbidités appariés sur un faible niveau d'activité physique avec des sujets témoins : **Objectif 4**. Cela pourrait permettre d'identifier les anomalies musculaires spécifiques de l'insuffisance rénale chronique en s'affranchissant des facteurs confondants comme l'âge ou les comorbidités qui sont fréquentes chez les patients hémodialysés chroniques. Afin de préciser les mécanismes pathologiques impliquées dans la myopathie urémique nous poursuivrons nos travaux sur des modèles animaux dont nous avons initié la caractérisation au laboratoire (néphrectomie des 5/6 modèle PKC).

L'établissement d'un phénotype musculaire spécifique aux patients hémodialysés chroniques devrait être possible

- après validation d'un outil de mesure de la force musculaire (**objectif 1**),
- puis la mise en évidence de caractéristiques musculaires cliniques spécifiques (**objectif 2**),
- et enfin l'identification d'un pronostic différent en fonction de la présence ou non de ce phénotype musculaire (**objectif 3**).

La mise en évidence d'anomalies histologiques chez des patients hémodialysés chroniques (**objectif 4**) en excluant les patients âgés, avec de nombreuses comorbidités et en s'affranchissant du niveau d'activité physique devrait nous permettre de mettre en évidence des anomalies musculaires indépendantes de facteurs confondants afin de confirmer la présence d'une éventuelle myopathie urémique.

Avant de présenter les travaux constituant cette thèse, nous allons faire un rappel de l'état des connaissances sur la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux chroniques et plus spécifiquement chez les patients hémodialysés chroniques.

RAPPEL DE L'ETAT DES CONNAISSANCES

Le rappel des connaissances qui suit est basé sur les principaux articles ou revues publiés jusqu'à très récemment dans la littérature scientifique médicale.

Nous souhaitons que cette revue de la littérature puisse faire l'objet d'une publication sous forme de revue. C'est pour cette raison que certaines redites par rapport à l'introduction générale peuvent exister.

Introduction

Le vieillissement musculaire s'accompagne d'une diminution de la masse musculaire de 30 à 50 % après 30 ans, pouvant atteindre jusqu'à 2% par an après 50 ans (93). Néanmoins, cette atrophie musculaire n'est pas suffisante pour expliquer la perte de la fonction musculaire des patients insuffisants rénaux chroniques (94). Ainsi, le concept gériatrique de dynapénie a été récemment défini chez le patient IRC (65,95). La dynapénie se définit comme une perte de force musculaire sans diminution de la masse musculaire (96). Cette diminution de la force musculaire chez les sujets âgés et chez les patients insuffisants rénaux hémodialysés est 2 à 5 fois plus importante que la perte de masse musculaire (17). Chez ces derniers l'évaluation de la force musculaire est rarement réalisée (97). De récents travaux suggèrent qu'en hémodialyse la diminution de la force musculaire est un meilleur marqueur pronostic de mortalité par rapport à l'atrophie musculaire (65,87). Ces données chez les sujets âgés et hémodialysés suggèrent que les capacités fonctionnelles du muscle sont altérées, avant l'apparition d'une diminution de la masse musculaire. Ainsi, bien qu'intriqués, les mécanismes responsables de la diminution de la force et de la masse semblent être indépendants (98).

Les conséquences de la dysfonction musculaire sont importantes, au niveau individuel puisqu'elle est fortement liée au syndrome de fragilité mais aussi au niveau sociétal avec un fort impact médico-économique (99,100). En effet, l'apparition d'une dysfonction musculaire implique une diminution des capacités fonctionnelles et donc l'apparition d'une fragilité définie

par une perte de poids involontaire, une baisse de force musculaire, une asthénie et une lenteur de marche (10,21,101). Elle concerne environ 20% des plus de 70 ans et est hautement prédictive d'évènements péjoratifs tels que les hospitalisations, les chutes, les fractures, l'entrée en institution et la mortalité (102). La sarcopénie associant à la fois une diminution de la force et de la masse musculaire et souvent associée au vieillissement et à la fragilité (15,22,30). L'atteinte musculaire au cours de l'insuffisance rénale chronique est caractérisée par une perte quantitative mais aussi qualitative du muscle squelettique (90). Cette atteinte musculaire dont la prévalence est significativement augmentée dès les premiers stades de la maladie rénale chronique est retrouvée chez environ 15% des patients avec une insuffisance rénale chronique non dialysée et jusqu'à 50% des patients dialysés (64,103). De plus, la sévérité de l'atteinte musculaire évolue parallèlement à la progression de l'atteinte rénale (104,105). Ainsi, l'insuffisance rénale chronique est classiquement décrite comme un modèle de vieillissement précoce (89,106). Néanmoins, malgré de nombreuses similitudes avec la sarcopénie du sujet âgé, la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux chroniques ne peut être assimilée à un simple vieillissement accéléré.

L'objectif de cette revue est de mettre en lumière les caractéristiques et les spécificités de la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux.

Physiopathologie des mécanismes responsables de la dysfonction musculaire dans l'insuffisance rénale chronique

Les fibres musculaires sont des assemblages de myofibrilles, elles-mêmes composées d'unités contractiles, les sarcomères (107). Il existe deux types de fibres : les fibres de type I ou fibres lentes caractérisées par leur métabolisme de type oxydatif et présentant un contenu élevé en mitochondries leur permettant de résister à la fatigue et d'assurer l'endurance ; les fibres de type II ou fibres rapides, au métabolisme glycolytique, qui sont puissantes mais peu durantes. La plupart des muscles sont mixtes et comprennent une proportion équivalente de fibres I et II.

Les protéines myofibrillaires sont la myosine et l'actine. Comme toutes les protéines, elles sont renouvelées en permanence (108,109). La masse protéique musculaire résulte ainsi d'un équilibre entre protéolyse et protéosynthèse (110). Ces deux phénomènes sont finement régulés par les apports protéiques et énergétiques, les hormones anabolisantes (insuline, facteurs de croissance), les hormones catabolisantes (glucocorticoïdes, glucagon) et enfin par certaines cytokines comme le Tumor Necrosis Factor (TNF) et les interleukines (IL1, IL6), qui ont une action catabolisante musculaire (19,111). En règle générale, les fibres de type I sont plus sensibles au déconditionnement que les fibres de types II (112). Les fibres de type II quant à elle sont les plus touchées par le vieillissement (14).

Caractéristiques communes entre sarcopénie liée à l'âge et dysfonction musculaire secondaire à l'insuffisance rénale

Certains éléments physiologiques de la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux chroniques sont communs avec la sarcopénie du sujet âgé (113). Par exemple la perte de masse musculaire s'accompagne d'une réduction du métabolisme de repos et des capacités oxydatives lipidiques, favorisant une augmentation concomitante de la masse grasse. Les modifications de la composition corporelle observées lors du vieillissement aboutissent à une augmentation de la masse grasse de façon parallèle à une diminution de la masse maigre, expliquant une stabilité apparente de la masse corporelle (66,114,115).

Le vieillissement est associé à une réduction des capacités d'expansibilité et donc de stockage du tissu adipeux responsable d'une augmentation de l'adiposité viscérale et également intramusculaire, même en cas de perte de poids (116,117). L'accumulation ectopique de lipides toxiques (céramides et diglycérides) dans le muscle squelettique favorise l'insulino résistance et la résistance anabolique musculaires, définissant la lipotoxicité musculaire (118). Cette lipotoxicité altère également la fonction musculaire. En effet, l'accumulation de lipides intramusculaires est associée à une perte de force musculaire et de mobilité (119).

La diminution de la masse de protéines musculaires est la résultante d'un déséquilibre entre protéosynthèse (anabolisme) et protéolyse (catabolisme) (110). La perte de masse musculaire au cours du vieillissement s'explique par une diminution progressive de la synthèse des protéines de l'appareil contractile mais aussi par un moindre contrôle de la protéolyse impliquant notamment le complexe ubiquitine-protéasome ATP-dépendant sous l'influence de nombreux facteurs (apports nutritionnels insuffisant, inactivité physique et, insuffisances hormonales) (120). À l'échelle cellulaire, le muscle des sujets âgés est caractérisé par une résistance à l'anabolisme affectant notamment la voie mTOR (mammalian target of rapamycin) (108). Chez les patients insuffisants rénaux chroniques il existe également un déséquilibre entre anabolisme et catabolisme musculaire (76,103). Cet hypercatabolisme est le résultat d'une augmentation du catabolisme en lien avec une activation du complexe ubiquitine-protéasome (121).

L'âge est associé à une perte de masse musculaire affectant principalement les fibres rapides de type II. La synthèse et le catabolisme protéiques doivent être équilibrés afin de maintenir la masse musculaire. Le taux de synthèse des protéines musculaires est diminué d'environ 30% chez le sujet âgé (122).. Le déclin médian de la masse musculaire au cours de la vie est de 0,37 % par an chez la femme, 0,45 % par an chez l'homme. Cette perte de masse musculaire au cours du vieillissement s'explique par une diminution progressive de la synthèse des protéines musculaires, y compris des protéines de l'appareil contractile et des mitochondries, mais aussi un moindre contrôle de la protéolyse (123).

Caractéristique de la dysfonction musculaire dans l'insuffisance rénale chronique : Existe-il une myopathie urémique ?

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques il existe, comme chez les sujets âgés, une atrophie musculaire avec une diminution de la surface de section des fibres responsable d'une

diminution de la force musculaire (124). Mais, à l'inverse de la sarcopénie, il existe un déséquilibre de la quantité des fibres musculaires, avec une diminution préférentielle de la quantité de fibre de type I (70). Ainsi, malgré la présence d'une atrophie, il en résulte une augmentation relative de la quantité de fibre musculaire de type II (71). Cela doit donc conduire à une diminution de l'endurance secondaire à la diminution des fibres oxydatives. A l'inverse au cours du vieillissement physiologique, il existe une rupture de l'équilibre de la dénervation-réinnervation, responsable d'un regroupement des fibres musculaires au profit des fibres de type I, oxydatives (125). Ainsi, chez les sujets âgés, on constate une diminution de 20 à 50% des fibres musculaires de type II alors que la surface des fibres musculaires de type I ne diminue que de 1 à 25%. On observe donc, chez les sujets âgés sarcopéniques, un déclin préférentiel de la force et non des capacités d'endurance musculaire (126)..

Avant même le stade d'insuffisance rénale chronique terminale, on observe une diminution de l'anabolisme (127). En plus de la réduction des apports protéino-énergétique parfois trop restrictive il existe un défaut de synthèse anabolique musculaire (128). A la diminution de la synthèse des chaînes lourdes de myosines, s'associe également une diminution de la synthèse des protéines mitochondriales et plus spécifiquement de la chaîne respiratoire (129). La réduction des capacités oxydatives qui en résulte favorise la diminution de l'endurance (72). On peut donc en déduire que la fatigue musculaire des patients hémodialysés est potentiellement multifactorielle, à la fois secondaire à une diminution des fibres musculaires de type I et également conséquence d'une réduction de la production d'ATP secondaire à la baisse d'activité d'oxydo-réduction de la chaîne respiratoire. Enfin, le muscle perd également ses capacités de régénération, cela peut être expliqué par l'altération des cellules satellites (80). Ce défaut de régénération participe également à l'apparition de l'atrophie musculaire des patients insuffisants rénaux (130).

L'ensemble de ces différences entre le vieillissement physiologique et l'insuffisance rénale sont en faveur d'une pathologie musculaire spécifique responsable de la myopathie urémique. Même si ses mécanismes sont incomplètement élucidés, de nombreux facteurs liés à l'insuffisance rénale chronique sont responsables des spécificités concernant les changements phénotypiques, les dysfonctions mitochondriales et le déséquilibre entre anabolisme et catabolisme musculaire.

Facteurs responsables de la dysfonction musculaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques :

Facteurs communs entre sarcopénie et myopathie urémique

L'atteinte génétique :

La génétique a un rôle déterminant dans les performances physiques des individus puisqu'il est considéré que plus de la moitié de la force musculaire et des performances physiques sont génétiquement déterminées (131). En effet la grande variabilité interindividuelle de la perte musculaire des sujets âgés suggère que des facteurs génétiques sont impliqués dans le développement de la sarcopénie. Le polymorphisme des gènes de la myostatine, de l'angiotensine et de la vitamine D pourrait expliquer la grande variabilité inter-individuelle du statut musculaire (132–134). Expérimentalement, il a été montré que certaines mutations permettaient de prévenir l'apparition d'une dysfonction musculaire (135). De plus, dans l'insuffisance rénale chronique, on observe des mutations de l'ADN (acide désoxyribonucléique) et en particulier de l'ADN mitochondrial responsables d'une altération du fonctionnement de l'oxydation des acides gras et de la chaîne respiratoire mitochondriale permettant la production d'énergie sous forme d'ATP, pouvant accélérer la diminution de l'endurance chez ces patients (136). Toutes ces données récentes confortent l'idée selon laquelle la sarcopénie est au moins en partie dépendante de facteurs génétiques.

L'inactivité physique

L'inactivité chez les personnes âgées apparaît comme un des facteurs essentiels contribuant à la sarcopénie (16). Au cours du vieillissement, la dépense énergétique totale diminue principalement du fait d'une réduction des activités physiques. Les enquêtes épidémiologiques rapportent que les sujets âgés réduisent leurs activités physiques et notamment les activités de résistance. La présence de comorbidités, de plus en plus fréquentes avec l'âge (insuffisances d'organes, cancers, pathologies inflammatoires chroniques, endocrinopathies) potentialise le déclin fonctionnel musculaire via notamment la réduction de l'activité physique. Comme d'autres fonctions de l'organisme, ce déclin insidieux est accéléré lors des épisodes aigus (infections, fractures, hospitalisations). L'inactivité accélère ainsi la perte de masse et de force musculaires. La masse musculaire diminue de 1 kg après 10 jours d'immobilisation au lit et la force diminue de presque 10% dès le 5^{ème} jour (137).

Comme les patients âgés, les patients insuffisants rénaux chroniques en particulier ceux en hémodialyse pratiquent peu d'activité physique. Ces patients sont soumis à des niveaux variés de déconditionnement allant de la réduction de leur activité quotidienne jusqu'à l'alitement prolongé (83). Chez ces patients, l'atrophie des fibres de type I et la réduction des capacités d'oxydo-réduction est similaire aux anomalies observées chez des sujets sains soumis à une inactivité chronique. De plus il est intéressant de noter que ces différentes anomalies morphologiques ne sont pas limitées aux seuls muscles locomoteurs, mais sont également décrites au niveau des muscles non locomoteurs (grand droit de l'abdomen et deltoïde), suggérant que la réduction de l'activité physique n'est pas le seul facteur pathogénique déterminant (77,78,82).

L'atteinte neurologique

L'atteinte de l'unité neuromusculaire lors du vieillissement contribue à la perte musculaire secondaire à une dysfonction synaptique, et une réduction du nombre et de la taille des fibres

notamment de type II rapides et glycolytiques. Cette perte de l'intégrité neuromusculaire est l'un des mécanismes les plus importants et explique en particulier la réduction progressive du nombre des fibres musculaires (138). Elle est liée à la rupture de l'équilibre du couple dénervation-réinnervation aboutissant à la dénervation des unités motrices (125). Il en résulte une réduction du nombre d'unités motrices contenant les fibres musculaires et une diminution de ces dernières (93). Ces éléments conduisent à un découplage excitation-contraction, au ralentissement de la vitesse de conduction et de la contraction. La conséquence est donc une baisse de la masse et de la force musculaire. Ainsi l'atteinte neurologique contribue à la perte musculaire que ce soit par l'atrophie du cortex moteur, l'altération des neurotransmetteurs, la dénervation des fibres de types II au profit des fibres de type I et la perte en motoneurones responsable d'une réduction et réorganisation du nombre d'unités motrices.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques aucune étude n'a étudié l'impact de l'atteinte de l'unité neuromusculaire. Néanmoins certaines anomalies du muscle squelettique rapportées à partir de biopsies musculaires de patients hémodialysés chroniques tel que la présence d'atrophie musculaire très localisée et la présence de fibre musculaire de type II localisées en amas pourraient faire suggérer une atteinte de la jonction neuromusculaire (139).

Dysfonctionnement mitochondrial

La sarcopénie est associée à une diminution du contenu musculaire en mitochondries et en enzymes mitochondriales ainsi qu'une augmentation des mutations de l'ADN mitochondrial (140). Au cours du vieillissement il existe également une altération du fonctionnement de l'oxydation des acides gras et de la chaîne respiratoire mitochondriale (141). Ce processus réduit le métabolisme global de la fibre musculaire et notamment la synthèse d'ATP (142). Ces différents effets contribuent à réduire l'activité physique du sujet âgé.

L'altération de la chaîne respiratoire mitochondriale, qui est observée avec le vieillissement, favorise la production des radicaux libres qui induisent des lésions dommageables pour

l'ensemble du tissu musculaire, et plus particulièrement pour le fonctionnement mitochondriale (143). En association avec des perturbations des propriétés anti-oxydantes cellulaires, cette dysfonction mitochondriale au cours du vieillissement participe à l'accumulation de radicaux libres qui altèrent le fonctionnement des myofibrilles, des motoneurones, du réticulum sarcoplasmique et la régénération musculaire (144). Toutefois, ce dysfonctionnement mitochondrial pourrait n'être que la conséquence de la réduction des activités physiques constatée chez la plupart des sujets âgés. En effet, selon certains auteurs, chez les personnes âgées, le fonctionnement mitochondrial devient de nouveau normal après une réhabilitation musculaire (145). Pour d'autres, son dysfonctionnement n'est que partiellement réversible quelles que soient les activités physiques dans lesquelles s'engage le sujet âgé (146).

Comme chez les sujets âgés, dans l'insuffisance rénale chronique, on observe une diminution de la synthèse des protéines et des enzymes oxydatives mitochondriales ainsi qu'une réduction du fonctionnement de la chaîne respiratoire des mitochondries (72,129).

Modifications endocriniennes

Les modifications hormonales au cours du vieillissement sont caractérisées par un déclin progressif de la production hormonale et/ou de la sensibilité aux hormones anabolisantes(92,147). Le taux plasmatique de testostérone diminue d'environ 1% par an chez l'homme. Cette diminution du taux de testostérone est associée à la diminution de la masse et de la force musculaire (148,149). Chez les sujets âgés avec une carence en testostérone la supplémentation hormonale permet d'améliorer la force et d'augmenter la masse musculaire (150).

La baisse du taux des estrogènes est également impliquée dans l'apparition d'une sarcopénie, en particulier chez les femmes après la ménopause (151). Parmi les hypothèses envisagées, la diminution des œstrogènes est associée à l'élévation de cytokines pro-inflammatoires tels que le tumor necrosis factor alpha (TNF- α) ou l'interleukine 6 (Il-6), dont l'élévation sérique semble

associées à l'apparition de la sarcopénie (152,153). Néanmoins, les effets d'un traitement hormonal substitutif sur la masse musculaire restent débattus. Chez les femmes ménopausées, aucun essai randomisé n'a démontré les bénéfices sur l'augmentation de la masse musculaire d'un traitement hormonal substitutif.

Le déclin des taux sériques d'IGF-1 (insuline-like growth factor 1) et de GH (Hormone de croissance) au cours du vieillissement pourraient contribuer à l'apparition de la sarcopénie. En effet, l'IGF-1 active la prolifération des cellules satellites, leur différenciation et augmente la synthèse protéique dans les fibres musculaires. L'IGF-1 semble également agir sur le tissu musculaire en interaction avec la testostérone. Le muscle du sujet âgé semble moins sensible à l'IGF-1. Cela pourrait être un facteur limitant de la prolifération des cellules musculaires satellites et donc de la régénération du muscle squelettique.

Vitamine D et parathormone (PTH)

De nombreuses études rapportent une association entre atrophie et diminution de la force musculaire avec un taux bas de 1,25-hydroxy-vitamine D ou de 25-hydroxy vitamine D (154,155). Les données fondamentales supportent l'hypothèse qu'une stimulation moindre des récepteurs nucléaires de la forme active de la vitamine D présents dans les cellules musculaires retentit sur la synthèse protéique (156). Une concentration plasmatique faible de vitamine D est habituellement associée à une concentration élevée de PTH. Ce taux élevé de PTH semble également, indépendamment du taux de vitamine D, associé à la sarcopénie et au risque de chute (157,158). La PTH pourrait influencer le fonctionnement musculaire en modifiant le taux intracellulaire de calcium ou en stimulant les voies d'activation de protéines pro-inflammatoires (159,160).

Facteurs spécifiques à l'insuffisance rénale chronique

L'impact de l'inflammation chronique

L'inflammation chronique favorise l'atrophie et la diminution de la force musculaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques (98,161). L'ensemble des mécanismes responsables de l'augmentation de l'inflammation ne sont pas encore complètement bien décrits dans l'insuffisance rénale chronique. Les toxines urémiques, la modification du microbiote et l'obésité ont été rapportés comme des éléments déterminants de l'augmentation de l'inflammation dans l'insuffisance rénale chronique(162–164).. La production des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 (interleukine 1), IL-6 (interleukine 6), TNF- α et l'activation des voies de signalisation pro-inflammatoires comme la voie NF- κ B sont associés à l'insuffisance rénale chronique (165,166). De plus, l'insuffisance rénale est souvent associée à de nombreuses comorbidités pro-inflammatoires telles que le diabète ou l'insuffisance cardiaque. La diminution de la clairance rénale impacte l'élimination des cytokines pro-inflammatoires mais aussi diminue la production des régulateurs des signaux inflammatoires ; on peut citer par exemple la réduction de l'activité de la voie Nrf2 (nuclear factor erythroid-2), l'une des principales voies régulatrices du stress oxydant (167–169).

Les relations entre inflammation et dysfonction musculaire sont confirmées par de nombreuses études cliniques qui mettent en évidence une corrélation négative entre d'un côté la masse et la fonction musculaire et de l'autre des marqueurs inflammatoires (170). Au niveau expérimental, l'injection de TNF- α altère la fonction musculaire et active les voies protéolytiques et notamment celle impliquant le protéasome (171). Par ailleurs, la surexpression de l'IL6 induit une atrophie musculaire qui est réversible après administration d'un antagoniste (172,173).

Les conséquences de la malnutrition

La malnutrition et la diminution des apports énergétiques et protidiques sont associées à une augmentation de la morbi-mortalité (174). Les recommandations sur les restrictions alimentaires lors de l'insuffisance rénale chronique sont fortement associées à cette réduction d'apports énergétiques (128). Néanmoins, ces restrictions alimentaires n'expliquent pas intégralement les carences nutritionnelles retrouvées chez les patients insuffisants rénaux chroniques (175). En effet, 35 à 50% des patients au stade terminal décrivent une anorexie (176,177). Par ailleurs, il a été rapporté une diminution des apports alimentaires proportionnelle au déclin du débit de filtration glomérulaire (178). Les effets négatifs de ces apports quantitativement insuffisants sont aggravés par la résistance à l'action anabolique des acides aminés essentiels, qui justifie chez les patients hémodialysés chroniques des apports plus importants que ceux habituellement recommandés chez les personnes âgées (1.5g/kg/j chez les patients hémodialysés chroniques) (179–181). L'association d'une inflammation chronique, d'une perte de poids ainsi que d'une anorexie définit la cachexie, souvent d'origine multifactorielle associée aux pathologies chroniques et en particulier à la maladie rénale chronique(182). La prise en compte dans la perte de poids d'une perte de masse musculaire caractérise la dénutrition protéino-énergétique(174).

La dénutrition protéino-énergétique secondaire à l'insuffisance rénale chronique

Le syndrome de dénutrition protéino-énergétique est très fréquent chez les patients hémodialysés (183). Ce syndrome est caractérisé par une réduction de la masse musculaire, du poids des patients, ainsi que d'une réduction des marqueurs biologiques nutritionnels (79). Cette dénutrition, liée en partie à une diminution des apports alimentaires est responsable d'une perte protidique et d'un hypercatabolisme.

L'origine de cette dénutrition protéino-énergétique est multifactorielle, complexe et non complètement élucidée (184,185). Ce syndrome de dénutrition est en partie secondaire aux

comorbidités (diabète, maladies cardiovasculaires), au stress oxydant, à l'inflammation chronique et à l'hyperparathyroïdie qui sont des éléments fréquemment associés à l'insuffisance rénale chronique (124). Ce syndrome est associé à la fois à une diminution de la masse musculaire mais également à une diminution de la force musculaire des patients hémodialysés chroniques (95). Il est fondamental de dépister les patients avec une dénutrition protéino-énergétique car cet état est associé au risque d'hospitalisation et de mortalité ; et parce qu'il est réversible sous réserve d'une prise en charge nutritionnelle adéquate (183).

L'acidose métabolique

L'acidose métabolique est une complication fréquente de l'insuffisance rénale chronique, responsable d'une activation d'un hyper catabolisme protéique via le système ubiquitine-protéasome dont l'une des conséquences est l'aggravation de l'atrophie musculaire des patients (186). La diminution du pH extracellulaire et intracellulaire conduit à une hypersécrétion de glucocorticoïdes, hormones cataboliques, et plus particulièrement protéolytiques, en partie responsables de cette fonte musculaire (187). Il semblerait également qu'une diminution du pH conduise à un état pro-inflammatoire, favorisé par la sécrétion de cytokines macrophagiques, également responsables de protéolyse musculaire(188). Enfin, l'acidose métabolique contribue à un défaut de signalisation de la voie de l'IGF-1 responsable d'une inhibition de l'anabolisme (189). Enfin certaines études évoquent la mobilisation des tampons musculaire comme mécanismes permettant de réguler le pH, expliquant l'apparition de lésion musculaire avant l'apparition d'une acidose métabolique (190,191)

L'atteinte mitochondriale

La mitochondrie est un des organites responsable de la production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) entraînant des lésions de l'ADN, des protéines et des lipides (74,75,136). Cette surproduction de formes réactives de l'oxygène survient chez des patients avec des défenses antioxydantes diminuées, dont l'une des causes est la malnutrition responsable d'une réduction

des apports alimentaires en vitamines et oligo-éléments (192–194). Malgré les améliorations récentes, le traitement de suppléance par hémodialyse est également responsable d'une augmentation du stress oxydant per dialytique dans le muscle squelettique secondaire à la bio-incompatibilité des membranes de dialyse (166,193,195). L'altération des mitochondries du muscle squelettique dans l'insuffisance rénale chronique est responsable d'une augmentation de la production de radicaux libres qui a pour conséquence une diminution de l'activité de certaines enzymes, pouvant être responsable d'une synthèse protéique moins importante (72,196). Néanmoins le facteur déclenchant du dysfonctionnement mitochondriale dans l'insuffisance rénale est inconnu.

La carence en oxygène

La carence en oxygène semble participer à l'apparition d'une dysfonction musculaire chez les patients insuffisants rénaux. Plusieurs paramètres sont à prendre en compte. La carence en érythropoïétine (EPO) qui pourrait avoir un impact à la fois sur le transport d'oxygène mais également un rôle direct sur les fibres musculaires. En effet la simple correction de l'anémie par transfusion de globule rouge ne semble pas améliorer les performances physiques des patients (197). Cela suppose donc un rôle direct de l'EPO sur les fibres musculaires. Par ailleurs l'évaluation des fibres musculaires après correction de l'anémie par l'EPO semble augmenter la taille et la surface des fibres musculaires(198). Il existe également une raréfaction capillaire chez les patients hémodialysés, avec une densité capillaire réduite de plus de 30% (72). Cette raréfaction capillaire pourrait participer à la réduction des performances physiques des patients.

L'augmentation de la Myostatine

La myostatine qui fait partie de la famille des TGF-bêta est l'un des principaux médiateurs impliqués dans la régulation négative de l'hypertrophie du muscle strié squelettique. En effet la myostatine permet de contrôler la prolifération et la différenciation des myoblastes essentiel à l'augmentation de la masse musculaire(199). Par ailleurs, la myostatine inhibe la

phosphorylation d'Akt qui est une des principales voies d'activation de l'anabolisme. A l'inverse, elle stimule l'anabolisme musculaire par le protéasome (200). Au cours de l'insuffisance rénale l'augmentation de l'expression de la myostatine participe à l'apparition d'une atrophie musculaire (201,202).

Les toxines urémiques

Les toxines urémiques pourraient également avoir un rôle important dans l'apparition de cette dysfonction musculaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques puisqu'elles sont également impliquées dans l'atteinte des cellules musculaires lisses vasculaires de ces patients(203).En effet, l'action de certaines toxines urémiques comme le p-crésyl sulfate et l'indoxy sulfate entraîne un dysfonctionnement et une transdifférenciation ostéogénique des cellules musculaires lisses vasculaires (204,205). De plus, l'accumulation de toxines urémiques induit une acidose métabolique, inhibe l'anabolisme et parallèlement active le catabolisme des cellules (206–208). Ainsi de façon expérimentale dans les cellules musculaires squelettique, il a été montré une accumulation d'indoxy sulfate au cours de l'insuffisance rénale. Cette accumulation était responsable d'altérations métaboliques au sein du muscle squelettique comme la dérégulation de la glycolyse et une dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale (209).

Diagnostiquer la dysfonction musculaire dans l'insuffisance rénale chronique :

La mise en évidence d'une dysfonction musculaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques n'est pas toujours simple. En effet, il existe de nombreux symptômes qui sont souvent non-spécifiques comme par exemple, la fatigue, la diminution de l'endurance à l'effort ou la limitation des activités de la vie quotidienne. De plus l'examen clinique, les marqueurs biologiques ainsi que l'imagerie médicale ne retrouvent pas toujours d'anomalies. Ainsi le diagnostic de dysfonction musculaire est souvent sous-évalué dans cette population.

Quels sont les seuils permettant de confirmer la présence d'une dysfonction musculaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques ?

Chez les sujets âgés, les différents consensus sur la sarcopénie publiés proposent des définitions différentes de la sarcopénie, bien qu'elles soient toutes fondées sur des mesures qualitatives et quantitatives du muscle (15,31,210). L'hétérogénéité des définitions de la sarcopénie pose problème dans le choix des critères d'efficacité des études évaluant les médicaments susceptibles d'être utilisés dans cette indication. Le choix d'un critère d'efficacité donné va imposer un protocole d'étude et des critères d'inclusion différents, ce qui va aboutir à des résultats également différents et donc difficilement comparables. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques il n'y a actuellement aucun consensus concernant la définition exacte d'une diminution de la force et de la masse musculaire ou des performances globales (87,97). Dans cette population il est en effet complexe d'identifier des seuils spécifiques puisque en plus de l'âge et du sexe il apparaît nécessaire de prendre en compte le stade de l'insuffisance rénale chronique.

Quels outils utiliser afin d'évaluer la dysfonction musculaire ?

Au même titre que chez les personnes âgées le dépistage de la dysfonction musculaire doit inclure la détermination de la masse et de la force musculaires. Ces deux paramètres ont été proposés comme critères diagnostiques par l'EWGSOP car ils ont une excellente performance afin de prédire le risque de chute chez les sujets âgés (15). Actuellement il existe des outils simples permettant d'évaluer la force musculaire ainsi que la masse musculaire des patients. Ces outils peuvent dans certain cas être utilisés en routine en consultation ou au lit du malade.

Evaluation de la masse musculaire

La masse musculaire peut être évaluée simplement par des mesures anthropométriques. Cette méthode est limitée par sa reproductibilité. Pourtant cette méthode est plus performante que l'indice de masse corporelle pour prédire la mortalité des sujets âgés (211). La DXA est l'outil

de référence pour l'évaluation de la composition corporelle totale permettant à la fois une mesure du compartiment musculaire, grasseux et osseux (31). Cette méthode est souvent utilisée en recherche clinique. L'impédancemétrie apparaît actuellement comme une alternative à l'absorptiométrie biphotonique afin d'évaluer la composition corporelle (35). Elle a comme principaux avantages d'être peu coûteuse, rapide, reproductible et réalisable au lit du malade. Pourtant elle pose comme problème d'une part de n'évaluer la masse musculaire que de manière indirect (masse maigre) sans pouvoir évaluer les inclusions lipidiques intra musculaire responsable d'une lipotoxicité et d'autre part en hémodialyse, cette méthode est limitée par l'hyperhydratation extracellulaire. Le scanner lombaire avec des coupes en regard de L3 d'évaluer la masse musculaire lombaire, reflet de la masse musculaire globale (34). Cette méthode est très facilement accessible étant donné qu'il est un outil de routine utilisé à la fois pour le diagnostic et le suivi de nombreuses pathologies. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de caractériser la masse musculaire et la présence d'œdème, de fibrose l'infiltration grasseuse intramusculaire (15,97). Il n'existe actuellement aucun bio marqueur spécifique de la dysfonction musculaire que ce soit chez le sujet âgé ou en néphrologie. Néanmoins l'estimation de la masse musculaire par la mesure de la créatininurie des 24 heures est une méthode fiable basée sur le fait que la créatinine, produit de dégradation du métabolisme musculaire, est éliminée exclusivement par le rein. Ainsi la créatininurie des 24 heures est le reflet quotidien du catabolisme musculaire lui-même proportionnel à la masse musculaire globale (36–38). De façon spécifique aux patients hémodialysés chroniques, chez qui la diurèse est nul (ou quasi nul) l'index de créatinine correspondant au ratio entre le catabolisme musculaire et l'élimination de créatinine permet d'avoir une évaluation de la masse musculaire (39,40). Cette méthode est de calcul facile chez le patient anurique (40). Chez le patient avec une fonction résiduelle, il convient d'ajouter l'élimination urinaire de créatinine afin d'apprécier la génération inter dialytique de créatinine.

Evaluation de la force musculaire

La force musculaire est évaluable par la mesure de la force maximale volontaire isométrique. Actuellement chez les personnes âgées l'EWGSOP recommande l'évaluation de la force maximale volontaire isométrique du poignet grâce à un handgrip (15). Chez les patients insuffisants rénaux chroniques cela demande la mise en place de normes spécifiques (42). Enfin la présence d'une fistule artério-veineuse peut rendre difficile l'interprétation des résultats du handgrip (14). Enfin il est possible d'évaluer la force maximale volontaire isométrique du quadriceps par l'utilisation de banc d'évaluation spécifique souvent réservé au protocole de recherche ou à l'aide de dynamomètre portatif (212–215). Cette dernière a l'avantage de permettre d'évaluer le quadriceps qui joue un rôle déterminant dans le maintien de la motricité, de l'autonomie et le maintien à domicile des patients (14,42).

Les performances musculaires globales prenant en compte d'autres éléments comme la commande neuromusculaire sont évaluables par la vitesse de marche, le test du tabouret ou une batterie de tests physiques (ShortPhysical Performance Battery) combinant l'équilibre, la vitesse de marche et le test de lever de chaise(15,45). Ces tests sont corrélés avec le risque de chute des patients âgés et sont donc plus un reflet de la fragilité des patients (216). Ils ont l'avantage d'être rapide, facilement reproductible et ne nécessitant que peu de matériel.

Pronostique et conséquence de la dysfonction musculaire dans l'insuffisance rénale chronique

Quels sont les patients insuffisants rénaux chroniques à dépister ?

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques il n'existe pas de recommandations concernant la recherche d'une dysfonction musculaire. Pourtant au vue des conséquences de cette dysfonction musculaire chez ces patients il semble nécessaire de la rechercher. De manières plus spécifiques certains patients à risque devraient faire l'objet d'une attention particulière

puisque cette dysfonction musculaire peut être secondaire à l'âge ou associée à la maladie rénale.

Nous pourrions proposer :

1/ Les patients âgés, indépendamment du stade de la maladie rénale doivent avoir une évaluation musculaire à la recherche d'une éventuelle dysfonction au même titre que la population générale comme le recommande l'EWGSOP (15).

2/ Les patients sous traitements immunosuppresseurs ou avec des doses importantes et/ou prolongées de cortisone devraient également bénéficier d'une évaluation musculaire, puisque ces différents traitements peuvent aggraver une éventuelle dysfonction musculaire préexistante.

3/ Les patients au stade préterminal pourraient avoir une évaluation musculaire permettant à la fois de rechercher une dysfonction musculaire mais aussi d'identifier les patients fragiles. Cela pourrait permettre de guider au mieux le choix du type de traitement de suppléance (hémodialyse, dialyse péritonéale et transplantation rénale).

4/ Les patients hémodialysés chroniques devraient également avoir une évaluation à l'initiation de la dialyse. Une évaluation annuelle au même titre que l'évaluation nutritionnelle pourrait être intéressante en particulier une évaluation de la force musculaire en hémodialyse puisqu'il a été montré que près de 30% d'entre eux présente une baisse de la force musculaire sans atrophie) et que cette diminution de force est de très mauvais pronostic indépendamment de l'âge des patients.

5/ En transplantation des investigations complémentaires sont nécessaires, néanmoins des études récentes ont montré que la présence d'une dysfonction musculaire en lien avec la fragilité diminué fortement les chances d'être transplanté et diminué également la survie à court terme post transplantation (217,218).

Quels sont les conséquences d'une dysfonction musculaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques

Les conséquences de la dysfonction musculaire sont importantes chez les patients insuffisants rénaux. Indépendamment de son impact fonctionnel sur la mobilité et sur l'équilibre responsable d'un risque accru de chutes qui s'accompagne donc d'un déclin de la qualité de vie en lien avec l'apparition d'une fragilité, la diminution de la force musculaire joue un rôle déterminant sur la morbi-mortalité des patients insuffisants rénaux chroniques. De nombreuses études ont montré les conséquences d'une atrophie musculaire accélérée avec une majoration du risque de chutes, du nombre d'hospitalisations et une moindre survie chez les patients insuffisants rénaux chroniques, tout comme dans la population générale (65,75,124). Cela souligne l'intérêt d'interventions préventives avant la survenue de la dépendance qui contrairement à la fragilité est irréversible (216). Par ailleurs le maintien d'un IMC élevé chez les patients en hémodialyse ou en transplantation rénale apparaît comme un élément pronostic protecteur, permettant de limiter les complications et la morbi-mortalité (219,220). Ce résultat est également retrouvé dans d'autres pathologies chroniques comme dans l'insuffisance respiratoire chronique, l'insuffisance cardiaque ou chez les patients avec des cancers (79,84,182,221). Pourtant ces résultats sont à pondérés. En effet chez les patients insuffisants rénaux chroniques, au-delà de l'IMC c'est la composition corporelle en masse musculaire qui apparaît comme le principal facteur pronostic (66). A l'inverse l'obésité sarcopénique, c'est-à-dire l'obésité avec une augmentation de la masse grasse, est un élément pronostic très péjoratif (222). L'ensemble de ces éléments confirme le rôle essentiel du muscle comme facteur pronostic chez les patients insuffisants rénaux chroniques.

Par ailleurs, chez les patients hémodialysés chroniques plus que la masse musculaire c'est la diminution de la fonction musculaire évalué par la force maximale volontaire qui est un facteur prédictif de mortalité (65,87). Après ajustement sur l'âge et les comorbidités il apparaît que la

force est associée à la morbi-mortalité des patients en hémodialyse indépendamment de la masse. La force musculaire est donc un élément essentiel à évaluer chez ces patients.

Prise en charge de la dysfonction musculaire dans l'insuffisance rénale chronique

Intérêt de la prise en charge de la dysfonction musculaire

La sarcopénie est associée à une altération des grandes fonctions vitales, à une fragilité, à une perte de qualité de vie, à l'entrée dans la dépendance et à une augmentation du risque de mortalité à court terme (223). Pourtant il n'existe malheureusement pas encore de traitement pharmacologique validé, efficace et utilisable en pratique courante afin de prendre en charge la dysfonction musculaire en lien avec la sarcopénie ou l'insuffisance rénale. De plus aucune étude actuellement ne permet d'affirmer ou d'infirmier la réversibilité de la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux. Cela souligne donc l'intérêt d'interventions préventives avant la survenue de la dépendance.

Devant les similitudes entre la sarcopénie et la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux chroniques des solutions thérapeutiques similaires sont proposées dans les deux situations (64,224). La physiopathologie qui sous-tend à la dysfonction musculaire est multifactorielle, mais la malnutrition, le manque d'exercice physique, en sont les pierres angulaires. L'objectif est donc de corriger les principaux facteurs responsables de l'atteinte musculaire, c'est-à-dire la lutte contre la sédentarité, la prise en charge de la dénutrition.

Réhabilitation musculaire

L'exercice physique améliore la balance énergétique au niveau musculaire en stimulant la synthèse protéique et (199). L'activité physique augmente également, les taux musculaires d'ARNm pour IGF-I et réduit celui de la myostatine dans le muscle (200) ce qui favorise également une balance protéique positive. Par ailleurs, l'augmentation de la force, secondaire

à une réhabilitation musculaire, est associée à une meilleure stabilité posturale et permet donc de réduire le nombre de chute (54). Enfin, l'activité physique a un effet bénéfique sur la minéralisation osseuse (225,226). Ainsi, la réhabilitation musculaire a un impact global positif puisque cela permet d'une part de réduire la fréquence des chutes et de diminuer le risque de fracture des sujets âgés (51). La réhabilitation musculaire permet donc chez ces patients, une amélioration de la morbi-mortalité importante et donc de la qualité de vie (227–229).

Comme chez les sujets âgés, chez les patients en hémodialyse chronique la réhabilitation musculaire apparaît également bénéfique. D'une part la sédentarité est associée chez ces patients à une augmentation de la mortalité (161). D'autre part, l'activité physique améliore la qualité de vie de ces patients (230). Enfin, une étude pilote a récemment montré, chez les patients en attente de transplantation rénale que la réhabilitation musculaire permettrait une diminution du nombre d'hospitalisation au cours de la première année après transplantation (231).

Il existe différent type de réhabilitation musculaire. L'exercice contre résistance est le plus efficace pour lutter contre la perte musculaire (232). L'exercice excentrique, qui correspond à une contraction musculaire par allongement des fibres musculaires, permet un gain élevé de force musculaire à faible coût énergétique avec un bénéfice sur la masse grasse (233). Ce type d'entraînement semble donc bien adapté aux patients avec des capacités physiques limitées comme les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés. L'exercice aérobie doit aussi être associé car il permet chez les personnes âgés d'améliorer la fonction mitochondriale et les fonctions oxydatives, la densité capillaire du muscle, les fonctions cardiorespiratoires et la composition corporelle (234). Des exercices d'équilibre sont, par ailleurs, recommandés chez les sujets à risque de chute (53).

Dans la plupart des études, les programmes d'entraînement physique permettent des résultats positifs. L'efficacité de l'implémentation va dépendre du genre d'exercice et de la fréquence

des séances, ainsi que de l'observance à ces programmes. Seules des interventions associant efficacité et acceptabilité à long terme sont susceptibles d'influencer favorablement la dysfonction musculaire que cela soit chez les patients hémodialysés ou les sujets âgés. Des recommandations ont été émises en 2018 (par l'American college of sport medicine et l'American heart association) préconisant la pratique quotidienne d'exercices physiques aérobiques modérés pendant 30 à 40 minutes ou vigoureux pendant 20 à 30 minutes, auxquels s'ajoutent des exercices de force tels que le lever de chaise et des exercices de souplesse au moins deux jours par semaine (31). Ces recommandations font écho à celles de l'Organisation mondiale pour la santé qui recommandait déjà en 2010 pour l'ensemble de la population de réaliser environ 150 minutes par semaines d'activité physique d'intensité modérée, c'est-à-dire avec accélération sensible de la fréquence cardiaque. Néanmoins comme chez les sujets âgés une des principales difficultés de la réhabilitation musculaire est le maintien motivationnel à long terme (235). On conviendra, en effet, qu'il n'est pas toujours aisé de conseiller de tel programme d'entraînement afin d'obtenir une adhésion à long terme. Il se pose donc malgré l'intérêt de ces mesures, la question de la faisabilité de ce type de prises en charge chez les patients hémodialysés chroniques.

Prise en charge nutritionnelle

La supplémentation nutritionnelle associée à un programme d'entraînement à haute intensité s'est avéré un moyen approprié et efficace de lutter contre la faiblesse musculaire (doublement de la force musculaire) et la fragilité physique des personnes âgées (56). Un apport de 0,8 g de protéines par jour est recommandé chez les personnes âgées en bonne santé. Pourtant certaines études suggèrent que les personnes âgées ne peuvent pas toutes atteindre un équilibre azoté avec un apport protéique de seulement 0,8 g/kg de poids corporel par jour, notamment si les

apports énergétiques sont insuffisants. Ainsi il est recommandé d'augmenter les apports protéiques à 1 - 1,2 g/kg de poids corporel par jour chez les personnes âgées fragiles (55).

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques les apports caloriques recommandés vont dépendre du stade de l'insuffisance rénale chronique. Avant le stade d'insuffisance rénale chronique terminale, il est recommandé un apport en protéines d'environ 0.8g/kg/j. Au-delà la consommation de protéines est délétère et aggrave le déclin de la fonction rénale (128). La diminution des apports azotés fait baisser le taux d'urée chez les patients insuffisants rénaux chroniques (236). De plus, il a été montré que la diminution de l'urée plasmatique permettrait de diminuer l'insulino-résistance puisque l'élévation du taux d'urée semble inhiber la fonction endocrine du pancréas(237). Par ailleurs l'apport en protéine augmente également la charge en phosphore alimentaire (238). La diminution de la charge en phosphore a ainsi montré un rôle néphroprotecteur avec une diminution de la protéinurie (239).

Avant le stade d'insuffisance rénale chronique terminale nécessitant un traitement de suppléance il a été proposé de réduire les apports carnés à 0.5g/kg/j, ce qui permet de diminuer encore le taux d'urée plasmatique et de retarder la prise en charge par un traitement de suppléance. La contrepartie est l'apparition d'une dénutrition. Cela nécessite donc une surveillance nutritionnelle rapprochée par des nutritionnistes. Chez ces patients la supplémentsations par cétoacides devra être proposé afin de diminuer le risque de dénutrition. Les céto-analogues, en plus de leur faible teneur en protéines acidogènes, permettent de diminuer la production endogène d'acide et de lutter contre l'acidose métabolique. La correction de l'acidose métabolique au-delà de montrer un bénéfice sur le ralentissement de la progression de la maladie rénale chronique a mis en évidence un bénéfice sur la masse musculaire des patients insuffisants rénaux au stade pré dialyse ou en hémodialyse (190).

La National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) recommande afin d'éviter une perte de poids importante d'avoir des apports énergétiques totaux supérieurs ou égaux à 35 kcal/kg de poids corporel/jour pour les patients de moins de 60 ans,

et supérieur ou égal à 30 kcal/kg de poids corporel/jour pour les patients de plus de 60 ans (128,240). Les apports en glucides et en lipides restent identiques aux recommandations de la population générale, c'est-à-dire 55% et 30% des apports énergétiques totaux respectivement. Il est malgré tout important de noter que plus de la moitié des patients hémodialysés rencontrent des problèmes pour suivre ces recommandations nutritionnelles. Les causes rapportées sont des difficultés techniques, le manque de temps, la préparation des aliments et la condition physique des patients (177,241).

Lorsque le conseil diététique ne suffit pas à améliorer l'état nutritionnel des patients hémodialysés, la plupart des recommandations proposent la prescription de compléments nutritionnels oraux (CNO) et, en cas d'échec, le recours à une nutrition entérale sur sonde nasogastrique ou sonde de gastrostomie. De nombreuses études ont démontré le bénéfice de la prescription de CNO sur les paramètres nutritionnels ainsi que sur la survie (242). Les recommandations actuelles réservent l'usage de la nutrition parentérale aux patients non compliants ou intolérants aux CNO, ainsi qu'aux patients dont le tube digestif n'est pas fonctionnel (243). Le bénéfice clinique de la nutrition parentérale en plus des CNO n'est pas supérieur à celui des CNO (244). Enfin, le coût de la nutrition parentérale est plus élevé que celui des CNO et les recommandations proposent de réserver la nutrition parentérale en cas d'échec de la supplémentation orale (245).

Dysfonction endocrinienne

Quelques études se sont intéressées aux effets de la supplémentation vitaminique D sur la masse et la fonction musculaires des patients insuffisants rénaux chroniques (246). Dans une étude rétrospective transversale concernant des patients hémodialysés, il a été observé que les patients supplémentés avec du calcitriol présentaient une masse et une force musculaires significativement plus élevées que les patients non supplémentés (246,247). Dans une autre étude concernant des patients aux stades III et IV de l'IRC et des patients en dialyse péritonéale,

les tests de performance physique et d'équilibre étaient améliorés en réponse à la vitamine D (248).

La littérature concernant l'implication de la testostérone dans la sarcopénie est riche mais controversée. Les stéroïdes sexuels sont certainement les plus importants des hormones anabolisantes (149). Outre leur effet stimulant sur la synthèse des protéines musculaires, testostérone a un effet inhibiteur sur la production des cytokines catabolisantes (92). Mais la testostérone n'a pas un effet anabolique identique selon l'âge du patient et son action a tendance à diminuer avec l'âge. De plus, le coût élevé du traitement et ses résultats inconstants sur la masse et la fonction musculaires ont limité sensiblement la prescription de ce traitement. Enfin les effets indésirables associés à la testostérone, l'hyperviscosité sanguine (complication cardiovasculaire) ou le risque de cancer de la prostate, posent des problèmes majeurs en pratique clinique(149).

Malgré l'effet anabolique de la GH, il y a peu de travaux ayant étudié l'intérêt chez les patients insuffisants rénaux. Une étude contre placebo a montré que la supplémentation chez des patients dialysés permettait une augmentation de la force. Néanmoins une étude internationale a été arrêtée prématurément devant le faible recrutement(249). Chez les 695 patients recrutés sur les 2000 initialement prévus il n'a pas été montré d'amélioration de la force musculaire et de la vitesse de marche(250).

Mise à part la prise en charge nutritionnel et la réhabilitation musculaire, le résultat des traitements candidats pour la prise en charge de la sarcopénie sont souvent décevant. Plusieurs molécules ont été étudiées ces dernières années, mais il n'existe toujours pas d'indication vraie pour la sarcopénie, probablement en raison de l'hétérogénéité des études effectuées. Les classes de médicaments dont l'indication semble correcte sont la testostérone, qui est indiquée chez les hommes avec déficit androgénique et la vitamine D, indiquée chez les personnes qui ont une carence en vitamine D. Néanmoins, la lutte contre la sédentarité et la dénutrition apparaissent

comme les moyens les plus intéressants afin de prévenir l'apparition d'une dysfonction musculaire chez les sujets âgés et chez les patients insuffisants rénaux chroniques.

Un traitement personnalisé guidé par un phénotypage clinique et biologique.

Au vu des différents résultats des études interventionnelles chez les patients insuffisants rénaux chroniques, il faut admettre que les études évaluant la prise en charge curative de la dysfonction musculaire ont abouti à des résultats mitigés (251).

Chez les patients hémodialysés chroniques il apparaît que la diminution de la force musculaire est un facteur de mortalité. En effet la présence d'une dynapénie, c'est-à-dire la diminution de la force indépendante de la masse, est un marqueur pronostic majeur indépendamment de l'âge, du sexe, de la cause de la maladie rénale et des comorbidités. De façon surprenante, ces patients plus jeunes avec moins de comorbidités présentaient un pronostic plus mauvais, que des patients plus âgés sarcopéniques.

Chez ces patients dynapéniques, la diminution de la force était associée à une durée d'insuffisance rénale chronique terminale plus longue. Il pourrait donc exister un lien entre milieu urémique et dysfonction musculaire. Devant la singularité de l'atteinte musculaire de certains patients, une approche plus spécifique et individuelle de la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux chroniques semble donc à envisager. L'utilisation d'outils simples permettant un dépistage de l'ensemble des patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés est donc requis afin d'identifier ces patients pour à terme espérer pouvoir leur proposer une prise en charge personnalisée.

A la lumière de ces observations, il doit donc exister des anomalies histologiques et moléculaires spécifiques chez les patients insuffisants rénaux chroniques qui ne correspondent pas aux anomalies observées dans la sarcopénie des sujets âgés.

Récemment, nous avons mis en évidence par l'étude de biopsie musculaire chez des patients jeunes insuffisants rénaux chroniques hémodialysés en attente de transplantation rénale la présence d'anomalies moléculaires spécifiques. Chez ces patients il existe, un changement phénotypique des fibres musculaires des fibres de type I vers le type II. Ce changement de phénotype n'est pas en faveur d'un vieillissement accéléré puisque dans la sarcopénie le changement de phénotype se fait en sens contraire, du type II vers le type I. Le changement phénotypique que nous observons se rapprocherait plus des anomalies musculaires observées lors d'un déconditionnement à l'effort (137,252). Pourtant, là aussi, nous observons des différences importantes. En effet, lorsque le muscle est soumis à un déconditionnement important, par exemple secondaire à un alitement prolongé ou à la diminution de la pesanteur, ce changement de fibre s'accompagne d'un catabolisme important avec activation du système ubiquitine-protéasome ainsi que d'anomalie mitochondriale (137,253). De façon intéressante, chez nos patients jeunes hémodialysés en attente de transplantation, nous n'avons pas observé d'augmentation de ces voies catabolique. Ainsi, en l'absence de facteurs comme un âge avancés ou la présence d'une dénutrition protéino-énergétique qui sont fréquents chez les patients hémodialysés chroniques et qui sont reconnus comme des éléments inducteurs d'un hypercatabolisme médié par le système ubiquitine-protéasome, il pourrait exister de véritables anomalies musculaires spécifiques en lien avec la maladie rénale chronique (79,174).

Enfin, chez ces patients hémodialysés jeunes, nous avons observé une activation de l'autophagie qui est habituellement stimulé par une carence énergétique (254,255). L'absence de dénutrition protéino-énergétique, chez nos patients hémodialysés jeunes en attente de transplantation, laisse supposer soit une augmentation du stress oxydatif capable d'induire l'autophagie, soit une mauvaise utilisation des ressources énergétiques dans le muscle squelettique (78,256). Actuellement nous ne pouvons affirmer si ces lésions musculaires sont secondaires à une lésion directe sur le muscle squelettique ou indirect par une atteinte vasculaire

ou neuromusculaire. D'autres études sont apparues afin d'explorer l'origine de ces anomalies.

Conclusion

Au-delà des similarités avec la sarcopénie du sujet âgé qui existe évidemment chez les patients insuffisants rénaux chroniques indépendamment du stade de l'insuffisance rénale il semble exister des anomalies spécifiques du muscle squelettique secondaire à la maladie rénale chronique. Ainsi, la dysfonction musculaire des sujets insuffisants rénaux chroniques n'est pas un vieillissement accéléré. Le dépistage précoce de cette dysfonction musculaire est néanmoins aussi important que chez les sujets âgés puisque sa réversibilité une fois installée est difficile. Par contre une prévention semble possible si les patients sont dépistés et pris en charge de manière précoce. Des études complémentaires sont absolument nécessaires afin de comprendre les mécanismes moléculaires spécifiques à cette dysfonction musculaire secondaire à l'insuffisance rénale pour à terme proposer des thérapeutiques spécifiques adaptées aux patients insuffisants rénaux chroniques.

PRESENTATION DES TRAVAUX

Présentation générale

Pour aborder notre objectif principal de proposer une stratégie d'identification et de caractérisation de la dysfonction musculaire des patients hémodialysés chroniques nous avons développé le travail selon quatre axes de recherche. Ces travaux, réalisés au sein de l'équipe 3 de l'unité PHYMEDEX et du laboratoire de Biochimie, en collaboration avec les équipes cliniques de néphrologie, reprennent les objectifs qui ont été cités précédemment :

- **Objectif 1** : Nous avons développé et validé, en collaboration avec le service de physiologie clinique, un outil pour mesurer la force musculaire volontaire du quadriceps au lit du malade. Ce travail a fait l'objet d'une publication intitulée : **Standardised method to measure muscle force at the bedside in haemodialysis patients** publié dans Journal of Clinical Nutrition, IF 2.65.
- **Objectif 2** : L'évaluation des patients hémodialysés chroniques du service de néphrologie et de l'AIDER nous a permis de réaliser le second travail qui s'intitule : **Standardised method to measure muscle force at the bedside in haemodialysis patients** publié dans Plosone, IF 2.77.
- **Objectif 3** : Grâce au suivi prospectif des patients de l'étude 2, nous avons pu réaliser le troisième travail intitulé : **Dynapenia and sarcopenia in chronic haemodialysis patients: Do muscle weakness and atrophy similarly influence poor outcome?** qui est soumis (actuellement en demande de révisions) à Clinical Nutrition, IF 6.40.
- **Objectif 4** : Enfin, l'expérience du service de physiologie qui nous a formé aux prélèvements des biopsies musculaires, l'expertise sur l'exploration musculaire et l'analyse des voies moléculaires impliquées dans la balance protéique de l'unité INSERM U1046 et du service de biochimie ainsi que l'aide du service de néphrologie nous avons pu réaliser un quatrième travail en cours de rédaction : **Skeletal muscle**

fiber type and mitochondrial abnormalities: The culprits of muscle functional impairment in chronic kidney disease. Ce travail a pu être réalisé grâce au support d'une bourse de la Société de Néphrologie Dialyse et Transplantation obtenue en 2015.

Finalement la réponse à notre objectif principal par ces quatre travaux devrait permettre d'apporter quelques éléments de réponse à une question plus vaste qui est la présence d'un véritable phénotype musculaire en lien avec l'insuffisance rénale chronique.

Les chapitres qui suivent présentent successivement chacun de ces travaux en les situant dans leur contexte, en les discutant, et en montrant leur intrication.

Outil d'évaluation de la force musculaire au lit du malade

Contexte

La sarcopénie en hémodialyse chronique (HDC) est définie par l'association d'une perte de masse (atrophie) et de force musculaire (41). La sarcopénie urémique, dont la prévalence est de 20 à 50 % (257), est un marqueur pronostique majeur de mortalité (257). Chez les patients hémodialysés chroniques la force musculaire du quadriceps joue un rôle fondamental dans la locomotion et donc dans l'autonomie des patients. Elle est par ailleurs un meilleur facteur pronostique de mortalité que la masse musculaire (257). Ainsi l'évaluation de la force musculaire apparaît indispensable chez ces patients dans le but à terme de proposer des stratégies ciblées, précoces et individualisées.

Justification de l'étude

Il existe de nombreuses méthodes afin d'évaluer la fonction musculaire des patients (15). La détermination de la force maximale volontaire (FMV) isométrique du quadriceps mesurée avec un banc de force est actuellement la méthode de référence pour dépister la perte de force chez les sujets sains et chez les patients avec une maladie chronique (258). Cependant son coût élevé et sa faible accessibilité rendent cet outil difficile d'utilisation en particulier en hémodialyse chronique (83,259).

Actuellement, des outils comme le hand-grip et le dynamomètre portatif (hand held dynamometer : HHD) ont été utilisés au lit du malade en hémodialyse. Cependant, ces deux outils présentent certaines limites. Premièrement, le hand-grip mesure uniquement la FMV des petits muscles de la main, or celle-ci peut être influencée par des anomalies locales comme la présence d'une fistule artério-veineuse. Par ailleurs, la mesure de la force du poignet n'est pas parfaitement corrélée à la force des muscles des membres inférieurs, qui sont eux, plus impliqués dans la locomotion et donc dans l'autonomie des patients. Deuxièmement, la mesure de la FMV du quadriceps par un dynamomètre portatif est limitée par le manque de

reproductibilité inter et intra opérateur (213). L'ensemble de ces outils présente donc certaines limites rendant l'évaluation et l'interprétation de la force maximale volontaire au lit du malade difficile chez les patients hémodialysés chroniques. L'utilisation d'un dynamomètre portatif stabilisé (belt-stabilized HHD) devrait donc permettre d'une part l'évaluation de la force des membres inférieurs dont l'évaluation est plus pertinente pour le reflet de la mobilité et de l'autonomie des patients que la force du poignet. D'autre part l'utilisation du dynamomètre de manière similaire à la méthode de référence devrait assurer la reproductibilité et la standardisation de la mesure.

[Implication personnelle](#)

Pour cette publication acceptée dans Journal of renal nutrition possédant un IF de 2.65, j'ai personnellement participé à la conception de l'étude, à la mesure de la force maximale volontaire des patients, à l'acquisition des données, et à la réalisation de l'article dont j'étais le premier auteur. Les références sont J Ren Nutr. 2017 May;27(3):194-200.

ORIGINAL RESEARCH

Standardized Method to Measure Muscle Force at the Bedside in Hemodialysis Patients

Jean-Sébastien Souweine, MD, Msc,^{*,†,‡,1} Agathe Boudet, MD,^{*,1} Leila Chenine, MD, Msc,[†] Helene Leray, MD,[†] Annie Rodriguez, PhD,[§] Georges Mourad, MD, PhD,[†] Jacques Mercier, MD, PhD,^{‡,¶} Jean-Paul Cristol, MD, PhD,^{*,‡} Maurice Hayot, MD, PhD,^{‡,¶} and Fares Gouzi, MD, PhD^{‡,¶}

Objectives: In hemodialysis, diminution of muscle strength constitutes a major prognostic factor of mortality. Currently, measurement of quadriceps isometric maximal voluntary force (MVF) represents the reference method to investigate muscle strength. However, reduction of MVF is rarely detected in these patients due to the absence of portable bedside tools in clinical practice. The purposes of this study were therefore to assess the agreement of a belt-stabilized handheld dynamometer (HHD) with the dynamometer chair (reference method) and to determine intratester and intertester reliability of the quadriceps MVF measurements using belt-stabilized HHD in healthy subjects and in hemodialysis patients.

Design: Repeated-measures cross-sectional study.

Setting: Clinical and academic hospital.

Participants: Fifty-three healthy adult subjects (23 males, 36.5 + 12.5 y.o.) and 21 hemodialysis patients (14 males, 72.4 + 13.3 y.o., dialysis vintage 30 + 75.1 months).

Intervention: Not applicable.

Main Outcome Measure: MVF measurements were assessed with belt-stabilized HHD and dynamometer chair, by two independent investigators. The agreement between the two devices would be quantified using the Bland-Altman 95% limits of agreement (LOA) method and the Spearman correlation.

Results: For healthy subjects and hemodialysis patients, Spearman coefficients between belt-stabilized HHD and dynamometer chair were 0.63 and 0.75, respectively ($P < .05$). In hemodialysis group, reliability was excellent for both the intratester and intertester reliability ($R^2 = 0.85$ ($P < .01$) and $R^2 = 0.90$ ($P < .01$), respectively). In all individuals, the mean difference between the dynamometer chair and the belt-stabilized HHD was -13.07 ± 21.77 N.m. ($P < .001$). The LOA for the upper and the lower was 29.59 and -55.73 N.m., respectively.

Conclusion: In healthy subjects and in hemodialysis patients, the belt-stabilized HHD dynamometer appears as a valid and reliable method to measure in clinical practice isometric MVF of quadriceps in hemodialysis patients. Therefore, the belt-stabilized HHD appears as a suitable and a relevant diagnostic tool for the identification of muscle dysfunction in hemodialysis patients.

© 2017 by the National Kidney Foundation, Inc. All rights reserved.

^{*}Department of Biochemistry, University Hospital of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France.

[†]Department of Nephrology, University Hospital of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France.

[‡]PhyMedExp, UMR CNRS 9214, Inserm U1046, University of Montpellier, Montpellier, France.

[§]AIDER, Montpellier, France.

[¶]Department of Physiology, University Hospital of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France.

Support: See Acknowledgments on page XXX.

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial interests.

¹Jean-Sébastien Souweine and Agathe Boudet contributed equally to this work.

Address correspondence to Jean-Sébastien Souweine, MD, Msc, Department of Biochemistry, Montpellier University Hospital, PhyMedExp, UMR CNRS 9214, Inserm U1046, University of Montpellier, 34295 Montpellier, France. E-mail: jsouweine@gmail.com

© 2017 by the National Kidney Foundation, Inc. All rights reserved.

1051-2276/\$36.00

<http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2017.01.017>

Introduction

SARCOPENIA, DEFINED AS a skeletal muscle weakness and a decline in muscle mass,¹ is a common feature in hemodialysis patients² and is associated with an increased risk of mortality independently of disease severity.² Moreover, skeletal muscle weakness is implicated in gait ability which impacts functional independence in activities of daily living.^{3,4} Physical activity, muscle strength, and mass are regularly reported to be affected by chronic kidney diseases.⁵⁻⁷ As previously reported in other chronic disease,^{8,9} skeletal muscle dysfunction^{10,11} and mass^{12,13} have emerged as important prognostic factors and as potential therapeutic targets for interventions based on exercise training or nutritional approach.¹⁰⁻¹³ By contrast to muscle mass which could be routinely evaluated in hemodialysis patients using creatinine kinetic modeling or impedancemetry,^{14,15} investigation of muscle dysfunction, especially quadriceps dysfunction which play a main role in subject locomotion, requires specific tools. In order

to propose early specific therapeutic intervention, development, and validation of convenient, readily applicable bedside tools in hemodialysis population is highly warranted.

The isometric maximal voluntary force (MVF) of the quadriceps assessed on a dynamometer chair is recognized as the reference method to detect decreased muscle strength in healthy subjects¹⁶ and patients with chronic disease.¹⁷ Actually, this method has been validated in older subjects, seated on dynamometer chair, with hanging leg and bust fastened by straps against the chair back. Nevertheless, low accessibility, high price, and specific methodology to measure muscle strength with dynamometer chair may limit its use in clinical practice, especially in the context of hemodialysis because of the reduced mobility of patients.¹⁸ Alternatively, bedside tools such as hand grip or handheld dynamometer (HHD) have been developed and tested in disabled populations.^{19,20} However, both of these methodologies may not be possible in all hemodialysis patients. First, hand grip assessment is restricted to the hand small muscles and may be negatively affected by local disorders such as arteriovenous fistula in hemodialysis patients. Second, patient position, leg stability, knee angle, and inadequate tester strength have been identified as potential limiting factors in the validity of measurement of the quadriceps strength obtained with an HHD.²¹ To overcome these limitations, a belt-stabilized HHD may be used similarly to the dynamometer chair.²² However, HHD has never been validated in hemodialysis patients to explore quadriceps strength.²² The purposes of the present study were to assess the agreement of a belt-stabilized HHD with the dynamometer chair and to determine the intratester and intertester reliability of the quadriceps MVF measurements using belt-stabilized HHD in healthy subjects and in hemodialysis patients.

Materials and Methods

All participants were recruited from the university hospital of Montpellier. Healthy volunteer subjects were recruited from January to September 2015 on the basis of the following criteria: aged from 18 to 65 years old without any cardiovascular, pulmonary, or kidney disease. At the same time, community-dwelling HD patients on ambulatory hemodialysis were screened based on the following criterion: end-stage renal disease requiring thrice weekly hemodialysis for more than 3 months. Exclusion criteria were as follows: unstable comorbidities, acute illness for less than 3 months, and neuromuscular or musculoskeletal pathologies. All participants not being able to understand oral investigator instructions were also excluded. After clinical examination and complete interview, all participants performed tests. Informed written consent was obtained from all subjects, and the research protocol was approved by the institutional ethics committee of the University Hospital of Marseille

(Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée I) with the following number 2015-A01854-45.

Before the study, two investigators were trained by an investigator of the Bachasson study.²³ During the first session, validity and intertester reproducibility were assessed using both the dynamometer chair and the belt-stabilized HHD, in a random order. Subjects were seated using the same position for the belt-stabilized HHD and the dynamometer chair. In line with the purpose of the study, the reference method was adapted without belt. Regarding the intratester reliability, the session of testing was repeated 2–7 days after the first one by the same investigator.

MVF was measured using both the dynamometer chair and the HHD. The dynamometer chair (Quadrigerforme Rehabilitation Chair, Aleo Industry/Design Corporel, Salome, France) had a strain gauge system connected to a signal acquisition and analysis system (MP36, BIOPAC Systems, Montreal, Canada). MVF was a joint torque (Newton.meter) which was calculated from the average of the peak force during 1 second. Measurement was acceptable when the difference between the maximum amplitude value and the minimum amplitude value was less than 10%. Three acceptable and reproducible measurements (within 5%) per leg were recorded, and the best retained value defined the dominant leg.²⁴ This method is considered as the reference method to measure the quadriceps MVF in healthy subjects and patients with chronic disease (Fig. 1).¹⁷ The HHD was the Microfet 2 (Hogan Health Industries, Inc, West Jordan, USA) which was fixed behind the subject and linked to the leg by an inelastic strap placed 2 cm proximal of the external malleolus (Fig. 2A). Both distances from HHD and the strap fastening zone to the groove had to be similar. Subject position was identical with the two devices. Maximum voluntary isometric force of quadriceps was measured seated, hanging legs, without dorsal support with the knee held at 90° from extension, and arms crossed in front of chest (Fig. 2B). Participants were given 5-minute rest between evaluations with two different devices. Instructions were given before the evaluation as follows: "Extend your leg as hard as possible for about 5 seconds." Encouragements were given during the test. If an error occurred (e.g., leg deviation in the three axes, gluteal muscle contraction), the test was repeated after 1 minute, with a maximum of five tests. For each evaluation with belt-stabilized HHD, the distance from the meniscuses to the leg fastening zone (lever arm length) was recorded (meter). Quadriceps strength (Newton) with HHD was converted into joint-torque (Newton.meter) by multiplying strength with the lever arm length. Before the study, the dynamometer chair and the Microfet 2 were calibrated. For both devices, a mechanical quality control was performed thrice, before, during, and at the end of the study.²³

Predialysis and postdialysis samples were collected before and after a midweek dialysis session. Urea and creatinine concentrations were determined using

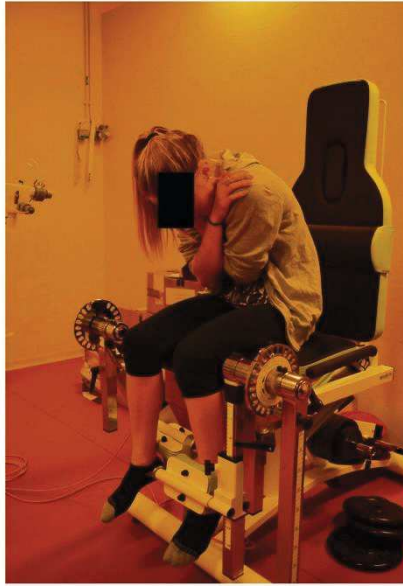


Figure 1. Reference method for the measurement of maximal voluntary force (MVF) using the dynamometer chair.

enzymatic method, and serum high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin were determined by immunoturbidimetry on Cobas 8000-502 (Roche Diagnostic,

Meylan, France). Dialysis adequacy was assessed by Daugir's single pool equation (spKt/V urea).²⁵ The Normalized protein nitrogen appearance (nPNA) was calculated from preblood and postblood urea and dialysis adequacy (spKt/V urea).²⁶ Nutritional status was assessed by AR-NOS score which takes into account serum albumin, body mass index, serum creatinine/body surface area ratio ($\mu\text{mol/L/m}^2$), and protein intake as assessed by nPNA.²⁷ This score graded from 0 and 1 (severe wasting) to 4 (normal nutritional status). History of comorbidities was calculated by the Charlson comorbidity index.²⁸ Physical activity in hemodialysis patients was assessed using the questionnaire of Voorrips et al.²⁹ A score lower than 9 defined low physical activity.²⁹

All continuous variables were tested for normality. They expressed in mean \pm standard deviation (SD) if normally distributed and in median \pm interquartile range (25%-75%) or \pm standard error of the mean, if not. Descriptive statistics of muscle torques are presented in Newton.meter (N.m.). Differences between tests and methods were tested using paired t-test if normally distributed or Wilcoxon signed rank test if not. The agreement between the two devices would be quantified using the Bland-Altman 95% limits of agreement (LOA) method³⁰ and the Spearman correlation. The LOA method is based on the mean and SD of the differences between the measurements by the two devices (mean \pm 1.96 times SD). For analysis of intratester and intertester reliability, Spearman correlation and Bland-Altman methods were performed. A *P* value $<$.05 was considered as statistically significant.

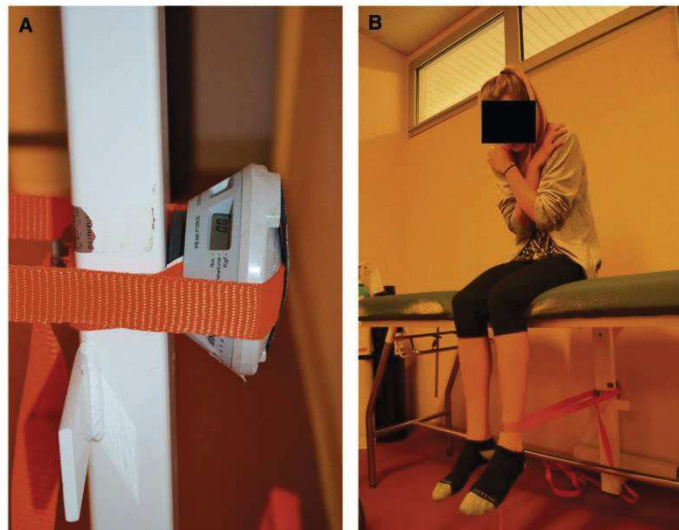


Figure 2. (A) The hand-held dynamometer (Microfet 2) was fixed behind the subject and linked to the leg by an inelastic strap placed 2 cm proximal of the external malleolus. (B) Maximum voluntary isometric force of quadriceps was measured seated, hanging legs, without dorsal support with the knee held at 90° from extension, and arms crossed in front of chest.

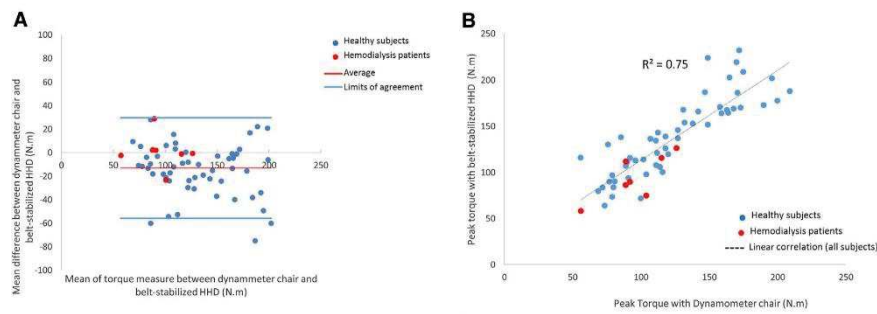


Figure 3. (A) Bland–Altman plot for dynamometer chair versus belt-stabilized HHD. (B) Linear correlation for dynamometer chair versus belt-stabilized HHD. HHD, handheld dynamometer.

Results

Fifty-three healthy adult subjects (23 males, 36.5 ± 12.5 y.o.) and 21 hemodialysis patients from AIDER Montpellier dialysis center (14 males, 72.4 ± 13.3 y.o., dialysis vintage 30 ± 75.1 months) were included in the study. Etiology of end-stage renal failure was diabetes mellitus in seven patients, hypertensive nephrosclerosis in four patients, oncologic in two patients, glomerulonephritis in two patients, and other causes in six patients. The Charlson score was 6.57 ± 2.06 in hemodialysis patients, and sp KT/V urea was 1.62 ± 0.32 . Height, weight, and body mass index were 172.7 ± 9.3 versus 167 ± 9.3 cm, 66 ± 1 versus 73.4 ± 15.6 kg, and 21.9 versus 26.7 kg/m² in healthy volunteers and hemodialysis patients, respectively. Hemodialysis patients had a reduced physical activity as demonstrated by the low Voorrips score (4 ± 2). As expected, the quadriceps strength was significantly lower in hemodialysis group (83.2 ± 28.4 N.m.) than in control group (124.9 ± 39.7 N.m.), $P < .005$. Nutritional and inflammatory parameters in hemodialysis patients were as follows: serum albumin 35.9 ± 2.75 g/L,

nPNA 0.80 ± 0.16 g/kg/j, normalized serum creatinine value 268.51 ± 89.05 $\mu\text{mol/l/m}^2$, high-sensitivity C-reactive protein 8.28 ± 9.30 mg/L, and hemoglobin 11.01 ± 1.51 g/L. Muscle strength was lower in patients with severe or moderate wasting (ARNOS scores 1 and 2) when compared to patients with slight wasting or normal nutritional status (ARNOS scores 3 and 4) (MVF: 75.15 ± 33.52 vs. 100.21 ± 33.52 N.m. respectively), despite a very low physical activity in both groups (3.95 ± 2.81 vs. 3.12 ± 0.86).

In all individuals, the mean difference between the dynamometer chair and HHD was -13.07 ± 21.77 N.m. ($P < .001$). The LOA for the upper (LOAU) and the lower (LOAL) was 29.59 and -55.73 N.m., respectively. The Spearman coefficient between belt-stabilized HHD and dynamometer chair was 0.75. In order to prevent interpretation bias, the agreement and the intertester and intratester reliability tests were performed and analyzed separately in healthy volunteers and in HD patients. In each group (hemodialysis and healthy subjects), this coefficient was 0.63 and 0.75, respectively ($P < .05$). Figures represent

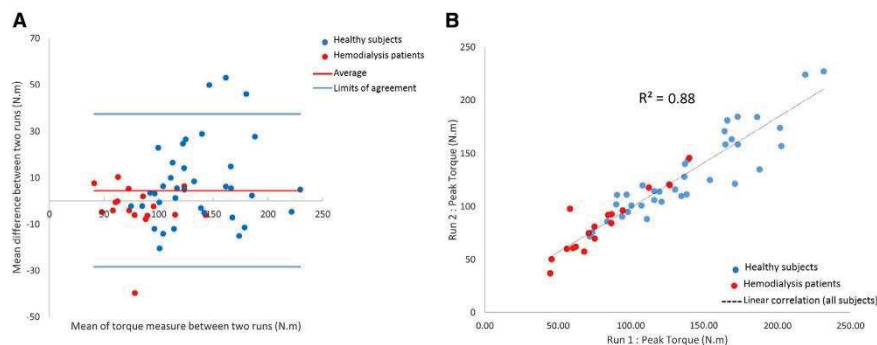


Figure 4. (A) Bland–Altman plot for intratester reliability with belt-stabilized HHD. (B) Linear correlation for intratester reliability with belt-stabilized HHD. HHD, handheld dynamometer.

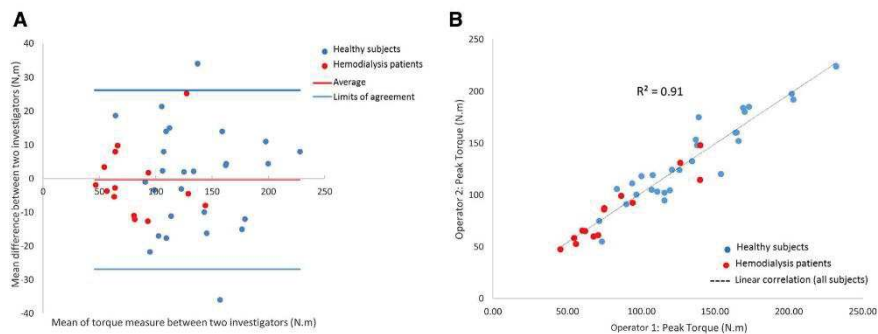


Figure 5. (A) Bland–Altman plot for intertester reliability with belt-stabilized HHD. (B) Linear correlation for intertester reliability with belt stabilized HHD. HHD, handheld dynamometer.

Bland–Altman method (Fig. 3A) and linear correlation (Fig. 3B) between the two devices in all subjects.

MVF measurements were performed twice with the belt-stabilized HHD at 3 + 2 day intervals. In each group, the Spearman coefficient was 0.83 and 0.85 in healthy subjects and hemodialysis patients, respectively ($P < .001$). In all individuals, the mean difference between the two tests was $4.45 + 16.80$ N.m. ($P = .18$). The LOAL and LOAU were -28.48 and 37.37 N.m., respectively (Fig. 4A). As showed in Figure 4B, the Spearman coefficient for the intratester reliability with the belt-stabilized HHD was 0.88 ($P < .001$).

Two investigators performed quadriceps MVF assessment with the belt-stabilized HHD for each participant. In all individuals, intertester correlation (Fig. 5B) was 0.91 ($P < .001$). For each group (hemodialysis and healthy subjects), the correlation coefficient was 0.90 and 0.88, respectively ($P < .001$). In all individuals, there was no statistical difference between intertester MVF quadriceps values ($-0.04 + 13.54$ N.m.; $P = .75$). The Bland–Altman method reported LOAL and LOAU values at -26.91 and 26.18 N.m., respectively (Fig. 5A).

No side effect was reported during HHD assessment or later (absence of pain, cutaneous lesion, fall, or cramp). Time required for the quadriceps strength determination was less than 10 minutes with the belt-stabilized HHD.

Discussion

Spearman correlation coefficients and Bland–Altman plots demonstrated that intertester and intratester reliability were suitable for clinical use both in healthy volunteers and HD patients. In addition, the excellent agreement between quadriceps MVF obtained with the HHD and with the dynamometer chair reference method in healthy volunteers was transposable in HD patients. Our study demonstrates that belt stabilized HHD appears as a good alternative to measure at the bedside the MVF of the quadriceps in hemodialysis patients.

Use of belt-stabilized HHD presented many advantages compared to dynamometer chair for the MVF measurements: ergonomics, simplicity of use, lower price, and use at the bedside. For the first time, the MVF of quadriceps was evaluated in disabled hemodialysis patients as attested by old age ($72.4 + 13.3$ y.o.), weak muscle mass (MVF $83.2 + 28.4$ N.m.), and sedentarity (Voorrips score $4 + 2$). Interestingly, protein energy wasting, estimated by ARNOS's score, appeared to be associated with low muscle strength in chronic hemodialysis patients in total agreement with the emerging concept that malnutrition, low muscle mass, and muscle dysfunction conspire to poor outcome in HD patients.^{2,14,31,32} In addition, no side effect was reported during or after the assessment (pain, cutaneous lesion, fall, cramp). Consequently, all these advantages should facilitated the use of belt-stabilized HHD to measured MVF of quadriceps.

Intertester and intratester reliabilities were excellent in both healthy volunteer subjects and hemodialysis patients. Moreover, the reliabilities were not inferior in hemodialysis patients as compared to the ones obtained in healthy volunteers. Spearman coefficients were always greater than 0.80,^{22,33} and the MVF values ranged from 58.3 N.m. (in hemodialysis group) to 232.0 N.m. (in healthy volunteers) showing that the belt-stabilized HHD was suitable in a broad range of knee extension torques. This clearly means that such method may be used by different trained operators in the context of a prospective follow-up of any individual subject or hemodialysis patient.

In our population of healthy subjects, the MVF average ($124.9 + 39.7$ N.m.) was close to literature data ($138.9 + 63.4$).³⁴ Bland and Altman method showed an absence of drift for measurement in high or low belt-stabilized HHD MVF values (Fig. 3A). The belt-stabilized showed a slightly higher MVF measure than the reference method in all subjects of our study (mean difference: -13.07 ± 21.77 N.m.). Given the excellent intratester reliability and the short test duration, the

overestimation with belt-stabilized HHD seems not to be due to a learning effect. To our knowledge, the absence of fasten bust by straps in our study could be explained such as difference.^{22,33} Moreover, data analysis which differs between both devices would be one other explanation. Indeed, an average value of MVF during 1 second of clear plateau was recorded with dynamometer chair, compared to a peak value with belt-stabilized HHD.

Our study recognizes some limitations. The first one is the relatively small number of hemodialysis patients involved in this study. Indeed, we had difficulties to propose the reference method MVF assessment using the dynamometer chair to hemodialysis patients because of difficulties to transport in a context of iterative dialysis sessions, disabled and sedentary patients (as indicated by the low average Voorrips score). Again, this difficulty underlines the usefulness of a belt-stabilized HHD usable at the bed side. Despite the small number of hemodialysis patients, we observed that measures hemodialysis are perfectly aligned on correlation plots between the two methods. This finding may be extended to other chronic kidney disease patients such as peritoneal dialysis, home dialysis, or chronic kidney disease patients prior the initiation of extra-renal therapy with potentially more physical activity. Further studies are required to validate the use of this device in such population.

Recently, Carrero et al.⁵ raised attention to the many methods used to assess muscle functionality in chronic kidney disease patients. Dynamometer chair is recognized as the reference method¹⁶; nevertheless, low accessibility limits its use in hemodialysis patients¹⁸ for research studies. Handgrip strength measurements have been sometimes described as an easy, accessible, and inexpensive method to detect sarcopenia in older people or in hemodialysis patients.^{1,32} However, it has been reported only in older people, but not in hemodialysis patients, that hand grip performed similarly to predict poor outcome.³⁵ Due to local disorders, such as arteriovenous fistula and the lack of international recommendations in hemodialysis patients, quadriceps muscle strength should be preferred in agreement to the European Consensus on sarcopenia.¹ HHD had been proposed to assess quadriceps strength; however, patient position and inadequate tester strength may limit its reliability. To overcome these limitations, we proposed a more rigorous method with a belt-stabilized HHD may be used similarly to the dynamometer chair.²² This clearly means that such method could be used by different trained operators in the context of a prospective follow-up of hemodialysis patient.

Conclusion

MVF measurements obtained with the belt-stabilized HHD are highly correlated with those obtained with the reference method. The belt-stabilization of the HHD reduced the influence of the tester strength and provided

an excellent reliability of the measurement. The accessibility, low price, and simplicity of this new method to measure quadriceps strength suggest that belt-stabilized HHD is a useful bedside tool whenever the dynamometer chair cannot be transported.

Practical Implications

- Currently, the reduction of MVF is rarely detected in HD patients due to the absence of portable bedside tools in clinical practice.
- The excellent reliability of the belt-stabilized HHD MVF method allows a precise determination of the individual time course of the quadriceps MVF in HD patients, which may constitute a relevant diagnosis tool for the identification of a muscle dysfunction in HD patients.
- The routine measure of quadriceps strength at the bed side with the belt-stabilized HHD could help us to identify strength reduction in order to propose early therapeutic intervention.

Acknowledgments

Support: Jean-Sébastien Souweine was supported by a grant of the French Society of Nephrology.

References

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39:412-423.
2. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1720-1728.
3. Chandler JM, Duncan PW, Kochersberger G, et al. Is lower extremity strength gain associated with improvement in physical performance and disability in frail, community-dwelling elders? *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:24-30.
4. Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. Exercise training during hemodialysis improves dialysis efficacy and physical performance. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:680-687.
5. Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B, et al. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;90:53-66.
6. Bohannon RW, Hull D, Palmeri D. Muscle strength impairments and gait performance deficits in kidney transplantation candidates. *Am J Kidney Dis*. 1994;24:480-485.
7. Cupisti A, D'Alessandro C, Fumagalli G, et al. Nutrition and physical activity in CKD patients. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39:107-113.
8. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:809-813.
9. Gouzi F, Préfaut C, Abdellaoui A, et al. Evidence of an early physical activity reduction in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92:1611-1617.e2.
10. Headley S, Germain M, Milch C, et al. Exercise training improves HR responses and VO₂peak in predialysis kidney patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44:2392-2399.
11. Magnard J, Deschamps T, Cornu C, et al. Effects of a six-month intradialytic physical ACTivity program and adequate NUTritional support on protein-energy wasting, physical functioning and quality of life in chronic

- hemodialysis patients: ACTINUT study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Nephrol.* 2013;14:259.
12. Howden EJ, Leano R, Petchey W, et al. Effects of exercise and lifestyle intervention on cardiovascular function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1494-1501.
 13. Cheema BS, Chan D, Fahey P, et al. Effect of progressive resistance training on measures of skeletal muscle hypertrophy, muscular strength and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med Ankl NZ.* 2014;44:1125-1138.
 14. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, et al. Body composition and survival in dialysis patients: results from an International Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1192-1200.
 15. Canaud B, Granger Vallée A, Molinari N, et al. Creatinine index as a surrogate of lean body mass derived from urea Kt/V, pre-dialysis serum levels and anthropometric characteristics of haemodialysis patients. *PLoS One.* 2014;9:e93286.
 16. Martin HJ, Yule V, Syddall HE, et al. Is hand-held dynamometry useful for the measurement of quadriceps strength in older people? A comparison with the gold standard Bodex dynamometry. *Gerontology.* 2006;52:154-159.
 17. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:e15-e62.
 18. van den Ham ECH, Kooman JB, Schols AMWJ, et al. Similarities in skeletal muscle strength and exercise capacity between renal transplant and hemodialysis patients. *Am J Transpl.* 2005;5:1957-1965.
 19. Hellberg M, Wiberg EM, Simonsen O, et al. Small distal muscles and balance predict survival in end-stage renal disease. *Nephron Clin Pract.* 2014;126:116-123.
 20. El-Katab S, Omichi Y, Srivareerat M, et al. Pinch grip strength as an alternative assessment to hand grip strength for assessing muscle strength in patients with chronic kidney disease treated by haemodialysis: a prospective audit. *J Hum Nutr Diet.* 2015;29:48-51.
 21. Wikholm JB, Bohannon RW. Hand-held dynamometer measurements: tester strength makes a difference. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1991;13:191-198.
 22. Bohannon RW, Kindig J, Sabo G, et al. Isometric knee extension force measured using a handheld dynamometer with and without belt-stabilization. *Physiother Theor Pract.* 2012;28:562-568.
 23. Bachasson D, Villiot-Danger E, Vergès S, et al. [Maximal isometric voluntary quadriceps strength assessment in COPD]. *Rev Mal Respir.* 2014;31:765-770.
 24. Serres I, Gautier V, Varray A, et al. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest.* 1998;113:900-905.
 25. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4:1205-1213.
 26. Garred LJ, Baricello DL, Canaud BC, et al. Simple equations for protein catabolic rate determination from pre dialysis and post dialysis blood urea nitrogen. *ASAIO J.* 1995;41:889-895.
 27. Moreau-Gaudry X, Jean G, Genet L, et al. A simple protein-energy wasting score predicts survival in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2014;24:395-400.
 28. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-383.
 29. Voorrips LE, Ravelli AC, Dongelmans PC, et al. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23:974-979.
 30. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet Lond Engl.* 1995;346:1085-1087.
 31. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transpl.* 2015;30:1718-1725.
 32. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transpl.* 2014;29:1655-1665.
 33. Bohannon RW, Andrews AW. Interrater reliability of hand-held dynamometry. *Phys Ther.* 1987;67:931-933.
 34. Bohannon RW, Bubela DJ, Wang Y-C, et al. Adequacy of belt-stabilized testing of knee extension strength. *J Strength Cond Res Natl Strength Cond Assoc.* 2011;25:1963-1967.
 35. Chan OYA, van Houwelingen AH, Gussekloo J, et al. Comparison of quadriceps strength and handgrip strength in their association with health outcomes in older adults in primary care. *Age Dandr Neth.* 2014;36:9714.

Discussion

Cette étude de faisabilité a permis de valider une méthode de mesure permettant de mesurer au lit du malade la force maximale volontaire des patients en hémodialyse chronique. L'adaptation de la méthode du dynamomètre portable permet d'être concordant avec la méthode de référence utilisant un banc de force.

Dans la discussion, nous avons souligné l'évaluation exclusive de la force maximale volontaire isométrique par rapport au banc de force. Cette évaluation de la fonction musculaire ne permet seulement l'évaluation des fibres musculaires de type II et ne peut donc pas donner de renseignement sur la fonction des fibres musculaires de type I, c'est-à-dire l'endurance musculaire. Nous avons aussi souligné l'apport de la mesure de la force de quadriceps par rapport à l'évaluation de la force maximale volontaire isométrique des muscles de l'avant-bras en utilisant un handgrip. Dans ce travail, nous n'avons pu apprécier la corrélation entre la force maximale volontaire du quadriceps et du membre supérieur. Des données existent chez le sujet âgé mais pas en hémodialyse. Ce point est actuellement en cours d'évaluation.

La première limite de ce travail est son caractère monocentrique. La seconde limite est le nombre relativement faible de patients hémodialysés inclus dans l'étude. En effet une des grandes difficultés a été de réaliser plusieurs évaluations chez un même patient à la fois dans son centre de dialyse mais également à l'aide du banc de force qui n'était pas transportable sur les centres d'hémodialyse. La dernière limite est la validation de cette méthode exclusivement dans une population de patients hémodialysés chroniques ce qui ne permet pas d'étendre cette méthode à l'ensemble des patients insuffisants rénaux.

Conclusion

Cette étude a permis de valider une méthode de mesure simple, reproductible, utilisable au lit du malade de la force maximale volontaire isométrique du quadriceps tout à fait comparable à la méthode de référence et en s'affranchissant des variations de mesure. L'utilisation de cet

outil permet d'avoir une information rapide, pertinente, fiable et reproductible sur la fonction musculaire des patients et donc permet de ne pas se limiter exclusivement à l'évaluation de la masse musculaire chez les patients hémodialysés chroniques. Nous utiliserons cette méthode pour la suite de nos travaux.

Contribution de la masse musculaire, de l'activité physique et de la dénutrition protéino-énergétique à la diminution de la force musculaire en hémodialyse chronique

Contexte

L'évaluation de la masse musculaire est indispensable en hémodialyse car elle est un reflet de l'activité physique des patients et des apports nutritionnels quotidiens (106). Actuellement deux méthodes, simples et rapides au lit du malade sont utilisées pour évaluer la masse musculaire des patients hémodialysés chroniques (97,257).

La première, l'impédancemétrie, mesurée par le BCM (Body Composition Monitor ; Fresenius Medical Care(257)), permet la mesure de la masse maigre (constituée des organes, de la peau, des os et des muscles). La seconde, l'index de créatinine (IC), est calculée à partir des paramètres d'hémodialyse et de la production inter-dialytique de créatinine (260). La limite de l'impédancemétrie est la présence d'un excès d'eau extracellulaire inter-dialytique. Le calcul de l'index de créatinine est quant à lui modifié par les variations hebdomadaires d'apports carnés des patients et l'existence d'une diurèse résiduelle (260).

La force maximale volontaire isométrique du quadriceps est corrélée à la surface de section du quadriceps (258) chez les sujets sains, et dans les pathologies chroniques comme par exemple chez les patients avec une bronchopneumopathie chronique obstructive (261). Ainsi la masse musculaire semble être un déterminant majeur de la FMV.

En conséquence, la FMV en association avec l'impédancemétrie bio-analytique et l'index de créatinine devrait permettre d'avoir en plus d'une évaluation de la fonction une estimation indirecte au lit du malade de la masse musculaire des patients en hémodialyse chronique.

Justification de l'étude

Comme nous l'avons rappelé précédemment, la diminution de la masse musculaire, résulte classiquement d'un déséquilibre entre anabolisme et catabolisme protéique (257). L'activation

du catabolisme protéique est médié par le système ubiquitine-protéasome. Cette voie est activée par une réduction de l'activité contractile du muscle secondaire à une immobilisation prolongée et par la réduction d'activité physique des patients. L'anabolisme est déterminé par l'activité physique et les apports nutritionnels quotidiens.

Chez les patients hémodialysés en plus de la présence d'une diminution d'activité, d'une dénutrition et d'une immobilisation plus importante que la population générale il existe des facteurs spécifiques d'atrophie musculaire (257,262). En effet l'atrophie musculaire peut être la conséquence d'un stress oxydant accru dans cette population (263) qui aboutit à une activation du système ubiquitine-protéasome (121). Le syndrome de dénutrition protéino-énergétique (PEW), définie par une augmentation de l'inflammation, du stress oxydant systémique et d'une dénutrition (264), pourrait conduire à une diminution de la quantité de protéines nécessaires à la contraction musculaire (129). L'implication du PEW dans le déséquilibre entre anabolisme et catabolisme protéique, pourrait expliquer son rôle déterminant dans l'apparition et l'entretien d'une atrophie musculaire chez les patients hémodialysés chroniques.

La masse musculaire a un rôle essentiel dans le maintien de la fonction musculaire des patients hémodialysés chroniques via la dénutrition, le PEW, l'inflammation ou le stress oxydant. Néanmoins, nous pouvons également nous poser la question de la place du déconditionnement musculaire sur la réduction de la force des patients hémodialysés. En effet il a été montré chez les sujets âgés que la faiblesse musculaire n'avait pas une évolution parallèle à la réduction de la masse musculaire. D'autres facteurs semblent donc impliqués. De plus, comme chez les patients âgés, se pose la question de l'impact du déconditionnement musculaire sur la force des patients hémodialysés chroniques. Pour cela, nous avons souhaité évaluer l'activité physique par un auto-questionnaire d'activité physique (Auto-questionnaire de Voorrips) qui est adapté à l'évaluation des activités physiques très faibles. Ainsi au-delà de l'atrophie, la réduction de

l'activité physique pourrait-elle être un des acteurs déterminants de la diminution de la force musculaire des patients hémodialysés chroniques ?

Implication personnelle

Ce travail a été accepté dans le Journal Plos One possédant un IF de 2.776. J'ai personnellement participé à la conception de l'étude, à la mesure de la force maximale volontaire des patients, à l'acquisition des données, et à la réalisation de l'article dont j'étais le premier auteur. Ses références sont PlosOne. 2018 Aug 1;13(8):e0200061

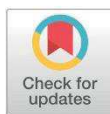
RESEARCH ARTICLE

Physical inactivity and protein energy wasting play independent roles in muscle weakness in maintenance haemodialysis patients

Jean-Sébastien Souweine^{1,2}, Nils Kuster¹, Leila Chenine², Annie Rodriguez^{3,4}, Laure Patrier⁴, Marion Morena¹, Eric Badia¹, Lotfi Chalabi⁴, Nathalie Raynal⁴, Isabelle Ohresser⁴, Helene Leray-Moragues², Jacques Mercier⁵, Maurice Hayot⁵, Moglie Le Quintrec², Fares Gouzi⁵, Jean-Paul Cristol^{1*}

1 PhyMedExp, INSERM, CNRS, Univ Montpellier, Département de Biochimie et Hormonologie, CHU Montpellier, Montpellier, France, 2 Département de Néphrologie, CHU Montpellier, Univ Montpellier, Montpellier, France, 3 Département de Biochimie et Hormonologie, CHU Montpellier, Univ Montpellier, Montpellier, France, 4 AIDER, Montpellier, France, 5 PhyMedExp, INSERM, CNRS, Univ Montpellier, Département de Physiologie, CHU Montpellier, Montpellier, France

* jp-cristol@chu-montpellier.fr


 OPEN ACCESS

Citation: Souweine J-S, Kuster N, Chenine L, Rodriguez A, Patrier L, Morena M, et al. (2018) Physical inactivity and protein energy wasting play independent roles in muscle weakness in maintenance haemodialysis patients. *PLoS ONE* 13 (8): e0200061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200061>

Editor: Pasqual Barretti, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, BRAZIL

Received: December 27, 2017

Accepted: June 12, 2018

Published: August 1, 2018

Copyright: © 2018 Souweine et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: Jean-Sébastien Souweine was supported by a grant of the French Society of Nephrology.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abbreviations: AIC, Akaike Information criterion; BIA, Bioelectrical impedance analysis; BMI, Body

Abstract

Background

Muscle weakness is associated with increased mortality risk in chronic haemodialysis (CHD) patients. Protein energy wasting (PEW) and low physical activity could impair muscle quality and contribute to muscle weakness beyond muscle wasting in these patients. Aim of this study was to assess clinical and biological parameters involved in the reduction of muscle strength of CHD patients.

Methods

One hundred and twenty-three CHD patients (80 males, 43 females; 68.8 [57.9–78.8] y.o.) were included in this study. Maximal voluntary force (MVF) of quadriceps was assessed using a belt-stabilized hand-held dynamometer. Muscle quality was evaluated by muscle specific torque, defined as the strength per unit of muscle mass. Muscle mass was estimated using lean tissue index (LTI), skeletal muscle mass (SMM) assessed by bioelectrical impedance analysis and creatinine index (CI). Vooorrips questionnaire was used to estimate physical activity. Criteria for the diagnosis of PEW were serum albumin, body mass index < 23 kg/m², creatinine index < 18.82 mg/kg/d and low dietary protein intake estimated by nPCR < 0.80g/kg/d.

Results

MVF was 76.1 [58.2–111.7] N.m. and was associated with CI ($\beta = 5.3$ [2.2–8.4], $p = 0.001$), LTI ($\beta = 2.8$ [0.6–5.1], $p = 0.013$), Vooorrips score ($\beta = 17.4$ [2.9–31.9], $p = 0.02$) and serum albumin ($\beta = 1.9$ [0.5–3.2], $p = 0.006$). Only serum albumin ($\beta = 0.09$ [0.03–0.15], $p = 0.003$), Vooorrips score ($\beta = 0.8$ [0.2–1.5], $p = 0.005$) and CI ($\beta = 0.2$ [0.1–0.3], $p < 0.001$) remained associated with muscle specific torque. Thirty patients have dynapenia defined as impaired

mass index; CI, Creatinine index; CKD, Chronic kidney disease; DXA, Dual X ray absorptiometry; GFR, Glomerular Filtration Rate; HHD, Hand-held dynamometer; hs-CRP, Serum high-sensitivity C-reactive protein; IQR, Interquartile Range; LTM, Lean tissue mass; LTI, Lean tissue index; MVF, Maximal voluntary force; nPCR, Normalised protein catabolism rate; PEW, Protein energy wasting; SMM, Skeletal muscle mass; SMMI, Skeletal muscle mass index; VIF, Variance Inflation Factors.

MVF with maintained SMM and were younger with high hs-CRP ($p = 0.001$), PEW criteria ($p < 0.001$) and low Voorrips score ($p = 0.001$), and reduced dialysis vintage ($p < 0.046$).

Conclusions

Beyond atrophy, physical inactivity and PEW conspire to impair muscle strength and specific torque in CHD patients and could be related to muscle quality.

Trial registration

ClinicalTrials.gov [NCT02806089](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02806089)

Introduction

Sarcopenia, defined as skeletal muscle weakness associated with reduced muscle mass [1,2], appears as an emerging risk factor in chronic haemodialysis (CHD) patients due to high prevalence [3,4] and increased mortality [5]. Thus, identifying factors of sarcopenia is highly warranted in CHD patients. Most studies have focused on determinants of muscle mass in CHD patients. By contrast, muscle strength determinants have been poorly investigated in this population whereas muscle strength appears as a better mortality prognosis factor than muscle mass [3]. In addition, it influences the independence in activities of daily living in these patients [6]. It has been generally assumed that muscle mass was the main determinant of muscle strength [6]. However, malnutrition and other factors including inflammation, metabolic acidosis, insulin resistance, hormones and uremic milieu may also be involved in muscle weakness of CHD patients [7–9]. All these factors, which are related to protein energy wasting (PEW), characterized by a loss of systematic proteins, an hypercatabolic status, uremic toxins, malnutrition [10,11], could play a role in both muscle mass and strength reduction. In addition, muscle quality, evaluated by muscle specific torque (defined as strength per unit of muscle mass [12]), may also impact muscle strength [13]. Loss of muscle strength which is not related to decrease in muscle mass has been defined as dynapenia [14,15]. Impairment in muscle capillarisation, fibre type distribution, mitochondrial energy and glycogen reserves [16,17] have been reported in CHD patients. Factors like physical activity reduction, leading to deconditioning, can also be involved in muscle structural impairment. As a working hypothesis, we postulated that beyond atrophy, factors of muscle quality like physical inactivity and PEW conspire to weaken muscle strength and specific torque in CHD patients. Yet, the relative contribution of these factors on the onset and maintenance of muscle weakness in CHD patients should be assessed [8,18] and appears as a pre-requisite for designing specific therapeutic interventions [11].

Therefore, the aim of this study was to assess the clinical and biological parameters involved in the reduction of the muscle strength in CHD patients. In addition, in order to highlight the potential determinants of muscle strength beyond muscle wasting, we aimed to identify determinants of specific torque.

Materials and methods

Ethics statement

The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and in compliance with International Conference on Harmonization/Good Clinical Practice

regulations. The research protocol was approved by the institutional ethics committee of Marseille University Hospital (Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée I) in January 2016 with the following number 2015-A01854-45. The authors confirm that all ongoing and related trials for this drug/intervention are registered (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02806089). However, registration of the study on ClinicalTrials.gov was done after recruitment began. This registration was not a pre-condition necessary to start a trial in France. All patients gave their written informed consent.

Patients

Chronic haemodialysis patients were enrolled in 4 haemodialysis units of Languedoc Roussillon, France (Lapeyronie University Hospital and 3 centers issued from a non-profit dialysis association [AIDER]). Screening period started in September 2015 until end of December 2015. During this period, investigators were trained to muscle mass, strength, and physical activity measurement tools. Then, after ethics committee approval, participants were enrolled from January 2016 to June 2016 (Fig 1).

Prevalent adult haemodialysis patients, with a dialysis schedule of 3 sessions per week more than three months could be included in this study. CHD patients were not included if they had clinical infection or cardiovascular event during the last three months before the inclusion, active cancer, liver disease, or HIV infection at the time of evaluation. Patients who had measurement bias in muscle mass or strength evaluations were excluded from the analysis [13,19,20].

Procedures

Clinical examination, biological parameters, muscle mass and strength measurements were performed the day of inclusion. Maximal voluntary force of quadriceps was assessed before dialysis session, and bioelectrical impedance analysis was assessed after the same dialysis session. Medical records were reviewed for age, gender, pre- and post-dialysis weight, treatment modalities, duration of kidney disease and dialysis vintage. History of comorbidities was performed using Charlson score for each patient [21]. Pre- and post-dialysis blood samples were collected during a mid-week dialysis session. Serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and serum albumin were determined by immunoturbidimetry (Cobas 8000, Roche, Meylan, France). Dialysis adequacy was estimated by calculation of Daugirdas single pool equation ($_{sp}Kt/V$ urea) [22]. Body mass index (BMI) was obtained using post-dialysis weight. Normalised protein catabolism rate (nPCR) was calculated from pre- and post-dialysis blood urea and dialysis adequacy ($_{sp}Kt/V$ urea) [23].

Muscle mass determination

Body composition was firstly estimated by Bioelectrical impedance analysis (BIA) using the body composition monitor (BCM, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) [20] thirty minutes after dialysis session. BCM is a three compartment model, giving lean tissue mass (LTM), fat tissue mass (FTA) and overhydration. Moreover, resistance is measured at a frequency of 50kHz in order to calculate skeletal muscle mass (SMM) [5,24]. The formula for SMM was as follows:

$$SMM = \left[\left(\frac{Height^2}{Resistance} \right) \times 0.401 \right] + (Gender \times 3.825) + (Age \times (-0.071)) + 5.102$$

SMM = skeletal muscle mass in kg; height in centimetres; resistance in ohms; gender: women = 0, men = 1; age in years.

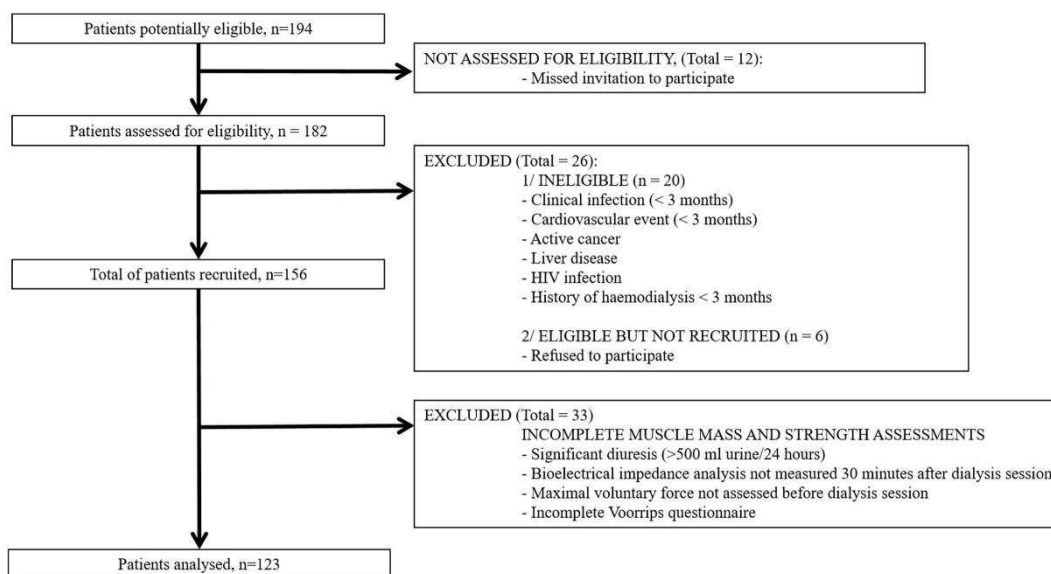


Fig 1. Flow chart diagram depicting number of patients evaluated for eligibility and number of patients included in analysis.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200061.g001>

Then, lean tissue mass, fat tissue mass and muscle mass (kg), were normalized for squared height and defined as lean tissue index (LTI), fat tissue index (FTI) and skeletal muscle mass index (SMMI).

Creatinine index (CI), a well-known marker of muscle mass in CHD patients [19], was also assessed. CI, defined as the normalized creatinine production rate, equals the sum of creatinine excretion rate (dialytic removal and urinary excretion) and metabolic degradation rate in the steady state [19]. CI equation excludes patients with a significant diuresis (>500 ml urine/24 hours) and/or residual renal function (>2 ml/min). Therefore, patients with a significant diuresis (>500 ml urine/24 hours) and/or residual renal function (Glomerular Filtration Rate >2 ml/min) were excluded from the analysis [19]. The cutoff point of 18.82 mg/kg/d has been used as CI value <18.82 mg/kg/d is significantly associated with mortality [25].

Protein energy wasting evaluation

Criteria for the clinical diagnosis of PEW were ≥ 3 out of the 4 items: serum albumin < 38g/l, body mass index < 23 kg/m², creatinine index < 18.82mg/kg/d, low dietary protein intake estimated by nPCR < 0.80g/kg/d [10,25].

Muscle strength and physical activity assessment

Assessment of maximal voluntary force of quadriceps using a dynamometer chair represents the current recommended method for screening muscle weakness [26,27]. Maximal voluntary force was a joint torque (Newton.meter) which was calculated by multiplying quadriceps strength (in Newton) by the lever arm length, defined as the distance from the meniscuses to the leg fastening zone, in meter. Recently, we validated in healthy volunteers and CHD patients

a new tool to assess MVF of quadriceps at the patients' bedside before dialysis session in the dominant leg using a belt-stabilized hand held dynamometer (HHD) (Microfet 2 (Hogan Health Industries, Inc West Jordan) [13]). Subsequently, the normative database of MVF from French adults obtained with the dynamometer chair can be applicable to our CHD patients [28] and results obtained in dialysis population were compared to the theoretical quadriceps strength calculated using the predictive regression model [28]. In order to explore muscle quality, a specific torque has been defined as the ratio of MVF of dominant quadriceps by SMM [29]. Physical activity was assessed using Voorrips questionnaire which was validated in CHD patients [30,31]. A Voorrips score below 9.4 defined low physical activity [30].

Statistical analyses

Sample size calculation: The study was designed to detect a decrease in maximal voluntary force of quadriceps for haemodialysis patients who are exposed to physical inactivity and protein energy wasting. Sample size was computed assuming a multivariable model with 5 covariates (albumin, hs-CRP, Voorrips score, Creatinine Index and LBM). Assuming a type I error $\alpha = 5\%$, a type II error (1-power) of $\beta = 10\%$ and a medium effect size of 0.15 as proposed by Cohen [32], the needed sample size to identify main parameters involved in muscle weakness in this cross-sectional study was 115 patients.

Population characteristics were expressed as median (quartile 1-quartile 3) for quantitative variables and as proportions for categorical variables. Logarithm transformations were performed for Voorrips score and hs-CRP data to obtain a normal sampling distribution. Comparisons were performed using Mann-Whitney U-test, and Kruskal-Wallis test for quantitative data and Chi-squared test for categorical data. Association between MVF and patient characteristics were quantified using linear regression. Results were expressed as beta coefficients [95% confidence interval]. Variables significant at $\alpha = 0.2$ level in univariate analysis were subsequently tested in multivariate analysis. A stepwise procedure using Akaike Information criterion (AIC) was used to select potential variables in the final model. This criterion is based on the likelihood of the model penalized for model complexity. Validity of the linear regression model was tested via visual inspection of residuals. Shapiro-Wilk test was used to test normality of residuals. Breusch-Pagan test was used to check the homoscedasticity of the model. To avoid bias related to location of enrollment, models were adjusted for enrollment centre. Potential collinearity problems in the final models were assessed via computation of Variance Inflation Factors (VIF). In order to speculate on the potential relationships between the different significant determinants in multivariate analysis, partial correlations that measure the degree of association between two random variables after excluding the effect of all other covariates were performed. Partial Spearman's correlations were computed using the ppcor package for R software. In order to further determine the determinants of muscle quality, the multivariate analysis was also performed using the specific torque as end-point. Quantile regression was used to further explore the relationship between muscle mass and muscle strength. Dynapenia was defined as muscle strength below the 25th percentile for a given muscle mass. All statistical analyses were performed using R 3.1.0 software (The R Project for statistical computing, www.r-project.org). *P*-values of <0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Characteristics of the studied population

One hundred and twenty-three CHD patients (80 males, 43 females; 68.8 [57.9–78.8] y.o.) were included in the study (Fig 1). Causes of end-stage renal disease were glomerulonephritis

Table 1. Patient characteristics according to dialysis centers. Values were described by using proportions for categorical variables and median (range) for quantitative variables. Centers: #1 and #2 were dialysis centers while #3 and #4 were self care dialysis units. (BMI: body mass index; BP: blood pressure; CKD chronic kidney disease; Hb: haemoglobin; hs-CRP: serum high-sensitive C-reactive protein; LTI: lean tissue index; MVF: maximal voluntary force; nPCR: normalised protein catabolism rate; SMM: skeletal muscle mass; SMMI skeletal muscle mass index.).

Parameters	Total Population	Center 1	Center 2	Center 3	Center 4	p
	n = 123	n = 41	n = 23	n = 34	n = 25	
<i>Demographic and clinical characteristics</i>						
Age (y)	68.8 (57.9–78.8)	73.8 (67.2–81.9)	61.7 (44.5–67.8)	68.4 (59.7–79.9)	68.1 (35.0–76.4)	0.001
Gender, Men, n (%)	80 (65%)	26 (63.4%)	19 (82.6%)	18 (52.9%)	17 (68%)	0.141
sp Kt/V	1.8 (1.5–1.9)	1.8 (1.6–2.0)	1.61 (1.3–1.8)	1.75 (1.5–1.9)	1.8 (1.6–2.0)	0.024
Charlson score	6.0 (4.0–7.0)	7 (6–8)	5 (3.5–6)	5.5 (4–7.7)	5 (4–7)	< 0.001
Duration of CKD (y)	10.2 (4.9–19.5)	6.3 (3.5–13.2)	12.3 (4.2–18.0)	7.7 (4.7–17.2)	19.5 (13.4–22.6)	0.001
Dialysis vintage (y)	2.9 (1.0–7.2)	1.4 (0.3–2.7)	1.6 (0.6–3.3)	4.5 (2.5–10.1)	7.1 (4.7–11.5)	< 0.001
BMI (kg/m ²)	24.2 (21.3–27.1)	24.5 (21.0–27.4)	24.5 (23.0–27.0)	25.8 (23–29.3)	23.7 (21.4–26.3)	0.364
Predialysis systolic BP (mmHg)	128 (113–148)	116 (107–135)	135 (125–152.5)	127.5 (109.2–151.7)	133 (119–147)	0.027
Predialysis diastolic BP (mmHg)	64 (53–77)	55 (48–66)	66 (55–76.5)	61.5 (50.25–77.5)	76 (64–80)	0.003
FTI (kg/m ²)	12.1 (8.6–16.3)	10.8 (7.8–16.3)	13.1 (6.6–15.4)	15.6 (12.2–19.3)	10.4 (9.5–13.2)	0.007
LTI (kg/m ²)	11.5 (9.7–13.4)	11.7 (9.7–13.7)	11.6 (10.1–14.7)	10.0 (8.3–11.1)	12.1 (11.6–13.3)	0.004
SMM (kg)	22.0 (17.0–25.5)	23.6 (17.1–26.5)	23.9 (22.0–26.6)	19.9 (14.5–21.9)	22.9 (18.5–27.1)	0.004
SMMI (kg/m ²)	7.8 (6.6–8.6)	8.0 (6.7–8.9)	8.1 (7.8–8.8)	6.8 (6.0–7.5)	8.2 (6.9–8.8)	0.001
Voorrips score	5.0 (2.9–7.7)	0.5 (0.2–0.7)	0.73 (0.5–0.8)	0.7 (0.4–1.0)	0.8 (0.7–0.9)	0.005
MVF (N.m)	76.1 (58.2–111.7)	64.7 (45.6–88.8)	84.7 (59.7–103.6)	74.5 (56.8–122.4)	97.65 (75.1–140.6)	0.003
Protein Energy Wasting, presence, n (%)	53 (43%)	22 (53.7%)	10 (43.5%)	9 (26.5%)	2 (8%)	0.001
<i>Laboratory parameters</i>						
Serum albumin (g/l)	38.3 (35.4–41.0)	35.4 (32.9–37.5)	37 (34–41)	39.85 (38.2–41.6)	41 (39–42)	< 0.001
hs-CRP (mg/l)	4.0 (2.1–7.9)	0.5 (0.3–0.8)	0.7 (0.5–1.1)	0.6 (0.4–0.8)	0.6 (0–0.85)	0.161
nPCR (g/kg/j)	0.8 (0.7–1.02)	0.8 (0.6–0.9)	0.8 (0.7–1.0)	0.9 (0.7–1.0)	0.8 (0.7–1.0)	0.143
Serum bicarbonate (mmol/l)	22.4 (21.0–25.0)	25 (23–26)	22 (20.5–23.0)	22.3 (20.8–23.65)	22 (21–25)	0.001
Hb (g/dl)	11.3 (10.6–12.0)	11.3 (9.5–12.0)	11.3 (10.6–11.9)	11.3 (10.8–11.9)	11.4 (10.5–12.0)	0.848
Creatinine index (mg/kg/j)	18.7 (17.2–20.6)	17.5 (16.1–18.7)	19.8 (18.5–21.3)	18.9 (17.3–20.5)	20.3 (18.7–22.4)	< 0.001

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200061.t001>

(23.4%), diabetes mellitus (20.4%), hypertensive nephrosclerosis (14.6%), others (25.4%) and undetermined nephropathies (16.2%).

Clinical and biological characteristics of the patients are summarized in Table 1. Charlson score was 6 [4–7], spKt/V urea was 1.8 [1.5–1.9] and dialysis vintage was 2.9 [1.0–7.2] years). Maximal voluntary force ranged from 22.7 to 246.8 N.m with a median at 76.1 [58.2–111.7] N.m. As shown in Fig 2, according to the French isometric strength normative database, CHD patients presented lower MVF levels than expected values. The mean difference between observed and theoretical values was $-28.3\% \pm 25.8\%$. In addition, a reduction in physical activity was also observed in these patients, as demonstrated by low Voorrips scores (5.0 [2.9–7.7]) (Table 1).

Determinants of muscle strength

In univariate analysis, (Table 2), age, dialysis center and Charlson score were significantly associated with decreased muscle strength whereas no association was reported with duration of chronic kidney disease (CKD) and dialysis vintage. MVF was also associated with muscle mass estimated from CI ($\beta = 9.8$ [7.8–11.9], $p < 0.001$), SMI ($\beta = 14.2$ [9.7–18.6] $p < 0.001$) and LTI ($\beta = 8.0$ [5.6–10.3] $p < 0.001$) and with Voorrips score ($\beta = 58.4$ [39.3–77.4], $p < 0.001$). MVF was associated i) positively with serum albumin ($\beta = 4.0$ [2.4–5.6] $p < 0.001$), ii) negatively with

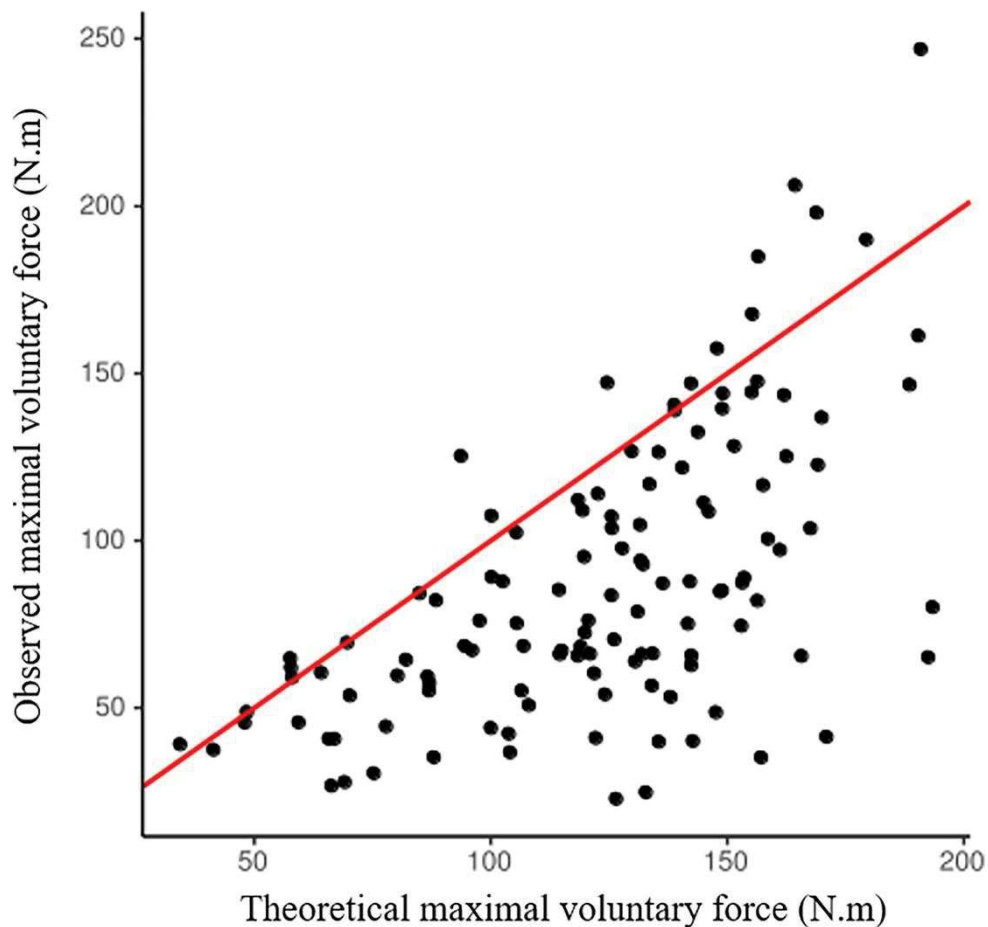


Fig 2. Correlation between observed maximal voluntary force (N.m) and theoretical maximal voluntary force (N.m). Red line represents the line of identity.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200061.g002>

hs-CRP ($\beta = -17.7$ 95% CI [-34.5-- 0.9] $p = 0.04$). Finally, no association with daily protein intake assessed by nPCR was observed ($p = 0.467$).

In AIC-based multivariate modelling, (Table 3); after adjustment for age, gender, dialysis location and dialysis vintage, muscle mass estimated from CI, LTI or SMM was highly associated with MVF ($\beta = 5.3$ [2.2–8.4], $p < 0.001$; $\beta = 2.8$ [0.6–5.1], $p = 0.013$; $\beta = 2.5$ [0.9–4.1], $p = 0.03$ respectively). Voorrips score and serum albumin remained positively associated with MVF ($\beta = 17.4$ [2.9–31.9], $p = 0.02$ per one log increase and $\beta = 1.9$ [0.5–3.2], $p = 0.006$, respectively). By contrast, only CI ($p < 0.001$), serum albumin ($p < 0.003$) and Voorrips score ($p = 0.005$) were significantly associated with specific torque after adjustment for age, gender, dialysis location, and dialysis vintage.

Table 2. Univariate analysis of variables associated with maximal voluntary force. (hs-CRP: serum high-sensitive C-reactive protein; LTI: lean tissue index; nPCR: normalised protein catabolism rate; SMM: skeletal muscle mass; SMMI skeletal muscle mass index).

Variable	Coefficient (95% CI)	p
Age	-1.0 (-1.4–0.6)	p < 0.001
Gender: Men vs Women	38.3 (24.0–52.6)	p < 0.001
Voorrips score	58.4 (39.3–77.4)	p < 0.001
Charlson score	-7.3 (-10.3–4.3)	p < 0.001
Duration of CKD	0.1 (-0.2–0.5)	p = 0.534
Dialysis vintage	-2.2 (-14.0–9.5)	p = 0.711
sp KT/V	-43.1 (-62.5–23.7)	p < 0.001
Body mass index	0 (-1.5–1.5)	p = 0.996
nPCR	11.9 (-20.1–43.9)	p = 0.467
Creatinine index	9.8 (7.8–11.9)	p < 0.001
Serum albumin	4.0 (2.4–5.6)	p < 0.001
PEW: Absence vs Presence	-20.7 (-36.1–5.2)	p = 0.01
hs-CRP	-17.7 (-34.5–0.9)	p = 0.04
Serum bicarbonate	-2.0 (-5.0–1.0)	p = 0.203
Urea	1.6 (0.3–2.9)	p = 0.018
Haemoglobin	-1.5 (-7.2–4.1)	p = 0.604
Lean tissue index	8.0 (5.6–10.3)	p < 0.001
Skeletal muscle mass	14.2 (9.7–18.6)	p < 0.001
Skeletal muscle mass index	4.1 (3.0–5.1)	p < 0.001
Location of enrollment		
Center 1	Reference	Reference
Center 2	15.2 (-5.7–36.1)	p = 0.157
Center 3	20.2 (1.6–38.9)	p = 0.035
Center 4	36.3 (15.9–56.7)	p = 0.001

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200061.t002>

Partial correlation between MVF and the different significant determinants was graphically represented on Fig 3. Muscle mass expressed as LTI or CI was closely linked to MVF. Inflammation assessed by hs-CRP was negatively associated with LTI ($p = -0.21$ $p = 0.0024$) and serum albumin ($p = -0.22$ $p = 0.018$) which in turn was linked to MVF. Dialysis adequacy appeared negatively associated with MVF, ($p = -0.27$ $p = 0.003$).

Table 3. Multivariate analyses of (A) main determinants of maximal voluntary force and of (B) variables associated with muscle torque. (after adjustment for age, gender, dialysis center and dialysis vintage).

Variable	Coefficient (95% CI)	p
Main determinants of maximal voluntary force		
Lean tissue index	2.8 (0.6–5.1)	0.013
Serum albumin	1.9 (0.5–3.2)	0.006
Voorrips score	17.4 (2.9–31.9)	0.02
Skeletal muscle mass	2.5 (0.9–4.1)	0.003
Creatinine index	5.3 (2.2–8.4)	0.001
Variables associated with muscle torque		
Serum albumin	0.09 (0.03–0.15)	0.003
Voorrips score	0.89 (0.28–1.5)	0.005
Creatinine index	0.25 (0.12–0.38)	0.001

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200061.t003>

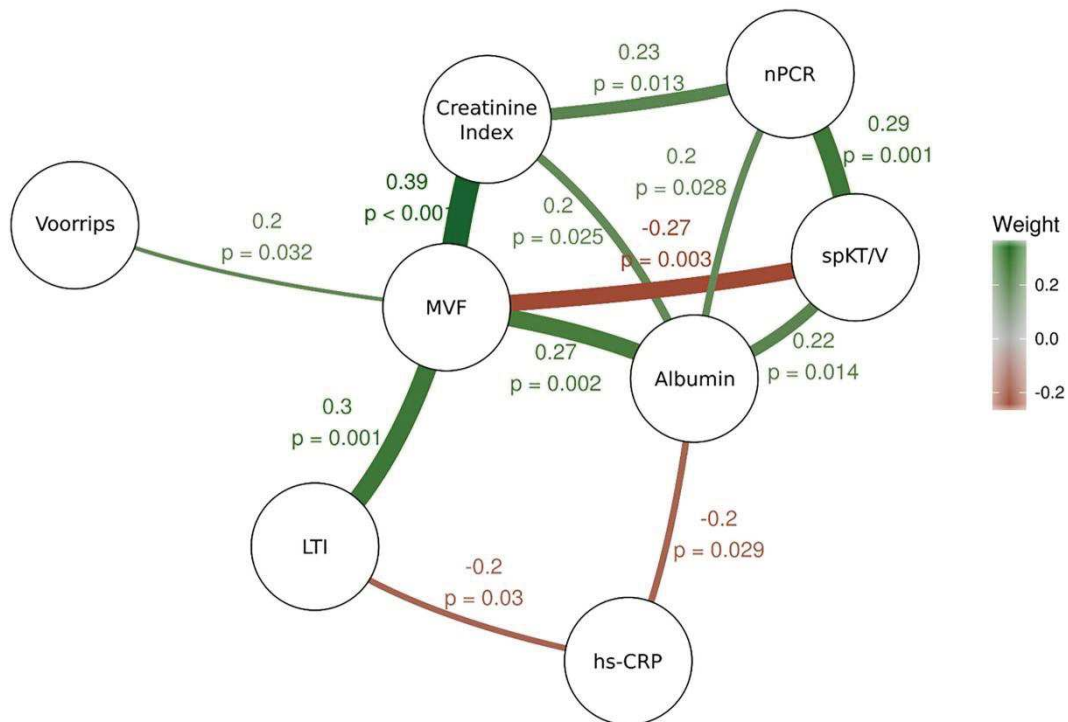


Fig 3. Spearman's partial correlation. The correlation network shows partial correlations of maximal voluntary force, muscle mass, nutritional markers and dialysis dose.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200061.g003>

Identification of dynapenia

In order to explore the relationship between muscle strength and muscle mass, a quantile regression analysis was performed for first, second and third quartile (Fig 4). From this plot, we note an increase in muscle strength dispersion with muscle mass. Dynapenia, corresponding to patients with low MVF but maintained muscle mass, was defined as the lowest quartile of force for a given mass. In addition, characteristics of CHD patients with dynapenia were compared to all others patients. Patients with muscle weakness but preserved muscle mass were older with PEW, high comorbidities, high grade inflammation and low physical activity. (Table 4).

Discussion

In our population of 123 CHD patients, the main determinants of muscle strength were low muscle mass (determined either with BIA or CI), reduced physical activity and low serum albumin. Moreover, the muscle mass-independent analysis of muscle strength indicates that malnutrition, low physical activity and inflammation may specifically impact muscle quality in CHD patients.

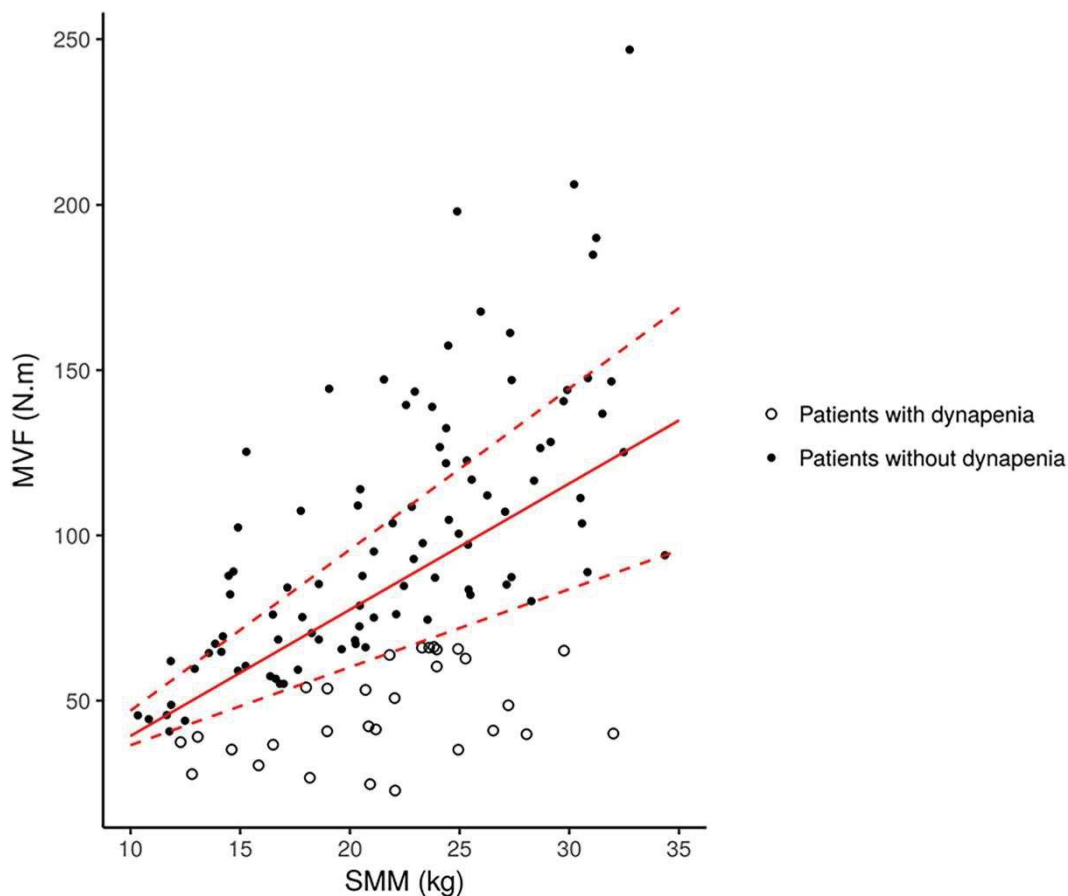


Fig 4. Quantile distribution between maximal voluntary force and skeletal muscle mass. Dynapenia was defined as the lowest quartile.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200061.g004>

We observed here that MVF was dramatically lower than theoretical MVF in our CHD patients. This result, of almost 30% reduction in MVF, appears in line with the magnitude of muscle weakness reported in large cohorts of CHD patients [3]. Creatinine index, LTI and SMM were associated with muscle strength. These findings confirm that muscle mass is a strong determinant of muscle strength. In addition CI but not LTI was significantly associated with muscle specific torque. Although a correlation was observed between CI and LTI (Spearman's rho = 0.390, $p < 0.001$), no multicollinearity problem could be evidenced in the final model ($VIF < 5$, data not shown). This result supports the fact that BIA measures global muscle mass considering muscle tissue heterogeneity such as fibrosis and adipose tissue [33] whereas CI is influenced by muscle protein turnover [34]. In line with this observation, we could hypothesize that CI is a dynamic indicator of muscle functionality. On the other hand, in the

Table 4. Discordance between maximal voluntary force and skeletal muscle mass. (CKD chronic kidney disease; hs-CRP; serum high-sensitive C-reactive protein; MVF: maximal voluntary force; nPCR: normalised protein catabolism rate).

Variable	Patients with dynapenia (n = 30)	Other patients (n = 93)	p
Age (y)	75.1 (66.3–80.7)	67.7 (55.2–76.9)	0.02
Gender, Men, n (%)	19 (63.3%)	61 (65.6%)	0.9
Charlson score	7 (6–8)	6 (4–7)	0.001
sp KT/V	1.84 (1.5–2.0)	1.7 (1.5–1.9)	0.2
Duration of CKD (y)	10.4 (3.6–19.3)	10.2 (5.2–19.5)	0.4
Dialysis Vintage (y)	2.25 (1.21–7.14)	3.4 (1.0–7.1)	0.4
Voorrips score	0.5 (0.2–0.7)	0.7 (0.5–0.9)	0.001
Serum albumin (g/l)	35.4 (32.9–36.9)	39.2 (37.0–41.7)	< 0.001
hs-CRP (mg/l)	0.7 (0.5–1.0)	0.6 (0.2–0.8)	0.01
nPCR (g/kg/j)	0.8 (0.7–1.0)	0.8 (0.7–1.0)	0.3
Protein Energy Wasting n (%)	17 (56.7%)	26 (28%)	0.008
Serum bicarbonate (mmol/l)	23.5 (22.2–25.4)	22.4 (21–25)	0.06

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200061.t004>

Spearman partial correlation, dialysis quantification using $sp_{KT/V}$ was negatively associated with decreased muscle strength (Fig 3). This result may be explained by the fact that $sp_{KT/V}$ is inversely related to urea and water volume distribution [35] mainly related to muscle mass [36]. Thereby, the $sp_{KT/V}$ increase may be the consequence of muscle mass reduction [36].

Dispersion of muscle strength increases with muscle mass, implying that muscle function is only partially explained by muscle mass. Therefore, although muscle mass constitutes a determinant of muscle strength, we have evidenced the occurrence of dynapenia in our dialysis patients defined as a reduced strength with a maintained muscle mass. This discrepancy between muscle mass and strength has been previously observed in elderly [29] and more recently in CKD [3]. Our study confirms the existence of a dynapenia in CHD patients, and beyond sarcopenia, the term of uremic dynapenia could be used in CHD patients as well.

Our multivariate analysis confirms the link between the major components of PEW and muscle strength, given that MVF reduction was significantly associated with serum albumin, nPCR and CI. (Table 3). The complex relationship between PEW and muscle is further supported by partial correlation analysis (Fig 3). PEW components differentially act on muscle strength and mass. The partial correlation analysis confirms that inflammation and protein intake (estimated by hs-CRP and nPCR respectively) play a pivotal role in serum albumin concentration. While serum albumin acts directly on MVF, inflammation and nPCR are rather determinants of muscle mass which could in turn affect muscle strength.

Physical activity level was reduced in CHD patients, and the Voorrips score of our population is in total agreement with published studies [37]. Here, physical inactivity was independently associated with muscle strength, as previously observed in another cross-sectional study [38]. Given the muscle plasticity, relationship between inactivity and muscle strength could be bidirectional. While muscle atrophy is a cause of physical activity reduction, physical inactivity conversely induces muscle atrophy. Experimental models of disuse (cast, bed rest, etc. . .) [39] have clearly demonstrated this causal relationship which may probably occur in CHD patients. Indeed, a recent pilot randomized controlled trial has shown significant improvement of muscle volume after resistance-training [40]. A muscle remodelling without muscle fiber atrophy has been reported more especially in CHD patients [41]. Given the clear association between physical inactivity and muscle weakness and specific torque, the potential benefit of exercise training interventions should concern CHD patients with muscle weakness with or without muscle atrophy.

Among variables, PEW (inflammation, undernutrition), physical inactivity and dialysis vintage were the main determinants of dynapenia in CHD patients (Table 4). Inflammation and undernutrition assessed by low albumin levels, were more prevalent in patients with dynapenia as compared to others with muscle wasting. Inflammation could act early in the onset of muscle weakness, as shown in previous studies [3,42]. This supports the hypothesis of a uremic milieu influence that would first impair muscle strength and then reduce muscle mass.

Regarding physical inactivity, models of disuse have shown impairments in the intrinsic cellular muscle contractile properties [39,43]. This may explain why, in elderly subjects, muscle strength declines at a substantially faster rate than muscle mass [29].

A center effect was identified in the univariate analysis. In order to prevent any bias in the statistical analysis, dialysis location was taken into account in the multivariate analysis. However, this location effect is clearly linked to the heterogeneity of dialysis population and comorbidities observed in HD populations. Clearly and as expected, patients from centers 3 and 4, corresponding to self-care dialysis units, presented less PEW and comorbidities than patients from dialysis centers (centers 1 and 2). Since age has been reported to be a major determinant of muscle weakness, it should be postulated that age could be a confusing factor in our study due to the enrollment of elderly patients. However, mean age of our studied population reflects that classically observed in french dialysis centers as reported in the R.E.I.N. French registry (with a mean age of 67 yo when they start chronic hemodialysis)[44]. Our study demonstrated that dynapenia could be frequently observed in CHD patients. It would have been interesting comparing the four groups of patients classified according these two variables. However, due to the relatively small sample size of the study and the initially study design, patients with low MVF but maintained muscle mass could only be compared to all other patients.

The observational study design and the use of investigations at single time points could demonstrate the significant association between muscle strength and nutritional parameters, physical activity and muscle mass but could not support a causal link. However, the strength of this “hypothesis generating” study is to underline that muscle mass is not the only determinant of muscle strength and to highlight the potential role of physical activity in maintaining muscle strength in CHD patients. Experimental studies should provide causal relationship between disturbance of energetic pathway [16,17] and contractile protein dysfunction [45].

Conclusion

Muscle strength may not be considered as a surrogate for the muscle mass in CHD patients. Beyond atrophy, factors of muscle quality like physical inactivity and PEW conspire towards muscular weakness and specific torque in CHD patients. Further longitudinal studies are needed to assess the relative role of sarcopenia and dynapenia in CHD outcome. In addition, our findings indicate that physical activity could be a promising strategy in addition to nutritional intervention to reduce prevalence of weakness in CHD patients.

Supporting information

S1 Checklist. TREND statement checklist.
(DOCX)

S1 Protocol. Protocol French version.
(DOCX)

S2 Protocol. Protocol English version.
(DOCX)

Acknowledgments

The authors acknowledge the Montpellier University Hospital for supporting the study (UF 9639) and the nutritionists from AIDER for patient's questionnaire completing and their participation in the implementation of BIA measurements.

Author Contributions

Conceptualization: Jean-Sébastien Souweine, Nils Kuster, Marion Morena, Eric Badia, Jacques Mercier, Maurice Hayot, Fares Gouzi, Jean-Paul Cristol.

Data curation: Jean-Sébastien Souweine, Leila Chenine, Annie Rodriguez, Laure Patrier, Marion Morena, Eric Badia, Lotfi Chalabi, Nathalie Raynal, Isabelle Ohresser, Helene Leray-Moragues, Jacques Mercier, Maurice Hayot.

Formal analysis: Jean-Sébastien Souweine.

Funding acquisition: Jean-Sébastien Souweine.

Investigation: Jean-Sébastien Souweine.

Methodology: Jean-Sébastien Souweine, Nils Kuster.

Supervision: Moglie Le Quintrec, Fares Gouzi, Jean-Paul Cristol.

Validation: Maurice Hayot, Moglie Le Quintrec, Fares Gouzi, Jean-Paul Cristol.

Visualization: Moglie Le Quintrec, Fares Gouzi, Jean-Paul Cristol.

Writing – original draft: Jean-Sébastien Souweine, Fares Gouzi, Jean-Paul Cristol.

Writing – review & editing: Maurice Hayot, Moglie Le Quintrec, Fares Gouzi, Jean-Paul Cristol.

References

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39: 412–423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034> PMID: 20392703
2. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 73: 391–398. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002585> PMID: 18094682
3. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bårány P, Heimbürger O, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 1720–1728. <https://doi.org/10.2215/CJN.10261013> PMID: 25074839
4. Kittikulnam P, Carrero JJ, Chertow GM, Kaysen GA, Delgado C, Johansen KL. Sarcopenia among patients receiving hemodialysis: weighing the evidence. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017; 8: 57–68. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12130> PMID: 27897415
5. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, Carrero JJ, Lindholm B, Amparo FC, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc—Eur Ren Assoc*. 2015; 30: 1718–1725. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv133> PMID: 25999376
6. Chandler JM, Duncan PW, Kochersberger G, Studenski S. Is lower extremity strength gain associated with improvement in physical performance and disability in frail, community-dwelling elders? *Arch Phys Med Rehabil*. 1998; 79: 24–30. PMID: 9440412
7. Pedruzzi LM, Stockler-Pinto MB, Leite M Jr, Mafra D. Nrf2-keap1 system versus NF- κ B: the good and the evil in chronic kidney disease? *Biochimie*. 2012; 94: 2461–2466. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.07.015> PMID: 22874821
8. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and

- atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc—Eur Ren Assoc.* 2000; 15: 953–960.
9. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* 2013; 23: 77–90. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2013.01.001> PMID: 23428357
 10. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015; 18: 254–262. <https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000171> PMID: 25807354
 11. Domański M, Ciechanowski K. Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. *J Aging Res.* 2012; 2012: 754739. <https://doi.org/10.1155/2012/754739> PMID: 22536505
 12. Francis P, Toomey C, Mc Cormack W, Lyons M, Jakeman P. Measurement of maximal isometric torque and muscle quality of the knee extensors and flexors in healthy 50- to 70-year-old women. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2016; <https://doi.org/10.1111/cpf.12332> PMID: 26749301
 13. Souweine J-S, Boudet A, Chenine L, Leray H, Rodríguez A, Mourad G, et al. Standardized Method to Measure Muscle Force at the Bedside in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* 2017; <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.01.017> PMID: 28320574
 14. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia = / = dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63: 829–834. PMID: 18772470
 15. Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2012; 28: 495–503. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.12.002> PMID: 22469110
 16. Raj DSC, Boivin MA, Dominic EA, Boyd A, Roy PK, Rihani T, et al. Haemodialysis induces mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37: 971–977. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01886.x> PMID: 18036031
 17. Gamboa JL, Billings FT, Bojanowski MT, Gilliam LA, Yu C, Roshanravan B, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiol Rep.* 2016; 4: e12780. <https://doi.org/10.14814/phy2.12780> PMID: 27162261
 18. Adey D, Kumar R, McCarthy JT, Nair KS. Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 278: E219–225. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.278.2.E219> PMID: 10662705
 19. Canaud B, Granger Vallée A, Molinari N, Chenine L, Leray-Moragues H, Rodríguez A, et al. Creatinine index as a surrogate of lean body mass derived from urea Kt/V, pre-dialysis serum levels and anthropometric characteristics of haemodialysis patients. *PLoS One.* 2014; 9: e93286. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093286> PMID: 24671212
 20. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, Bayh I, Canaud B, Etter M, et al. Body Composition and Survival in Dialysis Patients: Results from an International Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2015; <https://doi.org/10.2215/CJN.08550814> PMID: 25901091
 21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 373–383. PMID: 3558716
 22. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol JASN.* 1993; 4: 1205–1213. PMID: 8305648
 23. Garred LJ, Barichello DL, Canaud BC, McCready WG. Simple equations for protein catabolic rate determination from pre dialysis and post dialysis blood urea nitrogen. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs.* 1992. 1995; 41: 889–895.
 24. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol Bethesda Md.* 1985. 2000; 89: 465–471. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.2.465> PMID: 10926627
 25. Terrier N, Jaussent I, Dupuy A-M, Morena M, Delcourt C, Chalabi L, et al. Creatinine index and trans-thyretin as additive predictors of mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc—Eur Ren Assoc.* 2008; 23: 345–353. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm573> PMID: 17890748
 26. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189: e15–62. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST> PMID: 24787074
 27. Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B, Stenvinkel P, Cuppari L, Avesani CM. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.025> PMID: 27157695

28. Hogrel J-Y, Payan CA, Ollivier G, Tanant V, Attarian S, Couillandre A, et al. Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88: 1289–1297. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.07.011> PMID: 17908571
29. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61: 1059–1064. PMID: 17077199
30. Voorrips LE, Ravelli AC, Dongelmans PC, Deurenberg P, Van Staveren WA. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc.* 1991; 23: 974–979. PMID: 1956274
31. Anderton N, Giri A, Wei G, Marcus RL, Chen X, Bjordahl T, et al. Sedentary Behavior in Individuals With Diabetic Chronic Kidney Disease and Maintenance Hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2015; 25: 364–370. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2015.01.018> PMID: 25753603
32. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* Rev. ed. New York: Academic Press; 1977.
33. Baumgartner RN, Ross R, Heymsfield SB. Does adipose tissue influence bioelectric impedance in obese men and women? *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1998; 84: 257–262. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.1.257> PMID: 9451644
34. Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 1128S–1132S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28608B> PMID: 20181807
35. Morishita Y, Kubo K, Haga Y, Miki A, Ishibashi K, Kusano E, et al. Skeletal muscle loss is negatively associated with single-pool Kt/V and dialysis duration in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther.* 2014; 18: 612–617. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12174> PMID: 24674153
36. Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG. Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int.* 1999; 56: 1872–1878. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00734.x> PMID: 10571796
37. Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E, Bakker SJL, Corpeleijn E, Navis G. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13: 152–168. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.187> PMID: 28138130
38. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2008; 3: 348–354. <https://doi.org/10.2215/CJN.02870707> PMID: 18235143
39. Chacon-Cabrera A, Lund-Palau H, Gea J, Barreiro E. Time-Course of Muscle Mass Loss, Damage, and Proteolysis in Gastrocnemius following Unloading and Reloading: Implications in Chronic Diseases. *PLoS One.* 2016; 11: e0164951. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164951> PMID: 27792730
40. Watson EL, Greening NJ, Viana JL, Aulakh J, Bodicoat DH, Barratt J, et al. Progressive Resistance Exercise Training in CKD: A Feasibility Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2015; 66: 249–257. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.019> PMID: 25533601
41. Lewis MI, Fournier M, Wang H, Storer TW, Casaburi R, Cohen AH, et al. Metabolic and morphometric profile of muscle fibers in chronic hemodialysis patients. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2012; 112: 72–78. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00556.2011> PMID: 22016372
42. Yardimci B, Sumnu A, Kaya I, Gursu M, Aydin Z, Karadag S, et al. Is handgrip strength and key pinch measurement related with biochemical parameters of nutrition in peritoneal dialysis patients? *Pak J Med Sci.* 2015; 31: 941–945. <https://doi.org/10.12669/pjms.314.7595> PMID: 26430434
43. Powers SK, Kavazis AN, DeRuisseau KC. Mechanisms of disuse muscle atrophy: role of oxidative stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; 288: R337–344. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00469.2004> PMID: 15637170
44. Agence de la biomédecine. *RAPPORT ANNUEL 2015 Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie.* 2015.
45. Bohé J, Rennie MJ. Muscle protein metabolism during hemodialysis. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* 2006; 16: 3–16. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2005.07.005> PMID: 16414436

Discussion

- La force musculaire n'est pas un substitut de la masse musculaire.

Cette étude, a permis de mettre en évidence l'activité physique comme élément déterminant de la FMV au-delà de la masse musculaire chez les patients hémodialysés chroniques. La nutrition, l'inflammation chronique, en lien avec le PEW, apparaissent également en relation avec la FMV. Ainsi la réhabilitation musculaire devrait toujours être associée à une prise en charge nutritionnelle pour éventuellement permettre un maintien ou une restauration des fonctions musculaires des patients hémodialysés chroniques.

La mise en évidence de l'activité physique comme facteur indépendant de la force musculaire, suggère que les programmes de réhabilitations physiques sont des facteurs clés pour le maintien des fonctions musculaires. Enfin, il est important de noter que les programmes de réhabilitation musculaire proposés actuellement en hémodialyse sont souvent des programmes d'endurance et donc de faible intensité qui, on le sait, ne sont pas les plus adaptés à l'augmentation de la masse musculaire.

- La dynapénie est un phénotype de dysfonction musculaire du dialysé :

Dans cette étude nous avons identifié un groupe de patients avec des caractéristiques musculaires spécifiques. En effet, nous avons mis en évidence des patients présentant une diminution de la FMV sans atrophie musculaire. La prévalence de ces patients est d'environ 24% dans notre étude. L'identification de ce groupe de patient illustre bien qu'au-delà de la masse musculaire, il existe d'autres facteurs impliqués dans la réduction de la force musculaire chez les patients hémodialysés chroniques. Dans la littérature, cette dissociation entre la masse et la force s'appelle la dynapénie, par opposition à la sarcopénie qui associe, comme expliqué précédemment, une diminution de la force et de la masse musculaire (96).

La principale limite de cette étude est son caractère transversal. C'est en tenant compte de cette faiblesse que nous avons entrepris une étude ancillaire permettant d'avoir un suivi prospectif des patients. La seconde limite est que malgré l'identification de patients avec une dynapénie nous n'avons pu identifier les discriminants relatifs des statuts de dynapénie et de sarcopénie en raison du faible effectif.

Conclusion

Notre étude nous a permis d'identifier deux phénotypes de dysfonction musculaire urémique : la sarcopénie et la dynapénie. Enfin au décours de cette étude deux questions se posaient :

- 1) La dynapénie est-elle un état « pré-sarcopénique » ou un phénotype musculaire induit par l'insuffisance rénale qui est indépendant de la sarcopénie ?
- 2) La dynapénie est-elle un facteur de mauvais pronostic équivalent à la sarcopénie ?

Ces questions ont été étudiées dans le travail suivant.

Dynapénie, phénotype musculaire spécifique en hémodialyse

Contexte

Des travaux récents ont montré que la dysfonction musculaire associant de façon intriquée ou non, atrophie et diminution de force, est un facteur émergent indépendant de morbi-mortalité chez les patients hémodialysés.

Récemment, l'étude de Naohito Isoyama et al a démontré l'intérêt de la force musculaire comme marqueur pronostic sur la survie des patients hémodialysés (65). Dans ce travail, la sarcopénie définie comme une diminution conjointe de la masse et de la force est un meilleur marqueur pronostique que la force seule (mesuré par un hand grip) ou que la masse seule (mesuré par absorptiométrie). La mesure de la force musculaire en association à l'estimation de la masse est ainsi nécessaire dans le dépistage de la sarcopénie chez les patients hémodialysés chroniques.

Justification de l'étude

Au CHU de Montpellier et dans les unités Montpelliéraines de l'AIDER, l'appréciation de la masse musculaire par l'index de créatinine est de pratique courante depuis plus de 10 ans (39,265). Dans le cadre du dépistage de la dénutrition protéino-énergétique une évaluation de la masse maigre a également été introduite dans le parcours de soins des patients dialysés (impédancemètre-BCM Fresenius). Afin de ne pas augmenter la lourdeur de la prise en charge des patients hémodialysés chroniques nous avons utilisé le Microfet 2 validé dans le [premier travail](#). Cet outil est utilisé en combinaison avec l'impédancemétrie dans le dépistage, la prévention et le suivi de la dysfonction musculaire (257).

En 2015, l'étude précédente ([travail 2](#)), transversale a permis de mettre en évidence que les déterminants de la force musculaire n'étaient pas exactement les mêmes que ceux de la masse musculature (95). Par ailleurs, nous avons également pu montrer que près de 30% des patients dialysés présentaient une diminution de la force sans atrophie (dynapénie). Ces données

renforcent l'idée que bien qu'intriquées, l'atrophie et la faiblesse musculaire ne suivent pas une évolution strictement superposable chez les patients hémodialysés.

Cette première étude transversale n'a pas permis d'apprécier les caractéristiques des patients avec une dynapénie ou une sarcopénie. Pourtant la distinction entre ces deux entités et la caractérisations de ces patients sont nécessaires car le pronostic est potentiellement différent (266). Enfin ces différences pourraient expliquer pourquoi les résultats des études interventionnelles basées sur le réentraînement et la réhabilitation musculaire sont mitigés chez ces patients.

Identifier, dans une même population, un groupe de patients avec des caractéristiques communes et un pronostic similaire suppose qu'il existe potentiellement des phénotypes de patients différents. Par ailleurs cela laisse également supposer qu'il existe une physiopathologie spécifique à ce groupe de patients pouvant expliquer les caractéristiques différentes observées. Ainsi, au vu de l'ensemble de ces hypothèses nous pouvons évoquer la présence de phénotypes musculaires différents chez les patients hémodialysés chroniques (88,267).

Dans cette étude nous avons donc fait l'hypothèse que les patients hémodialysés dynapéniques présentent un pronostic spécifique différents des autres patients, en particuliers ceux avec une sarcopénie.

[Implication personnelle](#)

J'ai personnellement participé à la conception de l'étude, à la mesure de la force maximale volontaire des patients, au suivi des patients, à l'acquisition des données, et à la réalisation de l'article dont je suis le premier auteur. Cet article est intitulé : **Dynapenia and sarcopenia in chronic haemodialysis patients: Do muscle weakness and atrophy similarly influence poor outcome?** Il est actuellement en révision dans le journal suivant : Clinical Nutrition dont l'IF est de 6,40.

Article

TITLE

Dynapenia and sarcopenia in chronic haemodialysis patients: Do muscle weakness and atrophy similarly influence poor outcome?

Jean-Sébastien Souweine^{1,2*}, Grégoire Pasquier^{1*}, Nils Kuster¹, Annie Rodriguez⁴, Laure Patrier⁴, Marion Morena², Éric Badia², Fabrice Raynaud², Lotfi Chalabi⁴, Nathalie Raynal⁴, Isabelle Ohresser⁴, Maurice Hayot^{2,5}, Jacques Mercier^{2,5}, Moglie Le Quintrec³, Fares Gouzi^{2,5}, Jean-Paul Cristol^{1,2}.

¹ Department of Biochemistry, University Hospital of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France.

² PhyMedExp, INSERM, CNRS, University of Montpellier, Montpellier, France

³ Department of Nephrology, University Hospital of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France

⁴ AIDER, Montpellier, France

⁵ Department of Physiology, University Hospital of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France

*Jean-Sébastien Souweine and Grégoire Pasquier equally contributed to this work.

Corresponding author

Jean-Paul Cristol

Department of Biochemistry and Hormonology – Montpellier University Hospital

PhyMedExp, UMR CNRS 9214, Inserm U1046

University of Montpellier

34295, Montpellier, France

Phone: +33 467 338 315

Email: jp-cristol@chu-montpellier.fr

Clinical trial registration:

NCT03845452

List of abbreviations

AIC, akaike Information criterion

BIA, bioelectrical impedance analysis

BMI, body mass index

CHD, chronic haemodialysis

CI, creatinine index;

Hb, haemoglobin

hs-CRP, Serum high-sensitivity C-reactive protein

FTI, fat tissue index

LTI, lean tissue index

MVF, maximal voluntary force

nPCR normalised protein catabolism rate

PEW, protein energy wasting

spKT/V, Daugirdas single pool KT/V

ABSTRACT

Background and Aims

Sarcopenia, defined as a decline in both muscle mass and function, has been recognized as a major determinant of poor outcome in hemodialysis patients. It is generally assumed that sarcopenia is driven by muscle atrophy related to protein energy wasting. However, dynapenia, defined as weakness without atrophy, has been characterized by a different disease phenotype from sarcopenia. The aim of this study was to compare the characteristics and prognosis of sarcopenic and dynapenic patients among a prospective cohort of chronic haemodialysis (CHD) patients.

Methods

Chronic haemodialysis patients were enrolled from January to July 2016 and then followed prospectively until December 2018. At inclusion, weakness and atrophy were respectively evaluated by maximal voluntary force (MVF) and creatinine index (CI). Sarcopenia was defined as the association of weakness and atrophy (MVF and CI under the median) while dynapenia was defined as weakness not related to atrophy (MVF under the median, and CI over the median).

Results

From a total of 187 prevalent CHD patients (65 % of men, age 68.3 (57.9-78.2) years), 44 died during the follow-up period of 23.7 (16.8-34.3) months. Sarcopenia and dynapenia were observed in 33.7% and 16% of patients respectively. Mortality rate was similar in both groups (38 and 27% respectively). After adjustment for age and comorbidities, only patients with dynapenia were at increased risk of death (HR = 2.99 CI (1.18-7.61) p=0.02). In comparison to patients with sarcopenia, young age, few comorbidities and longer dialysis vintage were the main characteristics of patients with dynapenia.

Conclusions

Screening for muscle functionality is highly warranted to identify patients with muscle functional impairment without muscle atrophy. In contrast to sarcopenia, dynapenia should appear as a phenotype induced by uremic milieu, characterized by young patients with few comorbidities and poor prognosis outcome independently of other adjustment factors.

KEYWORDS: chronic haemodialysis, muscle mass, muscle strength, sarcopenia, dynapenia

Introduction

Sarcopenia, defined as a decline in muscle mass and strength, is becoming a concerning challenge for chronic haemodialysis (CHD) patients[1,2]. Patients with sarcopenia have decreased physiological reserves and poor response to stressors, main features of the frailty condition[3]. Thus, sarcopenia contributes to the frailty and emerges as an important risk factor of death[4].

Whereas muscle mass and strength are physiologically interrelated in healthy subjects and CHD patients, basic physiological studies only show a mild correlation between muscle strength and mass and muscle strength should therefore not be considered as a surrogate for muscle mass in healthy subjects [5]. Dynapenia, defined as a muscle weakness without decrease in muscle mass, has been recently evidenced in CHD patients and confirms that both entities are not solely dependent on each other in these patients[6,7]. Therefore, from a simple statistical point of view, a significant CHD patient cluster might experience muscle weakness without atrophy. In addition, the determinants of sarcopenia do not impact muscle mass and strength similarly[8,9]. While muscle mass mainly depends on malnutrition and chronic inflammation related to protein energy wasting (PEW)[10–12], muscle strength has been also associated with other factors such as physical activity, neural activation and muscle contractile quality[13,14].

Evidence of any distinction between dynapenia and sarcopenia in CHD patients may allow different therapeutic strategies of muscle disorders such as those previously observed in elderly[7]. Thus, identification of dynapenic CHD patients may help defining a constitute disease phenotype as suggested in a recent cohort[15] and could partly explain why nutritional supplementation and rehabilitation had blunted effects in CHD patients[16–19].

Yet, this muscle phenotype has never been identified, mainly because muscle strength remains poorly investigated in CHD patients. Only muscle mass is routinely investigated, either by

bioimpedancemetric or by creatinine kinetic modelling[20–22]. However, weakness detection using a simple, inexpensive and reliable strain gauge could be also assessed in clinical practice[23]. Recently, it has been suggested that muscle strength *per se* is associated to poor clinical outcomes in CHD patients[24]. Defining a disease phenotype requires that patients of a same group share consistent clinical and physiological characteristic experiences and a consistent natural history (reflecting an underlying pathobiology and a predictable response to general and specific therapies)[25–27]. However, in CHD patients, the characteristics and clinical outcome of patients with dynapenia remain unknown. Indeed, it has never been demonstrated that such a group of dynapenic CHD patients experience a specific time course.

Therefore, aim of this study was to compare the characteristics of sarcopenic and dynapenic patients among a prospective cohort of CHD patients. In addition, we aimed to test the association between muscle mass and function with mortality using readily applicable bedside tools, and the prognostic value of sarcopenia and dynapenia in a multivariate analysis.

Materials and methods

Study design and patients

This is a post hoc cross-sectional analysis with prospective follow-up from the initial observational study investigating determinants of muscle weakness in prevalent CHD patients [6]. End stage chronic renal disease patients, stable in haemodialysis for more than 3 months, were enrolled from January 2016 to July 2016 in haemodialysis units of Languedoc Roussillon, France (Lapeyronie University Hospital and centers issued from a non-profit dialysis association [AIDER]). Non-inclusion criteria were unstable comorbidities, acute illness for less than 3 months, cardiovascular contraindication to physical activity and musculoskeletal or neurological disorders.

Ethics statement

The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and in compliance with International Conference on Harmonization/Good Clinical Practice regulations. The research protocol was initially approved by the local institutional ethics committee in January 2016 (with the following number 2015-A01854-45) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02806089) to investigate in a cross sectional study the determinants of muscle weakness in prevalent CHD patients. A second approval has been further obtained in December 2018 (2018_IRB-MTP_12-02) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03845452) to record mortality over a two year-period.

Procedures

Clinical examination, biological parameters, muscle mass and strength measurements were performed during the same dialysis session the day of inclusion. Patient characteristics included age, gender, treatment modalities, duration of kidney disease and dialysis vintage were reviewed. History of comorbidities was performed using Charlson score for each patient. Evaluation of routine biological parameters including urea, creatinine, serum high sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP), and serum albumin was carried out on an automate Cobas 8000 (Roche, Meylan, France). Dialysis adequacy was estimated by calculation of Daugirdas single pool (spKt/V urea). Normalised protein catabolism rate (nPCR) was calculated from pre- and post-dialysis blood urea and dialysis adequacy[28,29]. Patients were followed up until December 2018 and mortality recorded. Follow-up time was censored at kidney transplantation, change of dialysis facility, lost sight or end of study (December 2018).

Muscular parameter determination

Maximal voluntary force of quadriceps and bioelectrical impedance analysis were assessed during the same dialysis session.

Muscle mass was assessed by creatinine kinetic modelling using creatinine index (CI) and bioelectrical impedance analysis (BIA) using the body composition monitor (BCM, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) [21,30], with collection of lean tissue index (LTI), and fat tissue index (FTI).

Physical activity was assessed using Voorrips questionnaire[31].

Assessment of quadriceps maximal voluntary force (MVF) was assessed using a hand-held dynamometer, as previously described [23].

Sarcopenia and Dynapenia diagnosis

Sarcopenia was defined as muscle strength and mass under the median of both maximal voluntary force and creatinine index. Dynapenia was defined as a muscle strength under the median of MVF and a creatinine index over the median value of CI (normal muscle mass).

Statistical analyses

Population characteristics were expressed as median (quartile 1-quartile 3) for quantitative variables and as proportions for categorical variables. Logarithm transformations were performed for Voorrips score and hs-CRP data to obtain a normal sampling distribution. Comparisons were performed using Mann-Whitney U-test, and Kruskal-Wallis test for quantitative data and Chi-squared test for categorical data.

Survival analysis was assessed using Cox proportional hazard model to test the association between muscle mass and function with mortality. All variables in univariate analysis were subsequently tested in multivariate analysis. A stepwise procedure using Akaike Information criterion (AIC) was used to select potential variables in the final model.

The Kaplan-Meier estimator of event-free survival was used to assess the ability of dynapenia and sarcopenia to predict adverse outcome in the population. Except parameters used to define sarcopenia or dynapenia and Voorrips score, which is a redundant variable with MVF to assess

muscle function, all variables in univariate analysis were subsequently tested in multivariate analysis. Cox regression analyses are presented as hazard ratios with 95% confidence intervals using a stepwise procedure. A test was considered significant at $p < 0.05$. Analyses were carried out using the R version 3.5.1 software.

Results

Baseline characteristics of patients

One hundred and eighty seven CHD patients (65 % of men, age: 68.3 (57.9-78.2) years) were included in the study (Figure 1). Charlson score was 6 (4-7), spKt/V urea was 1.80 (1.6-2.0) and dialysis vintage was 3.1 (1.8-7.0) years (Table 1). Muscle parameters were as follows: CI 18.8 (17.2-20.6) mg/kg/d, LTI 11.7 (10.0-13.7) kg/m², MVF 82 (60.1-113.1) N.m. A low physical activity, assessed by a Voorrips score at 5.3 (3.2-8.2), was observed (Table 1).

Causes of end-stage renal disease were glomerulonephritis (13.9%), diabetes mellitus (15.5%), hypertensive nephrosclerosis (14.4%), intricate aetiology (diabetes and hypertension) (7.5%), other cause (32%) and undetermined nephropathy (16.0%). There was no difference between patients with sarcopenia, dynapenia and patients with no dynapenia - no sarcopenia concerning aetiology of chronic kidney disease.

Sarcopenia was present in 33.7% while dynapenia was observed in 16.0% of the patients (Figure 2). Muscle mass, maximal voluntary force and physical activity estimated by Voorrips score were significantly increased in patients with no dynapenia - no sarcopenia ($p < 0.05$ for all these comparisons). Dialysis adequacy (spKT/V), hs-CRP, serum bicarbonate and haemoglobin, were similar in patients with sarcopenia, dynapenia and no dynapenia-no sarcopenia. Compared with sarcopenic patients, patients with dynapenia were younger and had less comorbidities ($p < 0.05$) but presented a significant increase in dialysis vintage. Finally, no

significant difference in Voorrips score between dynapenia and sarcopenia groups was observed.

Mortality

Forty-four patient died in a mean follow-up period of 23.7 (16.8-34.3) months, 12 (13%) in the no sarcopenia-no dynapenia group, 8 (27%) in the dynapenia group and 24 (38%) in the sarcopenia group. In sarcopenia group, mortality rate was more important compared to no dynapenia - no sarcopenia group. Main cause of death was cardio-vascular (n=13; 30%), infection (n=11; 25%), cancer (n=7; 16%), other (n=8; 18%) and unknown (n=5; 11%). Concerning aetiology of death, no difference between the 3 groups was found (Table 2).

Muscle parameters and mortality rate

Results from the Cox proportional hazard analyses exploring the predictive value for mortality of muscle parameters are reported in Table 3. Low creatinine index, muscle strength and physical activity were risk factors for mortality in unadjusted analyses (respectively: HR=0,79 CI (0,69-0,9) (p<0.001), HR=0,98 CI (0,97-0,99) (p<0.0001), HR=0,13 CI (0,05-0,33) (p<0.001)). Only a non-significant trend was observed with lean tissue index in the univariate analysis (HR=0.89 (0.79-1.00) (p=0.057)).

In order to identify whether muscle mass, maximal voluntary force or physical activity were independently associated with mortality, these parameters were introduced into a multivariate model using a stepwise procedure. Maximal voluntary force, Voorrips score and haemoglobin but not creatinine index remained statistically significant (HR 0.99 CI (0.98-1.00) p=0.015; HR 0.28 CI (0.11-0.72) p=0.008; 0.76 CI (0.60-0.97) p=0.028 respectively).

Sarcopenia / Dynapenia and mortality rate

Kaplan–Meier analysis according to sarcopenia and dynapenia vs no dynapenia - no sarcopenia is showed in Figure 3 and Cox proportional hazard models using dynapenia or sarcopenia are shown in Table 4.

Patients with no dynapenia - no sarcopenia were considered as the reference group. In the univariate analysis, Cox proportional hazard analyses showed that sarcopenia was associated with a higher mortality risk ($p=0.002$) and dynapenia tended to be significant ($p=0.08$). In order to identify whether sarcopenia or dynapenia were independently associated with mortality, all variables in the univariate analysis were subsequently introduced into a multivariate model using a stepwise procedure. In multivariate analysis, only dynapenia but not sarcopenia was associated with higher mortality risk (HR = 2.99 CI (1.18-7.61) $p=0.02$; HR=1.60 CI (0.76-3.35) $p=0.21$ respectively).

Discussion

Our results clearly demonstrated that muscle function, assessed by muscle strength and physical activity constitutes a better prognostic factor than muscle mass in CHD patients. Indeed, dynapenia was associated with a poor outcome after multivariate adjustment including age, whereas sarcopenia did not remain statistically significant. Our findings highlighted the fundamental role of muscle function, assessed at bedside by MVF of quadriceps or Voorrips score, in comparison to muscle mass, assessed by CI or impedancemetry, to predict mortality.

Muscle characteristics and outcome:

Muscle mass is recognized as an important predictor of mortality in CHD patients. Indeed, in this population, low muscle mass, assessed either by impedancemetry or creatinine kinetic modelling, is classically associated with mortality[21,22,30]. Interestingly in our study we confirmed this negative correlation in the univariate analysis with a CI threshold value at 18.8

mg/kg/d close to previous studies (18.9 mg/kg/d)[21,22,30]. However, this association between muscle mass and mortality does not reach significance in the multivariate analysis (Table 3). This unexpected result may be explained by the strong association between muscle function (Voorrips score and MVF) and mortality in the multivariate analysis highlighting the importance of a global screening of muscle function with specific values in hemodialysis population.

In CHD patients, no *a priori* specific and validated cut-off value exists to identify muscle mass and strength diminution. Reference values are speculated using reference values from older patients without chronic kidney disease or low muscle mass and strength of CHD patients are defined against young reference populations [1,15,24]. This methodology leads to results which are sometimes difficult to interpret. Nevertheless, assessment of MVF of quadriceps, using handheld dynamometer, has been recently validated against gold standard (dynamometer chair)[23]. This reliable tool presents many advantages (i) it can be used at the bedside (ii) and handheld dynamometer limits measurement biases, compared to handgrip, because it is not influenced by local disorders such as arteriovenous fistula[1,23,24].

Clinical characteristics and outcome in dynapenic and sarcopenic CHD patients

Dynapenic and sarcopenic CHD patients present different clinical and biological characteristics (Table 1). Indeed, patients with dynapenia appeared younger with less comorbidities. Thus, these two groups of CHD could correspond to the same patients taken at a different point of the disease time course. Indeed, an experimental study has demonstrated that muscle weakness appeared at an earlier stage phase of renal failure than muscle atrophy [32]. However, two results argue against this hypothesis of an historical continuum from one cluster to another: first, a longer dialysis vintage was found in dynapenic CHD patients (Table 1) and second the mortality rate was not lower in the dynapenic CHD patients who are younger than sarcopenic ones. Indeed, CHD patients with dynapenia had a specific prognostic independently of age or

comorbidities. After adjustment especially for age, comorbidities and nutritional parameters, sarcopenia was not associated with mortality in CHD patients (Table 4). The lack of association between sarcopenia and mortality in the adjusted model was in line with recent findings from Kittiskulnam et al [24]. Indeed, in their cohort of hemodialysis patients, the author reported that sarcopenia, was also not associated with mortality. Altogether, the characteristics and outcome in CHD patients do not support the idea that dynapenic patients are pre-sarcopenic patients.

Is dynapenia a muscular phenotype in CHD patients?

Given the accepted definition of a disease phenotype, patients with dynapenia or sarcopenia could constitute different phenotypes. The patients among our CHD groups shared a consistent clinical characteristic and a consistent natural history as reflected by a specific clinical outcome. Indeed, the prognosis was specific to the disease clusters[25,26]. Because different prognosis factors have been previously identified in large CHD patients cohorts, the possibility of phenotypes in CHD patients has been proposed[33,34]. Yet, our study is the first one to show a robust phenotype among these CHD patients.

The link between the disease phenotype and the muscle functional impairment has not been currently characterised. Muscle biopsy studies in CHD patients have shown (i) a switch in the muscular fiber phenotype from type I to type II [35–37], (ii) a fibre atrophy[38] (iii) a mitochondrial dysfunction[39]. Thus, sarcopenic CHD patients may experience a fiber atrophy while dynapenic patient could rather experience an oxidative switch[39–41]. In addition, specific mechanisms could specifically lead to a muscle weakness without atrophy, like architecture and neuromuscular transmission[42,43]. The relative part of age, uremic milieu and PEW in these phenotypes remain to be investigated. Altogether, future cellular muscle studies should characterize the phenotype (i.e. dynapenic or sarcopenic) of CHD voluntaries.

Clinical relevance

This study has important implications for clinical practice and future research. First, it highlights that screening for muscle dysfunction, such as weakness and physical inactivity and muscle mass assessment is crucial to predict outcome of CHD patients. Indeed, assessing only muscle mass with creatinine modelling or impedancemetry could blind the high risk of mortality associated with dynapenia. Second, it suggests that identification of dynapenia will help to propose a more targeted therapeutic intervention on muscle dysfunction and rehabilitation management with the eventual goal of improving dialysis patient outcomes as previously demonstrated in elderly patients [7]. Finally, it can be hypothesized that muscle functional impairment is the consequence of structural abnormalities independently of muscle atrophy or aging. Thus, muscle rehabilitation and physical exercise should be more suitable for patients with dynapenia compared to patient with sarcopenia.

Study limitations

The present study had some limitations. The sample size was relatively low in this unicentric study. Nonetheless, our main objective, which was to compare the characteristics and outcomes of dynapenic or sarcopenic patients, has been achieved. In addition, the stability of these phenotypes should be confirmed in other CHD populations. However, these results may encourage future studies to evaluate structural muscle abnormalities and their causal effects in functional impairment leading to different muscle phenotypes in CHD patients.

Conclusion

In conclusion, screening for muscle functionality is highly warranted to identify patients with muscle functional impairment without muscle atrophy. Dynapenia might appear as a phenotype induced by uremic milieu, characterized by young patients with few comorbidities and poor prognosis outcome independently of others adjustment factors. Conversely, sarcopenia should

be mainly associated with aging and comorbidities in CHD patients. Thus, research focus should be to improve muscle function and to investigate the impact of rehabilitation strategy upon the different phenotype of CHD patients according to their distinctive muscle characteristics.

Author contribution statement

Conceptualization: Jean-Sébastien Souweine, Maurice Hayot, Fares Gouzi, Jean-Paul Cristol

Data curation : Annie Rodriguez

Formal analysis: Grégoire Pasquier, Nils Kuster

Funding acquisition: Jean-Sébastien Souweine, Jean-Paul Cristol

Investigation and methodology: Jean-Sébastien Souweine, Grégoire Pasquier, Eric Badia, Fabrice Raynaud

Project administration: Jean-Paul Cristol

Resources: Lotfi Chalabi, Laure Patrier, Nathalie Raynal, Isabelle Ohresser, Moglie Le Quintrec

Software: Grégoire Pasquier, Annie Rodriguez, Nils Kuster

Supervision, validation, visualization: Eric Badia, Fabrice Raynaud, Maurice Hayot, Moglie Le Quintrec, Fares Gouzi, Jean-Paul Cristol

Roles/Writing - original draft; Writing - review & editing: Jean-Sébastien Souweine, Marion Morena, Moglie Le Quintrec, Jacques Mercier, Maurice Hayot, Fares Gouzi, Jean-Paul Cristol

Funding

Jean-Sebastien Souweine was supported by a grant of the French Society of Nephrology.

Acknowledgments

The authors acknowledge the Montpellier University Hospital for supporting the study.

All authors declare that the submitted work has not been published before (neither in English nor in any other language) and that the work is not under consideration for publication elsewhere.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16–31. doi:10.1093/ageing/afy169.
- [2] Kittiskulnam P, Carrero JJ, Chertow GM, Kaysen GA, Delgado C, Johansen KL. Sarcopenia among patients receiving hemodialysis: weighing the evidence. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:57–68. doi:10.1002/jcsm.12130.
- [3] von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:129–33. doi:10.1007/s13539-010-0014-2.
- [4] Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, Carrero JJ, Lindholm B, Amparo FC, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2015;30:1718–25. doi:10.1093/ndt/gfv133.
- [5] Clark BC, Manini TM. Sarcopenia \neq dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:829–34.

- [6] Souweine J-S, Kuster N, Chenine L, Rodriguez A, Patrier L, Morena M, et al. Physical inactivity and protein energy wasting play independent roles in muscle weakness in maintenance haemodialysis patients. *PloS One* 2018;13:e0200061. doi:10.1371/journal.pone.0200061.
- [7] Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 2012;28:495–503. doi:10.1016/j.nut.2011.12.002.
- [8] Stenvinkel P, Carrero JJ, von Walden F, Ikizler TA, Nader GA. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2016;31:1070–7. doi:10.1093/ndt/gfv122.
- [9] Bataille S, Serveaux M, Carreno E, Pedinielli N, Darmon P, Robert A. The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2017;36:1654–60. doi:10.1016/j.clnu.2016.10.016.
- [10] Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391–8. doi:10.1038/sj.ki.5002585.
- [11] Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found* 2013;23:77–90. doi:10.1053/j.jrn.2013.01.001.
- [12] Koppe L, Fouque D, Kalantar-Zadeh K. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019. doi:10.1002/jcsm.12421.
- [13] Kim J-K, Choi SR, Choi MJ, Kim SG, Lee YK, Noh JW, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2014;33:64–8. doi:10.1016/j.clnu.2013.04.002.
- [14] Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:504–16. doi:10.1038/nrneph.2014.112.
- [15] Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bàràny P, Heimbürger O, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2014;9:1720–8. doi:10.2215/CJN.10261013.
- [16] Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2017;68:135–42. doi:10.1016/j.archger.2016.10.007.
- [17] Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2014;64:383–93. doi:10.1053/j.ajkd.2014.03.020.

- [18] Stenvinkel P, Ekström TJ. Epigenetics and the uremic phenotype: a matter of balance. *Contrib Nephrol* 2008;161:55–62. doi:10.1159/000129754.
- [19] Carrero JJ, Stenvinkel P. The vulnerable man: impact of testosterone deficiency on the uraemic phenotype. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4030–41. doi:10.1093/ndt/gfs383.
- [20] Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B, Stenvinkel P, Cuppari L, Avesani CM. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90:53–66. doi:10.1016/j.kint.2016.02.025.
- [21] Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, Bayh I, Canaud B, Etter M, et al. Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2015;10:1192–200. doi:10.2215/CJN.08550814.
- [22] Terrier N, Jaussent I, Dupuy A-M, Morena M, Delcourt C, Chalabi L, et al. Creatinine index and transthyretin as additive predictors of mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2008;23:345–53. doi:10.1093/ndt/gfm573.
- [23] Souweine J-S, Boudet A, Chenine L, Leray H, Rodriguez A, Mourad G, et al. Standardized Method to Measure Muscle Force at the Bedside in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found* 2017;27:194–200. doi:10.1053/j.jrn.2017.01.017.
- [24] Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ, Delgado C, Kaysen GA, Johansen KL. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2017;92:238–47. doi:10.1016/j.kint.2017.01.024.
- [25] Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598–604. doi:10.1164/rccm.200912-1843CC.
- [26] Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716–25. doi:10.1038/nm.2678.
- [27] Cooper DN, Krawczak M, Polychronakos C, Tyler-Smith C, Kehrer-Sawatzki H. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. *Hum Genet* 2013;132:1077–130. doi:10.1007/s00439-013-1331-2.
- [28] Garred LJ, Barichello DL, Canaud BC, McCready WG. Simple equations for protein catabolic rate determination from pre dialysis and post dialysis blood urea nitrogen. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992 1995;41:889–95.
- [29] Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol JASN* 1993;4:1205–13.
- [30] Canaud B, Granger Vallée A, Molinari N, Chenine L, Leray-Moragues H, Rodriguez A, et al. Creatinine index as a surrogate of lean body mass derived from urea Kt/V, pre-

dialysis serum levels and anthropometric characteristics of haemodialysis patients. *PloS One* 2014;9:e93286. doi:10.1371/journal.pone.0093286.

- [31] Anderton N, Giri A, Wei G, Marcus RL, Chen X, Bjordahl T, et al. Sedentary Behavior in Individuals With Diabetic Chronic Kidney Disease and Maintenance Hemodialysis. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found* 2015;25:364–70. doi:10.1053/j.jrn.2015.01.018.
- [32] Tamaki M, Miyashita K, Wakino S, Mitsuishi M, Hayashi K, Itoh H. Chronic kidney disease reduces muscle mitochondria and exercise endurance and its exacerbation by dietary protein through inactivation of pyruvate dehydrogenase. *Kidney Int* 2014;85:1330–9. doi:10.1038/ki.2013.473.
- [33] Smyth LJ, Duffy S, Maxwell AP, McKnight AJ. Genetic and epigenetic factors influencing chronic kidney disease. *Am J Physiol-Ren Physiol* 2014;307:F757–76. doi:10.1152/ajprenal.00306.2014.
- [34] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet* 2017;389:1238–52. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
- [35] Ahonen RE, Mäkitie J, Kock B. Striated muscle capillaries in uremic patients and in renal transplant recipients. *Arch Intern Med* 1981;141:867–9.
- [36] Shah AJ, Sahgal V, Quintanilla AP, Subramani V, Singh H, Hughes R. Muscle in chronic uremia--a histochemical and morphometric study of human quadriceps muscle biopsies. *Clin Neuropathol* 1983;2:83–9.
- [37] Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int* 2003;63:291–7. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00704.x.
- [38] Lewis MI, Fournier M, Wang H, Storer TW, Casaburi R, Cohen AH, et al. Metabolic and morphometric profile of muscle fibers in chronic hemodialysis patients. *J Appl Physiol* 2012;112:72–8. doi:10.1152/jappphysiol.00556.2011.
- [39] Gamboa JL, Billings FT, Bojanowski MT, Gilliam LA, Yu C, Roshanravan B, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiol Rep* 2016;4. doi:10.14814/phy2.12780.
- [40] Zhang YY, Gu LJ, Huang J, Cai MC, Yu HL, Zhang W, et al. CKD autophagy activation and skeletal muscle atrophy-a preliminary study of mitophagy and inflammation. *Eur J Clin Nutr* 2019;73:950–60. doi:10.1038/s41430-018-0381-x.
- [41] Aniort J, Stella A, Philipponnet C, Poyet A, Polge C, Claustre A, et al. Muscle wasting in patients with end-stage renal disease or early-stage lung cancer: common mechanisms at work. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10:323–37. doi:10.1002/jcsm.12376.

- [42] C. Clark B, L. Taylor J. Age-Related Changes in Motor Cortical Properties and Voluntary Activation of Skeletal Muscle. *Curr Aging Sci* 2011;4:192–9. doi:10.2174/1874609811104030192.
- [43] McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Heal* 2014;3. doi:10.1186/2046-2395-3-9.

Table 1. Characteristics of the chronic kidney disease patients according to presence or absence of muscle dysfunction

Characteristic	Total population n=187	No dynapenia-No sarcopenia n=94	Dynapenia n=30	Sarcopenia n=63
<i>Demographic and clinical characteristics</i>				
Age (y)	68,3 (57,9-78,2)	65,7 (55,4-73,6) ^s	59,1 (46,2-68,9) ^s	78 (71,2-81,7) ^{n,d}
Gender, Men, n (%)	122 (65%)	77 (82) ^{d,s}	18 (60) ⁿ	27 (43) ⁿ
sp KT/V	1,7 (1,6-2)	1,6 (1,5-1,8) ^{d,s}	1,8 (1,6-1,9) ⁿ	1,9 (1,7-2,1) ⁿ
Charlson score	6 (4-7)	5 (3-7) ^s	5 (4-7) ^s	7 (6-8) ^{n,d}
Duration of CKD (y)	9,8 (4,9-19,3)	11,4 (4,7-20)	14,1 (6,3-19,7)	7,7 (5,2-17,4)
Dialysis vintage (y)	3,1 (1,8-7)	3,2 (1,8-6) ^d	6,5 (2,1-9,2) ^{n,s}	2,6 (1,7-6,2) ^d
BMI (kg/m ²)	24,2 (21,3-27,5)	24,6 (22,6-27)	23,9 (20,2-27,6)	23,3 (20,6-27,9)
Predialysis systolic BP (mmHg)	131 (115-148)	135 (121-152) ^s	138 (122-150) ^s	114 (106-135) ^{n,d}
Predialysis diastolic BP (mmHg)	65 (52-76)	69 (55-81) ^s	70 (61-76) ^s	55 (48-65) ^{n,d}
FTI (kg/m ²)	12,1 (8,6-15,6)	11,6 (8,5-15,1)	12,2 (8,7-16,1)	12,6 (8,5-17,8)
LTI (kg/m ²)	11,7 (10-13,7)	13,4 (11,2-14,6) _{d,s}	11,3 (9,8-12,3) ⁿ	10,4 (9,3-11,6) ⁿ
SMMI (kg)	7,8 (6,8-8,7)	8,4 (7,5-9,1) ^{d,s}	7,6 (6,9-8,3) ^{n,s}	6,9 (6-7,8) ^{n,d}
Voorips score	5,3 (3,2-8,2)	7,1 (4,3-11,0) ^{d,s}	4,5 (2,3-6,8) ⁿ	3,9 (2,4-6,7) ⁿ
MVF (N.m)	82 (60,1-113,1)	113,1 (97,9-136,5) ^{d,s}	65,5 (54-69,2) ⁿ	57,4 (43,2-65,6) ⁿ
<i>Laboratory parameters</i>				
Creatinine index (mg/kg/j)	18,8 (17,2-20,6)	20,1 (18,5-21,5) ^s	20,4 (19,4-21,6) ^s	17,1 (16,1-17,9) _{n,d}
Serum albumin (g/l)	38,6 (35,1-41)	40 (36,8-42,2) ^s	38 (35,4-40,9)	37,2 (34-39,3) ⁿ
hs-CRP (mg/l)	4,7 (2,2-9,6)	4 (2-8,4)	6,9 (3,9-12,2)	4,7 (2,4-9,2)
nPCR (g/kg/j)	0,89 (0,77-1,03)	0,89 (0,80-1,04) ^s	0,94 (0,83-1,09) ^s	0,83 (0,75-0,97) ^{n,d}
Serum bicarbonate (mmol/l)	22,7 (20,9-24,1)	22,1 (20,6-24)	21 (20-23) ^s	23 (21,5-25) ^d
Hb (g/dl)	11,2 (10,4-11,9)	11,2 (10,3-11,9)	11,7 (10,9-12,)	11,2 (10,5-11,8)

n: significant difference with "No dynapenia-No sarcopenia" group (p<0,05),

d: significant difference with dynapenia group (p<0,05),

s: significant difference with sarcopenia group (p<0,05),

BMI, body mass index; BP, blood pressure; FTI, fat tissue index; Hb, haemoglobin; hs-CRP; high sensitivity C-reactive protein; LTI, lean tissue index; MVF, maximal voluntary force; nPCR, normalized protein catabolic rate; SMMI, skeletal muscle mass index; Sp KT/V, single pool KT/V.

Table 2. Aetiology of death during the follow-up.

Characteristic	Total population n=187	No dynapenia-No sarcopenia n=94	Dynapenia n=30	Sarcopenia n=63
Mortality n (%)	44(23)	12 (13)	8 (27)	24 (38)
<i>Main causes of death</i>				
Cardio-vascular	13	4	1	8
Cancer	7	2	2	3
Infection	11	4	2	5
Others	8	1	3	4
Unknown	5	1	0	4

Table 3. Cox proportional-hazards analysis of factors predicting all-cause mortality.

Parameters	Unadjusted Cox proportional hazard			Multivariate Cox proportional analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age (y)	1,05	(1,03-1,08)	<0,001	1,04	(1,01-1,06)	0,011
Gender (men vs women)	0,75	(0,41-1,38)	0,35	/	/	/
LTI (kg/m ²)	0,89	(0,79-1,00)	0,057	/	/	/
Creatinine index (mg/kg/j)	0,79	(0,69-0,9)	<0,001	/	/	/
MVF (N.m)	0,98	(0,97-0,99)	<0,001	0,99	(0,98-1,00)	0,015
Voorrips score	0,13	(0,05-0,33)	<0,001	0,28	(0,11-0,72)	0,008
Serum albumin (g/l)	0,88	(0,83-0,94)	<0,001	/	/	/
hs-CRP (mg/l)	1,16	(0,63-2,13)	0,64	/	/	/
Hb (g/dl)	0,79	(0,63-0,99)	0,04	0,76	(0,60-0,97)	0,028
nPCR (g/kg/j)	0,23	(0,05-1,02)	0,052	/	/	/
Charlson score	1,32	(1,17-1,48)	<0,001	/	/	/
Dialysis vintage (y)	1,00	(0,95-1,04)	0,9	/	/	/
sp KT/V	0,77	(0,31-1,9)	0,57	0,42	(0,18-0,99)	0,048

Hb, haemoglobin; hs-CRP; high sensitivity C-reactive protein; LTI, lean tissue index; MVF, maximal voluntary force; nPCR, normalized protein catabolic rate; Sp KT/V, single pool KT/V.

Table 4. Risks factors of mortality in unadjusted and adjusted after AIC stepwise analysis according to Dynapenia and sarcopenia groups.

Parameters	Unadjusted Cox proportional hazard			Multivariate Cox proportional analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
No dynapenia-No sarcopenia	Reference			Reference		
Dynapenia	2,2	(0,9-5,4)	0,084	2,99	(1,18-7,61)	0,02
Sarcopenia	3,0	(1,5-6,0)	0,002	1,60	(0,76-3,35)	0,21
Age (y)	1,05	(1,03-1,08)	<0,001	1,03	(0,99-1,07)	0,13
Gender (men vs women)	0,75	(0,41-1,38)	0,35	/	/	/
LTI (kg/m ²)	0,89	(0,79-1,00)	0,057	/	/	/
Serum albumin (g/l)	0,88	(0,83-0,94)	<0,001	0,93	(0,87-1,05)	0,086
hs-CRP (mg/l)	1,16	(0,63-2,13)	0,64	/	/	/
Hb (g/dl)	0,79	(0,63-0,99)	0,04	0,82	(0,63-1,05)	0,11
nPCR (g/kg/j)	0,23	(0,05-1,02)	0,052	/	/	/
Charlson score	1,32	(1,17-1,48)	<0,001	1,21	(1,00-1,46)	0,049
Dialysis vintage (y)	1,00	(0,95-1,04)	0,9	/	/	/
sp KT/V	0,77	(0,31-1,9)	0,57	/	/	/

Hb, haemoglobin; hs-CRP; high sensitivity C-reactive protein; LTI, lean tissue index; MVF, maximal voluntary force; nPCR, normalized protein catabolic rate; Sp KT/V, single pool KT/V.

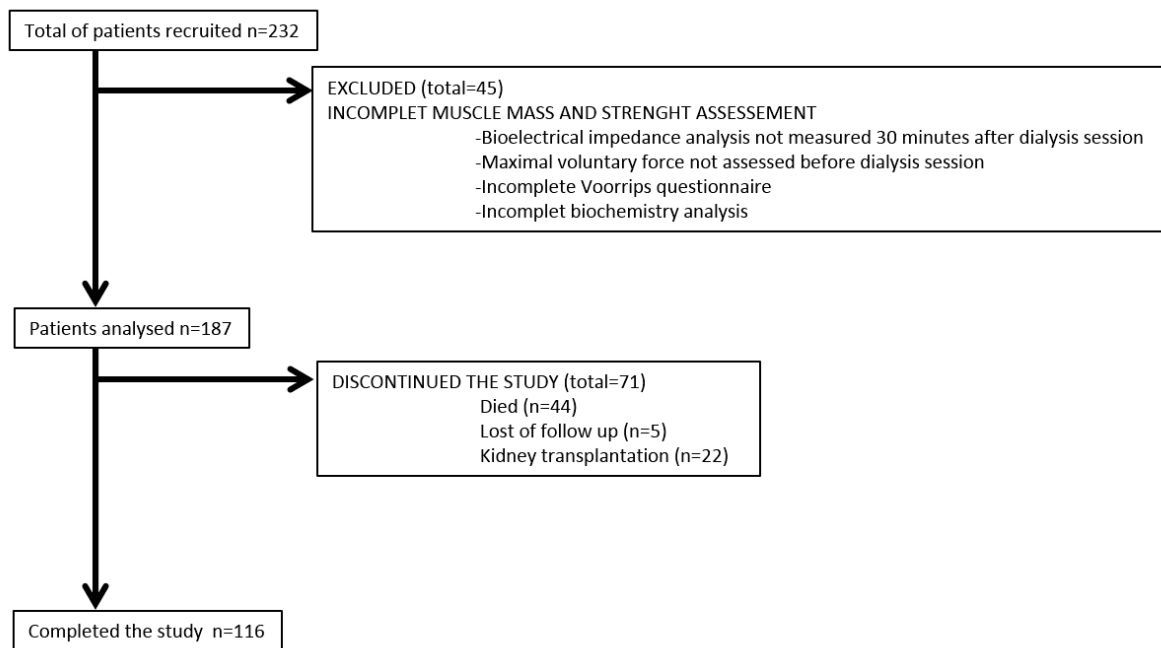


Figure 1. Flow chart diagram depicting number of patients evaluated for eligibility and number of patients included in analysis.

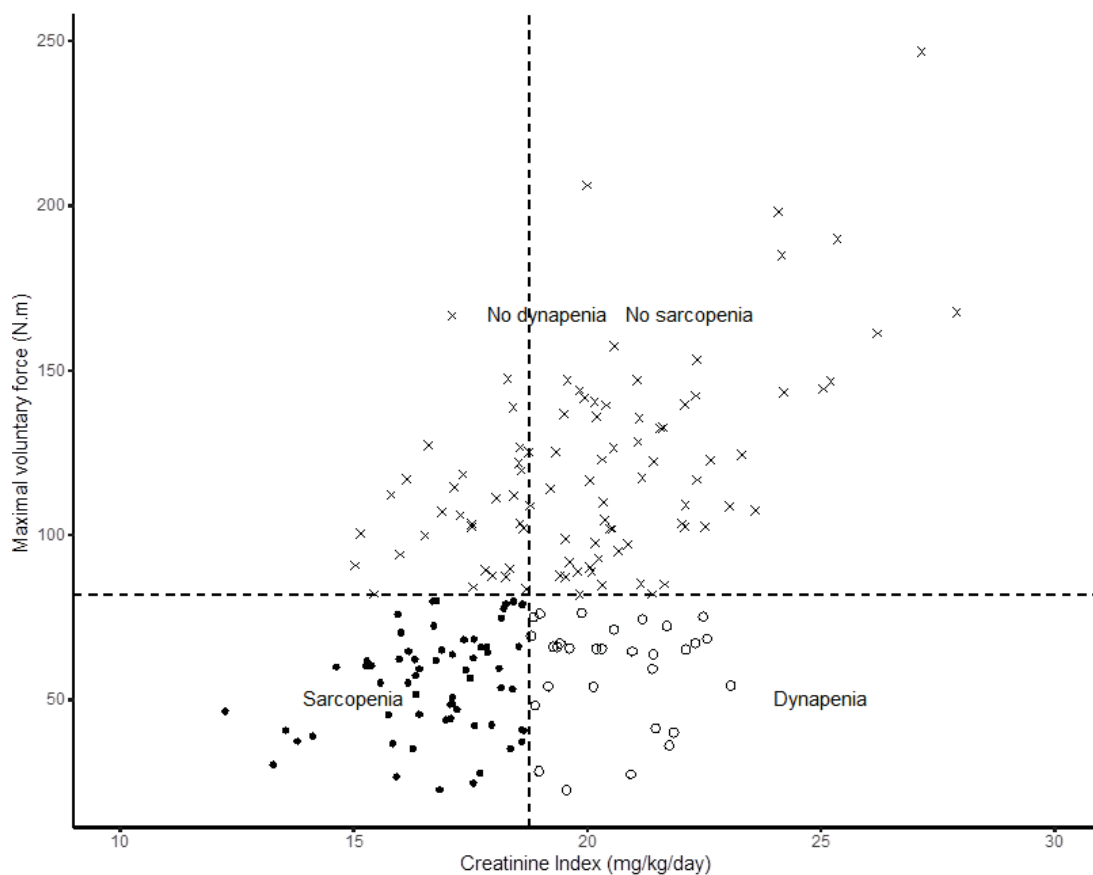


Figure 2. The distribution of chronic haemodialysis patients according to creatinine index and maximal voluntary force. Lines indicate the median of creatinine index and maximal voluntary force for the detection of sarcopenia, dynapenia and No dynapenia-No sarcopenia.

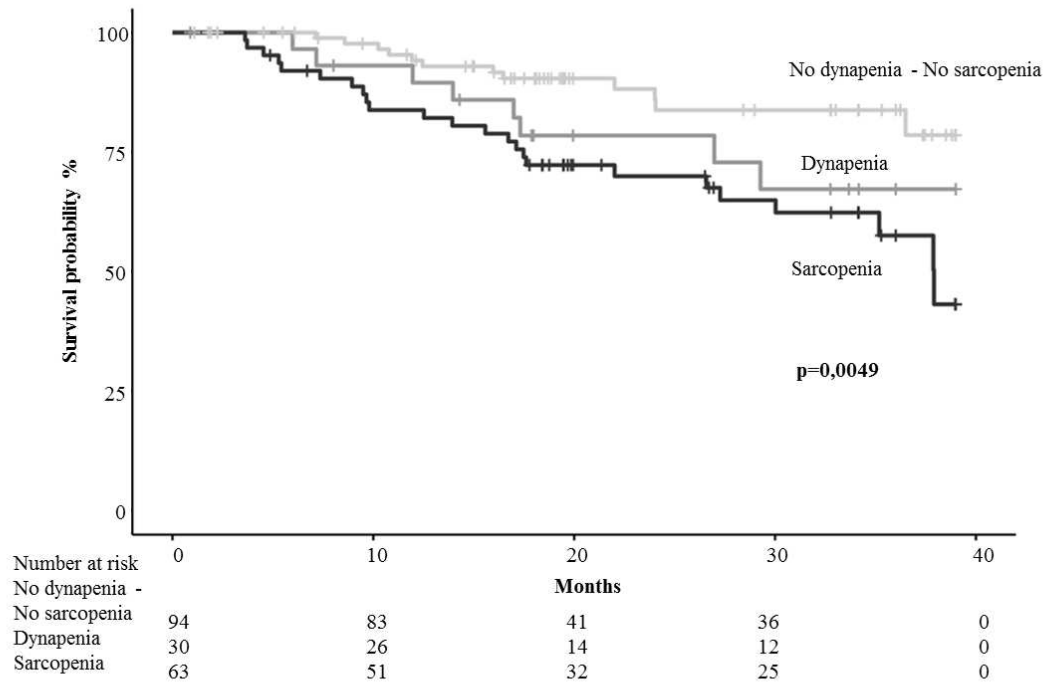


Figure 3. Kaplan-Meier curve for survival free from No dynapenia-No sarcopenia, Dynapenia and sarcopenia among chronic haemodialysis patients.

Discussion

- La dynapénie est une atteinte spécifique de l'urémie, indépendante de l'âge :

Cette étude nous a permis de mettre en évidence les caractéristiques et le pronostic des patients avec une dynapénie. Chez les patients hémodialysés chroniques, cela permet d'apporter un argument supplémentaire à la présence de l'existence d'un phénotype musculaire spécifique des patients hémodialysés chroniques.

Les patients dynapéniques sont plus jeunes mais présentent une durée de dialyse plus importante par comparaison aux patients sarcopéniques. Nous pouvons supposer une action directe du milieu urémique sur les fibres musculaires et leurs capacités contractiles.

A la lecture de nos résultats ou encore ceux de Kittiskulnam et al, on pourrait être tenté chez les patients hémodialysés chroniques d'associer la sarcopénie au vieillissement médié par l'atrophie musculaire (en lien avec l'âge, les comorbidités et présence d'une dénutrition protéino-énergétique) (94). Alors que d'autres patients, les dynapéniques, pourraient présenter une dysfonction musculaire directement en lien avec l'insuffisance rénale.

De façon intéressante on peut même extrapoler que la sarcopénie chez ces patients survient chez des personnes qui présentent préalablement des anomalies musculaires en lien avec l'insuffisance rénale chronique. Ainsi, la sarcopénie des patients hémodialysés est potentiellement aggravée par le milieu urémique (87,268).

- La fonction musculaire est un meilleur marqueur pronostic que la masse musculaire, comme marqueur pronostic en hémodialyse chronique ?

L'augmentation de la mortalité après ajustement, et particulièrement après ajustement sur l'âge et les comorbidités confirme l'importance de la fonction musculaire comme marqueur pronostic de mortalité en hémodialyse.

L'évaluation exclusive de la masse musculaire en l'absence de dépistage d'une diminution de la force musculaire chez les patients hémodialysés chroniques ne permet pas de dépister les patients avec une faiblesse musculaire sans atrophie, c'est-à-dire avec une dynapénie. La prévalence de ces patients est certes moins importante que celle des patients sarcopéniques dans notre étude mais la mortalité est équivalente. Evaluer la seule masse musculaire par des outils utilisés de façon routinière par le néphrologue comme le CI ou l'impédancemétrie ne permet pas de détecter les patient dynapéniques et d'évaluer correctement le pronostic lié à la dysfonction musculaire. Il semble donc fondamental d'évaluer, en association à la masse musculaire, la fonction musculaire des patients hémodialysés chroniques. Ainsi malgré l'absence de recommandation actuellement sur le dépistage de la dysfonction musculaire chez les patients insuffisants rénaux, nous pourrions proposer d'appliquer les recommandations européennes de 2019 sur la sarcopénie dans les maladies chroniques (15).

Une des premières limites de ce travail est l'absence d'évaluation musculaire répétée afin d'évaluer les variations de la masse et de la force musculaire car plus que l'évaluation à un instant donnée c'est la variation de ces deux paramètres au cours du temps qui semble importante (30). Une seconde limite est l'évaluation globale de l'activité physique par un auto-questionnaire et non pas par un test fonctionnel comme par exemple le Time-up and go test (30,269). Néanmoins, nous montrons dans cette étude clinique que la fonction musculaire apparaît comme un marqueur indispensable à prendre en compte dans l'évaluation des patients hémodialysés chroniques.

Conclusion

Cette étude a le mérite d'attirer l'attention sur le concept de phénotype musculaire potentiellement induit par la maladie rénale chronique peu et mal connu.

Cette étude pose également deux questions.

La première : Existe-t-il des anomalies structurales et biochimiques intramusculaires secondaires à l'insuffisance rénale qui pourraient expliquer les anomalies fonctionnelles des patients indépendamment de l'âge ? C'est-à-dire, afin de confirmer la présence d'un éventuel phénotype induit par l'insuffisance rénale, existe-il au niveau musculaire des anomalies que l'on retrouve chez l'ensemble des patients insuffisants rénaux chroniques au stade terminale mais qui sont différents des mécanismes responsables de l'atrophie musculaire liée à l'âge ?

La seconde : La prise en charge thérapeutique des patients avec une dynapénie est-elle différente de celle des patients avec une sarcopénie ? C'est à dire au vu de ces résultats quel pourrait être l'approche thérapeutique (médicamenteuse, nutritionnelle, réhabilitation musculaire) à privilégier afin d'améliorer les paramètres musculaires des patients hémodialysés non sarcopéniques ?

L'ensemble de ces remarques va permettre de poursuivre la discussion sur l'existence ou non d'une véritable myopathie urémique. Ainsi, identifier un groupe de patients puis affirmer que dans ce groupe, tous présentent le même phénotype nécessite d'une part qu'ils aient tous les mêmes caractéristiques, d'autre part qu'ils aient tous le même devenir, et enfin qu'il existe une physiopathologie commune. Répondre à ce dernier point sera le but du quatrième travail.

Changement phénotypique

Contexte

Chez les patients hémodialysés chroniques, l'étude histologique du muscle squelettique retrouve à la fois une atrophie et une altération de la structure du sarcomère.

A la lumière des discordances histologiques retrouvées sur les biopsies musculaires, il est actuellement difficile de savoir sur quel type de fibre (I ou II) prédominent les lésions chez les patients insuffisants rénaux chroniques. Ainsi, il devrait exister un retentissement fonctionnel, sur la FMV, si les fibres de type II sont les plus atteintes, ou sur l'endurance si l'atrophie prédomine sur les fibres de type I.

L'atrophie résulte classiquement de deux mécanismes souvent intriqués. La présence d'un hyper catabolisme par activation du système ubiquitine-protéasome (79) ou par la présence d'un défaut d'anabolisme ou de régénération (80,235). Un grand nombre de facteurs biologiques et cellulaires secondaires à l'insuffisance rénale chronique pourraient être impliqués dans l'apparition de cette dysfonction musculaire : la carence en substrats énergétiques secondaire à la diminution de la perfusion des tissus (270), l'anémie, l'augmentation du catabolisme musculaire (conséquence de l'acidose métabolique) (271), le taux élevé de cytokines pro-inflammatoires (272), une réduction de la production énergétique par la cellule musculaire (270) et l'atteinte de la jonction neuromusculaire (273). L'ensemble de ces mécanismes favorisant l'activation du système ubiquitine-protéasome, on doit s'attendre à la présence d'un hyper catabolisme responsable d'une atrophie.

Cependant, chez les patients insuffisants rénaux chroniques, il existe souvent des facteurs confondants comme l'âge ou la présence de nombreuses comorbidités qui ne permettent pas d'affirmer la présence d'anomalies musculaires spécifiques secondaires à l'insuffisance rénale chronique.

Justification de l'étude

L'origine des lésions du muscle squelettique, dans ce contexte, est souvent multifactorielle. L'hypothèse de notre travail est qu'il existe au-delà de l'atrophie associée à l'âge et aux comorbidités chez les patients insuffisants rénaux, des anomalies histologiques spécifiques secondaires à la maladie rénale chronique. Il pourrait donc y avoir deux mécanismes impliqués dans les lésions du muscle squelettique observées : le premier mécanisme lié à l'âge et aux comorbidités, le second lié à l'insuffisance rénale chronique. Il est donc souvent difficile de faire la différence entre les deux.

Afin de faire cette distinction, et donc de ne s'intéresser qu'aux anomalies potentiellement secondaires à l'insuffisance rénale, nous avons choisi de travailler chez des patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés jeunes en attente de transplantation afin de s'affranchir des différents facteurs confondants comme l'âge, les comorbidités ou la présence d'un déconditionnement musculaire en lien avec la sédentarité de ces patients.

Ce travail, réalisé en collaboration avec le service de physiologie clinique avait donc comme objectif de caractériser précisément les anomalies histologiques musculaires des patients hémodialysés, soit d'identifier des lésions spécifiques secondaires à l'insuffisance rénale. Pour cela nous avons donc réalisé des biopsies musculaires du quadriceps le jour de la transplantation rénale chez 22 patients hémodialysés chroniques afin de comparer l'histologie musculaire de ces patients avec celles de sujets témoins appariés sur l'âge et le sexe. Dans le but de s'affranchir également des lésions secondaires à une faible activité physique nous avons apparié les patients et les témoins en fonction de leur niveau d'activité physique. Enfin, les mesures de la FMV, de l'endurance et un test de marche de 6 minutes ont été réalisés afin d'évaluer la relation entre les anomalies histologiques et les conséquences cliniques.

Implication personnelle

Voici l'article en cours de rédaction. J'ai personnellement participé à l'obtention du financement, à la conception de l'étude, au recrutement des patients, au recueil des données, à l'analyse des résultats et à la rédaction de l'article.

Title:

Skeletal muscle fiber type and mitochondrial abnormalities: The culprits of muscle functional impairment in chronic kidney disease

Jean-Sébastien Souweine^{1,2}, Fares Gouzi^{2,4}, Éric Badia², Valérie Guarrigue³, Marion Morena², Pascal Pomies⁴, Maurice Hayot^{2,4}, Jacques Mercier^{2, 4}, Moglie Le Quintrec³, Fabrice Raynaud², Jean-Paul Cristol^{1,2}.

¹ Department of Biochemistry, University Hospital of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France.

² PhyMedExp, INSERM, CNRS, Univ Montpellier, Département de Biochimie et Hormonologie, CHU Montpellier, Montpellier, France

³ Department of Nephrology, University Hospital of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France

⁴ Department of Physiology, University Hospital of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France

Acknowledgments

The authors acknowledge the Montpellier University Hospital for supporting the study.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

All authors declare that they have no conflict of interest.

FUNDING

Jean-Sebastien Souweine was supported by a grant of the French Society of Nephrology.

CORRESPONDING AUTHOR

Jean-Paul Cristol

Department of Biochemistry and Hormonology – Montpellier University Hospital

PhyMedExp, UMR CNRS 9214, Inserm U1046

University of Montpellier

34295, Montpellier, France

Phone: +33 467 338 315

Email: jp-cristol@chu-montpellier.fr

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: NCT02794142

LIST OF ABBREVIATIONS

CHD: chronic haemodialysis

CSA: cross-sectional area

MHC: Myosine Heavy chain

MVF: maximal voluntary force

PEW: protein-energy wasting

Introduction

Muscle weakness and/or muscle atrophy contribute to the loss of functional capacity leading to the frailty condition involving in premature death in chronic haemodialysis (CHD) patients¹. Thus, muscle dysfunction (weakness and/or atrophy) has appeared as an emerging risk factor in this population^{2,3}. For this reason management of muscle dysfunction is highly warranted in CHD patients, especially in CHD patients waiting for kidney transplantation. Indeed, despite the negative impact of dialysis on life expectancy, future outcomes and economic burden, many patients loss their functional capacity while waiting on dialysis before kidney transplantation⁴.

Clinicians are facing major difficulties since they have no specific and precise guidelines for muscle dysfunction management. In addition, despite a possible muscle dysfunction reversibility⁵, therapeutics proposed such as nutritional supplementation or muscular rehabilitation usually had blunted effects in this population^{6,7}. The heterogeneous responses to muscle rehabilitation assume not only the need to widen therapeutic targets but also support the view that there are different clusters among CHD patients⁸⁻¹⁰.

The large variation of the uremic milieu explains the heterogeneity of symptoms and phenotypes in CHD patients¹¹⁻¹³ including differentiation of sarcopenia (weakness with atrophy) and dynapenia (weakness without atrophy)¹⁴. Interestingly, recent results argue against the traditional hypothesis suggesting a hypercatabolism leading to muscle functional impairment and sarcopenia. The catabolic pathway could be exacerbated by unloading¹⁵ and protein energy wasting (PEW) syndrome including malnutrition and chronic inflammation¹⁶⁻¹⁸. Muscle remodelling pathways including fibre phenotypes and mitochondrial alterations, leading to dynapenia, remain poorly understood. Muscle transition from slow to fast-fibre¹⁹⁻²¹ was not classically observed in catabolism process driven by the ubiquitin proteasome system^{22,23}. Moreover, the presence of oxidative phosphorylation uncoupling and mitochondrial fusion-fission imbalance observed in CHD patients implies a decrease in oxidative capacities but not a catabolism excess^{24,25}. In a context of poor energy supply, autophagy activation²⁶⁻²⁸ may constitute an adaptive mechanism for balancing sources of energy²⁹. Clinical consequences of muscle contractile dysfunction and energy insufficiency should be a muscle endurance reduction. Finally, muscle phenotypes and specific muscle fibre abnormalities support the fact that muscle dysfunction depend on both genetic predisposition, and uremic milieu³⁰.

In order to propose a personalized rehabilitation program in patients waiting for kidney transplantation, evaluation of muscle dysfunction in CHD with few comorbidity and a potential

muscle impairment reversibility seems necessary and may allow us to understand the link between uremic milieu and intrinsic muscle abnormalities.

The aim of this study was to characterise structural muscle disturbance and identify mitochondrial abnormalities and their associations with muscle functional impairment in CHD patients waiting for kidney transplantation.

Materials and methods

Ethics statement

The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and in compliance with International Conference on Harmonization/Good Clinical Practice regulations. The research protocol was approved by the institutional ethics committee of Marseille in January 2015 with the following number 2014-A01965-42. All patients gave their written informed consent and the authors confirm that all ongoing and related trials for this drug/intervention are registered (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02794142).

Subjects

All participants were enrolled from the University Hospital of Montpellier, France, the day of the transplantation, during the time of cross-match. Between 18 May 2015 and 24 November 2017, 22 haemodialysis patients who were scheduled for renal transplantation, and 22 control subjects without chronic kidney disease were recruited. Inclusion criteria were age between 40 and 80 years old, with chronic kidney disease requiring chronic haemodialysis more than 1 year. Patients were not included if they had clinical infection or cardiovascular event during the last three months before the inclusion, active cancer, liver disease, or HIV infection at the time of evaluation. Because haemodialysis patients tend to be less active physically, we enrolled

control subjects who exhibited similar levels of sedentary lifestyle²⁸. All control subjects were clinically stable without evidence of chronic illnesses and have normal kidney function assessed by glomerular filtration rate $> 90\text{ml/min/1.73 m}^2$ and no prior history of renal disease or hypertension.

Procedures

Clinical examination, medical records and biological parameters, were performed the day of inclusion. History of comorbidities was performed using the Charlson Comorbidity Index for each patient. The maximal voluntary force (MVF) and endurance of the quadriceps were assessed before renal transplantation on an exercise bench (Quadriergoforme Rehabilitation Chair, Aleo Industry/Design Corporel, Salome, France) connected to a signal acquisition and analysis system (MP36, BIOPACSystems, Montreal, Canada) according to the technique of Andersen and modified by Serres³¹⁻³³. The exercises were performed with all patients in a seated position at 90° knee and hip flexion, with arms crossed in front of the chest and the position maintained. To determine MVF, the patients performed three brief (4-second) maximal contractions, each separated by 1 minute of rest. If the values of the contractions were reproducible (less than 5% of variability between values), the highest value defined MVF and the dominant leg. Quadriceps endurance of the dominant leg was then tested on the same exercise bench³³. This test consisted of repeated knee extensions against weights corresponding to 40% of the MVC at a pace of 12 movements per minute imposed with an audio signal (metronome) until exhaustion. Each dynamic knee extension was performed quickly, immediately followed by passive flexion and then by rest before the next extension. The patients were instructed to release muscles just after maximal extension without maintaining static contraction or resisting when weights were set back. Rest was always longer than the duration of movement. The test was stopped when the patients could no longer respect the required maximal extension or frequency two consecutive times despite verbal encouragement.

The same investigator supervised the endurance tests and gave standardized verbal encouragement to all participants. The duration of the endurance test was called endurance time (expressed in seconds). All participants completed the Voorrips physical activity questionnaire and a 6-minute walking test ³⁴.

Muscle biopsy procedure and conservation

Muscle biopsies were obtained from the *vastus lateralis* of the non-dominant leg with classical needle method^{35,36}. Biopsies were performed before renal transplantation and after muscle evaluation (MVF, quadriceps endurance and 6-minute walking test). The sample was rapidly cleaned of fat and blood if present. One muscle sample was prepared for histochemical analyses. Cryosections of this biopsy specimen served to assess muscle fibre cross-sectional area (CSA) by immunohistochemistry, using an anti-dystrophin antibody. One piece of the biopsy was flash frozen in a liquid nitrogen precooled beaker of isopentane and then conserved at -80°C , until total RNA extraction. Of note, all muscle samples were processed by a single experienced investigator in an identical fashion for all cases to minimize variation in sample processing and analysis.

Transmission electron microscopy

For electron microscopy, small tissue samples were immersed in a solution of 2.5% glutaraldehyde in PHEM buffer (1 \times , pH 7.4) overnight at 4 $^{\circ}\text{C}$, rinsed in PHEM buffer, and postfixed in a 0.5% osmic acid for 2 hours in the dark and at room temperature. After two rinses in PHEM buffer, cells were dehydrated in a graded series of ethanol solutions (30 to 100%) and were embedded in EMBED 812 using an Automated Microwave Tissue Processor for Electronic Microscopy (Leica). Ultrathin sections (70 nm; Leica-Reichert Ultracut E) were collected at different levels of each block. These sections were stained with uranyl acetate and lead citrate

before examination in a Tecnai F20 TEM at 200 kV in the CoMET Montpellier Rio Imaging (MRI) facilities.

Immunohistochemistry

Frozen 10 μ m-transverse sections of *vastus lateralis* biopsies were stained using an anti-myosin heavy chain 1 antibody (Sigma-Aldrich) and Hoechst 33258 (Sigma-Aldrich). Images were captured at a 10x magnification with an AxioCam MRm CCD camera (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany) driven by AxioVision 4 software (Carl Zeiss) on a Zeiss AxioImagerM1 microscope (Carl Zeiss). Images were then anonymized and analyzed in a blinded fashion for fiber type proportion (MHC1 and non-MHC1 fiber type) and cross sectional area using the ImageJ software (National Institutes of Health, Bethesda, MD). At least 130 fibers per biopsy were analyzed.

Immunoblotting

Membranes were blocked in 5% non fat milk in PBS for 1h at room temperature. Then, membranes were incubated overnight with primary antibody, Tubulin (Sigma-Aldrich, Saint Quentin Fallavier, France) in blocking buffer. After washes in PBS/Tween under gentle agitation, membranes were incubated for 45 min in the dark with the fluorescent-labeled secondary antibodies (700 or 800 nm) and finally quantified using the Odyssey infrared imaging system (LI-COR Biosystems, USA).

Reverse transcription q-PCR analyses

Total RNA was extracted with Trizol reagent (Invitrogen Life Technologies, Cergy Pontoise, France) by using a FastPrep-24 homogenizer (MP biomedical, Illkirch, France). Reverse transcription reactions were performed on 500 ng total RNA by using a reverse transcription Takara Kit (Takara Bio Europe, Saint-Germain-en-Laye, France) and RT-qPCR done by using

the LightCycler® 480 SYBR Green I Master (Roche Applied Science, Meyland, France). Results were normalized to Rplp0 or tubulin genes.

Statistical analyses

Stat view was used for statistical analysis. Characteristics of haemodialysis and control groups were expressed as median (quartile 1-quartile 3) for quantitative variables and as proportions for categorical variables. Spearman correlation was used to assess the relationship between CSA and clinical muscle impairment. Statistical analysis was performed using ANOVA. A test will be considered significant if $p < 0.05$.

Results

Characteristics of the studied population

Characteristics of CHD patients and control subjects are summarised in Table 1. Chronic haemodialysis patients differed significantly for serum creatinine but were similar to control subjects for age, gender, and physical activity level (Voorrips score). Nutritional parameters reflected absence of PEW in our CHD group: stable and normal body mass index ($26,0 \pm 4.0$ kg/m²), serum albumin (43 ± 6 g/l), and creatinine index 20.72 ± 2.40 g/kg/day^{37,38}.

Causes of end-stage renal disease were glomerulonephritis (n=7), polycystic kidney disease (n=6), Vesico-ureteral reflux (n=4), IgA nephropathy (n=2), hypertensive nephrosclerosis (n=2) and diabetes mellitus (n=1).

Muscle functionality and morphology

Maximal voluntary force of the dominant leg was similar between groups (Fig. 1 A). Chronic haemodialysis patients had reduced endurance capacity assessed by endurance time ($4.08 \pm$

2.18 min in CHD patients and 13.35 \pm 5.76 min in control groups, $p < \dots$) and reduced 6 minute walking distance (478 \pm 100m and 686 \pm 87m respectively) (Fig. 1 B-C).

The muscle ultrastructure was analysed with transmission electron microscopy. We observed sarcomeric disorganization in all CHD patients (fig. 2 A-B) with zones of proteolysis, glycogen or lipid accumulation. The size of sarcomere was not modified, 1.94 ± 0.05 for the control and 1.82 ± 0.09 for the patients.

Histological analysis of the *vastus lateralis* revealed a reduction of total muscle fibers cross sections area (CSA) (Fig. 2 C) in CHD patients versus healthy persons (3794.5 ± 244 vs $4650,2 \pm 339$ unité ? respectively $P < 0.05$). Quantifications showed a decrease in MHC type I fibers ($52,2 \% \pm 5,4$ in controls vs $39,2 \% \pm 2,1$ in patients) and an increase of the other MHC fibers ($47,8 \% \pm 5,4$ in controls vs $60,8 \% \pm 2,1$ in patients). Individual analysis of area by fibers types showed a decreased of size for all types (type I sizes: controls $5521,8 \pm 451$ vs patients $4350,1 \pm 262$ and not type I sizes: controls $4445,6 \pm 384$ vs patients $3299,8 \pm 244$. $P < 0.05$).

In Chronic haemodialysis patients creatinine index and CSA were positively associated with MVF and 6-minute walking distance (Fig. 3). The CSA non type 1 was also associated with MVF and 6-minute walking distance (Fig. 3). However CSA and CSA type 1 were not statistically associated with endurance time.

Mitochondrial impairment in CHD patients

An altered repartition of mitochondria in the CHD muscle coupled with an increase of mitochondrial size was evidenced by transmission electron microscopy (Fig. 3 A). These observations could be confirmed by quantifying the mitochondrial density by stereology and analyzing the mitochondrial size (Fig. 4 B). Furthermore, CHD mitochondrias present swelling or disrupted internal structures (Fig. 4 C).

DNA mitochondrial quantity was similar in the CHD patients when compared to control subjects. In agreement with this result, mitochondrial transcription factors PGC-1 α and TFAM implicated in mitochondrial genome replication were not modified (Fig. 5A). Analyses of proteins implicated on mitochondria fusion (mitofusin and OPA-1) or fission (DRP1) did not show any quantitative change (Fig. 5 B-C).

Signalling pathway of muscle wasting in HD patients

We observed a decrease of IGF-1 at the RNA level (qPCR analysis). Then, we looked at the transcription factors activated by the IGF-1 pathway, i.e. FOXO 1 and 3 (Forkhead box O1 and 3), but no difference in expression was observed by qPCR (Fig.6 B).

Regarding the catabolism pathways, the western blot analysis didn't show any change of myostatin at the transcriptional (data not shown) or protein expression levels (Fig. 6 A). We also didn't observe any implication of the ubiquitin-proteasome pathway in the muscle wasting: Murf1 (muscle ring finger-1) and Atrogin-1 (atrophy F-box) were not statistically different in CHD patients at the protein for Murf-1 or RNA level (Murf-1 and Atrogin-1) (Fig.6 B-C). Last, Western blot analysis didn't reveal calpain 1 or caspase 3 activation (Fig 7).

Autophagy

Electron microscopy confirmed the presence of autophagic build-ups in CHD patients: we observed autophagosome structure (Fig.8 A) with inside glycogen, mitochondrial debris. In addition, there was an increased expression of LC3 protein in CHD patients, which indicates phagophore formation. We also detected an increase in the conversion of LC3-I to LC3-II in CHD patients, which is consistent with the formation of the autophagosome (fig.8 B). Last, GABARALP1 were also increased (Fig.8 C), and, in agreement with the mitochondrial phenotype (increase of size and swelling) we found an increase of BNIPL3 expression, a protein implicated in the mitophagy (Fig.8 C).

Discussion

I/ Main results

The present study showed a muscle endurance impairment in pre-kidney transplantation CHD patients which is associated with a contractile skeletal muscle phenotype switch from slow to fast fibres type and mitochondrial morphological abnormalities. By contrast, no muscle weakness assessed by quadriceps MVF could be evidenced, and their muscle fibre atrophy could not be linked to the classical activation of the ubiquitin-proteasome system. All together these results suggested that muscle contractile dysfunction could be due to different mechanisms that accelerated aging. In line with these results, an autophagy activation supports the hypothesis of a muscle adaptation to the uremic milieu in CHD patients waiting for kidney transplantation.

II/ Molecular and clinical phenotyping:

The results present here, concern a selected HD population, patients waiting for transplantation. These patients did not present PEW, in particular muscle mass assessed by CI is over the clinical limit of 18.82mg/kg/d³⁷. Moreover, the main CRP was at 7+/-10mg/l, suggesting the absence of low grade inflammation.

Despite normal CI, CHD patients waiting for transplantation presented a diminution of CSA confirming muscle atrophy reported in previous studies^{39,40}. Weakness, assessed by MVF, was not observed in CHD patients waiting for kidney transplantation compared to healthy volunteers. However MVF remained positively associated with CSA (Fig. 3 A and C) and CI^{14,41,42}.

This result suppose that CI, a classical reliable indicator of muscle atrophy, could be also a dynamic indicator of muscle functionality assessed by MVF^{38,43}. Taken together, these results

could suggest that a dynamic follow-up of CI could reflect a change in CSA and a subclinical decrease in MVF.

Six-minutes walking distance was also positively correlated with CSA^{44,45} (Fig. 3) and was in line with low physical activity level observed in CHD patients¹¹ and confirmed here by the Voorrips score. In line with this result, muscle endurance was also decreased using the arm chair test. Classically, physical activity and muscle endurance are inversely correlated with age, comorbidity and dialysis vintage⁴⁶. In view of CHD patient's characteristic included in this study, low physical activity and endurance reduction did not appear associated with age or comorbidities. Low endurance could be a specific feature of CKD. Indeed, decrease in muscle endurance independently of weakness or atrophy⁴⁷ has been previously observed in rodent models of kidney failure. In view of our results, we assumed that mitochondrial damage and changes in the contractile phenotype from slow to fast muscle fibres^{48,49} could be involved in muscle endurance. Finally, global muscle evaluation, including muscle mass, strength and endurance should be performed in CHD patients.

III/ Muscle structural abnormalities were independent of the catabolic pathways

Electron microscopy of skeletal muscle fibres showed that skeletal muscle fibre and Z-band disruptions were more important in chronic haemodialysis patients than in control subjects (Fig. 2 A-B). These muscle structural abnormalities were in line with the CSA reduction (Fig. 2 C). All together, these results confirmed structural abnormalities and atrophy in skeletal muscle fibres of CHD patients^{24,50}

Usually, the muscle mass reduction results from activation of catabolism pathway⁵¹. Thus, atrophy appears as a consequence of an imbalance between muscle catabolism and anabolism^{17,18,23}. This imbalance is mainly driven by aging and unloading^{52-54,15}, and exacerbated by malnutrition and chronic inflammation¹⁶⁻¹⁸. In condition of aging with PEW and unloading, the ubiquitin proteasome system appear as a key factor of catabolism during atrophy^{22,23}. In

our study, atrophy is not associated with the ubiquitin proteasome system activation (Fig. 6). In fact, we did not observed activation of initial degradation markers (myostatin, calpain 1 and caspase 3) in CHD patients (Fig. 7) ^{55,56}. This initial degradation cascade cleaves protein of skeletal muscle fibre and produces substrates for the ubiquitin proteasome system. Expression of myostatin which is implicated in muscle wasting^{57,58}, was not increased in CHD patients. Altogether, absence of protein degradation excess supposed that another mechanisms were involved in the imbalance between muscle anabolism and muscle degradation in CHD patients. Interestingly, in our study we observed IGF-1 (Fig. 6) down regulation. This result may implied a reduction of protein synthesis supported by previous studies⁵²⁻⁵⁴. Alternatively, reduction of muscle precursor cells could occur (Satellite cells)¹⁶. Excess of muscle catabolism observed in previous studies could be due to confounding factors such as PEW or low grade inflammation.

IV/ Metabolic phenotypic change and mitochondria abnormalities: key events of endurance impairment

Behind skeletal muscle fibres atrophy, histological analysis show a switch from slow to fast-fibre in CHD patients. Slow type fibres (type I) demonstrate a high level of fatigue resistance and prolonged contraction duration, but decreased maximum contraction force and velocity. Fast type fibres (type II) demonstrate high contraction force and velocity, but are fatigable. Thus muscle transition from slow to fast-fibre implies a decrease in oxidative capacities²⁹. The change in the muscle fibre phenotype was consistent with the reduction of muscle endurance and the conservation of MVF observed in CHD patients (Fig. 1) and was in agreement with the literature in patients with chronic kidney disease^{6,59} or with other chronic disease ^{35,60}.

Moreover, we observed mitochondrial remodelling. Mitochondria were sparse and swollen in muscle fibres of CHD patients. In contrast, control group mitochondria had normal shape, size and density (Fig. 3A). Abnormal mitochondria morphologies was already reported in CHD patients ⁶¹. Nevertheless, in our study, we did not observed ADN mitochondrial diminution,

moreover PGC-1 α and TFAM, which were implicated in the mitochondria biogenesis were not decrease. These results were consistent with the recent Xu's study⁶². However Gamboa et al found a low mitochondrial DNA²⁵. In their study BMI was higher, and prevalence of diabete was important in comparison to our population. Since type I fibers were more commonly lost in obese individuals⁶³, we could postulate that , obesity, insulin-resistance and diabete conspire to mitochondrial abnormality in skeletal muscle of CHD patients^{64,65}.

Our result also demonstrated that mitochondrial dynamic balance between fission and fusion was not altered in CHD patients waiting for kidney transplantation. Absence of ADN mitochondrial diminution, absence of PGC-1 α and TFAM variations and absence of mitochondrial dynamic imbalance in association with large and swollen mitochondria suggested mitochondrial function abnormalities in agreement with oxidative phosphorylation uncoupling previously observed in CHD patients^{24,25}. Based on these results, we could assessed that mitochondria dysfunctions and phenotypic change could account in part to muscle dysfunction characterised by an endurance reduction.

V/ Autophagy: an adaptive mechanism in uremia

The current finding of both metabolic phenotypic change and mitochondria: structural abnormalities, independently of the ubiquitin proteasome system raises the question of what mechanisms may be responsible for the impairment of skeletal muscle in CHD patients waiting for kidney transplantation.

Muscle deconditioning due to physical activity reduction, could be a candidate since skeletal muscle abnormalities in CHD patients have some similarities with unloading⁶⁶. In unloading condition, phenotype fibre switch from slow to fast but in association with catabolism excess^{15,67}. In addition oxidative metabolism and mitochondrial properties were preserved in severe muscle deconditioning in contrast to what is observed in our study⁴⁸. Finally, the physical

activity level assessed with the Voorrips questionnaire was similar both in control subjects and CHD patients (Table 1).

Another possibility is a muscle senescence. In fact intracellular changes in muscle fibers during aging were muscle atrophy, mitochondria abnormalities including abnormal size and irregular distribution and switch from type II to I fibre. Therefore, our finding argued clearly against an accelerated aging process.

Electron microscopy image on muscle biopsies detected autophagosome in CHD patients. Autophagosome formation was correlate with the ratio of LC3-II/LC3-I⁶. In CHD patients waiting for kindey transplantation LC3-II/LC3- I levels were higher than the control group. In accordance with this result, real time PCR of GABARAPL1, protein which is associated with autophagic vesicles, and BNIP3L, implicated in mitophagy, were also increased in CHD patients²⁷. These results confirmed that autophagy and mitophagy were activated in CHD patients^{25,47}. These factors may contribute to the CSA atrophy⁶⁸. Nutritional deprivation may lead to an imbalance between protein catabolism and synthesis. Nevertheless, our selected CHD patients for kidney transplantation did not appear malnourished (Tab. 1): body mass index (26+/- kg/m²), serum albumin (43+/-6g/l), and creatinine index > 18.82g/kg/d^{6,69}. Thus, in line with this observation, autophagy activation was not induced by nutritional insufficiency. Energy supply was another mechanism which could induced autophagy⁷⁰⁻⁷². In fact, when energy supply is limited, autophagy activation acts to conserve energy expenditure⁷³. Damaged proteins or organelles were degraded by autophagy to generate new energy source for induction of anabolic processes⁷⁴.

The fibre phenotype change from type I to type II, the mitochondrial morphology abnormalities without fusion-fission imbalance, and the increase of autophagy without ubiquitin proteasome activation suggest an adaptive process against systemic factors, central mechanisms or impairment of energy supply. Indeed these abnormalities may not been attributable to aging,

physical activity reduction or nutritional insufficiency. Nevertheless the aetiology of uremic myopathy remains unresolved. Some studies have raised the possibility of a specific uremic myopathy and pointed out that impaired aerobic metabolism play a role in the limitation of oxidative capacity^{75,76}. Finally, uremic milieu may be the trigger of intrinsic skeletal muscle changes in line with another factors such as low arterial muscle flow or alterations in muscle innervation^{50,77}.

Conclusion

In conclusion, intrinsic skeletal muscle impairments in CHD patients waiting for kidney transplantation argues for an adaptive process induced by uremic milieu. Specific muscle abnormalities in line with endurance reduction, and clinical improvement after rehabilitation highlight the importance of screening for endurance reduction. The prognostic value of the muscle remodelling leading to muscle endurance reduction should be determine, and the reversibility after kidney transplantation have to be investigated.

References

1. Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B, Stenvinkel P, Cuppari L, Avesani CM. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;**90**:53–66.
2. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bàràny P, Heimbürger O *et al*. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2014;**9**:1720–1728.
3. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, Carrero JJ, Lindholm B, Amparo FC *et al*. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2015;**30**:1718–1725.
4. Cheng XS, Myers JN, Chertow GM, Rabkin R, Chan KN, Chen Y *et al*. Prehabilitation for kidney transplant candidates: Is it time? *Clin Transplant* 2017;**31**:e13020.
5. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Van Pilsum Rasmussen S, Schrack J, Haugen CE, Chu NM *et al*. Prehabilitation prior to kidney transplantation: Results from a pilot study. *Clin Transplant* 2019;**33**:e13450.

6. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2017;**68**:135–142.
7. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2014;**64**:383–393.
8. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Heal* 2014;**3**.
9. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet* 2017;**389**:1238–1252.
10. Smyth LJ, Duffy S, Maxwell AP, McKnight AJ. Genetic and epigenetic factors influencing chronic kidney disease. *Am J Physiol-Ren Physiol* 2014;**307**:F757–F776.
11. Panaye M, Kolko-Labadens A, Lasseur C, Paillasseur J-L, Guillodo MP, Levannier M *et al.* Phenotypes influencing low physical activity in maintenance dialysis. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found* 2015;**25**:31–39.
12. Musso CG, Jauregui JR, Macías Núñez JF. Frailty phenotype and chronic kidney disease: a review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2015;**47**:1801–1807.
13. Stenvinkel P, Ekström TJ. Epigenetics and the uremic phenotype: a matter of balance. *Contrib Nephrol* 2008;**161**:55–62.
14. Souweine J-S, Kuster N, Chenine L, Rodriguez A, Patrier L, Morena M *et al.* Physical inactivity and protein energy wasting play independent roles in muscle weakness in maintenance haemodialysis patients. *PloS One* 2018;**13**:e0200061.
15. Polge C, Heng A-E, Jarzaguet M, Ventadour S, Claustre A, Combaret L *et al.* Muscle actin is polyubiquitinated in vitro and in vivo and targeted for breakdown by the E3 ligase MuRF1. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2011;**25**:3790–3802.
16. Avin KG, Chen NX, Organ JM, Zarse C, O’Neill K, Conway RG *et al.* Skeletal Muscle Regeneration and Oxidative Stress Are Altered in Chronic Kidney Disease. *PLOS ONE* 2016;**11**:e0159411.
17. Moreau-Gaudry X, Jean G, Genet L, Lataillade D, Legrand E, Kuentz F *et al.* A simple protein-energy wasting score predicts survival in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found* 2014;**24**:395–400.
18. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L *et al.* A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;**73**:391–398.
19. Ahonen RE, Mäkitie J, Kock B. Striated muscle capillaries in uremic patients and in renal transplant recipients. *Arch Intern Med* 1981;**141**:867–869.
20. Shah AJ, Sahgal V, Quintanilla AP, Subramani V, Singh H, Hughes R. Muscle in chronic uremia--a histochemical and morphometric study of human quadriceps muscle biopsies. *Clin Neuropathol* 1983;**2**:83–89.

21. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int* 2003;**63**:291–297.
22. Lee SW, Dai G, Hu Z, Wang X, Du J, Mitch WE. Regulation of muscle protein degradation: coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. *J Am Soc Nephrol JASN* 2004;**15**:1537–1545.
23. Anjort J, Stella A, Philipponnet C, Poyet A, Polge C, Claustre A *et al.* Muscle wasting in patients with end-stage renal disease or early-stage lung cancer: common mechanisms at work. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;**10**:323–337.
24. Lewis MI, Fournier M, Wang H, Storer TW, Casaburi R, Cohen AH *et al.* Metabolic and morphometric profile of muscle fibers in chronic hemodialysis patients. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2012;**112**:72–78.
25. Gamboa JL, Billings FT, Bojanowski MT, Gilliam LA, Yu C, Roshanravan B *et al.* Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiol Rep* 2016;**4**.
26. Zhang YY, Gu LJ, Huang J, Cai MC, Yu HL, Zhang W *et al.* CKD autophagy activation and skeletal muscle atrophy—a preliminary study of mitophagy and inflammation. *Eur J Clin Nutr* 2019;**73**:950–960.
27. Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011;**12**:9–14.
28. Su Z, Klein JD, Du J, Franch HA, Zhang L, Hassounah F *et al.* Chronic kidney disease induces autophagy leading to dysfunction of mitochondria in skeletal muscle. *Am J Physiol-Ren Physiol* 2017;**312**:F1128–F1140.
29. Roshanravan B, Kestenbaum B, Gamboa J, Jubrias SA, Ayers E, Curtin L *et al.* CKD and Muscle Mitochondrial Energetics. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2016;**68**:658–659.
30. Cooper DN, Krawczak M, Polychronakos C, Tyler-Smith C, Kehrer-Sawatzki H. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. *Hum Genet* 2013;**132**:1077–1130.
31. Andersen P, Adams RP, Sjøgaard G, Thorboe A, Saltin B. Dynamic knee extension as model for study of isolated exercising muscle in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1985;**59**:1647–1653.
32. Serres I, Gautier V, Varray A, Préfaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest* 1998;**113**:900–905.
33. Couillard A, Koechlin C, Cristol JP, Varray A, Préfaut C. Evidence of local exercise-induced systemic oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;**20**:1123–1129.

34. Anderton N, Giri A, Wei G, Marcus RL, Chen X, Bjordahl T *et al.* Sedentary Behavior in Individuals With Diabetic Chronic Kidney Disease and Maintenance Hemodialysis. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found* 2015;**25**:364–370.
35. Gouzi F, Abdellaoui A, Molinari N, Pinot E, Ayoub B, Laoudj-Chenivresse D *et al.* Fiber atrophy, oxidative stress, and oxidative fiber reduction are the attributes of different phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985* 2013;**115**:1796–1805.
36. Hayot M, Michaud A, Koechlin C, Caron M-A, Leblanc P, Préfaut C *et al.* Skeletal muscle microbiopsy: a validation study of a minimally invasive technique. *Eur Respir J* 2005;**25**:431–440.
37. Terrier N, Jaussent I, Dupuy A-M, Morena M, Delcourt C, Chalabi L *et al.* Creatinine index and transthyretin as additive predictors of mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2008;**23**:345–353.
38. B Canaud. Creatinine index as a surrogate of lean body mass derived from urea Kt/V, pre-dialysis serum levels and anthropometric characteristics of haemodialysis patients. *PloS One*. .
39. van den Ham ECH, Kooman JP, Schols AMWJ, Nieman FHM, Does JD, Franssen FME *et al.* Similarities in skeletal muscle strength and exercise capacity between renal transplant and hemodialysis patients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2005;**5**:1957–1965.
40. Marcelli D, Brand K, Ponce P, Milkowski A, Marelli C, Ok E *et al.* Longitudinal Changes in Body Composition in Patients After Initiation of Hemodialysis Therapy: Results From an International Cohort. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found* 2016;**26**:72–80.
41. Bohannon RW, Smith J, Hull D, Palmeri D, Barnhard R. Deficits in lower extremity muscle and gait performance among renal transplant candidates. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;**76**:547–551.
42. Leal VO, Stockler-Pinto MB, Farage NE, Aranha LN, Fouque D, Anjos LA *et al.* Handgrip strength and its dialysis determinants in hemodialysis patients. *Nutrition* 2011;**27**:1125–1129.
43. Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2010;**91**:1128S-1132S.
44. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *BMJ* 1986;**292**:653–655.
45. Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008;**33**:262–272.
46. Esposito P, Furini F, Rampino T, Gregorini M, Petrucci L, Klersy C *et al.* Assessment of physical performance and quality of life in kidney-transplanted patients: a cross-sectional study. *Clin Kidney J* 2016;sfw102.

47. Tamaki M, Miyashita K, Wakino S, Mitsuishi M, Hayashi K, Itoh H. Chronic kidney disease reduces muscle mitochondria and exercise endurance and its exacerbation by dietary protein through inactivation of pyruvate dehydrogenase. *Kidney Int* 2014;**85**:1330–1339.
48. De Sousa E, Veksler V, Bigard X, Mateo P, Ventura-Clapier R. Heart failure affects mitochondrial but not myofibrillar intrinsic properties of skeletal muscle. *Circulation* 2000;**102**:1847–1853.
49. Picard M, Godin R, Sinnreich M, Baril J, Bourbeau J, Perrault H *et al*. The mitochondrial phenotype of peripheral muscle in chronic obstructive pulmonary disease: disuse or dysfunction? *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:1040–1047.
50. Ahonen RE. Striated muscle ultrastructure in uremic patients and in renal transplant recipients. *Acta Neuropathol (Berl)* 1980;**50**:163–166.
51. Stenvinkel P, Carrero JJ, von Walden F, Ikizler TA, Nader GA. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2016;**31**:1070–1077.
52. Garibotto G, Russo R, Sofia A, Sala MR, Robaudo C, Moscatelli P *et al*. Skeletal muscle protein synthesis and degradation in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1994;**45**:1432–1439.
53. Adey D, Kumar R, McCarthy JT, Nair KS. Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;**278**:E219–225.
54. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014;**10**:504–516.
55. Raynaud F, Fernandez E, Coulis G, Aubry L, Vignon X, Bleimling N *et al*. Calpain 1–titin interactions concentrate calpain 1 in the Z-band edges and in the N2-line region within the skeletal myofibril. *FEBS J* 2005;**272**:2578–2590.
56. Wang XH, Zhang L, Mitch WE, LeDoux JM, Hu J, Du J. Caspase-3 cleaves specific 19 S proteasome subunits in skeletal muscle stimulating proteasome activity. *J Biol Chem* 2010;**285**:21249–21257.
57. Esposito P, La Porta E, Calatroni M, Grignano MA, Milanesi S, Verzola D *et al*. Modulation of Myostatin/Hepatocyte Growth Factor Balance by Different Hemodialysis Modalities. *BioMed Res Int* 2017;**2017**:7635459.
58. Wang D-T, Yang Y-J, Huang R-H, Zhang Z-H, Lin X. Myostatin Activates the Ubiquitin-Proteasome and Autophagy-Lysosome Systems Contributing to Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev* 2015;**2015**:1–18.
59. Castaneda C, Gordon PL, Uhlin KL, Levey AS, Kehayias JJ, Dwyer JT *et al*. Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;**135**:965–976.

60. Mancini DM, Coyle E, Coggan A, Beltz J, Ferraro N, Montain S *et al.* Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to ³¹P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1989;**80**:1338–1346.
61. Yazdi PG, Moradi H, Yang J-Y, Wang PH, Vaziri ND. Skeletal muscle mitochondrial depletion and dysfunction in chronic kidney disease. *Int J Clin Exp Med* 2013;**6**:532–539.
62. Xu C, Kasimumali A, Guo X, Lu R, Xie K, Zhu M *et al.* Reduction of mitochondria and up regulation of pyruvate dehydrogenase kinase 4 of skeletal muscle in patients with chronic kidney disease. *Nephrology* 2019 doi:10.1111/nep.13606.
63. Hickey MS, Carey JO, Azevedo JL, Houmard JA, Pories WJ, Israel RG *et al.* Skeletal muscle fiber composition is related to adiposity and in vitro glucose transport rate in humans. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* 1995 doi:10.1152/ajpendo.1995.268.3.E453.
64. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;**51**:2944–2950.
65. Hesselink MKC, Schrauwen-Hinderling V, Schrauwen P. Skeletal muscle mitochondria as a target to prevent or treat type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016;**12**:633–645.
66. Chacon-Cabrera A, Lund-Palau H, Gea J, Barreiro E. Time-Course of Muscle Mass Loss, Damage, and Proteolysis in Gastrocnemius following Unloading and Reloading: Implications in Chronic Diseases. *PloS One* 2016;**11**:e0164951.
67. Bigard A-X, Boehm E, Veksler V, Mateo P, Anflous K, Ventura-Clapier R. Muscle Unloading Induces Slow to Fast Transitions in Myofibrillar but not Mitochondrial Properties. Relevance to Skeletal Muscle Abnormalities in Heart Failure. *J Mol Cell Cardiol* 1998;**30**:2391–2401.
68. Lin T-A, Wu VC-C, Wang C-Y. Autophagy in Chronic Kidney Diseases. *Cells* 2019;**8**:61.
69. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G *et al.* Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found* 2013;**23**:77–90.
70. Satriano J, Sharma K. Autophagy and metabolic changes in obesity-related chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;**28**:iv29–iv36.
71. Takabatake Y, Kimura T, Takahashi A, Isaka Y. Autophagy and the kidney: health and disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;**29**:1639–1647.
72. Singh R, Cuervo AM. Autophagy in the Cellular Energetic Balance. *Cell Metab* 2011;**13**:495–504.
73. Deng X, Xie Y, Zhang A. Advance of autophagy in chronic kidney diseases. *Ren Fail* 2017;**39**:306–313.
74. Vellai T. Autophagy genes and ageing. *Cell Death Differ* 2009;**16**:94–102.

75. Campistol JM. Uremic myopathy. *Kidney Int* 2002;**62**:1901–1913.
76. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant* 2014;**29**:1655–1665.
77. Piasecki M, Ireland A, Piasecki J, Stashuk DW, Swiecicka A, Rutter MK *et al*. Failure to expand the motor unit size to compensate for declining motor unit numbers distinguishes sarcopenic from non-sarcopenic older men. *J Physiol* 2018;**596**:1627–1637.

Table 1 : Clinical characteristics of CHD patients and control subjects

Parameters	Patients n=22	Témoins n=10
<i>Demographic and clinical characteristic</i>		
Age (y)	58+/-9	54+/-6
Gender, Men, n (%)	63	50
Charlson score	4+/-1	0
Duration of CKD (y)	16,03+/-11,38	0
Dialysis vintage (y)	4,19+/-2,51	0
BMI (kg/m ²)	26+/-4	23,22+/-3,23
Voorrips score	6,14+/-4,19	5,94+/-3,70
MVF (N.m)	144+/-43	127,1+/-25,26
Creatinine index (g/kg/j)	20,72+/-2,40	NA
Endurance (min)	4,08+/-2,18	13,35+/-5,76
6 min Walk (m)	478+/-100	686+/-87
<i>Laboratory Parameters</i>		
Serum creatinine (mmol/l)	825+/-240	79,29+/-11,31
GFR (ml/min)	NA	
Serum albumin (g/l)	43+/-6	45,6+/-1,5
hs-CRP (mg/l)	7+/-10	0,93+/-,083
nPCR (g/kg/j)	1,03+/-0,26	
Hb (g/dl)	11,95+/-1,24	14,37+/-1,63
eqKT/V	1,61+/-0,75	NA

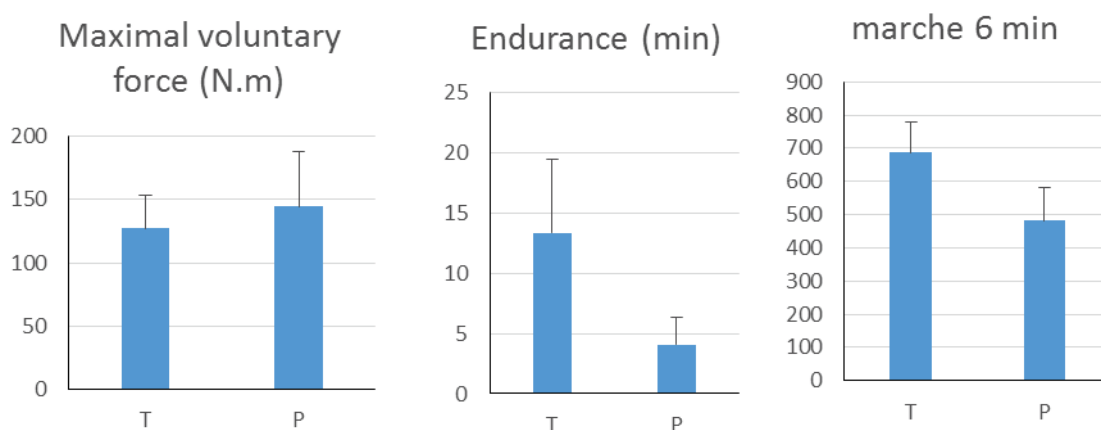


Figure 1: Clinical muscle evaluation

A: Maximal voluntary force of the quadriceps

B: Endurance test

C: Six-minute walk test

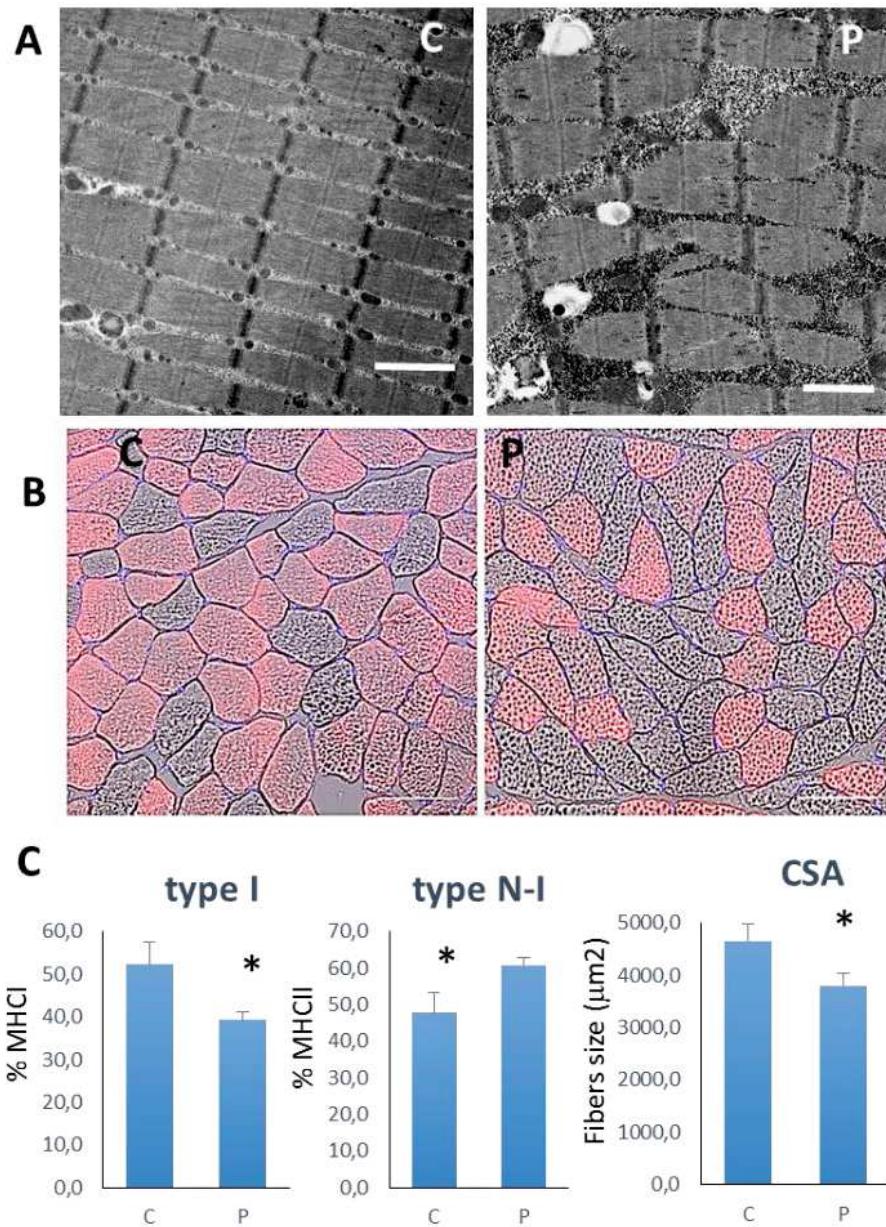


Figure 2 : Muscle wasting and metabolic phenotypic change

A : Electron microscopy of *vastus lateralis* (C : control, P: patient). Scale Bar 1 μM.

B: Representative images of transverse cryosections of *vastus lateralis* from a healthy subject C) or a patient (P) showing the superposition of the bright field picture with the myosin heavy chain 1 (red) and Hoechst 33258 (blue) staining pictures. Bar = 100 μm.

C: Myosin percentage quantification (n= 10 controls, and n= 22 patients) Type I graph show the percentage of type I myofibers staining with an anti-myosin I. Type N-I graph show the myofibers not staining by the anti-myosin I antibody.

CSA show the myofibers cross section area. (*: P< 0.05)

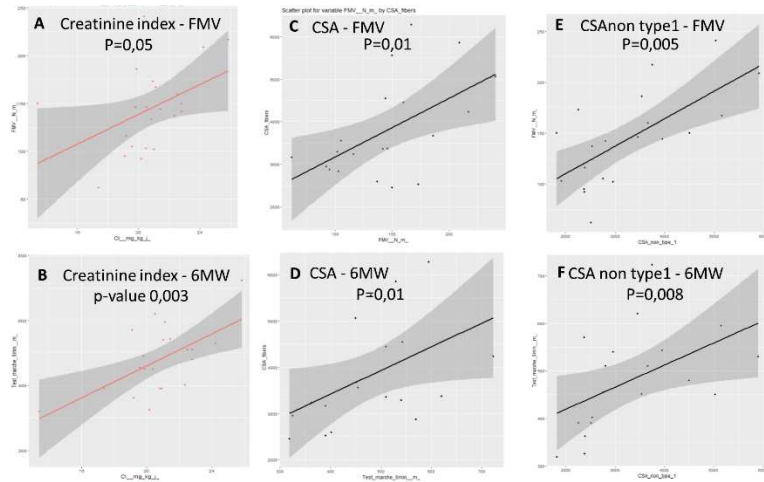


Figure 3 : Correlation between clinical muscle evaluation and CI, CSA, and CSA type non 1

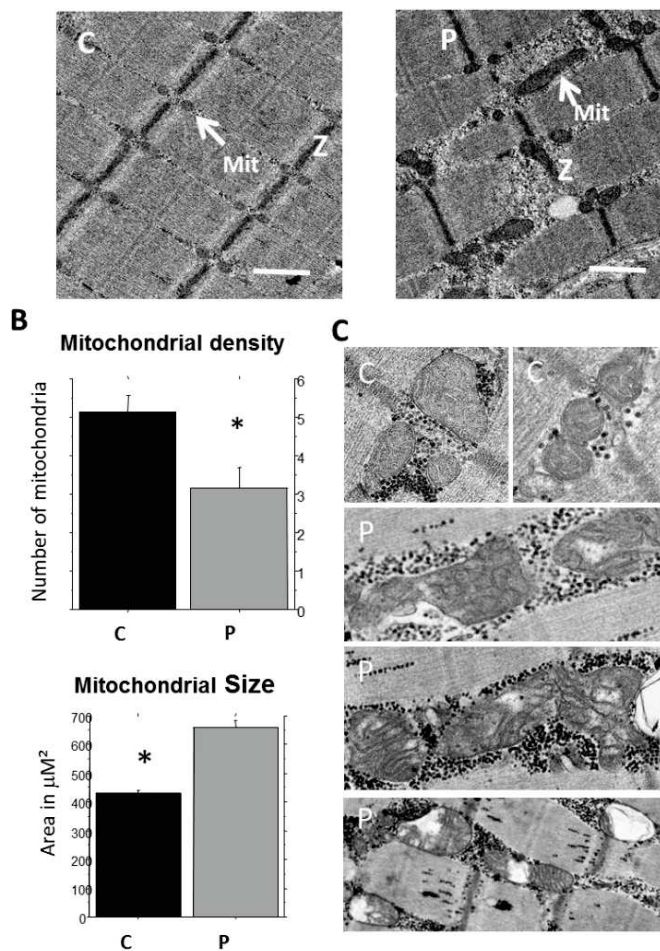


Figure 4 : Muscle and mitochondrial disorder

A: Zoom of muscle Electron microscopy which show sarcomeric disorder and degradation on patients (Mit: mitochondries, Z: Z line, scale bar 500 nm).

B: Quantification of mitochondrial density and size (*: $P < 0.01$)

C: example of mitochondria analysis on control (C) or patient (P). We visualized on patients a large mitochondria with swelling or mitochondria degraded (bottom).

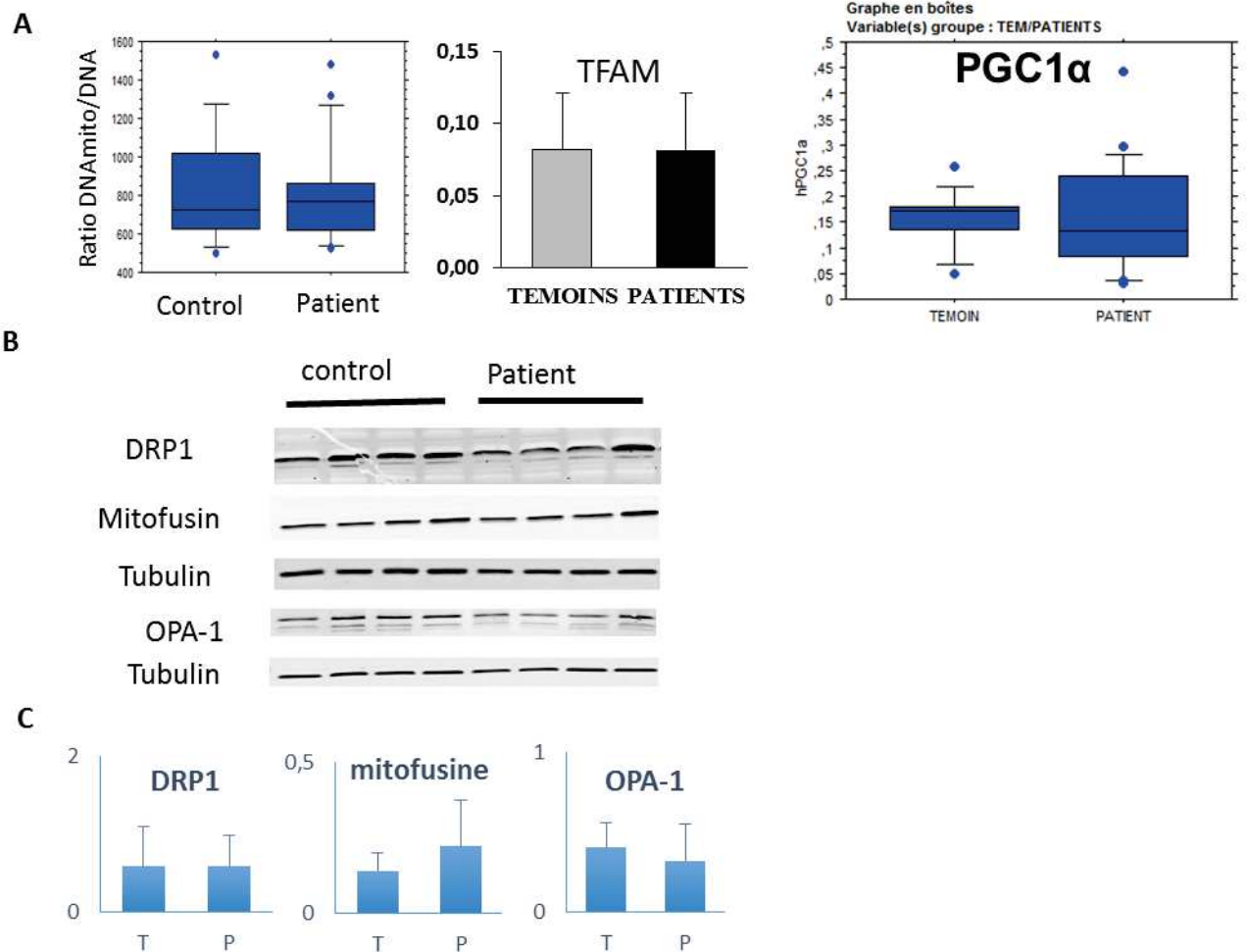


Figure 5 : Mitochondrial dynamics

A : RT-PCR analysis of ratio mitochondrial DNA versus nucleus DNA, quantification TFAM expression and PGC-1 α . No difference were detected for the 2 conditions.

B and C: Western blot analysis of proteins implicated on mitochondrial fusion and fission. B : show an example of DRP, Mitofusin and OPA-1 detection. Tubulin is a protein of reference for the normalization of quantification. The graphs in C show the results of the quantifications. No difference was observed.

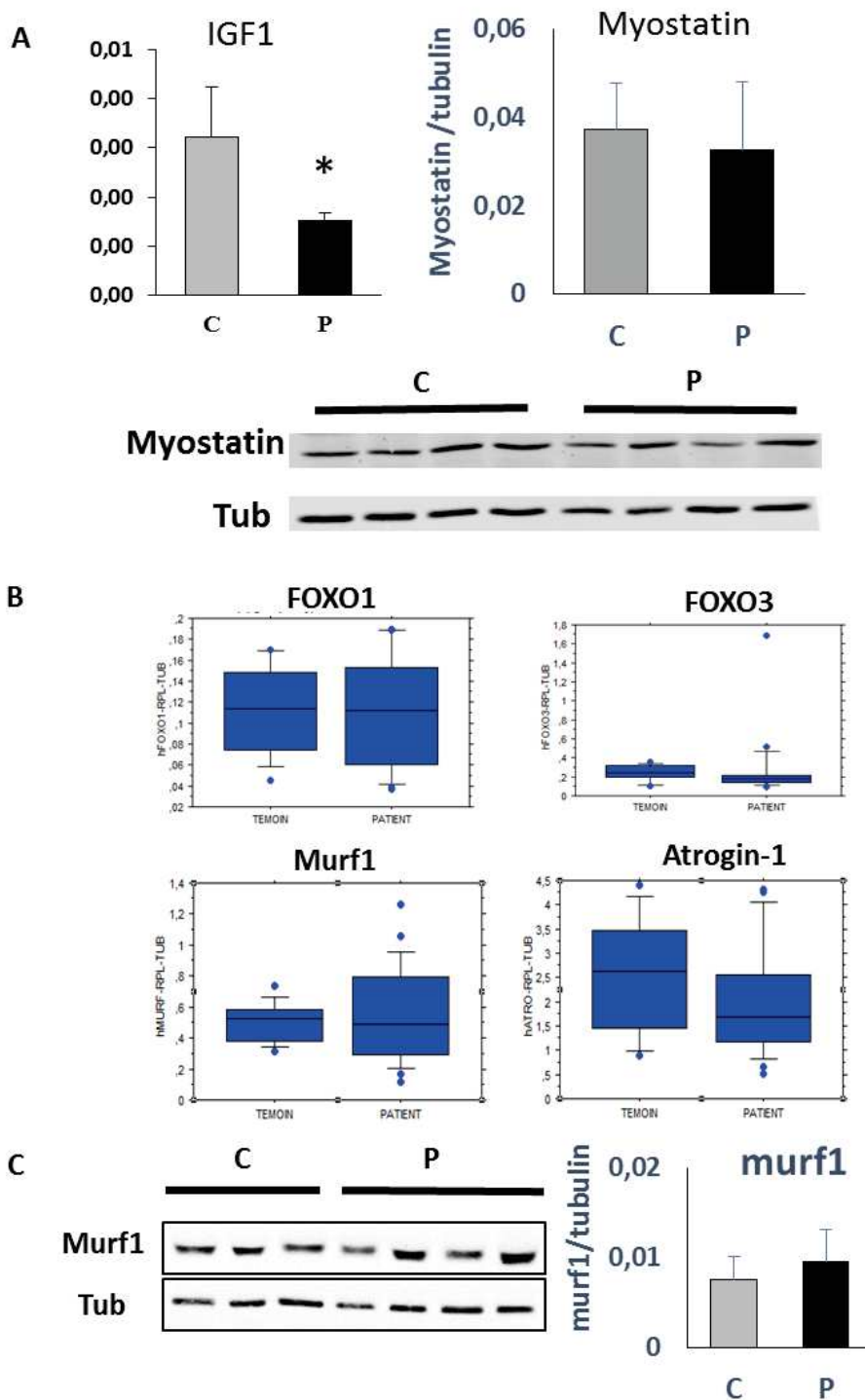


Figure 6: The proteasome was not implicated on muscle wasting on HD selected patients

A: Left, RT-PCR analysis of IGF-1 expression (*: $P < 0.01$). Right and bottom Western blot analysis of myostatin protein expression on muscle biopsies.

B: RT-PCR analysis of FOXO1, FOXO3, Murf1 and Atrogin-1 expression. No difference was detected.

C: Western blot analysis of Murf-1 protein expression.

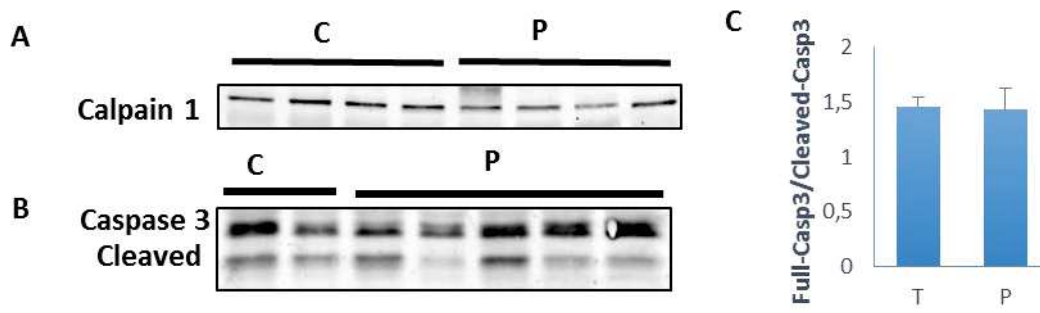


Figure 7: Calpain 1 and caspase 3 analysis

A : Example of calpain 1 western blot. We don't detect autolyzed fragment of calpain 1 which usually show calpain activation.

B and C : Caspase 3 analysis don't revealed caspase activation.

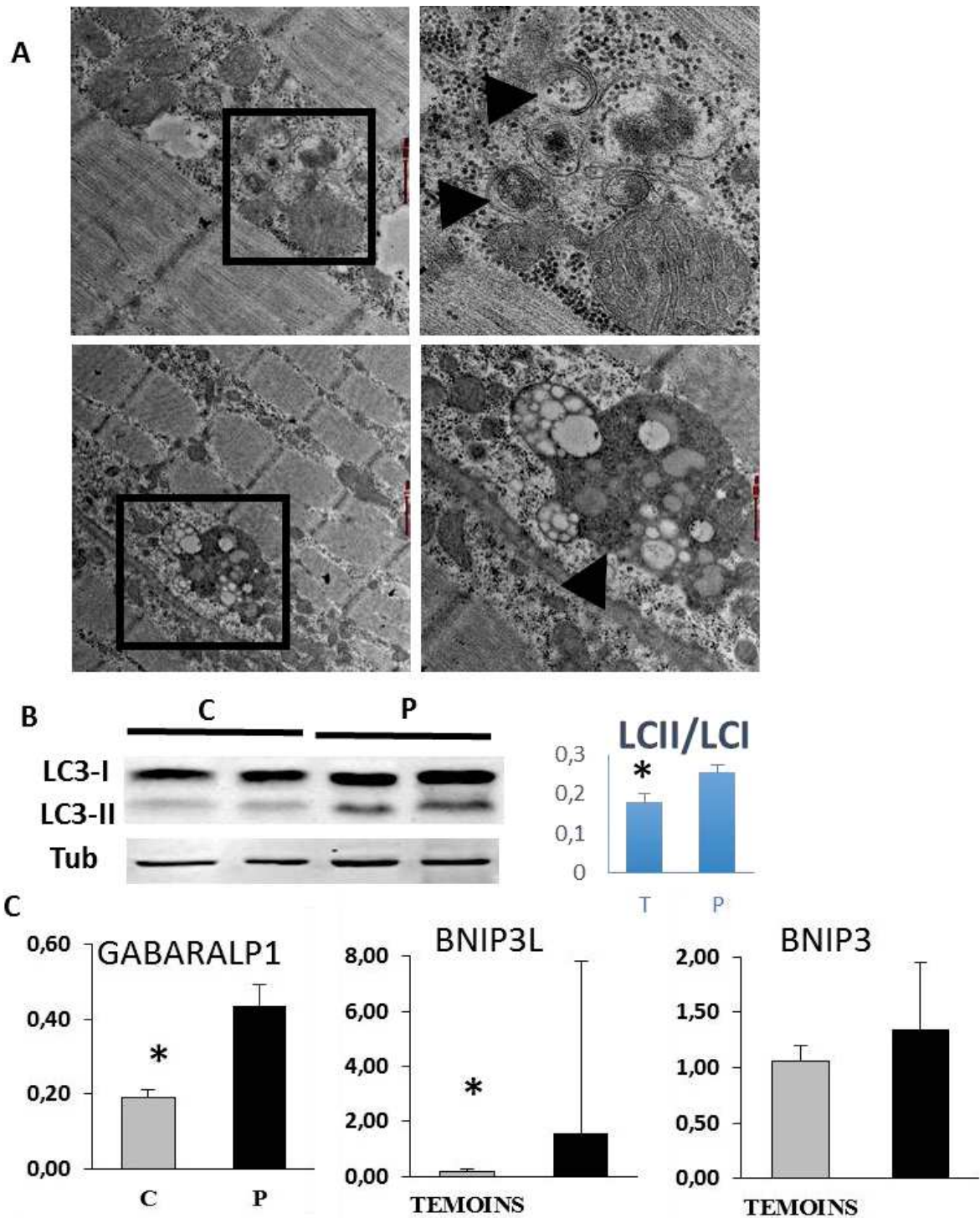


Figure 8 : CHD selected patients present autophagy system activation

A: Example of electron microscopy image detected on Muscle biopsies in HD patients (images at Right were zoom of black square). Arrowhead show autophagosome structure.

B : Western blot analysis of LC3 protein activation. We quantified the ratio LC3-II/LC3-I which reflect LC3 activation (*: $P < 0.05$).

C: GABARALP1, BNIP3 and BNIP3L expression by RT-PCR. GABARALP1 and BNIP3L show a significant difference (*: $P < 0.05$).

Discussion

– Rappel des résultats

Dans cette étude, nous avons sélectionné une population de patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés, avec une faible activité physique, peu de comorbidités et qui n'étaient ni dynapéniques, ni sacopéniques. Cependant, il existe une réduction drastique de l'endurance musculaire à l'effort par rapport à des sujets témoins appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'activité physique. Ces résultats sont cohérents avec les anomalies histologiques observées à partir des biopsies musculaires. On retrouve en effet une atrophie prédominante sur les fibres de type I.

Par ailleurs, nous n'avons pas observé d'activation du système ubiquitine-protéasome. Ainsi, chez des patients hémodialysés non sarcopéniques, sans carence nutritionnelle, non inflammatoires, et malgré un très faible niveau d'activité physique, la dysfonction musculaire n'est pas en lien avec un hyper-catabolisme. Les anomalies mitochondriales, ne résultent ni de mécanismes de fusions ni de fission. Nous mettons en évidence l'activation de l'autophagie et de la mitophagie, en faveur d'une adaptation de la cellule squelettique afin de lutter contre un stress potentiellement d'origine énergétique.

– Discussion sur les mécanismes

A la différence des anomalies musculaires secondaires au déconditionnement à l'effort, il n'y a pas chez nos patients d'excès de catabolisme. Donc, malgré une activité physique très faible, le déconditionnement à l'effort n'apparaît pas comme le principal facteur responsable de cette dysfonction. L'absence d'activation du catabolisme malgré la présence d'une diminution de la surface des fibres musculaires est cohérente avec l'excès d'autophagie que nous retrouvons.

Par ailleurs, le changement phénotypique est différent du changement phénotypique observé dans la sarcopénie. Chez les sujets âgés le ratio entre les différents types de fibre est en faveur

du type I. Une des théories avancées afin d'expliquer ce changement de phénotype, est l'atteinte de l'unité neuromusculaire secondaire au vieillissement. Cela contribue à l'atrophie induite par la dysfonction synaptique, et la réduction du nombre et de la taille des fibres notamment de type II. (138).

Dans notre étude, les anomalies du muscle squelettique observées telles que la présence d'une atrophie très localisée et la présence d'ilots en amas de fibres musculaires de type II peuvent faire suggérer une atteinte de la plaque motrice (139). En effet, il pourrait exister une dénervation musculaire, responsable d'une atrophie, avec raréfaction des fibres de type I. Puis une ré-innervation anarchique conduisant à la régénération musculaire en amas de fibres de type II. L'atteinte de la jonction neuromusculaire pourrait donc, chez les patients dialysés, contribuer à la réduction puis à la réorganisation du nombre d'unités motrices responsable de l'atrophie. Néanmoins, l'atteinte semble différente de celle des sujets âgés puisque chez les patients hémodialysés, les fibres les plus touchées sont de type I alors que chez les patients sarcopéniques, ce sont les fibres de type II les plus atteintes. Il apparaît donc nécessaire d'évaluer la jonction neuromusculaire des patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés et les causes impliquées dans sa dysfonction.

Cette étude pose également la question de la réversibilité de l'atteinte musculaire au cours de l'insuffisance rénale chronique. En effet, certaines études ont montré chez des patients insuffisants rénaux la présence de lésions génétiques sur l'ADN mitochondriale musculaire (136). Si l'atteinte est épigénétique, secondaire à l'insuffisance rénale, les anomalies musculaires observées sont-elles réversibles ? Dans ce cas, nous pourrions espérer une correction de cette dysfonction musculaire après une prise en charge adaptée ou après transplantation rénale.

Notre étude présente bien sûr un biais de sélection important puisqu'elle n'a porté que sur des patients hémodialysés chroniques jeunes sans dénutrition protéino-énergétique en attente de

transplantation. Néanmoins, nous avons pu mettre en évidence des lésions histologiques sévères avec des conséquences cliniques importantes. En effet, les patients hémodialysés sont trois fois moins endurant que les témoins. Finalement, dans cette étude la réduction drastique de l'endurance, l'absence d'activation du système ubiquitine-protéasome et l'ensemble des anomalies structurelles plaident en faveur de lésions spécifiques et indépendantes des autres facteurs confondants comme l'âge, les comorbidités et la sédentarité.

Conclusion

Cette étude apporte des arguments supplémentaires à la présence d'une atteinte propre du muscle squelettique secondaire à l'insuffisance rénale chronique et donc à l'existence d'une véritable myopathie urémique. Nos résultats permettent également de confirmer que la dysfonction musculaire des patients hémodialysés n'est pas similaire à un vieillissement accéléré. Cette étude permet donc une individualisation du diagnostic de myopathie urémique indépendamment de la sarcopénie.

Au-delà des anomalies histologiques musculaires retrouvées, il apparaît nécessaire d'évaluer le retentissement clinique de ces anomalies. En particulier, il pourrait être intéressant d'estimer le retentissement sur les performances fonctionnelles globales des patients : endurance, équilibre, risque de chute. L'avantage de telles mesures serait d'identifier les facteurs pouvant conduire à un déclin fonctionnel, puis d'initier précocement leur prise en charge. Ceci est d'autant plus important que ces anomalies chez les patients hémodialysés chroniques restent trop souvent non diagnostiqués, que les approches globales ont également été montrées efficaces dans d'autres pathologies chroniques, comme par exemple la BPCO ou l'insuffisance cardiaque, et qu'il est probable que les bénéfices observés chez nos patients hémodialysés pourraient se traduire favorablement en termes économiques. Au regard des enjeux démographiques et épidémiologiques auxquels la plupart des systèmes de santé devront faire face ces vingt

prochaines années, cette approche devrait devenir la règle dans la prise en charge des patients hémodialysés.

SYNTHESE DES TRAVAUX, PERSPECTIVES

Rappels des principaux résultats

Notre objectif principal était de proposer une stratégie qui devait permettre d'identifier et de caractériser les anomalies musculaires des patients hémodialysés chroniques.

Chez les patients hémodialysés, l'identification et la caractérisation de la dysfonction musculaire sont essentielles puisque la dysfonction musculaire semble être un excellent marqueur pronostic de mortalité d'une part et d'autre part car il est absolument nécessaire d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une prise en charge rééducative avant la survenue de complications potentiellement graves.

Travailler chez les patients hémodialysés chroniques nous paraissait donc intéressant puisque c'est dans cette population que la morbi-mortalité est la plus importante. Nous avons répondu par quatre travaux qui ont permis d'identifier puis de caractériser la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés.

- Dans le [premier travail](#), nous avons contribué à développer une méthode de mesure de la force musculaire maximale volontaire isométrique du quadriceps fiable, reproductible et réalisable au lit des patients. Cet outil est donc utilisable chez les patients hémodialysés chroniques dans les centres d'hémodialyse. Nous pouvons ainsi espérer que l'accessibilité de cette méthode permettra l'évaluation musculaire de l'ensemble des patients hémodialysés.
- Dans le [second travail](#), nous avons montré que les facteurs cliniques et biologiques associés à une diminution de la force musculaire étaient des facteurs différents de ceux associés à une diminution de la masse musculaire. Nous pouvions alors imaginer que les mécanismes impliqués au niveau histologique étaient différents. Cela pose donc le problème de la cible thérapeutique afin d'améliorer la masse ou la force musculaire.

Nous avons pu également identifier des patients avec une diminution de la force sans diminution de la masse musculaire. Cela caractérise les patients dynapéniques.

- Dans le **troisième travail**, nous avons cherché à identifier si au-delà de caractéristiques musculaires spécifiques, les patients dynapéniques avaient également un pronostic différent par rapport aux patients sarcopéniques. Cette étude nous a permis de mettre en évidence un risque de décès identique chez les patients dynapéniques par rapport aux patients sarcopéniques, alors même que les patients dynapéniques sont plus jeunes avec moins de comorbidités. Ce travail montre, par ailleurs, que la force musculaire est un meilleur marqueur pronostic que la masse musculaire. Ce travail justifie, chez les patients hémodialysés chroniques, un dépistage global des anomalies musculaires, c'est-à-dire la nécessité d'un dépistage conjoint de la force et de la masse musculaire.

Dans le **quatrième travail**, nous avons contribué à la description et à la compréhension des anomalies histologiques du muscle squelettique des patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés. En effet, nous avons montré, en écartant certains facteurs potentiellement confondants comme l'âge, les comorbidités et l'inactivité physique qu'il pouvait exister une véritable myopathie induite par l'insuffisance rénale avec des caractéristiques histologiques spécifiques. Ces anomalies spécifiques sont compatibles avec la diminution de l'endurance observée dans cette population. Ainsi, en partant du critère clinique, universellement reconnu de la masse musculaire, nous avons évolué vers l'exploration de la force puis de l'endurance.

Finalement, l'ensemble de ces travaux apportent certains éléments qui permettent de confirmer l'existence d'anomalies musculaires spécifiques à l'insuffisance rénale chronique. Les travaux 1 et 2 ont permis de caractériser certaines anomalies cliniques spécifiques à la dysfonction musculaires des patients hémodialysés. Le **troisième travail** retrouve un pronostic spécifique en lien avec ces anomalies musculaires. Enfin le **quatrième travail** par l'observation

d'anomalies histologiques et moléculaires spécifiques permet d'ouvrir la question au-delà du phénotype musculaire de la présence d'un endotype en lien avec ce phénotype observé.

Limites du travail

Au delà des limites propres à chaque étude qui ont été discutées au fur et à mesure, ce travail de thèse présente certains écueils.

Aucun de ces travaux ne permet de répondre à lui seul au problème étudié. Cependant, chacun des travaux avait pour objectif d'ouvrir des nouvelles pistes de recherches ou de réflexions : le **premier travail** par le développement d'un nouvel outil de mesure de la force musculaire du quadriceps utilisable en soin courant, le **second travail** par l'application de cet outil en centre d'hémodialyse. Le **troisième travail** a permis l'évaluation de cet outil comme indicateur pronostic en hémodialyse chronique. Enfin, au-delà de la caractérisation des anomalies histologiques spécifiques à l'insuffisance rénale réalisée dans le **quatrième travail**, ce dernier nous a permis d'identifier l'endurance comme nouveau paramètre à évaluer dans le dépistage de la dysfonction musculaire chez ces patients.

Ces travaux sont tous mono centriques ce qui limite clairement leur portée et notamment leur validité externe. En revanche, chacun de ces travaux, s'il est mono centrique, est le résultat d'une collaboration avec des équipes hospitalières, de recherche clinique ou de recherche fondamentale, ce qui a permis l'utilisation d'approches différentes toujours en gardant comme objectif une faisabilité au lit du malade de nos évaluations. C'est-à-dire permettre une application clinique, en soin courant, de nos résultats.

Ces travaux ont tous été réalisés chez des patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés. Il serait nécessaire de valider ces résultats dans d'autres populations d'insuffisants rénaux. L'analyse associée des patients en dialyse péritonéale aurait pu nous

permettre de mettre en lumière un effet propre au type de traitement sur le muscle. Cette remarque est à pondérer par l'amélioration des techniques de suppléance et de la biocompatibilité des membranes de dialyse. De plus, dans nos différents travaux, les paramètres d'épuration, en particulier la dose de dialyse (Kt/V) correspondaient aux recommandations internationales actuelles.

Toutefois, ces travaux ne permettent pas d'identifier quelles sont les thérapies à privilégier. Néanmoins, ces travaux, en montrant l'existence d'une myopathie urémique indépendante du vieillissement pose la question d'une approche thérapeutique plus spécialisée, personnalisée et individuelle.

Perspectives : Nutrition, médicament, médecine personnalisée

Ces travaux ont permis d'ouvrir des perspectives que nous allons présenter brièvement. Les deux premières seront détaillées en annexes.

- Les travaux 1, 2 et 3 nous montrent qu'il existe un intérêt à évaluer la masse et la force musculaire des patients en hémodialyse. Avec une évaluation systématique, nous pourrions identifier les patients à risque de développer des complications graves pourvoyeuses d'une augmentation de la mortalité. Ce travail se poursuit en évaluant les interactions entre force musculaire et fragilité grâce à une bourse de recherche de la Société Française de Néphrologie Dialyse et Transplantation. Dans cette même étude, nous cherchons également à identifier si la présence de certaines myokines, bio marqueurs, pourrait être prédictive de la survenue de complications. Le recrutement des patients a été effectué. Cent trente-cinq patients ont été évalués sur l'activité physique, les fonctions musculaires globales par le SPPB test et le up and go test, ainsi

que pour la force musculaire du quadriceps, du membre supérieur et de la masse musculaire.

- Toujours dans les suites du travail 1, 2 et 3 et en lien avec le dépistage du syndrome de Fragilité nous avons mis en place un programme de réhabilitation musculaire en collaboration avec le centre de prévention des chutes du CHU de Montpellier. Nous sommes actuellement en cours de recrutement.
- Dans les suites du travail 4, nous étudions actuellement les anomalies de la jonction neuromusculaire qui est potentiellement l'une des causes de la dysfonction musculaire des patients hémodialysés chroniques. Ce travail est également en cours, à partir de biopsies musculaires.
- Enfin, pour préciser les mécanismes moléculaires, nous avons développé deux modèles animaux. Un modèle d'IRC secondaire à une néphrectomie des 5/6 et un modèle génétique de PKHR récessive. Les mêmes anomalies histologiques sont observées, notamment un switch phénotypique des fibres musculaires et des anomalies mitochondriales. Ces modèles nous permettent d'étudier l'expression des myokines. Nous pourrions aussi évaluer le potentiel des cellules satellites pour régénérer le muscle. Au delà de l'aspect fonctionnel et locomoteur du muscle, nous étudions actuellement le rôle du muscle dans l'apparition d'une insulino-résistance sur différents modèles animaux.

Elargir le point de vue :

Enjeux de la prévention de la dysfonction musculaire

La dysfonction musculaire a effectivement une place déterminante dans l'apparition de complications graves chez les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés. On peut supposer que la dysfonction musculaire mise en évidence chez ces patients représente le stade

ultime des altérations du muscle squelettique évoluant en parallèle de leur maladie rénale chronique. Comme dans la population générale, la prévention de cette dysfonction musculaire est probablement plus efficace que la prise en charge une fois installée. Ainsi, la prise en charge précoce de ces anomalies à un stade débutant de la maladie rénale pourrait permettre de prévenir l'apparition des complications qui en découlent. Il serait donc intéressant d'évaluer la dysfonction musculaire avant l'insuffisance rénale chronique terminale.

Cette dysfonction musculaire en lien avec la fragilité doit être prise en compte dans l'orientation des patients et le choix des différentes techniques de suppléances. Du fait de l'allongement de l'espérance de vie et du vieillissement des patients IRC au stade terminal, le nombre de patients transplantés rénaux après l'âge de 65 ans n'a cessé d'augmenter ces vingt dernières années. Les bénéfices de la transplantation rénale par rapport à l'hémodialyse en termes de survie et de qualité de vie ont été montrés chez des receveurs sélectionnés de plus de 65, voire 70 ans. L'âge et les comorbidités restent cependant les principaux facteurs limitant. Ainsi, l'enjeu chez ces patients est de sélectionner les candidats éligibles à une transplantation. De plus après transplantation, il a été montré que la présence d'un syndrome de fragilité était associé à un retard de reprise de fonction, de l'augmentation des complications opératoires, du nombre d'hospitalisation et enfin du risque de décès (218,274–276). L'évaluation gériatrique systématique des patients éligibles est parfois difficile à mettre en place. Ainsi, au vu du lien en dysfonction musculaire et fragilité on pourrait supposer qu'une évaluation musculaire objective (comprenant la mesure de la masse et de la force) pourrait permettre de simplifier ce dépistage et donc de le rendre accessible à tous afin d'optimiser la décision d'inscription d'un patient.

Interaction dysfonction musculaire secondaire à l'insuffisance rénale et vieillissement musculaire

L'interaction entre la sarcopénie et la dysfonction musculaire secondaire à la pathologie chronique est bidirectionnelle.

La sarcopénie résulte du vieillissement, de la réduction d'activité physique et de la modification des apports alimentaires avec l'âge. Comme nous l'avons vu, la sarcopénie s'installe progressivement. Les conséquences les plus fréquentes sont évidemment les chutes à travers une modification des forces musculaires exercées sur l'os, sur la résistance de ce dernier, accélérant l'ostéopénie et le risque fracturaire. Par ailleurs, lors de la chute, l'impact osseux est d'autant plus important que la masse musculaire est faible et le coussin adipeux réduit.

L'atrophie et la diminution de la force musculaire peuvent se surajouter à une pathologie musculaire préexistante secondaire à l'insuffisance rénale chronique. Inversement, le vieillissement de la population a pour conséquence une augmentation de l'incidence des maladies chroniques. Le vieillissement de la population ainsi que l'accumulation chez un même individu de multiples comorbidités va donc contribuer à aggraver cette dysfonction musculaire. Cette interaction entre vieillissement et dysfonction musculaire induite par l'insuffisance rénale va donc favoriser l'apparition d'une fragilité et ainsi aggraver le pronostic des patients.

Interaction dysfonction musculaire et environnement

Un autre phénomène doit également être considéré afin de mieux appréhender la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux chroniques : l'impact du mode de vie actuel. En effet, comme démontré dans les différents travaux présentés, la sédentarité favorise l'apparition d'une dysfonction musculaire, d'une part et comme nous l'avons vu en introduction est également un facteur favorisant de l'augmentation de l'incidence de l'insuffisance rénale chronique du fait de l'obésité, du diabète et de l'hypertension artérielle.

Dans ce contexte, améliorer notre capacité à mieux dépister la dysfonction musculaire, la sarcopénie ou la fragilité, devrait nous permettre d'améliorer le pronostic de ces patients. C'est un progrès indéniable au regard des conséquences de l'insuffisance rénale chronique sur la qualité de vie de ces patients. La diminution de cette pathologie est un enjeu majeur de santé publique. En effet, s'agissant de la genèse de ces pathologies (diabète, hypertension artérielle, obésité), les facteurs environnementaux comme la malnutrition, et la sédentarité sont évitables dans leur survenue. Cette intrication entre le mode de vie actuel et la maladie rénale chronique devrait donc nous inciter à repenser les stratégies de santé publique et de prévention. Cette observation préalablement formulée par l'OMS, est au centre des réformes du système de santé du gouvernement français actuel (277).

Solutions à envisager

Plusieurs pistes se dégagent afin de lutter contre les conséquences de la dysfonction musculaire chez les personnes avec une maladie chronique et plus spécifiquement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique.

L'activité physique adaptée (APA) pourrait être un des moyens de lutter contre la sédentarité où les contraintes secondaires au vieillissement et aux comorbidités sont de plus en plus prégnantes. L'APA est un véritable soin de support. Cette spécialité utilise les activités physiques et sportives en les adaptant au contexte et aux contraintes individuelles. Elle vise le maintien ou l'amélioration de la santé des personnes malades, vieillissantes, en situation de handicap ou d'exclusion. Elle se révèle en outre un élément essentiel des programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP).

D'autre part, la diminution de la prévalence de l'obésité constitue un des leviers pour limiter l'impact du vieillissement sur la santé de la population et réduire les dépenses de santé correspondante. Ce constat plaide pour la mise en place d'actions de prévention.

Enfin, il est actuellement fondamental de privilégier les recherches sur les nouvelles thérapeutiques permettant de restaurer une fonction musculaire correcte chez nos patients.

CONCLUSION

Comme la sarcopénie du sujet âgé, la dysfonction musculaire des patients insuffisants rénaux chroniques est complexe, grave et son origine multifactorielle. Puisque cette dysfonction est fréquente et son pronostic sombre, il apparaît aujourd'hui indispensable de mieux comprendre les mécanismes impliqués.

Actuellement, il est possible d'affirmer que sa physiopathologie est spécifique et indépendante du vieillissement musculaire. Il ne s'agit pas d'un vieillissement accéléré. Le vieillissement apparaît donc comme un facteur surajouté, majorant les conséquences de cette dysfonction préexistante chez ces patients souvent âgés, présentant de nombreuses comorbidités.

L'amélioration du dépistage de cette dysfonction musculaire et son retentissement nous a permis de prendre conscience d'une part de la fréquence de cette complication et d'autre part de nos lacunes dans sa prise en charge. Maintenant, l'identification de lésions histologiques spécifiques doit faire orienter nos recherches vers la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans son apparition. Enfin, tenant compte des multiples facteurs altérés par la dysfonction musculaire (masse, force et endurance), les critères d'évaluation de nos interventions devront correspondre aux paramètres ciblés par l'objectif initial afin de rendre compte de l'efficacité de celles-ci.

Comme nous l'avons vu, les rapports entre sarcopénie et fragilité sont étroits. Dans ce contexte, la nutrition et la réhabilitation musculaire conservent évidemment une place de choix dans la prévention et le traitement de ces patients. Ces moyens simples et physiologiques : exercice physique et apport alimentaire appropriés n'excluent pas une recherche pharmacologique ciblée dont le passage de la théorie à la pratique sera le défi des prochaines années.

Ce travail de thèse contribue à ouvrir des pistes de réflexion et d'action qui se nourrissent de l'action quotidienne menée dans nos services.

BIBLIOGRPAHIE

1. Organisme mondiale de la santé. Rapport sur la situation mondiale des maladies non transmissibles 2014.
2. WHO | Noncommunicable diseases country profiles 2018 [Internet]. *WHO* [cited 2019 Sep 10] Available from: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>
3. Weltgesundheitsorganisation, editor. Prévention des maladies chroniques un investissement vital. Organisation mondiale de la Santé, Genève: 2006.
4. Borgès Da Silva G. Maladies chroniques : vers un changement du paradigme des soins. *Santé Publique* 2015; S1: 9–11.
5. Global Recommendations on Physical Activity for Health [Internet]. World Health Organization, Geneva: 2010 [cited 2019 Aug 1] .Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305057/>
6. World Health Organization, editor. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization, Geneva, Switzerland: 2009.
7. WHO. Stratégies de prévention de l'obésité de l'enfant dans la population.
8. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *Journal of the American Geriatrics Society* 2007; 55: 1216–1223.
9. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *Journal of the American Geriatrics Society* 2007; 55: 780–791.
10. Topinková E. Aging, disability and frailty. *Annals of Nutrition & Metabolism* 2008; 52 Suppl 1: 6–11.
11. Rosenberg IH. Summary comments. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1989; 50: 1231–1233.
12. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 4481–4490.
13. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2003; 78: 250–258.
14. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 2003; 95: 1851–1860.

15. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 2019; 48: 16–31.
16. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and Ageing* 2014; 43: 748–759.
17. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Frontiers in Physiology* 2012; 3: 260.
18. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. c. *JAMA* 2007; 297: 1772–1774.
19. Morley JE, Thomas DR, Wilson M-MG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 83: 735–743.
20. Lang P-O, Michel J-P, Zekry D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology* 2009; 55: 539–549.
21. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2001; 56: M146-156.
22. Morley JE, Vellas B, van Kan GA et al. Frailty consensus: a call to action. *Journal of the American Medical Directors Association* 2013; 14: 392–397.
23. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet (London, England)* 2013; 381: 752–762.
24. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. *The Lancet. Global Health* 2018; 6: e1077–e1086.
25. Carlson SA, Fulton JE, Pratt M, Yang Z, Adams EK. Inadequate Physical Activity and Health Care Expenditures in the United States. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2015; 57: 315–323.
26. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases: 2013-2020. [Internet]. 2013 [cited 2019 Oct 23]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf
27. Kojima G, Liljas AEM, Iliffe S. Frailty syndrome: implications and challenges for health care policy. *Risk management and healthcare policy* 2019; 12: 23–30.
28. Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL et al. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet (London, England)* 2016; 388: 1311–1324.
29. World Health Organization. More active people for a healthier world: global action plan on physical activity 2018-2030. 2018.

30. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet* (London, England) 2019; 393: 2636–2646.
31. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *The journal of nutrition, health & aging* 2018; 22: 1148–1161.
32. Locquet M, Beaudart C, Reginster J-Y, Petermans J, Bruyère O. Comparison of the performance of five screening methods for sarcopenia. *Clinical epidemiology* 2017; 10: 71–82.
33. Yu SCY, Khaw KSF, Jadczyk AD, Visvanathan R. Clinical Screening Tools for Sarcopenia and Its Management. *Current Gerontology and Geriatrics Research* 2016; 2016: 1–10.
34. Lv Y-B, Yuan J-Q, Mao C et al. Association of Body Mass Index With Disability in Activities of Daily Living Among Chinese Adults 80 Years of Age or Older. *JAMA Network Open* 2018; 1: e181915–e181915.
35. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985) 2000; 89: 465–471.
36. Forbes GB, Bruining GJ. Urinary creatinine excretion and lean body mass. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1976; 29: 1359–1366.
37. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1983; 37: 478–494.
38. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, Jia G, Zheng J. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proceedings of the Nutrition Society* 2015; 74: 355–366.
39. Terrier N, Jaussent I, Dupuy A-M et al. Creatinine index and transthyretin as additive predictors of mortality in haemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008; 23: 345–353.
40. Canaud B, Granger Vallée A, Molinari N et al. Creatinine index as a surrogate of lean body mass derived from urea Kt/V, pre-dialysis serum levels and anthropometric characteristics of haemodialysis patients. *PloS one* 2014; 9: e93286.
41. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing* 2010; 39: 412–423.
42. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke J-D, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clinical Nutrition* (Edinburgh, Scotland) 2011; 30: 135–142.

43. Gouzi F, Préfaut C, Abdellaoui A et al. Evidence of an early physical activity reduction in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2011; 92: 1611-1617.e2.
44. Gouzi F, Abdellaoui A, Molinari N et al. Fiber atrophy, oxidative stress, and oxidative fiber reduction are the attributes of different phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 2013; 115: 1796–1805.
45. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journal of Gerontology* 1994; 49: M85-94.
46. Kang L, Han P, Wang J et al. Timed Up and Go Test can predict recurrent falls: a longitudinal study of the community-dwelling elderly in China. *Clinical interventions in aging* 2017; 12: 2009–2016.
47. Barry E, Galvin R, Keogh C, Horgan F, Fahey T. Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC geriatrics* 2014; 14: 14.
48. Corsonello A, Lattanzio F, Pedone C et al. Prognostic significance of the short physical performance battery in older patients discharged from acute care hospitals. *Rejuvenation Research* 2012; 15: 41–48.
49. Pritchard JM, Kennedy CC, Karampatos S et al. Measuring frailty in clinical practice: a comparison of physical frailty assessment methods in a geriatric out-patient clinic. *BMC Geriatrics* 2017; 17: 264.
50. Nordin E, Lindelöf N, Rosendahl E, Jensen J, Lundin-olsson L. Prognostic validity of the Timed Up-and-Go test, a modified Get-Up-and-Go test, staff's global judgement and fall history in evaluating fall risk in residential care facilities. *Age and Ageing* 2008; 37: 442–448.
51. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P et al. Musculoskeletal Rehabilitation in Osteoporosis: A Review. *Journal of Bone and Mineral Research* 2004; 19: 1208–1214.
52. Trombetti A, Hars M, Herrmann FR, Kressig RW, Ferrari S, Rizzoli R. Effect of music-based multitask training on gait, balance, and fall risk in elderly people: a randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine* 2011; 171: 525–533.
53. Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, Peduzzi PN, Allore H, Byers A. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347: 1068–1074.
54. Nagai K, Miyamoto T, Okamae A et al. Physical activity combined with resistance training reduces symptoms of frailty in older adults: A randomized controlled trial. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2018; 76: 41–47.

55. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *The New England Journal of Medicine* 1994; 330: 1769–1775.
56. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2009; 12: 86–90.
57. [guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf](#).
58. [Rapport Rein 2017.pdf](#).
59. Saran R, Robinson B, Abbott KC et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2018; 71: A7–A7.
60. Kabbalo MA, Canney M, O'Kelly P, Williams Y, O'Seaghda CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clinical Kidney Journal* 2018; 11: 389–393.
61. Kouidi EJ. Central and peripheral adaptations to physical training in patients with end-stage renal disease. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 2001; 31: 651–665.
62. Serratrice G, Toga M, Roux H, Murisasco A, de Bisschop G. [Neuropathies, myopathies and neuromyopathies in chronic uremic patients]. *La Presse Medicale* 1967; 75: 1835–1838.
63. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of Nutrition* 1997; 127: 990S-991S.
64. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014; 29: 1655–1665.
65. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2014; 9: 1720–1728.
66. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P et al. Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2015; 10: 1192–1200.
67. Andersen JL. Muscle fibre type adaptation in the elderly human muscle. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2003; 13: 40–47.
68. Deschenes MR. Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)* 2004; 34: 809–824.
69. Clyne N, Esbjörnsson M, Jansson E, Jogestrand T, Lins LE, Pehrsson SK. Effects of renal failure on skeletal muscle. *Nephron* 1993; 63: 395–399.
70. Fahal IH, Bell GM, Bone JM, Edwards RH. Physiological abnormalities of skeletal muscle in dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of*

- the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1997; 12: 119–127.
71. Crowe AV, McArdle A, McArdle F et al. Markers of oxidative stress in the skeletal muscle of patients on haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; 22: 1177–1183.
 72. Lewis MI, Fournier M, Wang H et al. Metabolic and morphometric profile of muscle fibers in chronic hemodialysis patients. *Journal of Applied Physiology* 2012; 112: 72–78.
 73. Campistol JM. Uremic myopathy. *Kidney International* 2002; 62: 1901–1913.
 74. Gamboa JL, Billings FT, Bojanowski MT et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiological Reports* 2016; 4.
 75. Roshanravan B, Kestenbaum B, Gamboa J et al. CKD and Muscle Mitochondrial Energetics. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2016; 68: 658–659.
 76. Avin KG, Chen NX, Organ JM et al. Skeletal Muscle Regeneration and Oxidative Stress Are Altered in Chronic Kidney Disease. *PLOS ONE* 2016; 11: e0159411.
 77. Xu C, Kasimumali A, Guo X et al. Reduction of mitochondria and up regulation of pyruvate dehydrogenase kinase 4 of skeletal muscle in patients with chronic kidney disease. *Nephrology [Internet]* 2019; [cited 2019 Aug 1] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nep.13606>
 78. Zhang YY, Gu LJ, Huang J et al. CKD autophagy activation and skeletal muscle atrophy-a preliminary study of mitophagy and inflammation. *European Journal of Clinical Nutrition* 2019; 73: 950–960.
 79. Aniort J, Stella A, Philipponnet C et al. Muscle wasting in patients with end-stage renal disease or early-stage lung cancer: common mechanisms at work. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2019; 10: 323–337.
 80. Zhang L, Wang XH, Wang H, Du J, Mitch WE. Satellite cell dysfunction and impaired IGF-1 signaling cause CKD-induced muscle atrophy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2010; 21: 419–427.
 81. Friedman JE, Dohm GL, Elton CW et al. Muscle insulin resistance in uremic humans: glucose transport, glucose transporters, and insulin receptors. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism [Internet]* 1991; [cited 2019 Oct 24] Available from: <https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpendo.1991.261.1.E87>
 82. Sakkas GK. Atrophy of non-locomotor muscle in patients with end-stage renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003; 18: 2074–2081.
 83. Panaye M, Kolko-Labadens A, Lasseur C et al. Phenotypes influencing low physical activity in maintenance dialysis. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2015; 25: 31–39.

84. De Sousa E, Veksler V, Bigard X, Mateo P, Ventura-Clapier R. Heart failure affects mitochondrial but not myofibrillar intrinsic properties of skeletal muscle. *Circulation* 2000; 102: 1847–1853.
85. Pomiès P, Rodriguez J, Blaquièrre M et al. Reduced myotube diameter, atrophic signalling and elevated oxidative stress in cultured satellite cells from COPD patients. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2015; 19: 175–186.
86. Chacon-Cabrera A, Lund-Palau H, Gea J, Barreiro E. Time-Course of Muscle Mass Loss, Damage, and Proteolysis in Gastrocnemius following Unloading and Reloading: Implications in Chronic Diseases. *PloS One* 2016; 11: e0164951.
87. Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ, Delgado C, Kaysen GA, Johansen KL. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney International* 2017; 92: 238–247.
88. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine* 2012; 18: 716–725.
89. Kooman JP, Kotanko P, Schols AMWJ, Shiels PG, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and premature ageing. *Nature Reviews. Nephrology* 2014; 10: 732–742.
90. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nature Reviews. Nephrology* 2014; 10: 504–516.
91. Stenvinkel P, Ekström TJ. Epigenetics and the uremic phenotype: a matter of balance. *Contributions to Nephrology* 2008; 161: 55–62.
92. Carrero JJ, Stenvinkel P. The vulnerable man: impact of testosterone deficiency on the uraemic phenotype. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012; 27: 4030–4041.
93. Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle & Nerve* 2002; 25: 17–25.
94. Kittiskulnam P, Carrero JJ, Chertow GM, Kaysen GA, Delgado C, Johansen KL. Sarcopenia among patients receiving hemodialysis: weighing the evidence. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2017; 8: 57–68.
95. Souweine J-S, Kuster N, Chenine L et al. Physical inactivity and protein energy wasting play independent roles in muscle weakness in maintenance haemodialysis patients. *PloS One* 2018; 13: e0200061.
96. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia \neq dynapenia. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2008; 63: 829–834.
97. Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B, Stenvinkel P, Cuppari L, Avesani CM. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2016;
98. Leal VO, Stockler-Pinto MB, Farage NE et al. Handgrip strength and its dialysis determinants in hemodialysis patients. *Nutrition* 2011; 27: 1125–1129.

99. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster J-Y, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2017; 12: e0169548–e0169548.
100. Norman K, Otten L. Financial impact of sarcopenia or low muscle mass – A short review. *Clinical Nutrition* 2019; 38: 1489–1495.
101. von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2010; 1: 129–133.
102. Komatsu TR, Borim FS, Neri AL, Corona LP. Association of dynapenia, obesity and chronic diseases with all-cause mortality of community-dwelling older adults: A path analysis. *Geriatrics & Gerontology International* 2019; 19: 108–112.
103. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney International* 2003; 63: 291–297.
104. Kim J-K, Choi SR, Choi MJ et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clinical Nutrition* 2014; 33: 64–68.
105. Foley RN, Wang C, Ishani A, Collins AJ, Murray AM. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *American Journal of Nephrology* 2007; 27: 279–286.
106. Domański M, Ciechanowski K. Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. *Journal of aging research* 2012; 2012: 754739.
107. Frontera WR, Ochala J. Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Calcified Tissue International* 2015; 96: 183–195.
108. Carlson BM. The regeneration of skeletal muscle — a review. *American Journal of Anatomy* 1973; 137: 119–149.
109. Cellular and Molecular Regulation of Muscle Regeneration | *Physiological Reviews* [Internet]. [cited 2019 Oct 24] Available from: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00019.2003>
110. Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Research Reviews* 2018; 47: 123–132.
111. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *JAMA* 2003; 289: 1791–1797.
112. Bigard A-X, Boehm E, Veksler V, Mateo P, Anflous K, Ventura-Clapier R. Muscle Unloading Induces Slow to Fast Transitions in Myofibrillar but not Mitochondrial Properties. Relevance to Skeletal Muscle Abnormalities in Heart Failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1998; 30: 2391–2401.
113. Chauveau P, Moreau K, Lasseur C, Fouque D, Combe C, Aparicio M. Sarcopénie et myopathie urémique : similitudes et différences. *Néphrologie & Thérapeutique* 2016; 12: 71–75.

114. Gallagher D, Ruts E, Visser M et al. Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2000; 279: E366-375.
115. Marcelli D, Brand K, Ponce P et al. Longitudinal Changes in Body Composition in Patients After Initiation of Hemodialysis Therapy: Results From an International Cohort. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2016; 26: 72–80.
116. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2006; 61: 1059–1064.
117. Newman AB, Kupelian V, Visser M et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *Journal of the American Geriatrics Society* 2003; 51: 1602–1609.
118. Sit D, Kadiroglu AK, Kayabasi H, Yilmaz ME. The prevalence of insulin resistance in nondiabetic nonobese patients with chronic kidney disease. *Advances in Therapy* 2006; 23: 988–998.
119. Carter CS, Justice JN, Thompson L. Lipotoxicity, aging, and muscle contractility: does fiber type matter? *GeroScience* 2019; 41: 297–308.
120. Lee SW, Dai G, Hu Z, Wang X, Du J, Mitch WE. Regulation of muscle protein degradation: coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2004; 15: 1537–1545.
121. Rajan VR, Mitch WE. Muscle wasting in chronic kidney disease: the role of the ubiquitin proteasome system and its clinical impact. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)* 2008; 23: 527–535.
122. Balagopal P, Rooyackers OE, Adey DB, Ades PA, Nair KS. Effects of aging on in vivo synthesis of skeletal muscle myosin heavy-chain and sarcoplasmic protein in humans. *The American Journal of Physiology* 1997; 273: E790-800.
123. Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. La sarcopénie. *Revue du Rhumatisme* 2019; 86: 39–45.
124. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2008; 27: 557–564.
125. Piasecki M, Ireland A, Piasecki J et al. Failure to expand the motor unit size to compensate for declining motor unit numbers distinguishes sarcopenic from non-sarcopenic older men. *The Journal of Physiology* 2018; 596: 1627–1637.
126. Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. *Journal of applied physiology* 2003; 95: 1717–1727.

127. Garibotto G, Russo R, Sofia A et al. Skeletal muscle protein synthesis and degradation in patients with chronic renal failure. *Kidney International* 1994; 45: 1432–1439.
128. CKD Evaluation and Management – KDIGO [Internet]. [cited 2019 Oct 24] Available from: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>
129. Adey D, Kumar R, McCarthy JT, Nair KS. Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2000; 278: E219-225.
130. Verdijk LB, Koopman R, Schaart G, Meijer K, Savelberg HHCM, van Loon LJC. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2007; 292: E151-157.
131. Carmeli E, Coleman R, Reznick AZ. The biochemistry of aging muscle. *Experimental Gerontology* 2002; 37: 477–489.
132. Corsi AM, Ferrucci L, Gozzini A, Tanini A, Brandi ML. Myostatin polymorphisms and age-related sarcopenia in the Italian population. *Journal of the American Geriatrics Society* 2002; 50: 1463.
133. Williams AG, Rayson MP, Jubb M et al. The ACE gene and muscle performance. *Nature* 2000; 403: 614–614.
134. Annweiler C, Schott A-M, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamin D-related changes in physical performance: A systematic review. *The journal of nutrition, health & aging* 2009; 13: 893–898.
135. Herndon LA, Schmeissner PJ, Dudaronek JM et al. Stochastic and genetic factors influence tissue-specific decline in ageing *C. elegans*. *Nature* 2002; 419: 808–814.
136. Lim P-S, Ma Y-S, Cheng Y-M et al. Mitochondrial DNA mutations and oxidative damage in skeletal muscle of patients with chronic uremia. *Journal of biomedical science* 2002; 9: 549–560.
137. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA* 2007; 297: 1772–1774.
138. Edström E, Altun M, Bergman E et al. Factors contributing to neuromuscular impairment and sarcopenia during aging. *Physiology & Behavior* 2007; 92: 129–135.
139. Ahonen RE. Striated muscle ultrastructure in uremic patients and in renal transplant recipients. *Acta Neuropathologica* 1980; 50: 163–166.
140. McKenzie D, Bua E, McKiernan S, Cao Z, Aiken JM. Mitochondrial DNA deletion mutations. *European Journal of Biochemistry* 2002; 269: 2010–2015.
141. Waters DL, Mullins PG, Qualls CR, Raj DSC, Gasparovic C, Baumgartner RN. Mitochondrial function in physically active elders with sarcopenia. *Mechanisms of ageing and development* 2009; 130: 315–319.

142. Marzetti E, Calvani R, Cesari M et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2013; 45: 2288–2301.
143. Wanagat J, Cao Z, Pathare P, Aiken JM. Mitochondrial DNA deletion mutations colocalize with segmental electron transport system abnormalities, muscle fiber atrophy, fiber splitting, and oxidative damage in sarcopenia. *The FASEB Journal* 2001; 15: 322–332.
144. Fulle S, Protasi F, Di Tano G et al. The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing. *Experimental Gerontology* 2004; 39: 17–24.
145. Meex RCR, Schrauwen-Hinderling VB, Moonen-Kornips E et al. Restoration of Muscle Mitochondrial Function and Metabolic Flexibility in Type 2 Diabetes by Exercise Training Is Paralleled by Increased Myocellular Fat Storage and Improved Insulin Sensitivity. *Diabetes* 2010; 59: 572–579.
146. Dodds RM, Davies K, Granic A et al. Mitochondrial respiratory chain function and content are preserved in the skeletal muscle of active very old men and women. *Experimental Gerontology* 2018; 113: 80–85.
147. Morley JE. The diagnosis of late life hypogonadism. *The Aging Male* 2007; 10: 217–220.
148. Bhasin S, Taylor WE, Singh R et al. The mechanisms of androgen effects on body composition: mesenchymal pluripotent cell as the target of androgen action. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2003; 58: M1103-1110.
149. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR et al. Lessons From the Testosterone Trials. *Endocrine Reviews* 2018; 39: 369–386.
150. Schroeder ET, Vallejo AF, Zheng L et al. Six-Week Improvements in Muscle Mass and Strength During Androgen Therapy in Older Men. *The Journals of Gerontology: Series A* 2005; 60: 1586–1592.
151. Jacobsen DE, Samson MM, Kezic S, Verhaar HJJ. Postmenopausal HRT and tibolone in relation to muscle strength and body composition. *Maturitas* 2007; 58: 7–18.
152. Garcia-Alfaro P, Garcia S, Rodríguez I, Tresserra F, Pérez-López FR. Factors related to muscle strength in postmenopausal women aged younger than 65 years with normal vitamin D status. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society* 2019; 22: 390–394.
153. Maltais ML, Desroches J, Dionne IJ. Changes in muscle mass and strength after menopause. : 13.
154. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocrine Reviews* 1986; 7: 434–448.
155. Garcia M, Seelaender M, Sotiropoulos A, Coletti D, Lancha AH. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition* 2019; 60: 66–69.

156. Addressing the Musculoskeletal Components of Fracture Risk with Calcium and Vitamin D: A Review of the Evidence | SpringerLink [Internet]. [cited 2019 Oct 24] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-005-0009-8>
157. Visser M, Deeg DJH, Lips P, Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 5766–5772.
158. Chang W-T, Wu C-H, Hsu L-W et al. Serum vitamin D, intact parathyroid hormone, and Fetuin A concentrations were associated with geriatric sarcopenia and cardiac hypertrophy. *Scientific Reports* 2017; 7: 40996.
159. Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, Fuglsang-Frederiksen A, Mosekilde L, Rejnmark L. Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2014; 25: 1717–1726.
160. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and Muscle Function. 2002; : 8.
161. Stenvinkel P, Carrero JJ, von Walden F, Ikizler TA, Nader GA. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2016; 31: 1070–1077.
162. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN inflammation* 2013; 2013: 139239.
163. Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014; 29: 282–289.
164. Onal EM, Afsar B, Covic A, Vaziri ND, Kanbay M. Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease and their roles in the development of cardiovascular disease. *Hypertension Research* 2019; 42: 123–140.
165. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2003; 42: 864–881.
166. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney International* 2004; 65: 1009–1016.

167. Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L, Schena FP. Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney International. Supplement* 2000; 76: S104-111.
168. Rios DRA, Pinheiro MB, de Oliveira Junior WV et al. Cytokine Signature in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Disease Markers [Internet]* 2017; [cited 2019 Oct 24] 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5551539/>
169. Schindler R, Senf R, Frei U. Influencing the inflammatory response of haemodialysis patients by cytokine elimination using large-pore membranes. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002; 17: 17–19.
170. Fried LF, Lee JS, Shlipak M et al. Chronic kidney disease and functional limitation in older people: health, aging and body composition study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2006; 54: 750–756.
171. Mangner N, Linke A, Oberbach A et al. Exercise Training Prevents TNF- α Induced Loss of Force in the Diaphragm of Mice. *PLOS ONE* 2013; 8: e52274.
172. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *The American Journal of Medicine* 2006; 119: 526.e9-17.
173. Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2000; 55: M716-724.
174. Koppe L, Fouque D, Kalantar-Zadeh K. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle [Internet]* 2019; [cited 2019 Aug 1] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcsm.12421>
175. Moreau-Gaudry X, Jean G, Genet L et al. A simple protein-energy wasting score predicts survival in maintenance hemodialysis patients. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2014; 24: 395–400.
176. Carrero JJ. Identification of Patients With Eating Disorders: Clinical and Biochemical Signs of Appetite Loss in Dialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition* 2009; 19: 10–15.
177. Bataille S, Bon J, Kolko A et al. Prise en charge pratique de la dénutrition des patients hémodialysés en France : enquête nationale. *Néphrologie & Thérapeutique* 2019; 15: 136–142.
178. Ikizler A, Greene H, Wingard L, Parker A, Hakim M. Spontaneous Dietary Protein Intake During Progression of Chronic Renal Failure¹2. *Journal of the American Society of Nephrology* 5: 6.
179. Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, Evans WJ. The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2001; 56: M373-380.

180. Bonnefoy M, Cornu C, Normand S et al. The effects of exercise and protein-energy supplements on body composition and muscle function in frail elderly individuals: a long-term controlled randomised study. *The British Journal of Nutrition* 2003; 89: 731–739.
181. Wolfe RR. The role of dietary protein in optimizing muscle mass, function and health outcomes in older individuals. *The British Journal of Nutrition* 2012; 108 Suppl 2: S88–93.
182. Peterson SJ, Mozer M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. *Nutrition in Clinical Practice* 2017; 32: 30–39.
183. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney International* 2008; 73: 391–398.
184. Moreau-Gaudry X, Jean G, Genet L et al. A simple protein-energy wasting score predicts survival in maintenance hemodialysis patients. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2014; 24: 395–400.
185. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2013; 23: 77–90.
186. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2016; 67: 307–317.
187. Kraut JA, Madias NE. Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2017; 24: 289–297.
188. Mehrotra R, Kopple JD, Wolfson M. Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients: Clinical considerations. *Kidney International* 2003; 64: S13–S25.
189. Zha Y, Qian Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients [Internet]* 2017; [cited 2019 Oct 24] 9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372871/>
190. Hultman E, Del Canale S, Sjöholm H. Effect of induced metabolic acidosis on intracellular pH, buffer capacity and contraction force of human skeletal muscle. *Clinical Science* 1985; 69: 505–510.
191. Bailey JL, England BK, Long RC, Weissman J, Mitch WE. Experimental acidemia and muscle cell pH in chronic acidosis and renal failure. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 1995; 269: C706–C712.
192. Canaud B, Cristol J, Morena M, Leray-Moragues H, Bosc J, Vaussenat F. Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. *Blood purification* 1999; 17: 99–106.

193. Morena M, Cristol J-P, Senécal L, Leray-Moragues H, Krieter D, Canaud B. Oxidative stress in hemodialysis patients: is NADPH oxidase complex the culprit? *Kidney international. Supplement* 2002; : 109–114.
194. Aminzadeh MA, Nicholas SB, Norris KC, Vaziri ND. Role of impaired Nrf2 activation in the pathogenesis of oxidative stress and inflammation in chronic tubulo-interstitial nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013; 28: 2038–2045.
195. Raj DSC, Dominic EA, Pai A et al. Skeletal muscle, cytokines, and oxidative stress in end-stage renal disease. *Kidney international* 2005; 68: 2338–2344.
196. Tamaki M, Miyashita K, Wakino S, Mitsuishi M, Hayashi K, Itoh H. Chronic kidney disease reduces muscle mitochondria and exercise endurance and its exacerbation by dietary protein through inactivation of pyruvate dehydrogenase. *Kidney International* 2014; 85: 1330–1339.
197. Thompson CH, Kemp GJ, Taylor DJ, Ledingham JG, Radda GK, Rajagopalan B. No effect of blood transfusion on muscle metabolism. *The Quarterly Journal of Medicine* 1992; 85: 897–899.
198. Teruel JL, Marcen R, Navarro-Antolin J, Aguilera A, Fernandez-Juarez G, Ortuño J. Androgen versus erythropoietin for the treatment of anemia in hemodialyzed patients: a prospective study. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 1996; 7: 140–144.
199. Wang XH, Du J, Klein JD, Bailey JL, Mitch WE. Exercise ameliorates chronic kidney disease-induced defects in muscle protein metabolism and progenitor cell function. *Kidney International* 2009; 76: 751–759.
200. Yang W, Zhang Y, Li Y, Wu Z, Zhu D. Myostatin induces cyclin D1 degradation to cause cell cycle arrest through a phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/GSK-3 beta pathway and is antagonized by insulin-like growth factor 1. *The Journal of Biological Chemistry* 2007; 282: 3799–3808.
201. Esposito P, La Porta E, Calatroni M et al. Modulation of Myostatin/Hepatocyte Growth Factor Balance by Different Hemodialysis Modalities. *BioMed Research International* 2017; 2017: 7635459.
202. Wang D-T, Yang Y-J, Huang R-H, Zhang Z-H, Lin X. Myostatin Activates the Ubiquitin-Proteasome and Autophagy-Lysosome Systems Contributing to Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015; 2015: 1–18.
203. Koppe L, Pillon NJ, Vella RE et al. p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2013; 24: 88–99.
204. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Drüeke TB, Massy ZA. Effects of uremic toxins on vascular and bone remodeling. *Seminars in Dialysis* 2009; 22: 433–437.

205. Sutra T, Morena M, Bargnoux A-S, Caporiccio B, Canaud B, Cristol J-P. Superoxide production: a procalcifying cell signalling event in osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells exposed to calcification media. *Free Radical Research* 2008; 42: 789–797.
206. Caso G, Garlick PJ. Control of muscle protein kinetics by acid-base balance. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2005; 8: 73–76.
207. Verove C, Maisonneuve N, El AA, Boldron A, Azar R. Effect of the correction of metabolic acidosis on nutritional status in elderly patients with chronic renal failure. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2002; 12: 224–228.
208. Crossland H, Constantin-Teodosiu D, Gardiner SM, Constantin D, Greenhaff PL. A potential role for Akt/FOXO signalling in both protein loss and the impairment of muscle carbohydrate oxidation during sepsis in rodent skeletal muscle. *The Journal of Physiology* 2008; 586: 5589–5600.
209. Sato E, Mori T, Mishima E et al. Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. *Scientific Reports* 2016; 6: 36618.
210. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM et al. Sarcopenia With Limited Mobility: An International Consensus. *Journal of the American Medical Directors Association* 2011; 12: 403–409.
211. Miller MD, Crotty M, Giles LC et al. Corrected arm muscle area: an independent predictor of long-term mortality in community-dwelling older adults? *Journal of the American Geriatrics Society* 2002; 50: 1272–1277.
212. Gouzi F, Préfaut C, Abdellaoui A et al. Evidence of an early physical activity reduction in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2011; 92: 1611-1617.e2.
213. Wikholm JB, Bohannon RW. Hand-held Dynamometer Measurements: Tester Strength Makes a Difference. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* 1991; 13: 191–198.
214. Bohannon RW, Kindig J, Sabo G, Duni AE, Cram P. Isometric knee extension force measured using a handheld dynamometer with and without belt-stabilization. *Physiotherapy Theory and Practice* 2012; 28: 562–568.
215. Souweine J-S, Boudet A, Chenine L et al. Standardized Method to Measure Muscle Force at the Bedside in Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2017;
216. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *The journal of nutrition, health & aging* 2019; 23: 771–787.
217. Haugen CE, Chu NM, Ying H et al. Frailty and Access to Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2019; 14: 576–582.

218. McAdams-DeMarco MA, Law A, King E et al. Frailty and Mortality in Kidney Transplant Recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2015; 15: 149–154.
219. van den Ham ECH, Kooman JP, Schols AMWJ et al. Similarities in skeletal muscle strength and exercise capacity between renal transplant and hemodialysis patients. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2005; 5: 1957–1965.
220. Stam SP, Eisenga MF, Gomes-Neto AW et al. Muscle mass determined from urinary creatinine excretion rate, and muscle performance in renal transplant recipients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle [Internet]* 2019; [cited 2019 Aug 1] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcsm.12399>
221. Serres I, Gautier V, Varray A, Préfaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest* 1998; 113: 900–905.
222. Androga L, Sharma D, Amodu A, Abramowitz MK. Sarcopenia, Obesity, and Mortality in US Adults With and Without Chronic Kidney Disease. *Kidney International Reports* 2017; 2: 201–211.
223. Cerri AP, Bellelli G, Mazzone A et al. Sarcopenia and malnutrition in acutely ill hospitalized elderly: Prevalence and outcomes. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2015; 34: 745–751.
224. Chauveau P, Moreau K, Lasseur C, Combe C, Aparicio M. Approches thérapeutiques communes de la sarcopénie du sujet âgé et de la myopathie urémique. *Néphrologie & Thérapeutique* 2017; 13: 511–517.
225. Carter MI, Hinton PS. Physical Activity and Bone Health. *Missouri Medicine* 2014; 111: 59–64.
226. Branca F, Vatuëña S. Calcium, physical activity and bone health – building bones for a stronger future. *Public Health Nutrition* 2001; 4: 117–123.
227. Quigley PA, Bulat T, Hart-Hughes S. Strategies to reduce risk of fall-related injuries in rehabilitation nursing. *Rehabilitation Nursing: The Official Journal of the Association of Rehabilitation Nurses* 2007; 32: 120–125.
228. Organisation mondiale de la santé. *Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé.* 2010;
229. Aizen E, Zlotver E. Prediction of falls in rehabilitation and acute care geriatric setting. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics* 2013; 4: 57–61.
230. Anderton N, Giri A, Wei G et al. Sedentary Behavior in Individuals With Diabetic Chronic Kidney Disease and Maintenance Hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition* 2015; 25: 364–370.

231. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Van Pilsum Rasmussen S et al. Prehabilitation prior to kidney transplantation: Results from a pilot study. *Clinical Transplantation* 2019; 33: e13450.
232. Akima H, Kubo K, Imai M et al. Inactivity and muscle: effect of resistance training during bed rest on muscle size in the lower limb. *Acta Physiologica Scandinavica* 2001; 172: 269–278.
233. Roig M, O'Brien K, Kirk G et al. The effects of eccentric versus concentric resistance training on muscle strength and mass in healthy adults: a systematic review with meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine* 2009; 43: 556–568.
234. Michael K. Relationship of Skeletal Muscle Atrophy to Functional Status: A Systematic Research Review. *Biological Research For Nursing* 2000; 2: 117–131.
235. Kirkman DL, Mullins P, Junglee NA, Kumwenda M, Jibani MM, Macdonald JH. Anabolic exercise in haemodialysis patients: a randomised controlled pilot study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2014; 5: 199–207.
236. Rigalleau V, Blanchetier V, Combe C et al. A low-protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 65: 1512–1516.
237. Koppe L, Nyam E, Vivot K et al. Urea impairs β cell glycolysis and insulin secretion in chronic kidney disease. *The Journal of Clinical Investigation* 2016; 126: 3598–3612.
238. Fouque D, Horne R, Cozzolino M, Kalantar-Zadeh K. Balancing nutrition and serum phosphorus in maintenance dialysis. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2014; 64: 143–150.
239. Chang AR, Anderson C. Dietary Phosphorus Intake and the Kidney. *Annual review of nutrition* 2017; 37: 321–346.
240. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2001; 37: S66-70.
241. St-Jules DE, Woolf K, Pompeii M, Sevick MA. Exploring problems in following the hemodialysis diet, and their relation to energy and nutrient intakes: The Balance Wise Study. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2016; 26: 118–124.
242. Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K et al. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nature Reviews. Nephrology* 2011; 7: 369–384.
243. Pasian C, Azar R, Fouque D. [Wasting in chronic kidney disease: Refeeding techniques and artificial nutrition practices]. *Nephrologie & Therapeutique* 2016; 12: 496–502.
244. Cano NJM, Fouque D, Roth H et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective,

- randomized study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007; 18: 2583–2591.
245. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007; 22 Suppl 2: ii45-87.
 246. Delgado C, Frassetto L. Hip Fractures in Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases* 2013; 62: 653–655.
 247. Zahed N, Chehrazi S, Falaknasi K. The evaluation of relationship between vitamin D and muscle power by micro manual muscle tester in end-stage renal disease patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 2014; 25: 998–1003.
 248. Taskapan H, Baysal O, Karahan D, Durmus B, Altay Z, Ulutas O. Vitamin D and muscle strength, functional ability and balance in peritoneal dialysis patients with vitamin D deficiency. *Clinical Nephrology* 2011; 76: 110–116.
 249. Kopple JD, Cheung AK, Christiansen JS et al. OPPORTUNITY™; a large-scale randomized clinical trial of growth hormone in hemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011; 26: 4095–4103.
 250. Johannsson G, Bengtsson BA, Ahlmén J. Double-blind, placebo-controlled study of growth hormone treatment in elderly patients undergoing chronic hemodialysis: anabolic effect and functional improvement. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 1999; 33: 709–717.
 251. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2014; 64: 383–393.
 252. Baldwin KM, White TP, Arnaud SB et al. Musculoskeletal adaptations to weightlessness and development of effective countermeasures. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1996; 28: 1247–1253.
 253. Polge C, Heng A-E, Jarzaguat M et al. Muscle actin is polyubiquitinated in vitro and in vivo and targeted for breakdown by the E3 ligase MuRF1. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2011; 25: 3790–3802.
 254. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *The Journal of pathology* 2010; 221: 3–12.
 255. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature* 2011; 469: 323–335.
 256. Su Z, Klein JD, Du J et al. Chronic kidney disease induces autophagy leading to dysfunction of mitochondria in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2017; 312: F1128–F1140.

257. Kim J-K, Choi SR, Choi MJ et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2013;
258. Maughan RJ, Watson JS, Weir J. Strength and cross-sectional area of human skeletal muscle. *The Journal of Physiology* 1983; 338: 37–49.
259. van den Ham ECH, Kooman JP, Schols AMWJ et al. Similarities in skeletal muscle strength and exercise capacity between renal transplant and hemodialysis patients. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2005; 5: 1957–1965.
260. Canaud B, Granger Vallée A, Molinari N et al. Creatinine index as a surrogate of lean body mass derived from urea Kt/V, pre-dialysis serum levels and anthropometric characteristics of haemodialysis patients. *PloS one* 2014; 9: e93286.
261. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *The European Respiratory Journal* 2010; 36: 81–88.
262. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2015; 30: 1718–1725.
263. Baptista G, Dupuy A-M, Jaussent A et al. Low-grade chronic inflammation and superoxide anion production by NADPH oxidase are the main determinants of physical frailty in older adults. *Free radical research* 2012; 46: 1108–1114.
264. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2000; 15: 953–960.
265. Canaud B, Granger Vallée A, Molinari N et al. Creatinine index as a surrogate of lean body mass derived from urea Kt/V, pre-dialysis serum levels and anthropometric characteristics of haemodialysis patients. *PloS One* 2014; 9: e93286.
266. Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2012; 28: 495–503.
267. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010; 182: 598–604.
268. Koppe L, Fouque D, Kalantar-Zadeh K. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2019;

269. Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B, Stenvinkel P, Cuppari L, Avesani CM. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2016; 90: 53–66.
270. Lewis MI, Fournier M, Wang H et al. Metabolic and morphometric profile of muscle fibers in chronic hemodialysis patients. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 2012; 112: 72–78.
271. Bailey JL, Zheng B, Hu Z, Price SR, Mitch WE. Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2006; 17: 1388–1394.
272. Bailey JL, Wang X, England BK, Price SR, Ding X, Mitch WE. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *The Journal of clinical investigation* 1996; 97: 1447–1453.
273. Ahonen RE. Light microscopic study of striated muscle in uremia. *Acta Neuropathologica* 1980; 49: 51–55.
274. Garonzik-Wang JM, Govindan P, Grinnan JW et al. Frailty and Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients. *Archives of Surgery* 2012; 147: 190–193.
275. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ et al. Frailty as a Predictor of Surgical Outcomes in Older Patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2010; 210: 901–908.
276. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML et al. Frailty and Early Hospital Readmission after Kidney Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013; 13: 2091–2095.
277. Granger B. « Ma santé 2022 » : un plan ambitieux, des moyens limités. *Le Débat* 2019; 203: 98–108.

ANNEXES

Identifier et établir le phénotype des patients fragiles en hémodialyse chronique

1. TITLE AND ABSTRACT OF THE PROJECT

" Phenotype of frailty in haemodialysis patients. "

Background

Chronic haemodialysis (CHD) is associated with comorbid conditions including frailty which increases adverse events such as falls, disability, hospitalization and mortality. Frailty is a reversible process which seems to be linked to muscular dysfunction and protein-energy wasting (PEW). To date, several validated tools allow to characterize frailty in CHD patients (including the short physical performance battery (SPPB) test) By contrast, no prognostic biomarkers have been reported to predict muscle damage in this population. Myokines, cytokines that are produced and released by muscle cells, are modified and could be new frailty prognostic biomarkers.

Objectives

The main objective of this study is to characterize frailty in CHD patients i.e. to evaluate at inclusion the relationships between the SPPB score and muscle dysfunction assessed by the quadriceps isometric maximal voluntary force (MVF). Secondary objectives are to identify the relationships between i) SPPB score and muscle mass at inclusion ii) SPPB score and PEW at inclusion iii) SPPB score and inflammation at inclusion iv) SPPB score and myokines at inclusion v) myokine at inclusion and SPPB score after 2 years of follow-up vi) myokine levels (and SPPB score) at inclusion and adverse event (mortality) occurring within the 2 year-period of follow-up.

Methods

- Design: Prospective multicentre longitudinal observational cohort study.
- Patients: 300 prevalent adult CHD patients on dialysis (3 sessions/week) for more than 3 months.
- Outcomes:

Primary end-point: correlation at inclusion between SPPB score (tertiles) and quadriceps isometric MVF.

Secondary end-points: correlations at inclusion between SPPB score and i) muscle mass ii) PEW iii) dialysis parameters and inflammation iv) myokines; correlations between myokine levels at inclusion and i) SPPB after 2 years ii) adverse events occurring within the 2 years; correlations between SPPB at inclusion and adverse events occurring within the 2 years.

- Procedures: o At inclusion: SPPB score, muscle mass and strength, PEW, dialysis and inflammatory parameters, myokines

Follow-up (at 2 years): SPPB score, mortality.

Expected results and perspectives

- Screening and identification of frail patients will allow to initiate a personalized rehabilitation.
- The characterization of a myokine profile in these patients should help to hamper sarcopenia and frailty development by an early specific therapeutic intervention.
- Results of this study should help to improve the care pathway of CHD patients by integrating an early screening of frailty using SPPB test, muscle evaluation (mass and strength) and myokine assay.
- There is no way to identify haemodialysis patients who develop sarcopenia or frailty. Currently, the diagnosis is made only when sarcopenia or frailty get established. We strongly believe that myokine level

2. MAIN OBJECTIVES OF THE PROJECT

The main objective of this study is to characterize frailty in chronic hemodialysis (CHD) patients.

Primary objective is to evaluate at inclusion the relationships between frailty (assessed by the short physical performance battery -SPPB - test score) and muscle dysfunction assessed by the quadriceps isometric maximal voluntary force (MVF).

Secondary objectives are to identify the relationships between i) SPPB score and muscle mass at inclusion ii) SPPB score and PEW at inclusion iii) SPPB score and inflammation at inclusion iv) SPPB score and myokines at inclusion v) myokine at inclusion and SPPB score after 2 years of follow-up vi) myokine levels (and SPPB score) at inclusion and adverse event (mortality) occurring within the 2 year-period of follow-up.

3. BACKGROUND

Chronic haemodialysis (CHD) is associated with increasing comorbid conditions[1]. CHD patients have decreased physiological reserves and poor response to stressors, main features of the frailty condition[2], [3]. The frailty of these patients increased adverse event such as falls, disability, hospitalization and mortality[4]. Consequently, chronological age differs from biological age, leading to difficulties to identify patients at high risk of an adverse event. Nevertheless, frailty might be reversible or attenuated by interventions[5], [6]. Thus, identifying frail patients is highly warranted in CHD patients. The Fried frailty criteria includes weakness, slowness, low level of physical activity, low energy or self-reported exhaustion and unintentional weight loss[7]. Currently, there are several tools validated to test frailty in haemodialysis patients. Short physical performance battery (SPPB) is a prognostic indicator for disability, hospital admissions and mortality[8], [9]. It consists of three timed tasks: standing balance, walking speed, and chair stand tests. Every task may account a score between 0 and 4; the total SPPB score ranges from 0 (worst performance) to 12 (best performance)[10].

Frailty could be associated with muscular dysfunction. Low muscle mass estimated by bioelectrical impedance analysis (BIA) or by creatinine index (CI) is associated with mortality in CHD patients. Muscle function assessed by muscle strength at the patient bedside is associated with physical inactivity. Weakness influences the independence in activities of daily living in these patients. Thus, factors like physical activity reduction, leading to deconditioning, can also be involved in frailty. Sarcopenia, defined as skeletal muscle weakness associated with reduced muscle mass, and dynapenia, defined as muscle weakness with normal mass, are emerging risk factor in CHD patients. Currently, no prognostic biomarkers predict muscle damage in these patients. In fact, during muscular dysfunction signaling pathways are altered. Beyond proteolysis activity and autophagy, myokines, cytokines that are produced and released by muscle cells with autocrine, paracrine and/or endocrine effects are modified. This signalling pathway impairment is currently explored in the laboratory (subject of my PhD thesis, manuscript in preparation). A better understanding of the molecular mechanisms of muscular dysfunction is necessary to identify new prognostic biomarkers.

Beyond classical factors of frailty in elderly, some elements are specific to CHD patients. In fact, malnutrition and other factors including inflammation, low physical activity, metabolic acidosis, insulin resistance, may also be involved in muscle weakness of CHD patients[11]. All these factors, which are related to protein energy wasting (PEW), characterized by a loss of systematic proteins, an hypercatabolic status and malnutrition play a role in both muscle mass and strength reduction[12], [13]. Recently, loss of muscle strength which is not related

to decrease in muscle mass has been defined as dynapenia[12]. Thus, muscle strength may not be considered as a surrogate for the muscle mass in CHD patients. Beyond atrophy, factors of muscle quality like physical inactivity and PEW conspire towards muscular weakness.

As a working hypothesis, we postulate that protein energy wasting in association with muscle dysfunction could be associated to frailty in CHD patients. Therefore, the aim of this study was to evaluate relationships between frailty (SPPB score) and muscular dysfunction in chronic haemodialysis patients. In addition, in order to identify potential prognostic biomarkers of frailty, we aim to evaluate the relationships between frailty, dialysis parameters, protein energy wasting and myokine profile.

4. PATIENTS AND METHODS

4.1. DESIGN: This is a prospective multicentre longitudinal observation cohort study.

4.2. PATIENTS:

- Inclusion Criteria

18 y.o \leq Age < 90 y.o
Prevalent CHD patients, on dialysis (3 sessions/week) for more than 3 months
No clinical infection or cardiovascular event during the last three months before inclusion
Written informed consent

- Non-inclusion criteria

End stage renal disease without renal replacement therapy
History of renal transplant less than 365 days before inclusion
Unstable comorbidities, acute illness for less than 3 months,
Cardiovascular contraindication to physical activity
Musculoskeletal and neurological disorders
Participants not being able to understand oral investigator instructions

4.3. METHODS

- Frailty evaluation: Short physical performance battery (SPPB) is a prognostic indicator for disability, hospital admissions and mortality. SPPB consists of three timed tasks: standing balance, walking speed, and chair stand tests. Every task may account a score between 0 and 4; the total SPPB score ranges from 0 (worst performance) to 12 (best performance).

- Muscle mass determination: Muscle mass is assessed by Bioelectrical impedance analysis (BIA) using the body composition monitor and using the creatinine index[14]. Body composition is estimated by Bioelectrical impedance analysis (BIA) using the body composition monitor (BCM, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany). BCM is a three-compartment model, giving lean tissue mass (LTM), fat tissue mass (FTA) and overhydration. Creatinine index (CI), a well-known marker of muscle mass

in CHD patients is also assessed. CI, defined as the normalized creatinine production rate, equals the sum of creatinine excretion rate (dialytic removal and urinary excretion) and metabolic degradation rate in the steady state. CI could be easily estimated using predialysis creatinine value and Kt/V [15].

- Muscle strength evaluation: Quadriceps isometric maximal voluntary force and handgrips strength are assessed before a dialysis session. Assessment of maximal voluntary force of quadriceps using a dynamometer chair represents the current recommended method for screening muscle weakness[16]. Maximal voluntary force is a joint torque (Newton.meter) which is calculated by multiplying quadriceps strength (in Newton) by the lever arm length, defined as the distance from the meniscuses to the leg fastening zone, in meter. Recently, we validated in healthy volunteers and CHD patients' new tool to assess MVF of quadriceps at the patients' bedside before dialysis session in the dominant leg using a belt-stabilized hand-held dynamometer (HHD) (Microfet 2 (Hogan Health Industries, Inc West Jordan). Hand grip is assessed using a dynamometer (Jamar®)[17].
- Physical activity evaluation: Physical activity is assessed using Voorrips questionnaire. Voorrips questionnaire is validated in CHD patients. A Voorrips score below 9.4 defined low physical activity.
- Sarcopenia and dynapenia criteria: Sarcopenia is defined by quadriceps isometric maximal voluntary force $< 82.3N.m$ and creatinine index $< 18.82g/kg/d$. Dynapenia is defined by quadriceps isometric maximal voluntary force $< 82.3N.m$ and creatinine index $> 18.82g/kg/d$ [12], [18].
- Dialysis adequacy: Dialysis adequacy is estimated by Kt/V , beta-2 microglobulin, and low grade chronic inflammation.
- Nutritional status: Body mass index (BMI) is obtained using post-dialysis weight. Normalised protein catabolism rate (nPCR) is calculated from pre- and post-dialysis blood urea and dialysis adequacy ($spKt/V$ urea).
- Protein energy wasting score: Criteria for the clinical diagnosis of PEW were > 3 out of the 4 items: serum albumin $< 38g/l$, body mass index $< 23 kg/m^2$, creatinine index $< 18.82mg/kg/d$, low dietary protein intake estimated by $nPCR < 0.80g/kg/d$ [11], [19], [20].
- Myokines : Myostatine, GDF 15, GDF 11, Irisine, FGF 21 and Agrine are determined by ELISA method. Blood samples are collected during a mid-week dialysis session and plasma frozen until use[21]–[23].

4.4. OUTCOME MEASURE

The primary end-point is the correlation at inclusion between SPPB score (tertiles) and the quadriceps isometric maximal voluntary force.

Secondary end-point are:

- The correlation at inclusion between SPPB score and muscle mass estimated by bioelectrical impedance analysis (BIA) or by creatinine index (CI).

- The correlation at inclusion between SPPB score and physical activity (Voorrips score).
- The correlation at inclusion between SPPB score and protein energy wasting score and CRP
- The correlation at inclusion between SPPB and plasma myokine concentration
- The correlations between SPPB at inclusion and adverse events occurring within the 2 years
- The correlations between myokines at inclusion and adverse events occurring within the 2 years

4.5. PROCEDURES:

The study bases on a combination of standard care consisting of quarterly visits with the nephrologist and monitoring of dialysis sessions.

- Clinical examination, muscle mass and strength measurements, and myokines determination are performed the day of inclusion during a mid-week dialysis session (V1). Maximal voluntary force of quadriceps is assessed before dialysis session, and bioelectrical impedance analysis is assessed after the same dialysis session.
- The short physical performance battery test is performed during the quarterly visit with the nephrologist (V2).

Evaluation	Screenin g (d-15)	Inclusion (V1) During haemodialysis session	Inclusion (V2) Quarterly visits with the nephrologist	Follow up (V3) (V1 + 2 years)
Patient information	x			
Verification of inclusion Criteria/ non-inclusion criteria	x			
Obtain written consent		x		
Muscle strength assessment		x		
Muscle mass assessment		x		
Physical activity: Voorrips questionnaire		x		
Myokines quantification		x		
Short physical performance battery test			x	x
Adverse event				x

4.6. PLANNING

Inclusion period: 6 months

Follow up: 2 years

Statistical analysis/Publication: 6 months

Study duration: 3 years

4.7. NUMBER OF SUBJECTS REQUIRED

According to the SPPB score, patients will be classified into 3 groups (Tertiles). In order to highlight a difference with an OR of at least 2.5 between the 1st tertile and patients in the 2nd and 3rd tertiles and using P-value of < 0.05 , 88 subjects in each group are needed. Taking into account 10 % of missing or incomplete data, we propose to recruit 300 patients.

4.8. STATISTICAL ANALYSES

- Descriptive analysis and comparability of groups:

An initial descriptive analysis will be performed. For qualitative variables, this description will include the workforce. For quantitative variables, the description will include the size, mean, standard deviation, median, and extreme values according to distribution.

- Analysis of the study end-point:

The study end-points will be compared using a Student test. If the application conditions of the Student's test are not respected (normal distribution, equality of variances), a Mann-Whitney test will be used to compare two groups.

The univariate correlations between the study end-points will be investigated using the Pearson or Spearman test, depending on the normality of variable distribution. Multivariate analysis will be done by multiple linear regression.

A test will be considered significant if $p < 0.05$. Analyzes will be carried out using the R version 2.13.0 software.

4.9. BIO BANK

A biological collection will be constituted in order to perform the myokine assay. Blood samples will be collected at inclusion during the mid-week dialysis session (10ml). Tubes will be centrifuged, and plasma frozen at -80°C .

4.10. FEASIBILITY

Haemodialysis patients potentially involved in the 4 centres are approximately 400. Enrolment of patients will be assured by nephrologist in each haemodialysis centre. The recruitment of patients began in two centres in January 2019 (Team 1 and 2). Recruitment should be completed in the last quarter of 2019.

Team 1: Site GCS HELP Montpellier: Responsable Pr M. Le Quintrec, Centre de dialyse chronique : GCS Unité de dialyse médicalisé (UDM) de Lapeyronie
 Adresse : 371, avenue doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier cedex 5

- Team 2: Site AIDER Montpellier: Responsable Dr L Chalabi, Centre de dialyse chronique : AIDER Unité de dialyse médicalisée (UDM) de Lapeyronie Adresse : 371, avenue doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier cedex 5
- Team 3: Site AIDER Valsiere : Responsable Dr N Raynal Centre de dialyse chronique : AIDER Unité d'autodialyse (UAD) de la Valsiere Adresse : 787 Rue de la Valsière, 34790 Grabels
- Team 4: Site AIDER Nîmes : Responsable Dr L Patrier, Centre de dialyse chronique : AIDER Unité de dialyse médicalisée (UDM) de Nîmes, Adresse : Rue du Professeur Robert Debré, 30000 Nîmes

5. EXPECTED RESULTS AND PERSPECTIVES

- Screening and identification of frail patients will allow to initiate a personalized rehabilitation.
- The characterization of a myokine profile in these patients should help to hamper sarcopenia and frailty development by an early specific therapeutic intervention.
- Results of this study should help to improve the care pathway of CHD patients by integrating an early screening of frailty using SPPB test, muscle evaluation (mass and strength) and myokine assay.
- There is no way to identify haemodialysis patients who develop sarcopenia or frailty. Currently, the diagnosis is made only when sarcopenia or frailty get established. We strongly believe that myokine level and catabolic secretion profile can be identified early in patients who develop sarcopenia or frailty.

6. REFERENCES

- [1] D. A. Goodkin et al., « Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 14, no 12, p. 3270-3277, déc. 2003.
- [2] K. Kalantar-Zadeh, T. A. Ikizler, G. Block, M. M. Avram, et J. D. Kopple, « Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 42, no 5, p. 864-881, nov. 2003.
- [3] R. Chowdhury, N. M. Peel, M. Krosch, et R. E. Hubbard, « Frailty and chronic kidney disease: A systematic review », *Arch. Gerontol. Geriatr.*, vol. 68, p. 135-142, févr. 2017.
- [4] J. C. Kim, K. Kalantar-Zadeh, et J. D. Kopple, « Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 24, no 3, p. 337-351, févr. 2013.
- [5] P.-O. Lang, J.-P. Michel, et D. Zekry, « Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process », *Gerontology*, vol. 55, no 5, p. 539-549, 2009.
- [6] E. F. Binder et al., « Effects of exercise training on frailty in community-dwelling older adults: results of a randomized, controlled trial », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 50, no 12, p. 1921-1928, déc. 2002.

- [7] L. P. Fried et al., « Frailty in older adults: evidence for a phenotype », *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 56, no 3, p. M146-156, mars 2001.
- [8] Y. N. Hall et al., « Effects of six versus three times per week hemodialysis on physical performance, health, and functioning: Frequent Hemodialysis Network (FHN) randomized trials », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 7, no 5, p. 782-794, mai 2012.
- [9] P. Painter, L. Carlson, S. Carey, S. M. Paul, et J. Myll, « Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 35, no 3, p. 482-492, mars 2000.
- [10] J. M. Guralnik et al., « A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission », *J. Gerontol.*, vol. 49, no 2, p. M85-94, mars 1994.
- [11] J. J. Carrero et al., « Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) », *J. Ren. Nutr. Off. J. Coun. Ren. Nutr. Natl. Kidney Found.*, vol. 23, no 2, p. 77-90, mars 2013.
- [12] J.-S. Souweine et al., « Physical inactivity and protein energy wasting play independent roles in muscle weakness in maintenance haemodialysis patients », *PloS One*, vol. 13, no 8, p. e0200061, 2018.
- [13] N. Isoyama et al., « Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 9, no 10, p. 1720-1728, oct. 2014.
- [14] D. Marcelli et al., « Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 10, no 7, p. 1192-1200, juill. 2015.
- [15] B. Canaud et al., « Creatinine index as a surrogate of lean body mass derived from urea Kt/V, pre-dialysis serum levels and anthropometric characteristics of haemodialysis patients », *PloS One*, vol. 9, no 3, p. e93286, 2014.
- [16] A. J. Cruz-Jentoft et al., « Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People », *Age Ageing*, vol. 39, no 4, p. 412-423, juill. 2010.
- [17] J.-S. Souweine et al., « Standardized Method to Measure Muscle Force at the Bedside in Hemodialysis Patients », *J. Ren. Nutr. Off. J. Coun. Ren. Nutr. Natl. Kidney Found.*, vol. 27, no 3, p. 194-200, 2017.
- [18] N. Terrier et al., « Creatinine index and transthyretin as additive predictors of mortality in haemodialysis patients », *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 23, no 1, p. 345-353, janv. 2008.
- [19] D. Fouque et al., « A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease », *Kidney Int.*, vol. 73, no 4, p. 391-398, févr. 2008.
- [20] Y. Obi, H. Qader, C. P. Kovesdy, et K. Kalantar-Zadeh, « Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease », *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, vol. 18, no 3, p. 254-262, mai 2015.

- [21] M. J. Lee et al., « Irisin, a novel myokine is an independent predictor for sarcopenia and carotid atherosclerosis in dialysis patients », *Atherosclerosis*, vol. 242, no 2, p. 476-482, oct. 2015.
- [22] D. Di Raimondo, A. Tuttolomondo, G. Musiari, C. Schimmenti, A. D'Angelo, et A. Pinto, « Are the Myokines the Mediators of Physical Activity-Induced Health Benefits? », *Curr. Pharm. Des.*, vol. 22, no 24, p. 3622-3647, 2016.
- [23] P. Esposito et al., « Modulation of Myostatin/Hepatocyte Growth Factor Balance by Different Hemodialysis Modalities », *BioMed Res. Int.*, vol. 2017, p. 7635459, 2017.

TITRE DU PROJET DE RECHERCHE

RESUME DU PROJET DE RECHERCHE

Contexte :

Le concept de fragilité, développé en gériatrie, a récemment été appliqué aux patients hémodialysés chroniques (HDC). Ce processus réversible, est associée à une augmentation d'évènements péjoratifs (chutes, hospitalisations, dépendance, institutionnalisation, décès). En hémodialyse il pourrait être lié à deux facteurs, la dysfonction musculaire et la dénutrition protéino-énergétique. Ainsi la fragilité doit être dépistée à l'aide d'outils comme le Short Physical Performance Battery (SPPB) test qui permet d'identifier les patients fragiles à risque de chute. Actuellement le centre Equilibre et Prévention de la Chute du CHU de Montpellier propose un programme qui a pour but d'améliorer l'autonomie et ainsi réduire l'incidence des chutes.

Objectifs :

L'objectif principal de cette étude évaluer l'intérêt d'un programme de réhabilitation personnalisée d'une période de 6 mois dans le centre Equilibre et Prévention de la Chute du CHU de Montpellier

Méthodologie :

- Typologie : Etude interventionnelle prospective mono centrique.
- Lieux de l'étude : centre Equilibre et Prévention de la Chute du CHU de Montpellier
- Population (principaux critères d'éligibilité) : Patients majeurs hémodialysés chroniques à risque de chute, dépistés dans le cadre du parcours de soin des centres AIDER et GCS HELP.
- Critères de jugement principal : L'amélioration de l'autonomie fonctionnelle mesurée par le résultat du SPPB, 6 mois après l'évaluation initiale et la prise en charge personnalisée par le centre Equilibre et Prévention de la Chute du CHU de Montpellier.
- Nombre de sujets à inclure : 32 patients par groupe (64 au total). La réhabilitation musculaire devrait permettre une amélioration du SPPB d'un point avec un écart type commun de 1.5 point. Avec une puissance de 90% et un risque de première espèce de 5%, le nombre de sujets analysables est de 28 par groupes. Ainsi en supposant une non-adhérence au programme de 15% des patients 32 sujets par groupes sont nécessaires.
- Définition du risque de chute :
 - 2 chutes dans la dernière année
 - Chute dans la dernière année avec blessure
 - 1 chute dans la dernière année, et score SPPB < 8
- Nombre de visites dans le centre de prévention des chutes du CHU
 - Une visite à l'inclusion
 - Puis une visite de réévaluation à 6 mois.
- Durée de suivi : 6 mois.

Retombées / perspectives :

L'impact de ce travail sera multiple :

- Individuel : Améliorer la prise en charge des patients fragiles à risque de chute dans un centre spécialisé.
- Global : Permettre de connaître la prévalence des patients à risque de chute en hémodialyse
- Médico-économique : Diminuer le nombre de chute et donc diminuer les complications graves associées aux chutes.

Mots clefs : hémodialyse chronique, dysfonction musculaire, fragilité, sarcopénie

EXPOSE DU PROJET DE RECHERCHE

1. Justification du projet de recherche

La fragilité est un concept décrit initialement en gériatrie et mis en évidence récemment chez les patients en hémodialyse qui associe perte de poids, fatigue, lenteur de marche, faiblesse musculaire et faible activité physique (critères de Fried). L'ensemble de ces processus participe à l'apparition d'un risque de chute qui reste mal connu chez les patients en hémodialyse chronique. Pourtant, les chutes répétées sont associées à une forte morbi-mortalité accélérant le processus de perte d'indépendance et d'autonomie et à un taux d'institutionnalisation élevé. Chez les patients en hémodialyse, la fragilité pourrait être liée à la dénutrition protéino-énergétique (Protein Energy Wasting) et à la faiblesse musculaire (diminution de la fonction musculaire). De plus les troubles minéraux et osseux des patients insuffisants rénaux chroniques augmentent le risque de complication des chutes répétées. Il apparaît donc nécessaire d'identifier les patients hémodialysés chroniques fragiles ou à risque de chute afin de pouvoir leur proposer des thérapies spécifiques.

Actuellement le centre Equilibre et Prévention de la Chute du CHU de Montpellier propose un programme qui a pour but d'améliorer l'autonomie et ainsi réduire l'incidence des chutes des personnes âgées. Le short physical performance battery (SPPB), outil validé chez les patients hémodialysés chroniques, permet d'identifier les patients fragiles à risque de chute. Le résultat de ce test est corrélé au risque d'institutionnalisation, d'hospitalisation, et de décès chez les personnes âgées. Une intervention personnalisée des patients hémodialysés chroniques dans le centre Equilibre et Prévention de la Chute du CHU de Montpellier pourrait permettre une diminution du risque de chute et ainsi réduire la morbi-mortalité chez ces patients. Les patients à risque de chute pourront bénéficier d'une prise en charge globale et spécifique après une évaluation gériatrique standardisée menée dans le Centre Equilibre et Prévention de la Chute du CHU de Montpellier. Ni l'évaluation du risque de chute chez le dialysé, ni les démarches de prévention n'ont été évaluées à ce jour dans la littérature.

L'insuffisance rénale chronique entraîne également une dérégulation de l'homéostasie avec une accumulation ou dérégulation de la concentration en molécules de signalisations circulantes (cytokines, interleukines, hormones...). Or les muscles squelettiques possèdent une activité autocrine et paracrine de signalisation, via la sécrétion de myokines. Ces dernières contrôlent l'homéostasie et l'intégrité musculaire mais aussi celles de différents organes (cœur, os, pancréas, système nerveux, ...). Lors de l'atrophie musculaire, ces voies de signalisation sont altérées. Récemment, il a été montré que les myokines, bio-marqueurs musculaires, qui régulent les mécanismes d'anabolisme et catabolisme musculaires sont

également impliqués dans l'apparition d'une dysfonction musculaire. Ainsi l'utilisation de certaines myokines comme bio marqueurs permettant d'une part d'identifier simplement les patients fragile et d'autre part de différencier les patients pouvant avoir une bonne réponse à une réhabilitation musculaire pourrait permettre de proposer aux patients hémodialysés une prise en charge thérapeutiques personnalisée.

L'objectif de ce travail est d'évaluer chez les patients hémodialysés chroniques à risque de chute, l'intérêt d'un programme de réhabilitation personnalisée d'une période de 6 mois dans le centre Equilibre et Prévention de la Chute du CHU de Montpellier en association avec un suivi nutritionnel personnalisé. Par ailleurs les objectifs secondaires sont d'une part d'identifier les myokines prédictives d'une amélioration du SPPB après un programme de réhabilitation personnalisée et enfin d'étudier les relations entre la fragilité (score SPPB) et le i) protein energy wasting, ii) l'inflammation iii) et les désordres du métabolisme minéral et osseux, la force musculaire et la masse musculaire.

2. Situation actuelle du sujet de recherche et travaux déjà effectués par le laboratoire du demandeur dans ce domaine

Une des thématiques du groupe IRC de l'unité PhyMedExp (INSERM, CNRS, Université et CHRU Montpellier) est l'étude des anomalies du muscle squelettique des patients hémodialysés chroniques. En particulier, la validation d'un outil permettant de mesurer rapidement, au lit du malade et avant une séance de dialyse la force musculaire des patients (J Ren Nutri, Js Souweine 2017). Ensuite la recherche des déterminants de la diminution de la force musculaire a fait l'objet d'investigation chez des patients prévalent en dialyse de (Plosone, Js Souweine 2018). L'intérêt de l'évaluation comme marqueur pronostique de la fonction et/ou de la masse musculaire fait l'objet d'une étude chez les patients hémodialysés chroniques. Dans les suites de ces différents travaux, les centres de dialyse de l'AIDER et du GCS HELP ont intégré une évaluation de la dysfonction musculaire dans le cadre de leur parcours de soin. Ce dépistage comporte actuellement une mesure du SPPB, une recherche du risque de chute par auto-questionnaire et un dépistage de la sarcopénie.

Les patients hémodialysés sur le bassin de population de Montpellier sont au nombre de 350 assurant ainsi les capacités de recrutement.

L'organisation de ce travail s'articule autour de 3 structures :

- Le service de gériatrie du Pr H. Blain, qui assurera les évaluations,
- Le service de biochimie du Pr JP. Cristol qui assurera la coordination, le suivi, et la constitution de la sérothèque,
- Le Service de Néphrologie du Pr M. Le Quintrec et les centres AIDER qui assureront le dépistage et le screening des patients.

L'aide au support nutritionnel par consultation interactive d'une application internet « ReinBow » spécifique aux maladies rénales sera proposé aux patients. Cette application est développée depuis janvier 2019 par la société « Sandra Gressard / EMAN », Start-up Montpelliéraine et permet aux patients hémodialysés chroniques de gérer leur alimentation et leur suivi nutritionnel.

3. Projet de recherche

3a Méthodologie, techniques utilisées

Typologie : Etude interventionnelle prospective mono centrique.

Lieux de l'étude : centre Equilibre et Prévention de la Chute du CHU de Montpellier

Critères de jugement principal : L'amélioration de l'autonomie fonctionnelle mesurée par le résultat du SPPB, 6 mois après l'évaluation initiale et la prise en charge personnalisée par le centre Equilibre et Prévention de la Chute du CHU de Montpellier.

Critères de jugements secondaires : Corrélation entre le taux de myokines et le SPPB à l'inclusion et après réhabilitation musculaire. Evaluation de l'aide au support nutritionnel « ReinBow ». Il sera évalué sur le nombre de patients consultants cet outil innovant, le nombre de consultations par semaine et la relation éventuelle entre consultation de l'application mobile et l'amélioration des indices nutritionnels (IPAQS et PEW).

Population : Patients majeurs hémodialysés chroniques à risque de chute, dépistés dans le cadre du parcours de soin des centres AIDER et GCS HELP.

- Critères d'inclusion :

Age > 18ans
Etat Clinique stable
Absence de trouble locomoteur
2 chutes dans la dernière année
Chute dans la dernière année avec blessure
1 chute dans la dernière année, et score SPPB < 8

- Critères de non inclusion :

Contre-indication cardiovasculaire

Définition du risque de chute :

- 2 chutes dans la dernière année
- Chute dans la dernière année avec blessure
- 1 chute dans la dernière année, et score SPPB < 8

Nombre de visites dans le centre de prévention des chutes du CHU

- Une visite à l'inclusion
- Puis une visite de réévaluation à 6 mois.

Durée du projet : 12 mois.

Calendrier des évaluations :

- Période d'inclusion : 6 mois

- Période d'intervention : 6 mois

Déroulement :

- Information du patient, remise de la lettre d'information et du consentement au décours du dépistage

- Première visite au centre Equilibre et Prévention des chutes :

Signature du consentement

Mesure du SPPB, évaluation gériatrique et caractérisation de la dysfonction musculaire.

Randomisation dans un des deux groupes (réhabilitation vs absence de réhabilitation).

- Suivi et réhabilitation dans le centre Equilibre et Prévention de la Chute du CHU de Montpellier avec prise en charge personnalisée de chaque patient (du groupe réhabilitation).

Groupe réhabilitation : Un parcours de soin adaptés aux patients fragiles à risque de chutes sera proposé. Ainsi l'intervention comportera à l'évaluation initiale une optimisation du traitement, une évaluation podologique, la recherche et la prise en charge de pathologies à l'origine d'une instabilité, une supplémentation en vitamine D en cas d'insuffisance ou de carence et des conseils hygiéno-diététiques. Ensuite la réhabilitation d'une période de 6 mois sera basée sur des séances de travail individuel et des séances de groupe. L'ensemble de ces séances seront supervisées par un kinésithérapeute. En plus d'une réhabilitation musculaire un suivi nutritionnel personnalisé sera proposé aux patients par l'utilisation de l'application mobile « ReinBow ».

Groupe absence de réhabilitation : Les patients dans ce groupe auront des évaluations nutritionnelles régulières, ainsi qu'un suivi nutritionnel régulier par l'utilisation de l'application mobile ReinBow.

- Visite de fin de suivi à 6 mois : mesure du SPPB, dépistage du risque de chute et recherche d'une dysfonction musculaire.

Nombre de sujet nécessaire :

- La réhabilitation musculaire devrait permettre une amélioration des aptitudes fonctionnelles mesurée par le SPPB d'un point avec un écart type commun de 1.5 point de SPPB. Avec une puissance de 90% et un risque de première espèce de 5%, Le nombre de sujets analysables est de 28 par groupes. Ainsi en supposant une non-adhérence au programme de 15% des patients 32 sujets par groupes sont nécessaires.

Méthodes de mesure

- Evaluation de la fragilité du patient

La fragilité du patient sera évaluée à l'aide du Short physical performance battery permettant d'avoir un paramètre fonctionnel composite de la personne. La mesure de la vitesse de marche confortable sur 4 mètres, le temps tenu pieds joints, en position

semi-tandem puis si possible tandem et la performance au 5 sit-to-stand test permettent de calculer la performance à la Short Physical Performance Battery.

Les résultats de ce test permettront de classer les patients en 3 groupes (tertiles) en fonction du score SPPB obtenu.

- Evaluation du risque de chute du patient

Le test Timed up and Go permettra de mesurer la mobilité (se lever d'une chaise, marcher 3 mètres, faire demi-tour et se rasseoir).

- Evaluation de la masse et de la force musculaire

Evaluation de la masse musculaire évaluée par impédancemétrie adaptée à la dialyse (BCM Fresenius Medical Care) et par modélisation de la cinétique de la créatinine.

Evaluation de la force maximale volontaire isométrique des quadriceps (dynamomètre portatif (MicroFET 2)) et des avant-bras (grip strength) (dynamomètre (Jamar®)) du côté dominant et non dominant, dont l'interprétation doit tenir compte de la présence d'un abord vasculaire.

- Caractérisation de la sarcopénie et de la dynapénie

Les notions de sarcopénie et dynapénie seront définies par:

Sarcopénie: une force maximale volontaire isométrique du quadriceps $< 82.3\text{N.m}$ et une masse musculaire par index de créatinine $< 18.82\text{g/kg/j}$

Dynapénie: une force maximale volontaire isométrique du quadriceps $< 82.3\text{N.m}$ et une masse musculaire estimée par l'index de créatinine $> 18.82\text{g/kg/j}$.

- Appréciation de l'activité physique :

Questionnaires d'activité physique : Auto-questionnaire Voorrips évaluant l'activité physique selon 3 types : activités quotidiennes, activités sportives et activités de loisirs. Un score pour chaque type d'activité physique sera établi et le score total nous donnera 3 niveaux d'activité physique (bas (<9.4) ; modéré ($9.4-16.4$) ; haut (>16.4)). Ce questionnaire, validé chez le sujet âgé pratiquant peu d'activité physique a été récemment utilisé chez les patients hémodialysés.

- Dosage des myokines

En plus du bilan biologique standard réalisé dans le cadre du suivi des patients hémodialysés chroniques, un bilan spécifique incluant le dosage des myokines (Myostatine, GDF 15, GDF 11, Irisine, FGF 21, Agrine) sera réalisé à l'inclusion et aux visites de suivi.

- Evaluation de la qualité de la dialyse

Les paramètres biochimiques de dialyse adéquate : (qualité de l'épuration, Kt/V , beta-2 microglobuline, désordres du métabolisme minéral et osseux, inflammation de bas grade)

- L'état nutritionnel :

Critères IPAQSS, IMC<23 ou variation du poids sec de 10% dans les 6 derniers mois, nPCR <0,8 g/kg/j, albuminémie < 35 g/L

Application mobile ReinBow : Ce dispositif médical est composé d'une application mobile à usage des patients et des professionnels de santé. Il propose un programme nutritionnel personnalisé, ainsi qu'un calendrier permettant aux patients d'assurer un suivi personnalisé et d'atteindre les objectifs nutritionnels personnalisés définis préalablement par les nutritionnistes. Cet outil ludique et ergonomique facilite le bon respect des objectifs nutritionnels en garantissant une orientation sur les choix alimentaires, une diversité des menus proposés et un maintien de l'autonomie des patients à domicile.

- Définition du PEW : Le protein energy wasting sera défini par la présence d'un critère dans 3 des 4 catégories suivantes :

Marqueurs biologiques : albumine < 35 g/L (néphélométrie) et la préalbumine < 300 mg/L

Evaluation de la masse corporelle : l'IMC < 23 kg/m²

Evaluation de la masse musculaire par la cinétique de la créatinine : Créatinine index < 18.82g/kg/j

Evaluation des ingesta : nPCR < 1g/kg/j

- Constitution d'une collection d'échantillons biologiques

Une collection biologique sera constituée afin de réaliser le dosage des myokines. Les prélèvements sanguins seront réalisés à partir de 2 tubes secs (5mL) au niveau du site de prélèvement pendant la deuxième séance d'hémodialyse hebdomadaire (10 ml au total). Chaque tube sera étiqueté de façon anonyme (numéro de code sujet). Les tubes seront stockés selon le numéro de code sujet et en fonction de la date et du type de prélèvement réalisé. Les tubes seront ensuite centrifugés à température ambiante et les aliquots de plasma congelé à -80°C dans un congélateur présent sur le lieu de l'étude jusqu'à l'analyse.

3b Résultats attendus et étapes prévues

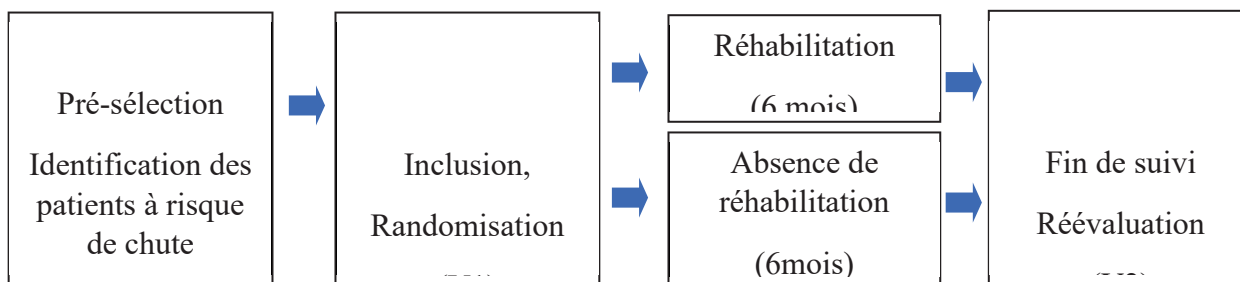
L'impact de ce travail sera multiple :

- Individuel : Améliorer la prise en charge des patients fragiles à risque de chute dans un centre spécialisé.
- Global : Permettre de connaître la prévalence des patients à risque de chute en hémodialyse
- Médico-économique : Diminuer le nombre de chute et donc diminuer les complications graves associées aux chutes.

L'identification des déterminants musculaires des patients à risque de chute, et le phénotypage des patients fragiles permettra de proposer une réhabilitation personnalisée. Ainsi chez les patients hémodialysés chroniques, le maintien ou la

restauration de la masse et de la fonction musculaire apparaissent donc comme des voies thérapeutiques innovantes afin d'améliorer l'état de santé de ces patients.

Etapes prévues :



Calendrier des évaluations	Pré-sélection	Inclusion (V1)	Fin de suivi (V2)
Information du patient	X		
Identification des patients à risque de chute	X		
Vérification des CI / CNI	X		
Recueil du consentement éclairé écrit et signé		X	
Evaluation de la force musculaire		X	X
Evaluation de la masse musculaire		X	X
Auto-Questionnaires		X	X
Bilan biologique		X	X
Short physical performance battery		X	X
Timed up and go test		X	X

4. Retombées prévisibles dans le domaine de la néphrologie

D'après le rapport REIN, en France 80 000 patients souffrent d'insuffisance rénale chronique terminale et 11 000 nouveaux patients par an sont pris en charge pour une cela. Le coût d'une année de traitement en hémodialyse (HD) est de 65 000 euros. Malgré l'amélioration continue des méthodes de dialyse, la morbi-mortalité de ces patients reste très importante. Il apparaît donc nécessaire de dépister et d'identifier les patients les plus à risque d'événements défavorable afin de pouvoir proposer des pistes thérapeutiques innovantes dans le but d'améliorer l'état de santé de ces patients.

Actuellement il n'existe pas de moyen permettant d'identifier à l'initiation de l'hémodialyse les patients qui développeront une sarcopénie ou chez qui apparaîtra un syndrome de fragilité. Aujourd'hui le diagnostic se fait uniquement lorsque la sarcopénie ou le syndrome de fragilité sont déjà installés. Nous pensons qu'il est possible d'identifier dès les premiers jours les patients qui développeront une sarcopénie ou une fragilité en dosant les taux circulants de myokines et en identifiant les patients qui présenteront un profil de sécrétion myokinique

catabolisant. Identifier de façon non invasive ces patients avant l'apparition des signes cliniques permettrait la mise en place précoce de mesures adaptées et donc impacter la morbi-mortalité des patients hémodialysés chroniques.

5. Bibliographies

- [1] M. Dam, F. Neelemaat, T. Struijk-Wielinga, P. J. Weijs, et B. C. van Jaarsveld, « Physical performance and protein-energy wasting in patients treated with nocturnal haemodialysis compared to conventional haemodialysis: protocol of the DiapriFIT study », *BMC Nephrol.*, vol. 18, no 1, p. 144, mai 2017.
- [2] K. Kalantar-Zadeh, T. A. Ikizler, G. Block, M. M. Avram, et J. D. Kopple, « Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 42, no 5, p. 864-881, nov. 2003.
- [3] J. C. Kim, K. Kalantar-Zadeh, et J. D. Kopple, « Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 24, no 3, p. 337-351, févr. 2013.
- [4] R. Chowdhury, N. M. Peel, M. Krosch, et R. E. Hubbard, « Frailty and chronic kidney disease: A systematic review », *Arch. Gerontol. Geriatr.*, vol. 68, p. 135-142, févr. 2017.
- [5] J. J. Carrero *et al.*, « Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) », *J. Ren. Nutr. Off. J. Counc. Ren. Nutr. Natl. Kidney Found.*, vol. 23, no 2, p. 77-90, mars 2013.
- [6] M. Panaye *et al.*, « Phenotypes influencing low physical activity in maintenance dialysis », *J. Ren. Nutr. Off. J. Counc. Ren. Nutr. Natl. Kidney Found.*, vol. 25, no 1, p. 31-39, janv. 2015.
- [7] S. Bataille, M. Serveaux, E. Carreno, N. Pedinielli, P. Darmon, et A. Robert, « The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients », *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.*, vol. 36, no 6, p. 1654-1660, 2017.
- [8] N. Isoyama *et al.*, « Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 9, no 10, p. 1720-1728, oct. 2014.
- [9] P. Molina *et al.*, « Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease », *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, vol. 8, no 5, p. 686-701, oct. 2017.
- [10] N. Boudville, C. Inderjeeth, G. J. Elder, et P. Glendenning, « Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 73, no 3, p. 299-304, sept. 2010.
- [11] H. Blain *et al.*, « Effectiveness of a programme delivered in a falls clinic in preventing serious injuries in high-risk older adults: A pre- and post-intervention study », *Maturitas*, vol. 122, p. 80-86, avr. 2019.
- [12] Y. N. Hall *et al.*, « Effects of six versus three times per week hemodialysis on physical performance, health, and functioning: Frequent Hemodialysis Network (FHN) randomized trials », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 7, no 5, p. 782-794, mai 2012.
- [13] P. Painter, L. Carlson, S. Carey, S. M. Paul, et J. Myll, « Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 35, no 3, p. 482-492, mars 2000.
- [14] K. Nagai *et al.*, « Physical activity combined with resistance training reduces symptoms of frailty in older adults: A randomized controlled trial », *Arch. Gerontol. Geriatr.*, vol. 76, p. 41-47, juin 2018.
- [15] D. Di Raimondo, A. Tuttolomondo, G. Musiari, C. Schimmenti, A. D'Angelo, et A. Pinto, « Are the Myokines the Mediators of Physical Activity-Induced Health Benefits? », *Curr. Pharm. Des.*, vol. 22, no 24, p. 3622-3647, 2016.
- [16] M. J. Lee *et al.*, « Irisin, a novel myokine is an independent predictor for sarcopenia and carotid atherosclerosis in dialysis patients », *Atherosclerosis*, vol. 242, no 2, p. 476-482, oct. 2015.

- [17] B. K. Pedersen et M. A. Febbraio, « Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ », *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 8, no 8, p. 457-465, avr. 2012.
- [18] H. Peng *et al.*, « Myokine mediated muscle-kidney crosstalk suppresses metabolic reprogramming and fibrosis in damaged kidneys », *Nat. Commun.*, vol. 8, no 1, p. 1493, 14 2017.
- [19] B. K. Pedersen, « Physical activity and muscle-brain crosstalk », *Nat. Rev. Endocrinol.*, mars 2019.
- [20] B. Grygiel-Górniak et M. Puszczewicz, « A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity », *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 21, no 20, p. 4687-4693, oct. 2017.
- [21] P. Esposito *et al.*, « Modulation of Myostatin/Hepatocyte Growth Factor Balance by Different Hemodialysis Modalities », *BioMed Res. Int.*, vol. 2017, p. 7635459, 2017.
- [22] J.-S. Souweine *et al.*, « Standardized Method to Measure Muscle Force at the Bedside in Hemodialysis Patients », *J. Ren. Nutr. Off. J. Coun. Ren. Nutr. Natl. Kidney Found.*, vol. 27, no 3, p. 194-200, 2017.
- [23] J.-S. Souweine *et al.*, « Physical inactivity and protein energy wasting play independent roles in muscle weakness in maintenance haemodialysis patients », *PLoS One*, vol. 13, no 8, p. e0200061, 2018.
- [24] J. M. Guralnik *et al.*, « A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission », *J. Gerontol.*, vol. 49, no 2, p. M85-94, mars 1994.
- [25] A. Sawant et T. Overend, « The Impact of Hemodialysis on Spatio-Temporal Characteristics of Gait and Role of Exercise: A Systematic Review », *Healthc. Basel Switz.*, vol. 5, no 4, 05 2017.
- [26] D. Marcelli *et al.*, « Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 10, no 7, p. 1192-1200, juill. 2015.
- [27] B. Canaud *et al.*, « Creatinine index as a surrogate of lean body mass derived from urea Kt/V, pre-dialysis serum levels and anthropometric characteristics of haemodialysis patients », *PLoS One*, vol. 9, no 3, p. e93286, 2014.
- [28] A. J. Cruz-Jentoft *et al.*, « Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis », *Age Ageing*, vol. 48, no 1, p. 16-31, janv. 2019.
- [29] B. C. Clark et T. M. Manini, « What is dynapenia? », *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif.*, vol. 28, no 5, p. 495-503, mai 2012.
- [30] L. E. Voorrips, A. C. Ravelli, P. C. Dongelmans, P. Deurenberg, et W. A. Van Staveren, « A physical activity questionnaire for the elderly », *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 23, no 8, p. 974-979, août 1991.
- [31] D. Fouque *et al.*, « A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease », *Kidney Int.*, vol. 73, no 4, p. 391-398, févr. 2008.

LISTES DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

COMMUNICATIONS ORALES ET POSTERS

2017: ATC, Poster: Muscle mass is predictive of mortality in obese renal transplant patients

2016: European muscle congress, Poster: Muscle force measurement in haemodialysis

2016: ERA-EDTA, Poster: Determinants of muscle strength in haemodialysis

2016 : SFNDT, Communication orale : Dysfonctions musculaire en hémodialyse chronique : quels en sont les déterminants ?

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Souweine JS, Kuster N, Chenine L, Rodriguez A, Patrier L, Morena M, Badia E, Chalabi L, Raynal N, Ohresser I, Leray-Moragues H, Mercier J, Hayot M, Le Quintrec M, Gouzi F, Cristol JP. Physical inactivity and protein energy wasting play independent roles in muscle weakness in maintenance haemodialysis patients. PLoS One. 2018;13(8):e0200061.

Souweine JS, Boudet A, Chenine L, Leray H, Rodriguez A, Mourad G, Mercier J, Cristol JP, Hayot M, Gouzi F. Standardized Method to Measure Muscle Force at the Bedside in hemodialysis patients. J Ren Nutr. 2017;27:194-200

Résumé de la thèse en français

En hémodialyse chronique, la dysfonction musculaire est une pathologie fréquente qui au même titre que la sarcopénie chez les sujets âgés grève le pronostic de ces patients. Ce travail de thèse, regroupant quatre études, a eu pour objectif de caractériser la dysfonction musculaire des patients hémodialysés chroniques. Dans la première étude, nous avons développé une méthode de mesure de la force musculaire. Dans la seconde, nous avons montré qu'au-delà de la masse musculaire certains paramètres comme l'inflammation, la dénutrition et la sédentarité étaient associés à une diminution de la force musculaire. Dans la troisième étude nous avons observé chez les patients avec une diminution de la force sans diminution de la masse une surmortalité qui pourrait être en lien avec la durée d'évolution de la maladie rénale. Enfin dans la quatrième étude, nous avons montré qu'il pouvait exister une véritable myopathie induite par l'insuffisance rénale. Finalement, ce travail apporte certains éléments qui permettent de confirmer l'existence d'anomalies musculaires spécifiques à l'insuffisance rénale chronique.

Résumé de la thèse en anglais

Muscle dysfunction, a common feature in chronic haemodialysis patients, is associated with an increased risk of mortality, like sarcopenia in elderly patients. Despite similarities between the two situations, muscle dysfunction in chronic haemodialysis patients must be distinguished from sarcopenia. This thesis comprises four studies which aim to identify and characterize the muscle dysfunction in chronic haemodialysis patients. In the first study, we developed a reliable tool allowing the measurement of quadriceps muscle strength at the bedside. The second one showed that clinical and biological factors associated with a decrease in muscle strength were different from those associated with atrophy. In this study we were also able to identify patients with a decrease in muscle strength without a decrease in muscle mass, which characterizes dynapenic patients. The prognosis of these patients was studied in the third study. The risk of death was similar in these patients compared to sarcopenic patients, even though dynapenic patients were younger with fewer comorbidities. Finally, in the fourth study, we showed that a true renal insufficiency-induced myopathy with specific histological characteristics could exist. Finally, this work provides some elements that confirm the existence of muscle abnormalities specific to chronic renal failure.