

THÈSE DE DOCTORAT

LE MANS UNIVERSITÉ

ÉCOLE DOCTORALE N° 603

Éducation, Langages, Interaction, Cognition, Clinique

DISCIPLINE : Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

SPÉCIALITÉ : Physiopathologie et Biomécanique

Par **Antoine CHATRENET**

Caractérisation physiopathologique de la fonction neuromusculaire de patients à comorbidités multiples atteints d'insuffisance rénale chronique avancée, pour l'implémentation d'une activité physique adaptée

Physiopathologie de la fonction neuromusculaire lors d'une maladie rénale chronique

Thèse présentée et soutenue à **Le Mans, le 02 décembre 2022**

Unité de recherche : Laboratoire « *Motricité, Interactions, Performance* », UR-4334, Nantes – Le Mans

Thèse n° : 2022LEMA1038

Rapporteurs avant soutenance :

Nicola **MAFFIULETTI**
Vincent **MARTIN**

Directeur de recherche - Habilité à diriger des recherches, Clinique Schulthess, Zurich
Professeur des Universités, Université Clermont Auvergne

Composition du Jury :

Examinatrice : Caroline **NICOL**
Examineur : Pierre **RONCO**

Maître de conférences - Habilité à diriger des recherches, Aix-Marseille Université
Professeur des Universités - Praticien hospitalier, Sorbonne Université

Dir. de thèse : Sylvain **DURAND**
Co-enc. de thèse : Bruno **BEAUNE**
Co-enc. de thèse : Giorgina Barbara **PICCOLI**
Membre invité : Baptiste **Morel**

Professeur des Universités, Le Mans Université
Maître de conférences, Le Mans Université
Professeur des Universités - Praticien hospitalier, Centre Hospitalier du Mans
Maître de conférences, Université Savoie Mont-Blanc

« La culture ce n'est pas avoir le cerveau farci de dates, de noms ou de chiffres, c'est la qualité du jugement, l'exigence logique, l'appétit de la preuve, la notion de la complexité des choses et de l'arduité des problèmes. C'est l'habitude du doute, le discernement dans la méfiance, la modestie d'opinion, la patience d'ignorer, la certitude qu'on n'a jamais tout le vrai en partage ... »

Le droit d'être naturaliste (1963), Jean Rostand

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Giorgina PICCOLI : Tu as une place toute particulière dans ce projet. Il est rare de dire ça, mais je réalise réellement la chance que j'ai, d'avoir croisé ton chemin. Tu jauges tes étudiants à l'envie d'apprendre et grâce à ça, tu m'as permis de m'inscrire dans ta dynamique de recherche remarquable. Quand je compare le niveau avec lequel je me suis présenté pour la première fois à ton bureau, rasant les pâquerettes, avec ma détermination sous le bras et ma curiosité débordante, la pente est raide (et j'espère encore longue). Tu m'as vu grandir, progresser, me tromper, et à travers les périples de la thèse, tu m'as toujours orienté subtilement vers le meilleur des chemins. *Mille mercis* seraient un euphémisme, car au-delà de ce projet de thèse, je peux dire que tu as influencé le cours de ma vie, participant à la définition de qui je suis aujourd'hui, et de qui je deviendrai plus tard.

À mon directeur de thèse Sylvain DURAND : Bien sûr sans toi, cette thèse n'aurait jamais pu avoir lieu. Ainsi, merci pour la confiance que tu m'as accordé tout au long de ces trois années de thèse. On a pu avoir des échanges de qualité et tes remarques invariablement pertinentes m'ont permis de présenter au mieux ce travail. Ma présence partagée au laboratoire cumulée à tes responsabilités administratives ont mécaniquement limité nos échanges quotidiens, mais cela n'enlève en rien le référent de valeur que tu as été pour moi.

À mon encadrant de toujours, Bruno BEAUNE : Tu m'as encadré en Master 1, en Master 2, puis 3 ans en thèse, et je dois dire que ta direction toutes ces années m'a été centrale. Centrale aussi dans l'opportunité de faire une thèse, dans les conseils sur le monde hospitalier tout comme dans la formation à la recherche et la rédaction de mes travaux. Ainsi, merci pour tout ce que tu as pu m'apporter tout au long de ma formation universitaire, et je te remercie également pour ta disponibilité, ton écoute et ta bienveillance naturelle dont je saurai tirer exemple.

Aux membres du jury, à Monsieur le Docteur MAFFIULETTI Nicola, à Monsieur le Professeur MARTIN Vincent, à Madame le Docteur NICOL Caroline, à Monsieur le Professeur RONCO Pierre et à Monsieur le Docteur MOREL Baptiste : Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse, votre présence m'honore. J'espère que vous prendrez autant de plaisir à évaluer mon travail que j'en ai eu à le réaliser.

Aux membres de mon comité de suivi de thèse : Un deuxième merci toi à Baptiste. J'ai adoré travailler avec toi depuis le Master, et tes conseils pendant la thèse m'ont été grandement utile. Je te remercie également pour les remarques fondamentales que tu as pu me communiquer, elles m'ont permis de maturer scientifiquement et de mieux appréhender le résonnement de chercheur. Thank you also to Professor CUPISTI Adamasco for the consideration you gave me by participating in this thesis committee.

À Jean-Michel AUDEBRAND : Mes deux années de stage en Master 1 et 2 ont été décisives dans la suite des événements. Ainsi, merci pour votre accueil, vous m'avez ouvert les portes de vos consultations et, à travers cette image, vous m'avez également ouvert les yeux sur le monde hospitalier. Dans vos prises en charge j'y ai vu des qualités d'écoute incroyables et une humanité réconfortante. C'est donc des remerciements chaleureux que je vous adresse car, à travers votre enthousiasme, vous

m'avez permis d'arriver où j'en suis. De plus, vous m'avez apporté bien plus que des notions ou du savoir, mais de précieuses valeurs. Pour finir, je ne manquerai pas de me souvenir de tous les conseils que vous avez pu me donner, et je vous souhaite une paisible et heureuse retraite quand elle daignera arriver.

Aux amis et collègues du laboratoire : Alicia, Félicie, doctorantes indissociables du mythique bureau du haut, vous m'avez été d'un soutien indéfectible dans ce parcours de doctorat, c'est pourquoi je me dois de vous remercier du fond du cœur. Merci pour les rigolades, merci pour la propagande du concours Jeune Chercheur, merci pour les bières, merci pour le soutien et les conseils, merci pour les informations que je ne loupe pas grâce à vous, merci pour tout un tas de chose qui font que vous êtes des humains géniaux. Merci à Agathe ANTHIERENS, néo-MCF, pour ton enthousiasme et ta joie de vivre, merci également pour l'aide *sine qua none* que tu m'as apporté dans l'étude de reproductibilité. Je te souhaite le meilleur à Lille. Merci également aux membres du laboratoire que j'ai eu la chance de côtoyer, actuels ou passés : Abderrahmane RAHMANI, Nicolas PEYROT, Sébastien BOYAS, Cyril FORESTIER, Tristan MARTIN et les autres, merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre sympathie.

Aux amis et collègues de la néphrologie : Antioco, je t'aurai rendu ton bureau finalement ! Merci à toi, ces années à tes côtés étaient géniales ! Massimo, merci pour ton aide inestimable lors de mes nombreuses sollicitations, j'espère qu'on aura l'occasion de travailler ensemble encore longtemps. Un merci tout spécial aux infirmières, aides-soignantes et secrétaires du service, vous faites un travail fantastique et merci pour l'aide immense que vous m'avez apporté dans l'organisation de mes recherches. Charlotte, merci pour les déjeuners interminables qui permettent de s'aérer l'esprit. Merci à toi Claudine GARCIA, cadre de santé, j'espère que la retraite qui se profile te sera remplie de bonheur, tu vas nous manquer. Merci au Professeur RONCO Pierre, une deuxième fois, pour vos conseils et retours avisés sur mes manuscrits et autres travaux de recherches. Et à tous les autres, étudiant.e.s devenu.e.s médecins : Rita, Giulia, Élisabeth, Giovanna, Eleonora, Tiziana, Julie, Emanuela, Nicola, et à toutes celles et ceux que j'oublie, merci à vous, on aura appris ensemble.

Aux collègues et professionnels du Centre Hospitalier du Mans : Tout d'abord je tiens à remercier Madame PETER Diane et l'équipe de direction pour leur soutien dans le processus de la thèse CIFRE. Je tiens également à remercier l'ensemble de la Plateforme de Recherche Clinique : Madame JADEAU Christelle, Béatrice, Églantine, Florence, Alain, Céline, Tony et tous les autres, merci à vous pour votre accueil et votre sympathie. Merci aux médecins que je n'ai pas encore cités et qui m'ont aidé à inclure les patients : Charly VAILLANT, Julien BARBIEUX, Mickaël SIGOGNE, Samuel WACRENIER. Merci aux membres de la Commission d'Organisation Scientifique et de la Recherche pour m'avoir sollicité dans la dynamique de recherche interne, on apprend constamment de ceux qu'on aide.

Merci à l'Association Nationale de la Recherche et de la Technologique et au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour les financements accordés à ce projet de thèse par le biais des Conventions Industrielles de Formation par la Recherche.

Merci à tous les patients qui ont bien voulu se prêter au jeu de la recherche. Je sais que mes sollicitations pouvaient être chronophages et fatigantes, peut-être même tomber à des moments difficiles. Ainsi je vous remercie pour votre contribution et les heures passées à vos côtés ont été riches d'enseignements.

À mes amis, d'ici et d'ailleurs : Je pense à tous mes amis rencontrés dans l'ouest ici au Mans, à ceux de l'Est de Besançon, Gray et même de Pin, du lycée, collège ou de l'école primaire ! Merci pour tous les moments qu'on a partagés et qu'on partagera encore longtemps, ceux qui constituent la vie, la vraie. La thèse piétine la vie personnelle et ne laisse finalement que peu de temps aux à-côtés, et par conséquent de nombreux moments sont passés à la trappe. Si vous lisez ces lignes, sachez que je compte bien rattraper tout ce temps manqué. Thank you Gagan for all these weekly videoconferences, live from Canada, where you attend to a torture of the English language. Merci Célie pour ton aide à la relecture.

À ma famille : Je vous remercie pour le soutien immuable que vous m'apportez et pour l'oreille toujours tendue que vous m'offrez. Un énorme merci à mes parents qui m'ont toujours soutenu et encouragé dans mes choix ; merci à mon oncle et à ma tante chez qui je profite du gîte et du couvert à chaque occasion de passage sur Nantes ; merci à Morgane qui m'a aidé dans la relecture de ce document (je te dois un restaurant) ; merci à Sylvie et Gégé pour leur accueil régulier, chaleureux et synonyme de repos, une vraie bouffée d'air frais.

À Hélène : Tu m'accompagnes depuis l'avant thèse et ton soutien est providentiel. Plus que d'autres, tu as vécu les moins bons moments tels que les angoisses, les questionnements, les moments de *rush* ainsi que tous ce qui ponctue la vie d'un doctorant. Sans toi je n'aurais sans doute pas la même santé physique et mentale à l'heure d'aujourd'hui. Pour cela et bien d'autres choses encore, je tiens à t'associer à la réussite de ce projet et j'espère avoir l'occasion de te remercier pour ça encore longtemps.

TABLE DES MATIÈRES

PRODUCTION SCIENTIFIQUE	15
Sur le sujet de thèse	16
Publications	16
Communications orales et affichées	16
Vulgarisation scientifique	17
En parallèle du sujet de thèse	17
LISTE DES ABRÉVIATIONS	23
LISTE DES FIGURES	27
LISTE DES TABLEAUX	30
INTRODUCTION GÉNÉRALE	33
CADRE THÉORIQUE	38
1. Description anatomique et fonctionnelle des reins	40
1.1 Anatomie	40
1.2 Fonctionnement	40
1.3 Quantification	42
2. Maladie rénale chronique	53
2.1 Définition	53
2.2 Classification	53
2.3 Épidémiologie	55
2.4 Facteurs de risque	55
2.5 Mortalité	58
2.6 Symptomatologie et complications	59
2.7 Fatigue et fatigabilité neuromusculaire	73
OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE TRAVAIL	77
MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE	81
3. Cadre de l'étude	83
3.1 Environnement de thèse	83
3.2 Cadre légal	83
3.3 Sélection des participants	83
4. Protocole	85
4.1 Chronologie	85

4.2	Données de base _____	85
4.3	Évaluation de la fatigue _____	86
4.4	Évaluation de la fonction neuromusculaire _____	88
4.5	Transformation des données _____	95
CADRE EXPÉRIMENTAL _____		99
Étude 1 : Relation entre la maladie rénale chronique et la fatigabilité neuromusculaire quantifiée à travers l'analyse du taux de montée en force _____		102
Étude 2 : Déterminants de la fatigabilité neuromusculaire chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale chronique avancée et relation avec la fatigue perçue _____		122
Étude 3 : Fiabilité inter- et intra-expérimentateur des paramètres neuromusculaires en lien avec la méthode de détection des contractions _____		149
DISCUSSION GÉNÉRALE _____		164
	<i>Influence du paramètre de force utilisé sur la fatigabilité neuromusculaire évaluée. _____</i>	<i>165</i>
	<i>Effet de l'IRCa sur les étiologies de la fatigabilité neuromusculaire _____</i>	<i>167</i>
	<i>Relation entre fatigue et fatigabilité neuromusculaire _____</i>	<i>168</i>
	<i>Implications cliniques _____</i>	<i>171</i>
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES _____		173
5.	Conclusions _____	174
6.	Limites générales _____	175
7.	Perspectives _____	177
7.1	De recherche _____	177
7.2	En activité physique adaptée _____	180
RÉFÉRENCES _____		186
ANNEXES _____		204

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

SUR LE SUJET DE THÈSE

PUBLICATIONS

Accepté (13/11/2022): NEURAL DRIVE IMPAIRMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS IS RELATED TO NEUROMUSCULAR FATIGABILITY AND FATIGUE, **Antoine Chatreinet**, Giordina Piccoli, Agathe Anthierens, Massimo Torreggiani, Jean Michel Audebrand, Baptiste Morel, Bruno Beaune and Sylvain Durand, *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **IF : 6,289** (2022)

PHYSIOPATHOLOGY OF NEUROMUSCULAR FUNCTION RELATED TO FATIGUE IN CHRONIC RENAL DISEASE IN THE ELDERLY (PIONEER): STUDY PROTOCOL, **Antoine Chatreinet**, Bruno Beaune, Antioco Fois, Camille Pouliquen, Jean-Michel Audebrand, Massimo Torreggiani, Damien Paris, Sylvain Durand & Giordina Barbara Piccoli, *BMC Nephrology*. 2020, 21:305 (1). DOI : 10.1186/s12882-020-01976-6, **IF : 2,070** (2020)

En révision (04/02/2022) : ANALYSIS OF THE RATE OF FORCE DEVELOPMENT REVEALS HIGH NEUROMUSCULAR FATIGABILITY IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE, **Antoine Chatreinet**, Giordina Piccoli, Jean Michel Audebrand, Massimo Torreggiani, Julien Barbieux, Charly Vaillant, Baptiste Morel, Sylvain Durand, Bruno Beaune, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **IF : 12,06** (2022)

COMMUNICATIONS ORALES ET AFFICHÉES

HIGH NEUROMUSCULAR FATIGABILITY IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE NOT ON DIALYSIS: IMPAIRED MOTOR UNIT RECRUITMENT. **Antoine Chatreinet**, Giordina Barbara Piccoli, Jean-Michel Audebrand, Massimo Torreggiani, Baptiste Morel, Sylvain Durand & Bruno Beaune, *47ème Congrès de la Société de Biomécanique*, **Monastir**. Communication orale – Octobre 2022

HIGH NEUROMUSCULAR FATIGABILITY IN ELDERLY CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS: A LEAD FOR FRAILITY CHARACTERISATION? **Antoine Chatreinet**, Giordina Piccoli, Jean Michel Audeband, Massimo Torreggiani, Baptiste Morel, Sylvain Durand & Bruno Beaune, *12th International Conference on Frailty and Sarcopenia Research*, **Boston**. Communication affichée – Avril 2022

MESSAGE CERVEAU-MUSCLE : UN REIN LES PERTURBE. **Antoine Chatreinet**, Giordina Barbara Piccoli, Bruno Beaune & Sylvain Durand. *Forum Jeune Chercheurs 2021, Concours Expose Ta Thèse, Le Mans*. Communication orale et affichée – Décembre 2021

1^{er} Prix du public & 2nd Prix du jury

A STUDY PROTOCOL ON PHYSIOPATHOLOGY OF NEUROMUSCULAR FUNCTION FOR MULTI-COMORBIDITY PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE DURING PRE-DIALYSIS PHASE. **Antoine Chatrenet**, Antioco Fois, Sylvain Durand, Bruno Beaune, Christelle Jadeau & Giorgina Barbara Piccoli, *11th International Congress of Sarcopenia, Cachexia and Muscle Wasting, Maastrich, The Netherlands*. Communication affichée – Décembre 2018

+ publication de l'abstract dans ABSTRACT OF 11TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON CACHEXIA, SACOPENIA AND MUSCLE WASTING, MAASTRICH, THE NETHERLANDS, 7-9 DECEMBER 2018, (2019), *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 10. **IF : 12,5** (2018)

VULGARISATION SCIENTIFIQUE

Invité de l'émission radio « L'amphi », à radio Alpha 107.3 Le Mans : « Présentation du sujet de recherche et de l'environnement thèse ». (<https://radioalpa.com/emissions/lamphi/>) – 10 Janvier 2022

EN PARALLÈLE DU SUJET DE THÈSE

PUBLICATIONS

En premier auteur

PEDOBAROGRAPHIC STATISTICAL PARAMETRIC MAPPING MAY IDENTIFY SPECIFIC PLANTAR PRESSURE PATTERNS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AMONG DIFFERENT DEGREES OF PERIPHERAL NEUROPATHY: A PILOT STUDY. **Antoine Chatrenet**, Bruno Beaune, Jean-Michel Audebrand, Massimo Torreggiani, Giorgina Barbara Piccoli & Baptiste Morel. *Diabetic Medicine*, 2021, 38(7). DOI : 10.1111/dme.14572, **IF : 3,083** (2021)

En deuxième auteur

ADDING CREATININE TO ROUTINE PREGNANCY TESTS: A DECISION TREE FOR CALCULATING THE COST OF IDENTIFYING PATIENTS WITH CKD IN PREGNANCY, Giorgina Barbara Piccoli, **Antoine Chatrenet**, Manuela Cataldo, Massimo Torreggiani, Rossella Attini, Bianca Masturzo, Gianfranca Cabiddu & Elisabetta Versino, *Nephrol Dial Transplant*, 2022. DOI : 10.1093/ndt/gfac051, **IF : 5,992** (2022)

UNMET NEEDS FOR CKD CARE: FROM THE GENERAL POPULATION TO THE CKD CLINICS-HOW MANY PATIENTS ARE WE MISSING?, Massimo Torreggiani, **Antoine Chatrenet**, Antioco Fois, Jean Philippe Coindre, Romain Crochette, Mickael Sigogne, Samuel Wacrenier, Guillaume Seret, Béatrice

Mazé, Léna Lecointre, Conrad Breuer, Hamed Fessi & Giordina Barbara Piccoli, *Clin Kidney J*, 2021, 14 (10). DOI : 10.1093/ckj/sfab055, **IF : 4,452** (2021)

ELDERLY PATIENTS IN A LARGE NEPHROLOGY UNIT: WHO ARE OUR OLD, OLD-OLD AND OLDEST-OLD PATIENTS?, Massimo Torreggiani, **Antoine Chatrenet**, Antioco Fois, Maria Rita Moio, Béatrice Mazé, Jean Philippe Coindre, Romain Crochette, Mickael Sigogne, Samuel Wacrenier, Léna Lecointre, Conrad Breuer, Hamed Fessi & Giordina Barbara Piccoli, *J Clin Med*, 2021, 10 (6). DOI : 10.3390/jcm10061168, **IF : 4,242** (2021)

MODERATE PROTEIN RESTRICTION IN ADVANCED CKD: A FEASIBLE OPTION IN AN ELDERLY, HIGH-COMORBIDITY POPULATION. A STEPWISE MULTIPLE-CHOICE SYSTEM APPROACH, Antioco Fois, **Antoine Chatrenet**, Emanuela Cataldo, Françoise Lippi, Ana Kaniassi, Jerome Vigreux, Ludivine Froger, Elena Mongilardi, Irene Capizzi, Marilisa Biolcati, Elisabetta Versino & Giordina Barbara Piccoli, *Nutrients*, 2018, 11 (1). DOI : 10.3390/nu11010036, **IF : 4,196** (2018)

En troisième auteur ou plus

PLANT-BASED DIETS IMPROVE MATERNAL-FETAL OUTCOMES IN CKD PREGNANCIES, Rossella Attini, Filomena Leone, **Antoine Chatrenet**, Elisa Longhitano, Viola Casula, Alice Tomasi Cont, Gaia Zaccaria, Eleonora Dalmasso, Ana Maria Manzione, Bianca Masturzo, Massimo Torreggiani, Alberto Revelli, Gianfranca Cabiddu & Giordina Barbara Piccoli, *Nutrients*, 2022, 14 (19). DOI : 10.3390/nu14194203, **IF : 6,706** (2022)

INCREMENTAL AND PERSONALIZED HEMODIALYSIS START: A NEW STANDARD OF CARE, Massimo Torreggiani, Antioco Fois, **Antoine Chatrenet**, Louise Nielsen, Lurlynis Gendrot, Elisa Longhitano, Léna Lecointre, Claudine Garcia, Conrad Breuer, Béatrice Mazé, Assia Hami, Guillaume Seret, Patrick Saulniers, Pierre Ronco, Frederic Lavainne & Giordina Barbara Piccoli, *Kidney Int Rep*, 2022, 7 (3). DOI : 10.1016/j.ekir.2022.02.010, **IF : 6,234** (2022)

HISTORY OF PREECLAMPSIA IN PATIENTS UNDERGOING A KIDNEY BIOPSY: A BIPHASIC, MULTIPLE-HIT PATHOGENIC HYPOTHESIS, Gianfranca Cabiddu, Elisa Longhitano, Emanuela Cataldo, Nicola Lepori, **Antoine Chatrenet**, Massimo Torreggiani, Rossella Attini, Bianca Masturzo, Michele Rossini, Elisabetta Versino, Gabriella Moroni, Antonello Pani, Loreto Gesualdo, Domenico Santoro & Giordina Barbara Piccoli, *Kidney Int Rep*, 7 (3). DOI : 10.1016/j.ekir.2021.12.014, **IF : 6,234** (2022)

SPONTANEOUSLY LOW PROTEIN INTAKE IN ELDERLY CKD PATIENTS: MYTH OR REALITY? ANALYSIS OF BASELINE PROTEIN INTAKE IN A LARGE COHORT OF PATIENTS WITH ADVANCED CKD, Massimo Torreggiani, Antioco Fois, Maria Rita Moio, **Antoine Chatrenet**, Béatrice Mazé, Françoise Lippi, Jerome Vigreux, Coralie Beaumont, Giulia Santagati, Noemi Paulin & Giorgina Barbara Piccoli *Nutrients*, 2021, 13 (12). DOI : 10.3390/nu13124371, **IF : 4,456** (2021)

TOWARD AN INDIVIDUALIZED DETERMINATION OF DIALYSIS ADEQUACY: A NARRATIVE REVIEW WITH SPECIAL EMPHASIS ON INCREMENTAL HEMODIALYSIS, Massimo Torreggiani, Antioco Fois, Linda Njandjo, Elisa Longhitano, **Antoine Chatrenet**, Ciro Esposito, Hafedh Fessi & Giorgina Barbara Piccoli, *Expert Rev Mol Diagn*, 2021, 21 (11). DOI : 10.1080/14737159.2021.1987216, **IF : 5,225** (2021)

COVID-19 VACCINE HESITANCY IN PATIENTS ON DIALYSIS IN ITALY AND FRANCE, Sophie Bianchi, Massimo Torreggiani, **Antoine Chatrenet**, Antioco Fois, Béatrice Mazé, Linda Njandjo, Giovanna Bianco, Nicola Lepori, Alessio Pili, Pierre-Antoine Michel, Giuseppe Sileno, Marta Arazzi, Vittoria Esposito, Antonello Pani, Elisabetta Versino, Ciro Esposito, Hafedh Fessi, Gianfranca Cabiddu & Giorgina Barbara Piccoli, *Kidney Int Rep*, 2021, 6 (11). DOI : 10.1016/j.ekir.2021.08.030, **IF : 4,164** (2021)

HYPERNATRAEMIA AND LOW eGFR AT HOSPITALIZATION IN COVID-19 PATIENTS: A DEADLY COMBINATION, Elisa Longhitano, Chiara Nardi, Vincenzo Calabrese, Roberta Messina, Giuliana Mazzeo, Emmanuele Venanzi Rullo, Manuela Ceccarelli, **Antoine Chatrenet**, Patrick Saulnier, Massimo Torreggiani, Giuseppe Nunnari, Giorgina Barbara Piccoli & Domenico Santoro, *Clin Kidney J*, 2021, 14 (10). DOI : 10.1093/ckj/sfab122, **IF : 4,452** (2021)

SUPPLEMENTED LOW-PROTEIN DIET MAY DELAY THE NEED FOR PREEMPTIVE KIDNEY TRANSPLANTATION: A NATIONWIDE POPULATION-BASED COHORT STUDY, Chieh-Li Yen, Pei-Chun Fan, George Kuo, Chao-Yu Chen, Ya-Lien Cheng, Hsiang-Hao Hsu, Ya-Chun Tian, **Antoine Chatrenet**, Giorgina Barbara Piccoli & Chih-Hsiang Chang, *Nutrients*, 2021, 13 (9). DOI : 10.3390/nu13093002, **IF : 4,456** (2021)

PREECLAMPSIA IS A VALUABLE OPPORTUNITY TO DIAGNOSE CHRONIC KIDNEY DISEASE: A MULTICENTRE STUDY, Gianfranca Cabiddu, Claudia Mannucci, Antioco Fois, Stefania Maxia, **Antoine Chatrenet**, Sarah Osadolor, Emily Kimani, Massimo Torreggiani, Rossella Attini, Bianca Masturzo, Marie Thérèse Cheve & Giorgina Barbara Piccoli *Nephrol Dial Transplant*, 2021. DOI : 10.1093/ndt/gfab225, **IF : 5,992** (2021)

HYPNOSIS IN TREATMENT OF STOMATODYNIA: PRELIMINARY RETROSPECTIVE STUDY OF 12 CASES, Servane Maizeray, Jean Denis, Giorgina Barbara Piccoli, **Antoine Chatrenet** & Hervé Maillard, *Int J Clin Exp Hypn*, 2021, 69 (3). DOI : 10.1080/00207144.2021.1912611, **IF : 1,064** (2021)

QUALITY OF LIFE IN CKD PATIENTS ON LOW-PROTEIN DIETS IN A MULTIPLE-CHOICE DIET SYSTEM. COMPARISON BETWEEN A FRENCH AND AN ITALIAN EXPERIENCE, Antioco Fois, Massimo Torreggiani, Tiziana Trabace, **Antoine Chatrenet**, Elisa Longhitano, Béatrice Mazé, Françoise Lippi, Jerome Vigreux, Coralie Beaumont, Maria Rita Moio & Giorgina Barbara Piccoli, *Nutrients*, 2021, (12) 11. DOI : 10.3390/nu13041354, **IF : 4,456** (2021)

OUTCOMES IN LIVING DONOR KIDNEY TRANSPLANTATION: THE ROLE OF DONOR'S KIDNEY FUNCTION, Massimo Torreggiani, Ciro Esposito, Elena Martinelli, Thomas Jouve, **Antoine Chatrenet**, Lionel Rostaing, Marco Colucci, Ettore Pasquinucci, Giuseppe Sileno, Vittoria Esposito, Giorgina Barbara Piccoli & Paolo Malvezzi, *Kidney Blood Press Res.*, 2021, (46). DOI : 10.1159/000512177, **IF : 1,898** (2021)

READY TO CHANGE: ATTITUDES OF AN ELDERLY CKD STAGE 3–5 POPULATION TOWARDS TESTING PROTEIN-FREE FOOD, Elisa Longhitano, Tiziana Trabace, Antioco Fois, **Antoine Chatrenet**, Maria Rita Moio, Françoise Lippi, Jerome Vigreux, Coralie Beaumont, Domenico Santoro, Massimo Torreggiani & Giorgina Barbara Piccoli *Nutrients*, 2020, (12) 11. DOI : 10.3390/nu12113519, **IF : 4,456** (2020)

GREEN NEPHROLOGY AND ECO-DIALYSIS: A POSITION STATEMENT BY THE ITALIAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, Giorgina Barbara Piccoli, Adamasco Cupisti, Filippo Aucella, Giuseppe Regolisti, Carlo Lomonte, Martina Ferraresi, D'Alessandro Claudia, Carlo Ferraresi, Roberto Russo, Vincenzo La Milia, Bianca Covella, Luigi Rossi, **Antoine Chatrenet**, Gianfranca Cabiddu & Giuliano Brunori, *Journal of Nephrology*, 2020, Epub. DOI : 10.1007/s40620-020-00734-z, **IF : 3,698** (2020)

INTRADIALYTIC NUTRITION AND HEMODIALYSIS PRESCRIPTIONS: A PERSONALIZED STEPWISE APPROACH, Giorgina Barbara Piccoli, Françoise Lippi, Antioco Fois, Lurlynis Gendrot, Louise Nielsen, Jerome Vigreux, **Antoine Chatrenet**, Claudia D'Alessandro, Gianfranca Cabiddu & Adamasco Cupisti, *Nutrients*, 2020, 12 (3). DOI : 10.3390/nu12030785, **IF : 4,171** (2020)

NEW INTRAVENOUS CALCIMIMETIC AGENTS: NEW OPTIONS, NEW PROBLEMS. AN EXAMPLE ON HOW CLINICAL, ECONOMICAL AND ETHICAL CONSIDERATIONS AFFECT CHOICE OF TREATMENT, Giorgina Barbara Piccoli, Tiziana Trabace, **Antoine Chatrenet**, Carlos Alberto Carranza de La Torre,

Lurlinys Gendrot, Louise Nielsen, Antioco Fois, Giulia Santagati, Patrick Saulnier & Nicola Panocchia *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17 (4). DOI : 10.3390/ijerph17041238, **IF : 2,468** (2020)

RISK OF PREECLAMPSIA AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES AFTER HETEROLOGOUS EGG DONATION: HYPOTHESIZING A ROLE FOR KIDNEY FUNCTION AND COMORBIDITY, Federica Fassio, Rossella Attini, Bianca Masturzo, Benedetta Montersino, **Antoine Chatrenet**, Patrick Saulnier, Gianfranca Cabiddu, Alberto Revelli, Gianluca Gennarelli, Isabella Bianca Gazzani, Elisabetta Muccinelli, Claudio Plazzotta, Guido Menato & Giorgina Barbara Piccoli *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8 (11). DOI : 10.3390/jcm8111806, **IF : 5,688** (2019)

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY CAN SUPPORT THE DIAGNOSIS OF DIALYSIS-RELATED AMYLOIDOSIS, Giulia Santagati, Emanuela Cataldo, Valeria Columbano, **Antoine Chatrenet**, Daniele Penna, Ettore Pelosi, Mammari Hachemi, Lurlinys Gendrot, Louise Nielsen, Francesco Cinquantini, Patrick Saulnier, Vincenzo Arena, Charles Boursot & Giorgina Barbara Piccoli, *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8 (9). DOI : 10.3390/jcm8091494, **IF : 5,688** (2019)

DIETARY SATISFACTION AND QUALITY OF LIFE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS ON LOW-PROTEIN DIETS: A MULTICENTRE STUDY WITH LONG-TERM OUTCOME DATA (TORINO-PISA STUDY), Giorgina Barbara Piccoli, Biagio Raffaele Di Iorio, **Antoine Chatrenet**, Claudia D'Alessandro, Marta Nazha, Irene Capizzi, Federica Neve Vigotti, Antioco Fois, Stefania Maxia, Patrick Saulnier, Gianfranca Cabiddu & Adamasco Cupisti, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019, Epub. DOI : 10.1093/ndt/gfz147, **IF : 4,198** (2019)

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PREECLAMPTIC PATIENTS: NOT FOUND UNLESS SEARCHED FOR-IS A NEPHROLOGY EVALUATION USEFUL AFTER AN EPISODE OF PREECLAMPSIA?, Zineb Filali Khattabi, Marilisa Biolcati, Antioco Fois, **Antoine Chatrenet**, Delphine Laroche, Rossella Attini, Marie Therese Cheve & Giorgina Barbara Piccoli *Journal of Nephrology*, 2019, Epub. DOI : 10.1007/s40620-019-00629-8, **IF : 3,698** (2019)

CHALLENGES IN MANAGING PREGNANCY IN UNDERSERVED WOMEN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE, Margarita Ibarra-Hernandez, Maria de la Luz Alcantar-Vallin, Angela Soto-Cruz, Patricia Maria Jimenez-Alvarado, Francisco Villa-Villagran, Jose de Jesus Diaz-Avila, Fernando Tamez-Hernandez, Mariana Leon-Barrios, **Antoine Chatrenet**, Giorgina Barbara Piccoli & Guillermo Garcia-Garcia, *American Journal of Nephrology*, 2019, 49 (5). DOI : 10.1159/000499964, **IF : 2,884** (2019)

LISTE DES ABRÉVIATIONS

η_p^2

Êta partiel carré

CCI

Index de comorbidité de Charlson (*Charlson comorbidity index*)

CKD-EPI

Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration

DFG

Débit de filtration glomérulaire

DFGe

Débit de filtration glomérulaire estimé

DFGe aSC

DFGe ajusté sur la surface corporelle

EMG

Électromyographie

EMGs

Électromyographie de surface

ESM

Erreur standard de mesure

FACIT-F

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue

FMV

Force maximale volontaire

FMV-RFD_{max}

Pourcentage de force maximale au NRFD_{max}

ICC

Coefficient de corrélation intra-classe

IF

Index de fatigabilité

ifmed

Fréquence médiane instantanée

IMC

Indice de masse corporelle

IQR

Intervalle interquartile

IRC

Insuffisance rénale chronique

IRCa

IRC avancée (stade 3B à 5)

MDRD

Modification of Diet in Renal Disease

MFI-20

Multidimensional Fatigue Inventory-20

MRC

Maladie rénale chronique

NRFD_{max}

RFD normalisé sur la FMV

PIONEER

PhysIOpathology of NEuromuscular function rElated to fatigue in chronic Renal disease in the elderly

PROMIS

Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

RER

Taux de montée en EMGs (*Rate of electromyography rise*) normalisé sur l'EMG pic à la FMV

RER₀₋₃₀

RER calculé entre 0 et 30 ms, considéré également entre 0-50 ms (RER₀₋₅₀) et 0-75ms (RER₀₋₇₅)

RFD

Taux de montée en force (*Rate of force development*)

RFD₅₀

RFD à 50ms, considéré également à 75 (RFD₇₅), 100 (RFD₁₀₀), 150 (RFD₁₅₀) et 200 ms (RFD₂₀₀)

RFD_{max}

RFD maximum

SnPM

SPM non paramétrique

SPM

Statistique paramétrique par cartographie (*Statistical Parametric Mapping*)

SRAA

Système rénine-angiotensine-aldostérone

t-RFD_{max}

Temps pour atteindre le RFD_{max}

UIRAV

Unité d'Insuffisance Rénale AVancée

Marque-page

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Anatomie descriptive du néphron et chronologie de la formation de l'urine, structure du rein et positionnement dans l'abdomen _____	40
Figure 2. Représentation du glomérule _____	41
Figure 3. Relation entre la clearance d'inuline et sa concentration plasmatique _____	43
Figure 4. Variation de la créatinine plasmatique et du DFGe avant et dans les suites d'un semi-marathon (21,1 kilomètres) _____	46
Figure 5. Variation de la clairance de la créatinine et de l'inuline suite à une ingestion protéique ____	46
Figure 6. Histogramme de répartition du taux d'excrétion de la créatinine _____	48
Figure 7. Relation entre la concentration de créatinine plasmatique et le DFGe _____	51
Figure 8. Pronostic de la maladie rénale avec le DFG et les catégorie d'albuminurie _____	54
Figure 9. Comparaison anatomique de la physiopathologie du diabète sur le glomérule rénal _____	56
Figure 10. Risques liés aux différents niveaux de fonction rénale en rapport avec les niveaux d'albuminurie _____	58
Figure 11. Répartition géographique de l'impact de la MRC _____	59
Figure 12. Déséquilibre de la myogenèse chez les patients atteints d'IRC _____	62
Figure 13. Relation entre la force maximale de préhension et le DFGe _____	64
Figure 14. Rapport entre le DFG et la vitesse de conduction sensorielle _____	66
Figure 15. Coefficients de corrélation de l'EMG de surface à 50ms ou de la FMV sur le RTD ____	71
Figure 16. Principaux clusters liés à la fatigue chez les patients atteints de MRC _____	73
Figure 17. Distribution des individus en fonction de la tranche d'âge et du stade de la MRC au Centre Hospitalier du Mans _____	84
Figure 18. Protocole d'évaluation de la fonction neuromusculaire _____	92
Figure 19. Dispositif expérimental interfaces de biofeedback _____	93
Figure 20. Représentation des signaux expérimentaux enregistrés _____	96
Figure 21. Exemple de signal de force d'un patient et description du RFD et des scalaires extraits	106
Figure 22. Diagramme de flux des inclusions et la sélection des participants de l'étude n°1 ____	109
Figure 23. Évolution des scalaires au cours du temps entre les groupes _____	112
Figure 24. Évolution des scalaires au cours du temps entre les groupes et les sexes _____	113
Figure 25. Force, impulsion et RFD chez les hommes, les femmes et entre ceux souffrant d'IRCa et les contrôles _____	115
Figure 26. Comparaison de l'EMGs entre les patients atteints d'IRCa et les contrôles _____	116
Figure 27. Relation entre les questionnaires de fatigue utilisés dans cette étude _____	129
Figure 28. Tracés de force et d'EMGs typiques enregistrés _____	131
Figure 29. Exemple de signaux enregistrés au repos et à la dernière contraction explosive ____	132
Figure 30. Index de fatigabilité concernant l' <i>ifmed</i> entre les groupes et les degrés de fatigue ____	138

Figure 31. Effet du protocole de fatigabilité sur le contenu spectral à travers les transformées en ondelettes de l'EMGs entre les groupes et les degrés de fatigue _____	139
Figure 32. Décalages entre les expérimentateurs relatifs aux détections effectuées sur les signaux de force et d'EMGs _____	155
Figure 33. Représentation graphique des NRFD et histogramme des décalages de détection des contractions de la méthode de la 2 nd dérivée par rapport à la méthode manuelle _____	158
Figure 34. <i>Spaghetti plots</i> des contractions explosives et représentation de la variabilité inter-individuelle pour chaque méthode _____	159
Figure 35. Analyse en composante principale des initiations de contractions _____	177
Figure 36. Corrélacion entre les données biochimiques et le descripteur de fatigabilité neuromusculaire au sein de la population totale, chez les patients avec une IRCa et les contrôles _____	178

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Stades de maladie rénale chronique _____	53
Tableau 2. Signes et symptômes des toxines urémiques _____	60
Tableau 3. Positionnement des électrodes _____	94
Tableau 4. Données de base et biochimiques des participants de l'étude n°1 _____	108
Tableau 5. Données biochimiques complémentaires des patients avec une IRCa _____	110
Tableau 6. Données de base, de force et biochimiques entre les groupes et les sexes _____	111
Tableau 7. Données de base des participants de l'étude n°2 _____	128
Tableau 8. Différences des scores de fatigue entre les patients avec une IRCa et les contrôles ____	130
Tableau 9. Déterminants des paramètres de force au cours du protocole de fatigabilité pour tous les participants et au sein de chaque groupe _____	133
Tableau 10. Déterminants des paramètres neuromusculaires durant les contractions sous-maximales à 40% de la FMV _____	134
Tableau 11. Déterminants des paramètres électromyographiques lors des contractions maximales réalisées durant le protocole de fatigabilité _____	135
Tableau 12. Déterminants de l'évolution du taux de montée en EMGs normalisé à différentes fenêtres temporelles _____	136
Tableau 13. Contribution à la description de la fatigue avec les descripteurs de la fatigabilité neuromusculaire entre les groupes et les degrés de fatigue _____	141
Tableau 14. Données de reproductibilité des paramètres utilisés _____	156
Tableau 15. Effet de la méthode de détection des contractions sur le NRFD mesuré à différentes fenêtres temporelles _____	157

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les reins sont des organes vitaux aux multiples fonctions, telles que l'excrétion des déchets métaboliques sanguins, la sécrétion d'hormones ou la régulation de la pression artérielle. Par leurs actions systémiques, ils se placent comme une clef de voûte au bon fonctionnement de l'organisme (Eckardt *et al.*, 2013). La dégradation de la fonction rénale est bien souvent irréversible et asymptomatique. L'aspect "silencieux", ou non-spécifique, des symptômes induits engendre une ignorance des individus quant à l'altération progressive et latente qui les concerne (Webster *et al.*, 2017). La découverte d'une maladie rénale reste le plus souvent fortuite et limitée aux stades les plus sévères (Kalantar-Zadeh *et al.*, 2021 ; Levey *et al.*, 2013). En cas de maladie rénale, la vitesse de déclin varie en fonction de l'étiologie et des traitements mis en place (Levey *et al.*, 2011). Lorsque le stade terminal de la maladie est atteint, la fonction rénale est trop diminuée pour assurer les besoins de l'organisme. Des soins de suppléance tels que la dialyse ou la transplantation sont alors nécessaires à la survie de la personne.

Depuis la fin du XIX^{ème} siècle, de considérables efforts ont été réalisés pour perfectionner les techniques de quantification de la fonction rénale et d'imagerie (Pirson, 2019), favorisant la possibilité d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge optimale avant le stade le plus sévère (Jha *et al.*, 2013). L'objectif thérapeutique est alors de préserver le fonctionnement des reins afin de retarder les besoins de suppléances. Pour cela, l'estimation du débit de filtration rénal est principalement utilisée pour évaluer la sévérité de la maladie. Dès lors qu'un individu a un débit de filtration rénal inférieur à 60 ml/min par 1,73m² de surface corporelle pendant au moins 3 mois, l'atteinte est étiquetée comme maladie rénale chronique (MRC ; Levey *et al.*, 2020 ; Rovin *et al.*, 2021). Le franchissement de ce seuil augmente drastiquement le risque de dégradation de la fonction rénale, de décès de cause cardiovasculaire ou de toute autre cause (Levey *et al.*, 2011). De plus, sans être nécessairement révélateurs d'une MRC, d'insidieux symptômes s'installent.

Parmi les symptômes les plus prévalents, la fatigue est celui qui revient le plus souvent. La fatigue se définit comme un sentiment d'épuisement soutenu, qui affaiblit et diminue la capacité d'une personne à mener à bien ses activités quotidiennes, impactant également la sphère professionnelle et familiale (Cella *et al.*, 2010). La fatigue a une prévalence d'environ 80% chez les individus souffrant de MRC interrogés (Abdel-Kader *et al.*, 2009 ; Almutary *et al.*, 2013 ; Brown *et al.*, 2017 ; Gregg *et al.*, 2019 ; Moore *et al.*, 2022 ; Wilkinson *et al.*, 2021c). À titre de comparaison, la prévalence de la fatigue lors d'une MRC est égale ou légèrement supérieure à celle qu'on retrouve chez les patients souffrant de pathologies neurologiques telles que la sclérose en plaque (38-83%), la maladie de parkinson (28-58%) ou d'accident vasculaire cérébral (36-77% ; Kluger *et al.*, 2013), et est égale à celle estimée dans la phase de traitement du cancer (Thong *et al.*, 2020). De plus, ce symptôme est l'un des plus persistants. En effet, 74% des patients avec une MRC reportent se sentir fatigués plusieurs fois par semaine et 45% quotidiennement, là où la prévalence n'est que de 13% chez les individus contrôles sans MRC (Wilkinson *et al.*, 2021d). La fatigue détériore significativement la qualité de vie des personnes touchées

(Abdel-Kader *et al.*, 2009 ; Artom *et al.*, 2014 ; Jhamb *et al.*, 2013) tout en étant indépendamment associée à la dégradation de la fonction rénale, à l'hospitalisation à un an et au décès (Gregg *et al.*, 2019).

Chez les patients avec une MRC, la fatigue est un véritable "fardeau" qui requière, par conséquent, la plus immédiate attention (Wilkinson *et al.*, 2021d) et les auteurs soulignent le fait que cela doit être une priorité pour les recherches cliniques (Artom *et al.*, 2014). Au-delà de l'opinion des soignants et chercheurs, les patients eux-mêmes soutiennent que la lutte contre ce genre de symptômes doit être au centre des priorités de soin devant même la question de la durée de vie (Manns *et al.*, 2014).

Parmi les nombreux symptômes reportés par les patients souffrant de MRC (~6 à 20 par patients ; Almutary *et al.*, 2013, 2016b), le sentiment subjectif de fatigue est spécifiquement associé à une faible mobilité, à un souffle court, aux douleurs ou à la somnolence, diminuant les capacités à réaliser les activités quotidiennes (Moore *et al.*, 2022). Des symptômes neuromusculaires tels que les crampes ou des douleurs musculaires sont couramment reportés comme associés à la fatigue (Almutary *et al.*, 2016b). Bien que l'évaluation des performances, ou du ressenti vis-à-vis du fonctionnement du système neuromusculaire soient quantifiés subjectivement dans ces études, les auteurs lui attribuent une implication majeure dans l'étiologie de la fatigue. Comme souligné très récemment par Gollie et collaborateurs (2022), très peu d'études ont analysé le lien entre la fatigue subjective et la fatigue relative aux aspects musculaires chez les patients avec une MRC.

En effet, à l'opposé de la précédente définition, le terme "fatigue" peut également faire référence à la fatigue musculaire, appelée fatigabilité neuromusculaire (Chartogne *et al.*, 2020). Celle-ci est conceptualisée dans le contexte du mouvement engendré par les muscles squelettiques et se quantifie objectivement à travers toute réduction induite par l'exercice de la capacité d'un muscle à générer de la force ou de la puissance (Gandevia, 2001). Les concepts de fatigue et de fatigabilité sont distincts et bien souvent indépendants (Twomey *et al.*, 2017). Cependant, la compréhension et l'identification de déterminants communs s'avère être un objectif thérapeutique majeur pour l'élaboration de thérapies non-médicamenteuses ciblées (Kluger *et al.*, 2013). Cet aspect a très récemment émergé comme une thématique centrale chez les individus souffrant de MRC (Gollie *et al.*, 2022).

À ce jour, très peu d'études se sont intéressées à la fatigabilité neuromusculaire de personnes âgées souffrant de MRC. D'une part, certains auteurs ont montré des différences en termes de fonction neuromusculaire par rapport à des individus contrôles, mais ils ne retrouvent jamais une fatigabilité neuromusculaire plus importante lorsqu'elle est évaluée avec des contractions répétées (Heiwe *et al.*, 2001, 2005). D'autre part, la réduction de la force maximale et la dégradation de la qualité musculaire est déjà bien connue chez les personnes souffrant de MRC (Zhou *et al.*, 2021 ; Zhou *et al.*, 2018). Pourtant, un manque considérable d'étude ciblée sur la fatigabilité neuromusculaire en lien avec le symptôme de fatigue est souligné chez les patients souffrant de MRC (Gollie *et al.*, 2022).

Ce travail de thèse visera donc à éclaircir le lien entre la fatigue et la fatigabilité neuromusculaire auprès de personnes souffrant de MRC. Tout d'abord, il testera si les individus avec une MRC manifestent une plus grande fatigabilité neuromusculaire que des individus contrôles de même âge, de même sexe et de même prévalence de diabète. Le manque d'évidence de fatigabilité neuromusculaire auprès de cette population motivera l'implémentation d'une méthodologie la plus confortable possible pour les participants, afin que l'échantillon évalué soit le plus représentatif de la population clinique. Cette première étape primordiale permettra ensuite d'identifier les déterminants communs, s'ils existent, entre la fatigue et la fatigabilité neuromusculaire. Pour finir, une proposition de prise en charge en activité physique adaptée sera réalisée sur la base des résultats de cette thèse afin d'intervenir sur les déterminants de la fatigabilité neuromusculaire liés à la MRC afin d'orienter des axes de prise en charge pour potentiellement lutter contre le symptôme de fatigue et mieux vivre avec la maladie.

CADRE THÉORIQUE

SOMMAIRE DU CADRE THÉORIQUE

1. Description anatomique et fonctionnelle des reins _____	40
1.1 Anatomie _____	40
1.2 Fonctionnement _____	40
1.3 Quantification _____	42
1.3.1 Principe _____	42
1.3.2 Marqueurs exogènes _____	43
1.3.3 Marqueurs endogènes _____	44
1.3.4 Formules _____	49
2. Maladie rénale chronique _____	53
2.1 Définition _____	53
2.2 Classification _____	53
2.3 Épidémiologie _____	55
2.4 Facteurs de risque _____	55
2.4.1 Diabètes _____	55
2.4.2 Hypertension _____	57
2.4.3 Autres facteurs de risque et causes _____	57
2.5 Mortalité _____	58
2.6 Symptomatologie et complications _____	59
2.6.1 Généralités _____	59
2.6.2 Atteintes musculaires, terminologies et définitions _____	61
2.6.3 Atteintes musculaires, synthèse et dégradation _____	62
2.6.4 Atteintes musculaires, morphologie et histologie _____	63
2.6.5 Atteintes musculaires, effets sur la fonction _____	64
2.6.6 Atteintes musculaires, commande motrice _____	65
2.6.7 Atteintes musculaires, fatigabilité neuromusculaire _____	68
2.6.8 Fatigue _____	72
2.7 Fatigue et fatigabilité neuromusculaire _____	73

1. DESCRIPTION ANATOMIQUE ET FONCTIONNELLE DES REINS

1.1 ANATOMIE

Les reins sont une paire d'organes située dans la partie postérieure de l'abdomen, de part et d'autre de la colonne vertébrale, sous les dernières côtes (Figure 1). Ils sont perfusés par l'artère rénale qui amène le sang aux néphrons afin d'être filtré. Une fois que le sang est filtré, les déchets sont concentrés dans l'urine afin d'être évacués par l'uretère vers la vessie. Les néphrons représentent l'unité fonctionnelle du rein. On en dénombre environ 1 million par organe (Eckardt *et al.*, 2013). Chaque néphron est composé de différentes parties spécialisées : un glomérule, un tubule proximal, une anse de Henle, un tubule distal. Plusieurs néphrons se terminent dans un même canal collecteur. Le néphron est partagé entre le cortex rénal et la médulla, où il tire profit du principe d'osmose afin de réguler les échanges hydriques (osmorégulation).

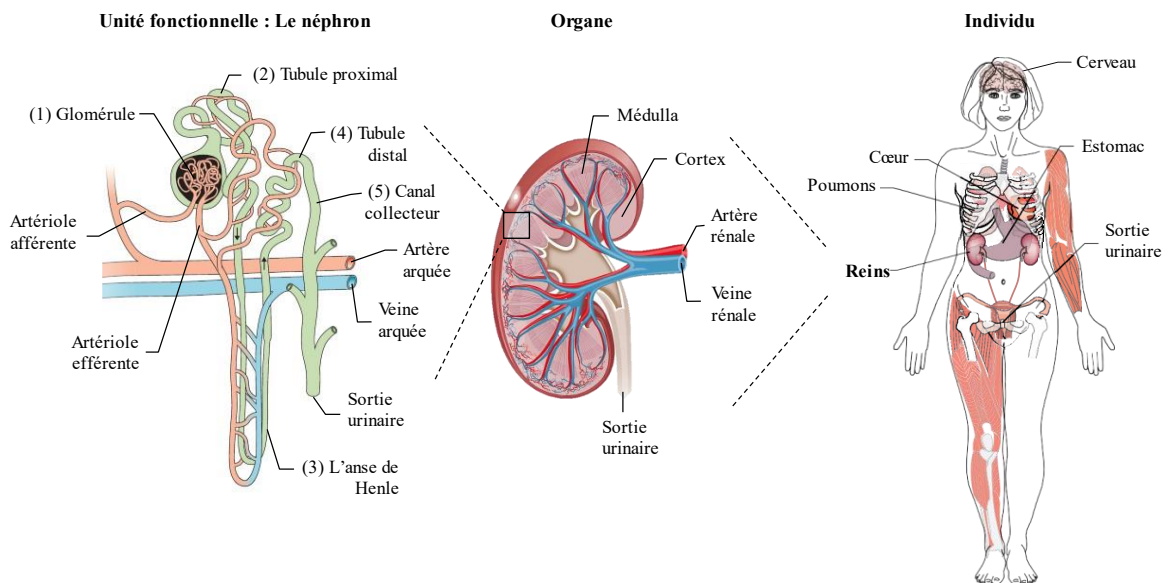


FIGURE 1. ANATOMIE DESCRIPTIVE DU NÉPHRON D'APRÈS ECKARDT *ET AL.*, (2013) ET CHRONOLOGIE DE LA FORMATION DE L'URINE (DU GLOMÉRULE AU CANAL COLLECTEUR), STRUCTURE DU REIN ET POSITIONNEMENT DANS L'ABDOMEN, D'APRÈS WEBSTER *ET AL.*, (2017).

1.2 FONCTIONNEMENT

Le meilleur indicateur du fonctionnement des reins est la quantification du débit de filtration glomérulaire (DFG ; Daehn et Duffield, 2021 ; Dharnidharka *et al.*, 2002). Le glomérule, qui est la structure située à l'extrémité initiale du néphron (Figure 2), effectue une filtration "peu" sélective. En d'autres termes, de grandes quantités d'eau, de minéraux et de molécules de petite taille passent à travers la barrière glomérulaire pour être ensuite réabsorbées dans les différentes parties du néphron (légendes

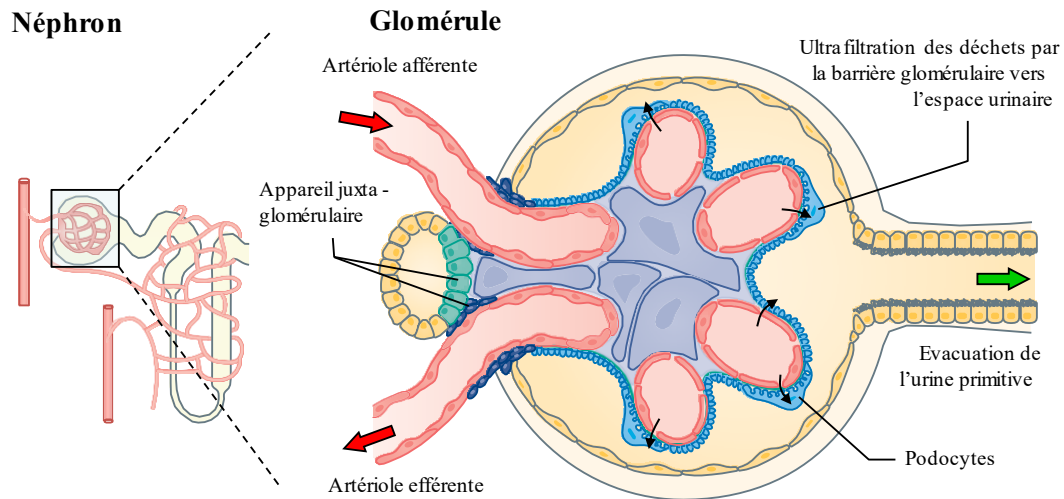


FIGURE 2. REPRÉSENTATION DU GLOMÉRULE, D'APRÈS DAEHN ET DUFFIELD, (2021).

numérotées de la Figure 1). Le fonctionnement de l'ultrafiltration¹ dépend des phénomènes de convection et de diffusion.

La convection, sensible aux gradients de pression, est déterminée par la perméabilité de la paroi glomérulaire et de la force motrice de pression des liquides de part et d'autre de la barrière. Ainsi, en suivant la loi de Starling, le DFG d'un néphron se détermine par le produit du coefficient de filtration (le produit de la surface et de la perméabilité hydrique ; Q_f) et de la pression d'ultrafiltration (P_{uf}), soit la formule suivante (1 et 2 ; Perrone *et al.*, 1992) :

$$DFG = Q_f \cdot P_{uf} \quad (1)$$

Où P_{uf} se calcule comme la somme des gradients de pression hydrostatiques (P) et oncotiques (π) entre le capillaire glomérulaire (CG) et le compartiment tubulaire (U) selon :

$$P_{uf} = \Delta P - \Delta \pi = (P_{CG} - P_U) - (\pi_{CG} - \pi_U) \quad (2)$$

Le débit sanguin glomérulaire peut rester stable entre 80 et 200 mmHg de pression artérielle systolique grâce à des phénomènes d'autorégulation tels que le tonus myogénique, répondant à une élévation de la pression sanguine locale (Murray et Paolini, 2022), ou le rétrocontrôle du tubule distal (Singh et Thomson, 2010).

La diffusion des substrats dans l'espace urinaire dépend des principes de sélectivité de taille et de charge. La barrière de filtration est composée de cellules endothéliales glomérulaires et de podocytes fenestrés, avec des pores d'environ 60 nm de diamètre, laissant passer seulement les molécules de taille

¹ Ultrafiltration : Filtration par différentiel de pression transmembranaire permettant de retenir des molécules de taille supérieure aux interstices de la paroi.

inférieure à 60-70 kDa (Kilo Daltons²). À titre d'exemple, l'hémoglobine ne passe pas cette barrière car elle possède une masse moléculaire de 84 kDa. La taille de cette fenestration peut varier, et plus l'espace est grand, plus la sélectivité de charge prévient la filtration (Murray et Paolini, 2022). En effet, la paroi de filtration glomérulaire (surtout la partie intermédiaire) comprend un arrangement complexe de collagènes et de protéoglycanes chargés négativement, ayant pour effet d'attirer spécifiquement les molécules chargées positivement, tout en repoussant les autres (Dembele *et al.*, 2021).

La moindre perturbation ou dégradation de cette structure conduit à une situation pathologique. Or, le rein possède très peu de capacités de récupération de la barrière glomérulaire, c'est pourquoi ~90% des individus au stade le plus sévère de la maladie rénale ont une atteinte glomérulaire (Murray et Paolini, 2022). Ainsi, le bon fonctionnement de la structure glomérulaire est d'une importance capitale dans la physiologie rénale et l'homéostasie de l'organisme. C'est pourquoi sa quantification *in vivo* est un élément majeur de santé publique, permettant le diagnostic et la prise en charge des maladies rénales (Stevens *et al.*, 2006).

1.3 QUANTIFICATION

1.3.1. Principe

La méthode directe de quantification du DFG ne peut pas se réaliser en pratique chez l'Homme. Pour pallier aux difficultés de quantification, des mesures indirectes à travers différents marqueurs vont être recherchées afin d'obtenir un DFG estimé (DFGe). Le principe est le suivant : La vitesse à laquelle une substance est filtrée du plasma par les reins doit être égale à son taux d'excrétion dans les urines (Perrone *et al.*, 1992). En connaissance de la concentration d'une substance x dans le plasma (P_x) et l'urine (U_x) ainsi que du débit de production urinaire (V), on peut alors calculer la clairance rénale de cette substance avec l'équation suivante (3 ; Levinsky et Lieberthal, 1973 ; Perrone *et al.*, 1992) :

$$C_x = \frac{U_x * V}{P_x} \quad (3)$$

Cette équation calcule que la clairance d'une substance, ici C_x , est identique au DFG, et ce, indépendamment de sa concentration plasmatique ou du taux de filtration. Cette affirmation est vraie sous réserve que le marqueur utilisé soit considéré comme "parfait", c'est-à-dire qu'il réponde à des exigences de stabilité. Les critères du marqueur idéal sont *a.* une production/distribution stable dans l'espace extracellulaire, *b.* inerte et non toxique, *c.* pas de liaison avec les protéines plasmatiques, *d.* un niveau constant indépendant des pathologies et des dégradations de l'organisme, *e.* libéré librement par le glomérule dans une large plage de concentration plasmatique, *f.* sans réabsorption ou sécrétion

² Le Dalton (D) est une échelle de quantification de la masse moléculaire où 1 D est égal à un gramme par mole.

tubulaire et g. éliminé exclusivement pas les reins (Dharnidharka *et al.*, 2002 ; Levinsky et Lieberthal, 1973 ; Skorecki *et al.*, 2016). Le marqueur parfait de mesure du DFGe n'existe pas au sens strict, mais différents substrats exogènes ou endogènes s'en approchent, possédant chacun leurs avantages et inconvénients.

1.3.2. Marqueurs exogènes

L'inuline. L'inuline est un polysaccharide naturellement présent dans le topinambour, la fleur de dahlia ou la chicorée. Elle possède une masse moléculaire de 5,2-5,4 kDa et elle est pour la plus grande partie excrétée dans les urines, avec quelques traces dans la bile (Levinsky et Lieberthal, 1973). Dans l'objectif de quantifier précisément le DFG, un apport exogène d'inuline par voie intra-veineuse a été décrit pour la première fois chez l'Homme par Shannon et Smith en 1935, avec succès. Les auteurs ont montré que l'inuline est totalement excrétée dans les urines au bout de 24 heures. En accord avec l'équation (3), la clairance de l'inuline est strictement proportionnelle à sa concentration plasmatique (Figure 3), ce qui rend ce marqueur très précis dans la mesure du DFGe, le plaçant encore aujourd'hui comme un *gold standard* (Skorecki *et al.*, 2016). Cependant, son utilisation reste limitée à des cadres de recherche particuliers car la production d'inuline purifiée est onéreuse, difficile à mesurer, contraignante pour le patient et le protocole de recueil est long (Traynor *et al.*, 2006). Face à ces limites, d'autres alternatives ont été introduites depuis les années 90 (Skorecki *et al.*, 2016).

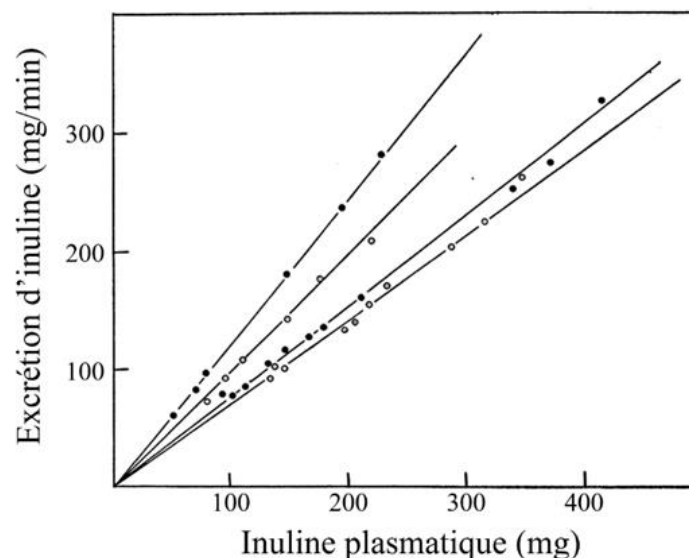


FIGURE 3. RELATION ENTRE LA CLEARANCE D'INULINE ET SA CONCENTRATION PLASMATIQUE. DONNÉES DE 4 PATIENTS D'APRÈS SHANNON ET SMITH (1935)

L'iothalamate. L'iothalamate est une molécule d'environ 640 Da de masse moléculaire. Elle est souvent marquée avec des agents radioactifs tels que l'iode 125 ou 131, et est considérée comme un produit de contraste. Cette substance est utilisée comme un marqueur de filtration glomérulaire plus

facile à quantifier que l'inuline (Griep et Nelp, 1969 ; Odland *et al.*, 1985), bien que des recueils plasmatiques et urinaires soient nécessaires également. De plus, le besoin d'échantillon urinaire tel que requiert l'équation (3) est une limitation importante. En effet, un problème avec le recueil urinaire conduit à une estimation biaisée du DFGe, limitant son utilisation aux personnes les plus fragiles. Certains auteurs ont permis de lever cette barrière en proposant une nouvelle technique d'estimation du DFGe avec l'iothalamate, fortement corrélée avec la méthode traditionnelle ($R^2 : 0,98$) en supprimant le recueil urinaire (Isaka *et al.*, 1992). L'iothalamate se place donc comme un substrat fiable dans la quantification de la fonction rénale, et l'utilisation de ce substrat est fortement recommandée en alternative à l'inuline (Soveri *et al.*, 2014). D'autres produits radioactifs tels que l'éthylène-diamine-tétra-acétate marqué au chrome-51 (EDTA-⁵¹Cr) ou le diéthylène-triamine-pentérate marqué au technetium-99m (^{99m}Tc-DTPA) ont été utilisés avec des efficacités satisfaisantes (Soveri *et al.*, 2014).

Toutefois, la radioactivité de ces composés nécessite une logistique de stockage, de manipulation et de recyclage importante, contraignante et onéreuse afin de se prémunir des risques de radiation. De plus, cela expose le patient à une radioactivité de la paroi de la vessie, des glandes sexuelles et de la thyroïde (Dowling *et al.*, 1999 ; Isaka *et al.*, 1992). Par conséquent, ces produits sont réservés à des pratiques de recherche spécifiques et l'utilisation de produits exogènes tels que décrit n'est pas recommandée en routine clinique face aux coûts, aux risques, à la complexité et à la variabilité de la mesure (Dharnidharka *et al.*, 2002 ; Stevens *et al.*, 2006). Dans ce contexte, des marqueurs endogènes seront plus adaptés (Kassirer, 1971).

1.3.3. Marqueurs endogènes

La créatinine. La créatinine est le produit final de la déshydratation non-enzymatique de la créatine. La créatine est un substrat énergétique impliqué dans la filière anaérobie alactique, c'est-à-dire sans besoin direct d'oxygène et sans production de lactate (Borsook et Dubnoff, 1947). La créatine a deux origines, l'une exogène à travers l'alimentation et l'autre endogène à travers une synthèse hépatique principalement (Levey *et al.*, 1988). Les muscles renferment 98% de la créatine totale, soit 120g chez un homme adulte de 70kg. Dans cet exemple, entre 1,6% et 1,7% du pool de créatine est transformé en créatinine quotidiennement, avec un taux de production relativement constant (Heymsfield *et al.*, 1983).

La créatinine remplit presque toutes les cases du marqueur "parfait" (Perrone *et al.*, 1992). En effet, elle est produite de façon relativement stable par les muscles (point *a.* des critères du marqueur parfait, voir partie 1.3.1.), est en soi inerte et non toxique (point *b.*), ne se lie pas aux protéines plasmatiques (point *c.*), possède un niveau relativement constant chez l'adulte sain (point *d.*), est librement filtrée (point *e.*), sans métabolisation (point *f.*) et uniquement par les reins (point *g.* ; Perrone *et al.*, 1992).

Dans les années '30, les premières études sur le dosage de la créatinine plasmatique font rapport d'un lien étroit avec la clairance de l'inuline (Miller et Winkler, 1938). Depuis, c'est le marqueur plasmatique le plus utilisé pour évaluer le DFGe (Levey *et al.*, 2020 ; Stevens *et al.*, 2006). Cependant, la créatinine reste un marqueur imparfait dont il est important de connaître les déterminants de la variation afin de maîtriser l'interprétation de son dosage. Il est noté rapidement que la clairance de la créatinine est légèrement supérieure à la filtration rénale réelle, suite à une réabsorption tubulaire de la créatinine (King et Levey, 1993). Certaines interactions entre l'individu et l'environnement, tels que l'exercice physique ou le régime alimentaire, engendrent une modification intra-individu du taux d'élimination de la créatinine, sans être reliée à un phénomène pathologique cliniquement pertinent (Heymssfield *et al.*, 1983). D'autres paramètres inter-individuels de la variation du dosage de la concentration en créatinine plasmatique existent, tels que l'âge, le sexe, la masse musculaire, l'ethnie ou la corpulence (Levey *et al.*, 1999).

L'exercice physique induit une perturbation du DFGe par plusieurs phénomènes concomitants. La redistribution plasmatique à l'effort vers les muscles, au dépend d'autres organes, réduit la perfusion rénale sanguine de 25% à 50% en fonction du statut d'entraînement (sportif ou sédentaire, respectivement ; McAllister, 1998). L'exercice physique induit également une déshydratation par sudation, réduisant la volémie et augmentant la concentration des substrats plasmatiques comme la créatinine. Le mode d'effort (anaérobie ou aérobie), la durée (courte ou longue) et le statut d'entraînement modulent les réponses métaboliques rénales (Lippi *et al.*, 2008). Les résultats montrent qu'une élévation de la créatinine plasmatique est systématiquement reportée, que ce soit lors d'un effort de pédalage considéré comme aigu (80% de la fréquence cardiaque maximale, 30 minutes) ou prolongé (même intensité, 2 heures ; Bongers *et al.*, 2018). Toutefois, une élévation plus importante est reportée lors d'efforts prolongés. Ces auteurs montrent également que l'effort aigu ne change pas le DFGe quantifié à travers un autre marqueur que la créatinine (Cystatine-C, voir ci-après). Cette dissociation entre l'élévation de la créatinine et la stabilité de la fonction rénale lors d'efforts relativement brefs illustre l'effet de l'exercice physique sur la biodisponibilité de la créatinine plasmatique, et souligne les écarts possibles entre son dosage et le fonctionnement rénal réel. Enfin, cette limite est à modérer car comme le montrent Lippi et collaborateurs (2008) dans la Figure 4, bien que la créatinine plasmatique puisse augmenter d'environ 20% suite à un semi-marathon (21,1 kilomètres), un retour à un état de base est observé au bout de 24 heures.

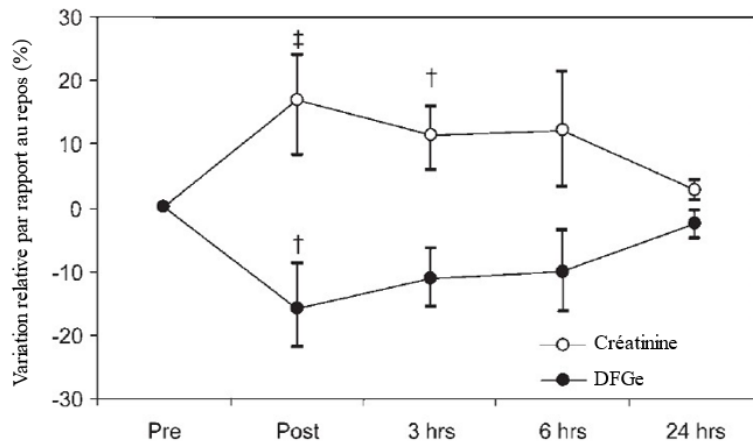


FIGURE 4. VARIATION DE LA CRÉATININE PLASMATIQUE ET DU DFGe AVANT ET DANS LES SUITES D'UN SEMI-MARATHON (21,1 KILOMÈTRES), D'APRÈS LIPPI *ET AL.*, (2008)
 † $p < 0,05$ & $p < 0,01$ PAR RAPPORT AU REPOS (Pre)

Le régime alimentaire peut moduler le niveau de créatinine plasmatique. De façon aiguë, la consommation protéique affecte directement la filtration glomérulaire au sein du néphron, comme le montre la Figure 5, où la variation de clairance de l'inuline suit la variation de clairance de la créatinine (Bosch *et al.*, 1983). Il a été montré que la consommation aiguë d'un repas riche en protéine induit une augmentation du DFGe par rapport à un repas pauvre en protéine (Cirillo *et al.*, 2015), avec un pic à 2,5h post ingestion (Bosch *et al.*, 1983). De tels changements sont également reportés à plus long terme. Il a été noté que les individus soumis à un régime végétarien *ad libitum* réduisent significativement leur DFG par rapport à ceux consommant des protéines (Bosch *et al.*, 1983), là où une consommation chronique et élevée de protéine augmente le DFG (Schwingshackl et Hoffmann, 2014). Néanmoins, des effets très hétérogènes sont retrouvés dans les études (King et Levey, 1993). Les mécanismes physiologiques responsables de l'hyperfiltration glomérulaire liée à une consommation augmentée de protéines reposent sur une augmentation de l'activité de l'oxyde nitrique synthase au sein de l'appareil

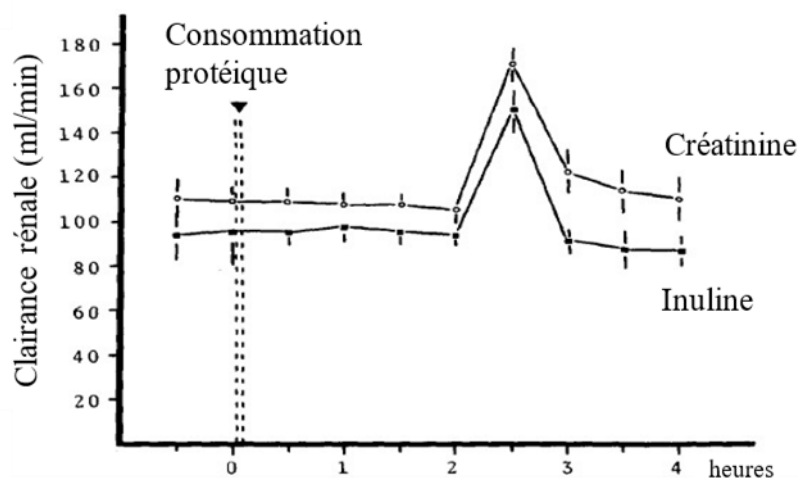


FIGURE 5. VARIATION DE LA CLAIRANCE DE LA CRÉATININE ET DE L'INULINE SUITE À UNE INGESTION PROTÉIQUE, D'APRÈS BOSCH *ET AL.*, (1983)

juxtaglomérulaire (Figure 2) et du rétrocontrôle du tubule distal, agissant sur l'artériole afférente (Brown *et al.*, 2004 ; Kalantar-Zadeh *et al.*, 2021 ; Oba *et al.*, 2020). Pour conclure, le régime alimentaire induit une variation de la clairance de la créatinine en manifestant un effet dose-réponse entre la consommation de protéines et la filtration glomérulaire.

La clairance de la créatinine diminue avec l'avancée en âge. C'est un phénomène qui fait partie du processus naturel de sénescence (Davies et Shock, 1950 ; Glassock et Winearls, 2009). En plus du déclin naturel de la masse musculaire, il est difficile de dissocier l'apparition de comorbidités de l'avancée en âge dans la définition de cause à effet. La cohorte *Baltimore Longitudinal Study on Aging* a permis de préciser la réponse (Lindeman *et al.*, 1985). Cette cohorte comportait 1015 volontaires âgés de 22 à 97 ans, où 446 participants aux multiples visites ont été inclus, permettant un suivi de plus de 20 ans. Trois catégories d'individus ont été réalisées *a posteriori* sur la base d'évidence de maladie rénale (catégorie I), de facteurs de risques cardiovasculaires (catégorie II), ou sans risque identifié et considérés comme "normaux" (catégorie III). Pour ces derniers, aucune perte de clairance de la créatinine n'est identifiée avant 40 ans, puis un déclin croissant et non linéaire est noté de $-0,32 \pm 0,2$, $-0,57 \pm 0,2$, $-1,24 \pm 0,3$, $-1,49 \pm 0,3$ et $-3,25 \pm 0,7$ ml/min par an pour les catégories d'âge respectives de 40-49,9, 50-59,9, 60-69,9, 70-79,9, 80-89,9 ans. En parallèle des pathologies liées à l'âge, la sénescence induit une diminution de la masse, de la taille et du volume des reins, se traduisant fonctionnellement par une perte de néphrons actifs cumulée à une sclérose des glomérules et du réseau capillaire rénal (Glassock et Winearls, 2009 ; Skorecki *et al.*, 2016). Au-delà d'une modification de la comparabilité d'un même individu au cours du temps, les disparités de clairance entre les âges rend difficiles les comparaisons intergénérationnelles. À titre d'exemple, l'étude de Benghanem Gharbi *et al.*, (2016) montre une différence de DFGe de 20% entre les hommes de 40 ans par rapport à ceux de 60 ans. Par conséquent, une correction de la variation de l'âge doit être prise en considération dans la détermination du DFGe à travers la quantification de la créatinine.

La testostérone (hormone surexprimée chez l'homme par rapport à la femme), stimule la production de l'enzyme transaminase, stimulant la chaîne de production de créatine, et par conséquent de créatinine. Ainsi, des disparités liées aux sexes engendrées par des aspects hormonaux sont à noter. De plus, la masse musculaire plus importante spécifique aux hommes induit une augmentation de la présence de créatinine plasmatique et par conséquent, une clairance de la créatinine augmentée, comme le montre la Figure 6. La masse musculaire est un facteur important de confusion lors de l'évaluation du DFGe (Webster *et al.*, 2017). En effet, un homme sur 5 et une femme sur 6 de plus de 60 ans, et ayant une masse musculaire faible, se voient caractérisés d'une "fonction rénale normale" avec un dosage de la créatinine, là où l'utilisation d'autres marqueurs moins dépendants de la masse musculaire

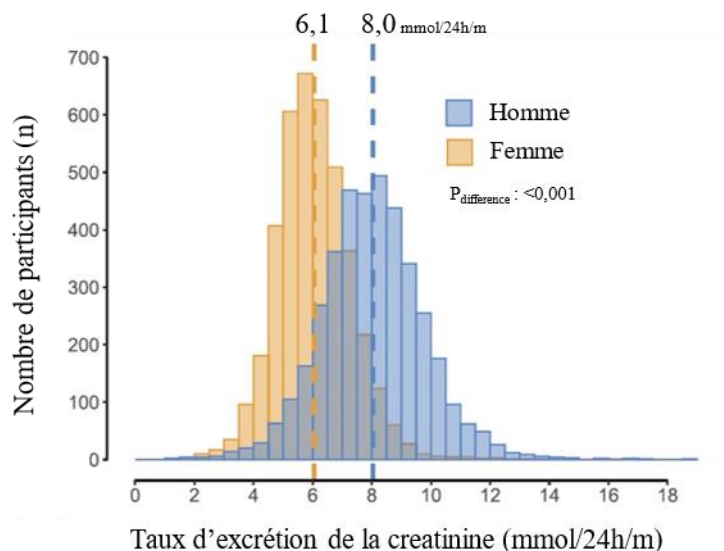


FIGURE 6. HISTOGRAMME DE RÉPARTITION DU TAUX D'EXCRÉTION DE LA CRÉATININE, EXPRIMÉ EN MMOL PAR JOUR ET AJUSTÉ SUR LA TAILLE, D'APRÈS GROOTHOF *ET AL.*, (2022)

permettraient un diagnostic plus précis (Groothof *et al.*, 2022). Des effets de la masse musculaire sont également reportés entre les ethnies, où les individus à la peau noire montrent des niveaux plus élevés de créatinine plasmatique que les individus à la peau blanche, pour une même fonction rénale évaluée avec l'iothalamate marqué à l'iode 125 (Levey *et al.*, 1999).

Enfin, la concentration de créatinine étant dosée dans le plasma, sa concentration est par conséquent dépendante du volume total extracellulaire. En effet, pour une même masse musculaire, une production donnée de créatinine ne résultera pas en une concentration plasmatique identique dans deux volumes différents. Pour pallier à ces différences possibles entre deux concentrations données dans des volumes extracellulaires différents, des données anthropométriques de corpulences telles que la taille et la masse corporelle sont utilisées afin d'ajuster la clairance de la créatinine (Levey *et al.*, 1999). Pour ce faire, l'estimation de la surface corporelle avec la méthode de Du Bois et Du Bois, (1989) est utilisée (Stevens *et al.*, 2006).

Pour conclure, des variations existent entre le niveau de créatinine plasmatique mesurable et la fonction rénale réelle. Les déterminants de cette variation sont connus, et les plus importants et les plus stables tels que l'âge, le sexe, la surface corporelle et l'ethnie sont prises en compte dans l'estimation du DFGe à travers le dosage de la créatinine. La gestion de la variabilité induite par l'activité physique et par le régime alimentaire reste cantonnée aux processus méthodologiques de mesure.

Urée. L'urée est une petite molécule hydrosoluble de masse moléculaire de 60 Da. L'urée est produite par le foie et constitue le substrat terminal du métabolisme des protéines, qu'elles proviennent de l'alimentation ou de l'organisme (Vanholder *et al.*, 2018 ; Wills et Savory, 1981). L'urée représente un marqueur important du suivi néphrologique des patients, car cette substance reflète bien le syndrome urémique (Kassirer, 1971). Cependant, c'est un moins bon marqueur de quantification de la fonction

rénale que la créatinine (Skorecki *et al.*, 2016 ; Wills et Savory, 1981). En effet, l'urée est rapidement réabsorbée par le tubule proximal du néphron. Ainsi, la quantité excrétée par les reins ne correspond pas à la quantité filtrée et mesurable dans l'urine terminale (Skorecki *et al.*, 2016). Les implications physiopathologiques de l'urée et plus largement des toxines urémiques, seront discutées plus tard dans ce document.

Cystatine-C. La cystatine-C est une protéine cationique³ de bas poids moléculaire (13,3 kDa) qui est librement filtrée par le glomérule. Initialement décrite dans les années '85-'90, la cystatine C est produite par la majorité des cellules nucléées de l'organisme, de façon remarquablement stable (Grubb, 1992 ; Grubb *et al.*, 1985). Ce composé coche toutes les cases précédemment décrites du marqueur idéal et se place comme un élément de choix dans la quantification du DFGe (Dharnidharka *et al.*, 2002). Bien que de récentes études soulignent que son utilisation permet de lever des limites au dosage de la créatinine (en supprimant le besoin d'ajustement sur l'ethnie, par exemple ; Inker *et al.*, 2021), l'implémentation du dosage de la cystatine-C reste encore trop récent pour une utilisation généralisée (Skorecki *et al.*, 2016, p. 784), notamment dans les laboratoires de pratique courante. De plus, les connaissances en physiopathologie et dosage des médicaments étant basées sur la quantification de la créatinine, les dernières recommandations internationales *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* ont estimé que l'utilisation du dosage de la créatinine restait à privilégier pour l'estimation du DFGe, avec la formule adaptée (Rovin *et al.*, 2021).

Pour conclure, de nombreux substrats sont utilisés pour quantifier le DFGe. L'inuline reste le marqueur exogène de référence, mais face aux nombreuses limites de son utilisation pratique, d'autres substrats sont utilisés tout en restant cantonnés aux milieux de recherche. En pratique clinique, le dosage de la créatinine est largement répandu comme la méthode de référence. L'illustration des limites de son utilisation dans cette partie souligne la variabilité de cette mesure. C'est pourquoi de considérables efforts ont été réalisés afin de mettre au point une formule basée sur le dosage de la créatinine plasmatique, et utilisable par les cliniciens, afin d'approcher le plus justement possible le DFGe au DFG réel.

1.3.4. Formules

Il est utile pour les médecins, comme pour les patients, de pouvoir estimer la fonction rénale sans recueil urinaire, particulièrement lors d'utilisation de traitements toxiques à excrétion urinaire. C'est pourquoi des formules mathématiques ont été développées afin de calculer le DFGe sur la base du dosage de la créatinine plasmatique. Depuis les années '60-'70, le constat de la grande corrélation entre

³ Cationique : molécule chargée positivement, à l'inverse d'anionique qui est chargée négativement.

le niveau de créatinine plasmatique et le DFG a fait émerger quelques formules afin de calculer la clairance de la créatinine (Edwards et Whyte, 1959 ; Jelliffe, 1971, 1973). L'une des premières répandue et utilisée est celle de Cockcroft et Gault, (1976). Les auteurs ont utilisé une cohorte de 249 individus et leurs recueils urinaires respectifs afin d'établir la formule suivante :

$$C_{cr} = \frac{(140 - Age) * Poids}{72 * C_p} * 0,85 \text{ [si femme]} \quad (4)$$

L'équation de Cockcroft et Gault (4) permet de prendre en compte l'âge (en année) et la masse corporelle (en kilogramme) de l'individu, où C_{cr} est la clairance de la créatinine (en ml/min) et C_p est la créatinine plasmatique (en mg/dl). Cette formule requiert un facteur de correction de -15% si l'individu évalué est une femme à cause de la différence de masse maigre (Cockcroft et Gault, 1976). Cependant, cette formule a tendance à surestimer la clairance de la créatinine chez les individus obèses ou présentant des œdèmes car la masse corporelle est placée en numérateur. Un constat inverse est observé chez les personnes très âgées. De plus, bien que la masse de l'individu soit prise en compte, une normalisation sur une surface corporelle standardisée de 1,73m² est nécessaire (Coresh et Stevens, 2006).

En 1984 commence l'étude "Modification du régime alimentaire dans la maladie rénale" (*Modification of Diet in Renal Disease ; MDRD*), randomisée, contrôlée et multicentrique, visant à étudier les effets de la consommation de protéines et de phosphore sur la tension artérielle et la progression de la maladie rénale (Beck *et al.*, 1991). Cette étude a permis la création d'une nouvelle équation utilisant le dosage de la créatinine plasmatique afin d'améliorer l'équation 4 (Levey *et al.*, 1999). L'étude a inclus 1628 volontaires de 50 ans de moyenne d'âge ($\pm 12,7$ d'écart-type), et les auteurs ont mesuré le DFG via l'iothalamate marqué à l'iode 125 ainsi que la créatinine et l'urée plasmatique. Le DFGe a également été indexé sur une surface corporelle standardisée de 1,73m² utilisant la méthode de Du Bois et Du Bois, (1989). La Figure 7 illustre la relation exponentielle décroissante entre le niveau de créatinine plasmatique et le DFGe chez les hommes (Figure 7A) et chez les femmes (Figure 7B). Une équation plus précise a donc été mise au point comme suivant (Levey *et al.*, 2000) :

$$\text{MDRD DFGe} = 186 * C_p^{-1,154} * Age^{-0,203} * 1,212 \text{ [si noir]} * 0,742 \text{ [si femme]} \quad (5)$$

Le DFGe est ainsi exprimé en ml/min/1,73m² de surface corporelle, la créatinine plasmatique C_p en mg/dl et l'âge en année. Puis cette équation a été réajustée afin de compléter au dosage standardisé de la créatinine comme suivant (Levey *et al.*, 2007) :

$$\text{MDRD DFGe} = 175 * C_p^{-1,154} * Age^{-0,203} * 1,212 \text{ [si noir]} * 0,742 \text{ [si femme]} \quad (6)$$

Cette nouvelle équation a finalement été très largement utilisée en épidémiologie et à des fins de santé publique au sein de nombreuses populations. Elle montre une bonne performance de prédiction du DFG chez les individus avec une maladie rénale. Comme le montre la Figure 7, cette équation a été développée sur une population à la fonction rénale diminuée (100 ml/min/1,73m² est attendu chez un homme de 50 ans ; Benghanem Gharbi *et al.*, 2016), cela expliquerait, en partie, pourquoi cette équation n'est pas performante chez les individus à la fonction rénale considérée comme normale (Levey *et al.*, 2009 ; Stevens *et al.*, 2006).

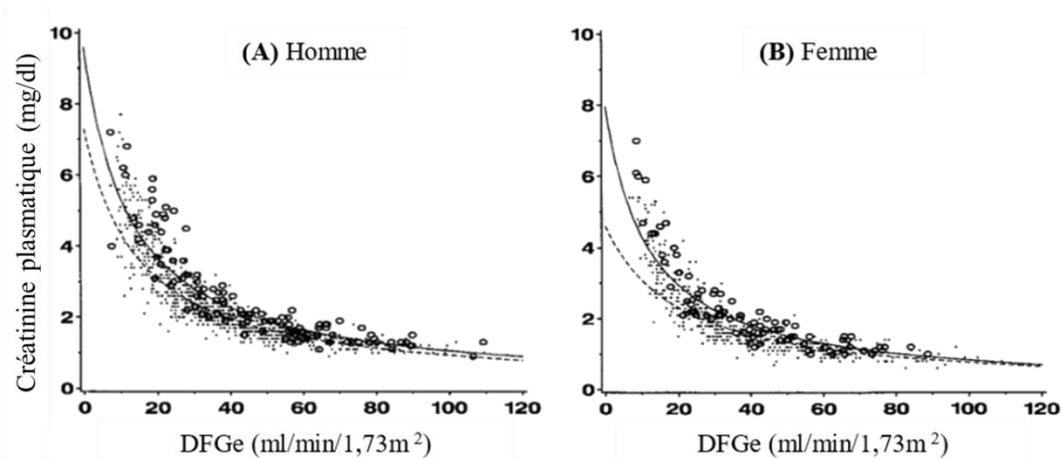


FIGURE 7. RELATION ENTRE LA CONCENTRATION DE CRÉATININE PLASMATIQUE ET LE DFGÉ ÉVALUÉ AVEC L'IOHALAMATE MARQUÉ À L'IODE 125, CHEZ LES HOMMES (A) ET LES FEMMES (B), D'APRÈS LEVEY *ET AL* (1999). CHAQUE POINT REPRÉSENTE UN DOSAGE AU DÉBUT DE L'ÉTUDE MDRD, OÙ LES INDIVIDUS À LA PEAU BLANCHE SONT REPRÉSENTÉS PAR LES POINTS ET LA COURBE EN POINTILLÉE, ET CEUX À LA PEAU NOIRE PAR LES CERCLES ET LA COURBE PLEINE.

Le biais de mesure chez les personnes sans maladie rénale a conduit au développement d'une nouvelle équation satisfaisant aussi bien la prédiction chez les personnes à la fonction rénale diminuée, que ceux à la fonction rénale conservée. Ce développement s'est effectué sur la cohorte *National Health and Nutrition Examination Survey* de 16032 participants par le groupe *Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration* (CKD-EPI). L'équation unique⁴ est la suivante (Levey *et al.*, 2009) :

$$\text{CKD-EPI DFGé} = 141 * \min\left(\frac{C_p}{k}, 1\right)^\alpha * \max\left(\frac{C_p}{k}, 1\right)^{-1,209} * 0,993^{\text{Age}} * 1,018 [\text{si femme}] * 1,159 [\text{si noir}] \quad (7)$$

Où C_p est la créatinine plasmatique exprimée en mg/dl, k est 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes, α est -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes ; min indique que l'on doit choisir $\frac{C_p}{k}$ si le

⁴ Unique car elle possède également une forme divisée ("Natural scale") permettant d'éviter les conditions logiques.

résultat est inférieur à 1, dans le cas contraire on choisit 1 ; max indique que l'on doit choisir $\frac{C_p}{k}$ s'il est supérieur à 1, ou choisi 1 dans le cas contraire (Levey *et al.*, 2009). D'autres équations, moins utilisées, permettent le calcul du DFGe sur la créatinine plasmatique (e.g., *Lund-Malmö Revised*, *Full age spectrum* ou la *Berlin Initiative Study 1*), et leur comparaison par rapport à l'équation CKD-EPI a été investiguée chez les personnes âgées (Torreggiani *et al.*, 2021). Bien que de nouvelles équations utilisant la Cystatine-C semblent être également précises (Inker *et al.*, 2021), ou combinant créatinine et Cystatine-C (Gutiérrez *et al.*, 2022), l'équation CKD-EPI (7) basée sur un dosage de la concentration de la créatinine plasmatique fait office de référence aujourd'hui dans la quantification indirecte du DFG (Rovin *et al.*, 2021).

2. MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

2.1 DÉFINITION

La maladie rénale, dans le sens large du terme, regroupe des désordres hétérogènes qui affectent la structure et le fonctionnement des reins (Eckardt *et al.*, 2013 ; Levey *et al.*, 2013). Le bon fonctionnement des reins et leur intégrité structurelle sont primordiaux pour maintenir l'homéostasie de l'organisme. D'après les recommandations internationales, la maladie rénale chronique (MRC) est définie comme une anomalie de la structure ou de la fonction des reins, présente depuis au moins 3 mois, et ayant des implications sur la santé (Levin *et al.*, 2013). Un individu est considéré avec une MRC dès qu'il manifeste depuis au moins 3 mois :

- Soit un ou plusieurs marqueurs de dommage rénaux, tels qu'une albuminurie (une clairance de l'albuminurie ≥ 30 mg/24h, ou calculé avec le ratio albumine/créatinine), des sédiments urinaires anormaux, des désordres électrolytiques,
- Soit une anomalie histologique, une anomalie structurelle ou un antécédent de greffe rénale.
- Soit un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73m².

À titre d'exemple, un individu avec une fonction rénale considérée comme normale mais avec un critère morphologique particulier décelé à l'imagerie sera étiqueté comme atteint d'une MRC.

2.2 CLASSIFICATION

La classification de la MRC s'établit sur les différents niveaux de fonction rénale évalués à travers le DFGe. Comme le montre le Tableau 1 d'après la haute autorité de santé et en accord avec les recommandations internationales, la classification est composée de 6 stades, et est gradée de 1 à 5 (HAS, 2021a).

TABLEAU 1. STADES DE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE, D'APRÈS LA HAS (2021a)

Stades	DFGe (ml/min/1,73m ²)	Description
1	≥ 90	Normal à augmenté
2	60 – 89	Légèrement diminué *
3A	45 – 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	30 – 44	
4	15 – 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* Par rapport au niveau attendu chez les jeunes.

DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé ; HAS : Haute Autorité de Santé

Comme illustré dans le Tableau 1, au sein de la MRC, l'insuffisance rénale chronique (IRC) est présente seulement quand le DFGe est inférieur à 60 ml/min/1,73m². Les dernières recommandations de la haute autorité de santé suggèrent d'utiliser l'équation CKD-EPI afin d'estimer le DFGe pour la définition et le diagnostic de l'IRC (HAS, 2021a).

Si la fonction rénale se dégrade davantage, les individus vont nécessiter des soins de suppléance tels que la dialyse, qui est une méthode de filtration artificielle du sang, ou la transplantation avec une greffe rénale. À titre d'exemple, la dialyse s'initie au Centre Hospitalier du Mans aux alentours de 5 à 9 ml/min/1,73m² (Torreggiani *et al.*, 2022).

Au-delà de la classification de la MRC à travers le DFGe, la quantité de protéines dans les urines (protéinurie) est un marqueur de dommage rénal (Webster *et al.*, 2017). La quantité d'albumine dans les urines (albuminurie) est le marqueur recommandé d'évaluation de la protéinurie afin de quantifier les dommages rénaux, car son dosage peut être standardisé et il est sensible dans les niveaux les plus faibles (Levey *et al.*, 2020 ; Levin *et al.*, 2013). Les catégories d'albuminurie, de A1 à A3, sont représentées en Figure 8 et permettent la gradation des atteintes rénales en rapport avec le DFGe. Le rapport albuminurie/créatininurie est utilisé et exprimé en mg/g ou mg/mmol. Comme cette classification permet davantage une stratification du risque à travers les catégories d'albuminurie plutôt qu'une classification de la fonction rénale, elle ne sera par conséquent pas utilisée dans ce travail de doctorat.

				Catégories d'albuminurie persistante		
				Description et normes		
				A1	A2	A3
				Normal à légèrement augmenté	Modérément augmenté	Sévèrement augmenté
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
				Stades de DFG (ml/min/1,73m ²) Description et normes	1	Normal à haut
2	Légèrement diminuée	60-89				
3A	Légèrement à modérément diminuée	45-59				
3B	Modérément à sévèrement diminuée	30-44				
4	Sévèrement diminuée	15-29				
5	Insuffisance rénale	< 15				

FIGURE 8. PRONOSTIC DE LA MALADIE RÉNALE AVEC LE DFG ET LES CATÉGORIE D'ALBUMINURIE, D'APRÈS LEVEY *ET AL.*, (2020).

2.3 ÉPIDÉMIOLOGIE

En constante augmentation à l'échelle mondiale, le nombre d'individus concernés par une MRC était estimé à 497 millions en 2010 (Mills *et al.*, 2015), puis estimé entre 698 et 844 millions 7 ans après (Bikbov *et al.*, 2020 ; Jager *et al.*, 2019). À titre de comparaison, c'est une prévalence 2 fois supérieure à celle du diabète et 20 fois supérieure à celle du virus de l'immunodéficience humaine (Jager *et al.*, 2019).

Une prévalence moyenne d'environ 10,4% chez les hommes et 11,8% chez les femmes est reportée, ce qui veut dire qu'une personne sur 10 est concernée par la MRC (Mills *et al.*, 2015). La raison de la plus haute prévalence de MRC chez les femmes est encore mal comprise et pourrait provenir des disparités hormonales entre les sexes (Bailey Merz *et al.*, 2019). L'augmentation de l'espérance de vie a un effet sur la prévalence de la MRC. En effet, à niveau de créatinine plasmatique égal, l'avancée en âge diminue le DFG indépendamment des autres paramètres de l'équation utilisés (Kovesdy, 2022). C'est pourquoi, Hill et collaborateurs ont montré dans leur méta-analyse une relation linéaire positive (illustré dans une méta-régression) entre la prévalence de la MRC et l'âge. La prévalence estimée de la MRC dans cette étude est de 13,7% pour les personnes âgées de 30-40 ans et 27,9% chez ceux de 70-80 ans (Hill *et al.*, 2016). Les disparités géographiques attribuées aux différences socio-économiques affectent également la prévalence de la MRC. En effet, les pays aux plus hauts revenus ont une prévalence plus faible par rapport aux pays aux revenus moyens (environ + 1,5% en moyenne) et aux pays aux revenus les plus faibles (environ +2,5% ; Bikbov *et al.*, 2020 ; Kovesdy, 2022 ; Webster *et al.*, 2017).

L'IRC, c'est-à-dire la MRC stade 3-5, a une prévalence légèrement plus faible. À l'échelle mondiale, celle-ci est estimée à 10,6% dans l'étude de Hill (-2,8% comparé à la prévalence de la MRC ; Hill *et al.*, 2016). Une prévalence similaire de 11,8% et de 9,1% est reportée en Asie et aux Etats-Unis, respectivement (Myers *et al.*, 2018). La prévalence de patients nécessitant un traitement de suppléance est d'environ 1 pour 1000 habitants en France (d'après le réseau épidémiologique national) et dans les pays sans restriction d'accès aux soins.

2.4 FACTEURS DE RISQUE

2.4.1. Diabètes

Le diabète est une pathologie métabolique causée par un déficit absolu ou relatif de l'organisme à utiliser ou produire de l'insuline, conduisant à une hyperglycémie. L'insuline est vitale car c'est l'un des moyens principaux de l'organisme au repos qui permet au glucose de pénétrer dans les cellules. Cela permet au milieu intracellulaire un apport d'énergie via le métabolisme glucidique, et permet au milieu extracellulaire une diminution de la glycémie.

La prévalence du diabète est en augmentation à l'échelle mondiale, et c'est un facteur de risque de développer une MRC devenu alarmant (Levin *et al.*, 2013). En effet, le diabète se place comme le facteur de risque principal de développer une MRC (Jha *et al.*, 2013). Plus de 30% des individus souffrant de diabète ont une MRC (Alicic *et al.*, 2017 ; Hill *et al.*, 2014 ; Winocour, 2018), et une initiation de dialyse sur deux est à attribuer à une dégradation rénale liée au diabète, comme cause principale ou associée (Tuttle *et al.*, 2014).

La MRC induite par le diabète est considérée comme une complication microvasculaire, à la physiopathologie multiple, principalement marquée par une atteinte glomérulaire (Alicic *et al.*, 2017). Au début de l'atteinte, la membrane basale glomérulaire, les capillaires et les membranes tubulaires s'épaississent (Figure 9). Le glomérule subit en suite de nombreuses transformations telles qu'une diminution des fenestrations des cellules endothéliales, une expansion de la matrice mésangiale et une diminution du nombre de podocytes. Les capillaires glomérulaires sont ensuite susceptibles d'être atteints d'une artériosclérose hyaline, transformant progressivement les cellules endothéliales en cellules inertes, cireuses et translucides. Pour finir, une inflammation du tissu interstitiel (Médulla ou cortex rénal ; Figure 1) est également liée à la néphropathie diabétique, tout en étant dépendante de la protéinurie. Toutes ces atteintes s'étalent sur plusieurs dizaines d'années depuis le diagnostic du diabète (Alicic *et al.*, 2017 ; Skorecki *et al.*, 2016). Pour conclure, ces altérations engendrées par le diabète portent atteintes au DFG, induisent consécutivement une albuminurie et sont associées à l'hypertension (pour davantage d'informations sur la pathophysiologie rénale liée au diabète, voir Alicic *et al.*, 2017). La physiopathologie de la néphropathie diabétique peut être progressivement compliquée par la dégradation des capillaires rénaux, notamment chez les personnes âgées.

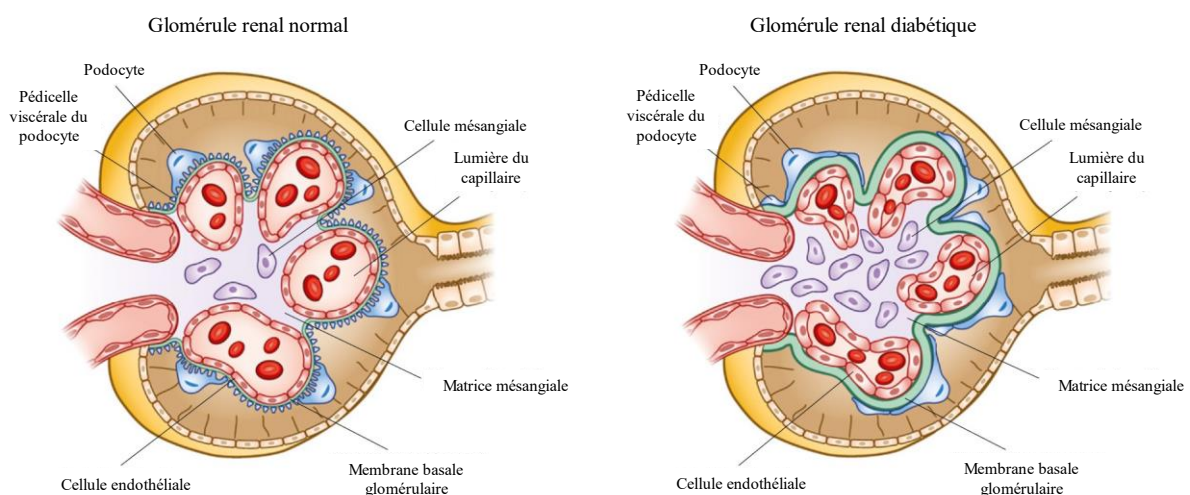


FIGURE 9. COMPARAISON ANATOMIQUE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE SUR LE GLOMÉRULE RÉNAL, D'APRÈS ALICIC *ET AL.*, (2017)

2.4.2. Hypertension

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, l'hypertension est définie comme une pression systolique ≥ 140 mmHg, et/ou une pression diastolique ≥ 90 mmHg au repos (World Health Organization, 2013). La pression systolique correspond à la pression artérielle mesurée lorsque le cœur se contracte ; la pression diastolique est celle correspondant au relâchement du myocarde. L'hypertension primaire, ou essentielle, correspond aux hypertensions sans causes connues, alors que l'hypertension secondaire possède une cause identifiable, telle que la MRC. Différentes recommandations spécifiques aux individus avec une MRC existent concernant la cible de pression artérielle, et elles recommandent toutes un seuil inférieur à la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (Hamrahian et Falkner, 2017).

C'est en 1836 que le Dr Bright propose un premier lien entre l'hypertension et une dysfonction rénale (Bright, 1836 ; Schrier, 2010). Depuis, l'hypertension primaire est considérée comme le second facteur majeur de développement d'une MRC (Skorecki *et al.*, 2016). Et pour cause, l'hypertension touchait 29% de la population américaine entre 2011 et 2014, tout en augmentant avec l'âge (18-39 ans : 7,3% ; 40-59 ans : 32,2% ; +60 ans : 64,9% ; Yoon *et al.*, 2015). De plus, la prévalence de l'hypertension est plus importante dans les pays à faibles et moyens revenus par rapport aux pays aux revenus plus élevés (Mills *et al.*, 2016). Chez les patients souffrant de MRC, la prévalence d'hypertension est drastiquement plus élevée et elle a été estimée à ~86% (Habas *et al.*, 2022). L'hypertension peut donc être considérée comme une cause, mais également comme une conséquence de la MRC (Hamrahian et Falkner, 2017 ; Kalantar-Zadeh *et al.*, 2021 ; Skorecki *et al.*, 2016)

La physiopathologie rénale de l'hypertension est complexe car le rein est victime de la pathologie, mais il peut également en être la cause. L'hypertension induit une sclérose des artérioles glomérulaires, réduisant consécutivement la capacité du glomérule à auto-gérer la tension artérielle, cumulée à une augmentation de l'activité du système nerveux central et de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA ; Hamrahian et Falkner, 2017). De par ses conséquences importantes sur les capillaires sanguins, sur la gestion du sodium, comme sur l'intégrité de la structure rénale, l'hypertension est le facteur principal de développement du stade terminal de la maladie rénale (Peralta *et al.*, 2010).

2.4.3. Autres facteurs de risque et causes

Même si plus de 50% des MRC actuelles sont attribuées au diabète et à l'hypertension (Bikbov *et al.*, 2020), de nombreux autres facteurs de risque prédisposent le développement d'une MRC. Parmi les éléments favorisant l'apparition d'une MRC, on retrouve (Pruthy, 2022) :

- Les maladies cardiovasculaires,
- La consommation tabagique,
- L'obésité,
- Une prédisposition génétique (Eckardt *et al.*, 2013),
- Un âge avancé,
- L'utilisation fréquente de traitement néphrotoxiques

2.5 MORTALITÉ

La MRC a émergé comme l'une des plus importante cause de décès du début du 21^{ème} siècle (Kovesdy, 2022) et ayant des répercussions majeures sur la société (Webster *et al.*, 2017). De 1990 à 2019, la MRC est passée de la 29^{ème} à la 18^{ème} cause de décès à l'échelle mondiale. Seul le virus de l'immunodéficience humaine et le diabète manifestent une telle augmentation en un peu moins de 30 ans. Chez les personnes de 50-75 ans, la MRC a gagné 10 places depuis 1990 pour être la 8^{ème} cause décès (Vos *et al.*, 2020). La MRC réduit fortement l'espérance de vie. Comme le montre la Figure 10, le seuil de 60 ml/min/1,73m² identifiant l'IRC a de profondes implications pour la santé. Dès lors qu'un individu franchit le seuil de 60 ml/min/1,73m², il augmente alors de façon exponentielle son risque de développer le stade terminal de la maladie et son risque de décéder de toutes causes confondues. Au stade terminal, les individus qui nécessitent des soins de dialyse ont 1 chance sur 4 de décéder à 2 ans (Torreggiani *et al.*, 2022). La Figure 10 illustre également les répercussions du niveau de fonction rénale et de la protéinurie sur la mortalité.

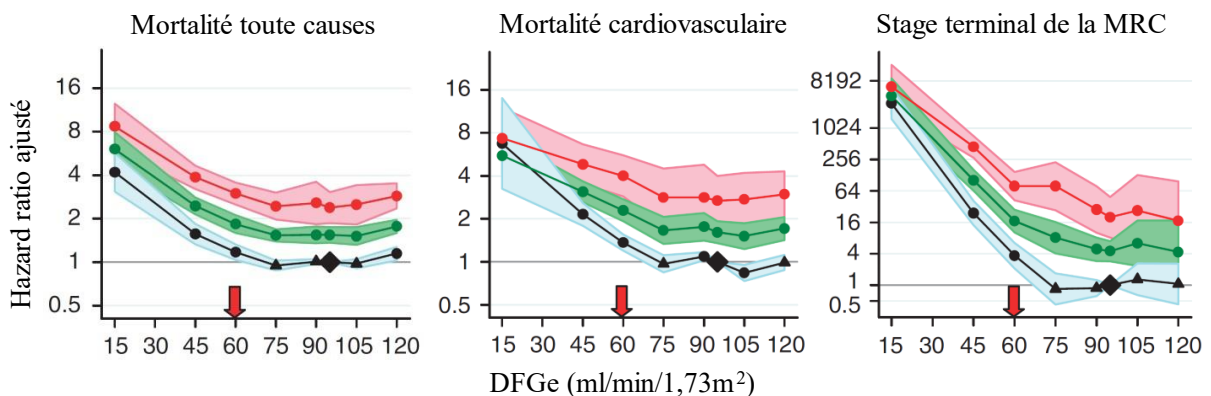


FIGURE 10. RISQUES LIÉS AUX DIFFÉRENTS NIVEAUX DE FONCTION RÉNALE EN RAPPORT AVEC LES NIVEAUX D'ALBUMINURIE, D'APRÈS LEVEY *ET AL.*, (2011). LES COULEURS CORRESPONDENT À LA CLASSIFICATION DÉPENDANTE DE L'ALBUMINURIE ET DÉFINIE EN FIGURE 8, LA FLÈCHE ROUGE REPRÉSENTE LE SEUIL DE L'IRC. L'AJUSTEMENT EST RÉALISÉ SUR L'ÂGE, LE SEXE, L'ETHNIE, LES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES ET LA PRÉSENCE DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES.

En 2017, la MRC a entraîné à elle seule 1,2 million de décès à travers le globe, et elle est associée à 1,4 million de décès de causes cardiovasculaires. L'Organisation Mondiale de la Santé recommande de quantifier l'impact d'une maladie sur une population à travers le nombre d'années de vie qu'elle réduit (l'unité étant l'année de vie corrigée de l'incapacité), et la moitié des années de vie réduites liées à la MRC sont issues de causes diabétiques et hypertensives (Bikbov *et al.*, 2020). De plus, de profondes disparités territoriales sont à noter, majoritairement en raison des écarts de revenus. En effet, les pays à faibles ou moyens revenus peuvent souffrir de difficultés d'accès aux soins et d'expositions accrues à certains facteurs de risque. Comme illustré en Figure 11, l'impact de la MRC a de grandes disparités territoriales à l'échelle mondiale (Bikbov *et al.*, 2020).

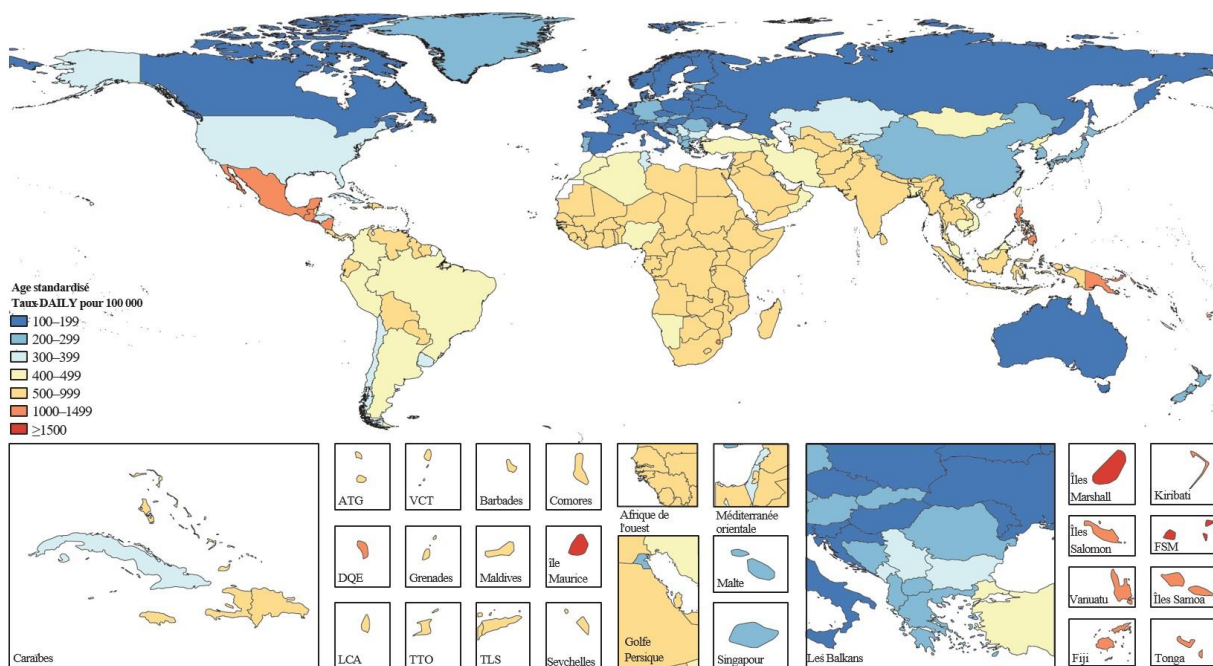


FIGURE 11. RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DE L'IMPACT DE LA MRC QUANTIFIÉE EN ANNÉE DE VIE PERDUE CORRIGÉE SUR L'INCAPACITÉ (DAILY : DISABILITY-ADJUSTED LIFE-YEAR) POUR 100 000 HABITANTS, D'APRÈS BIKBOV *ET AL.*, (2020)

2.6 SYMPTOMATOLOGIE ET COMPLICATIONS

2.6.1. Généralités

De très nombreuses personnes ont une MRC qui est dite asymptomatique. C'est pourquoi elles ne le découvrent que très tardivement, dès lors que la MRC est à un stade avancé (Webster *et al.*, 2017). La MRC est considérée comme silencieuse car bon nombre de ses symptômes n'évoquent pas prioritairement une atteinte rénale. Les manifestations d'une dysfonction rénale sont également dépendantes de la cause. Le plus souvent, la MRC est cumulée à des comorbidités brouillant sa sémiologie.

Au fur et à mesure que la MRC progresse, de nombreuses substances s'accumulent dans l'organisme. Ces déchets organiques sont connus sous le nom de toxines urémiques (Meyer et Hostetter, 2007 ; Vanholder *et al.*, 2003). Les toxines urémiques sont très nombreuses (+90 connues) et sont généralement regroupées en 3 catégories qui sont 1) les petites molécules hydrosolubles, 2) les petites molécules liposolubles ou liées aux protéines et 3) les molécules de moyen poids moléculaire (Vanholder *et al.*, 2003). La classification des toxines urémiques repose sur leur solubilité, leur capacité à se coupler à d'autres substances et leur taille moléculaire (Webster *et al.*, 2017). Elles contribuent de façon systémique à la perturbation de nombreuses fonctions de l'organisme (Tableau 2) et sont également associées à la progression de la MRC (Webster *et al.*, 2017).

TABLEAU 2. SIGNES ET SYMPTÔMES DES TOXINES URÉMIQUES, D'APRÈS MEYER ET HOSTETTER (2007)

Neurologique et musculaire
Fatigue
Neuropathie périphérique
Diminution de l'acuité mentale
Crises d'épilepsie
Anorexie et nausées
Diminution de l'odorat et du goût
Crampes
Syndrome des jambes sans repos
Perturbation du sommeil
Coma
Perturbation du potentiel d'action membranaire du muscle
Endocrine et métabolique
Aménorrhée et dysfonction sexuelle
Réduction de la température corporelle
Perturbation des niveaux d'acide aminé
Rétention de phosphate conduisant à des problèmes osseux, à l'hyperparathyroïdie et à une déficience en vitamine D
Réduction de la dépense énergétique de repos
Insulino-résistance
Augmentation du catabolisme protéique musculaire
Autres
Inflammation d'une membrane séreuse (e.g., plèvre, péricarde)
Démangeaison
Hoquet
Stress oxydatif
Anémie
Dysfonction des leucocytes

Bien que ces altérations soient souvent reportées pour les stades terminaux de la MRC (Stade 5, dialyse), représentant une grande partie de la littérature sur le sujet, des perturbations urémiques sont observées même chez les individus avec une fonction rénale diminuée de moitié (i.e., Stade 3A-3B ; Meyer et Hostetter, 2007).

2.6.2. *Atteintes musculaires, terminologies et définitions*

En 1967, des auteurs ont reporté une association fréquente entre une "myopathie" et un contexte urémique (Serratrice *et al.*, 1967). Depuis, la description d'une altération de la masse et de la fonction musculaire est communément reportée chez les personnes au stade terminal de la MRC, et le terme "myopathie urémique" est souvent retrouvé. De nombreuses terminologies ont par la suite émergé. Historiquement, le terme "sarcopénie urémique" a également été utilisé car il souligne davantage la progressivité de la maladie en mettant en évidence l'effet cumulatif de la MRC (Avin et Moorthi, 2015 ; Chauveau *et al.*, 2016 ; Fahal, 2014). Par la suite, le terme *wasting* (mot anglais qui se traduit par : entraînant une dégénérescence) a été introduit par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1983 et se définit par une perte involontaire de masse corporelle de plus de 10% et non causée par un cancer, une infection ou une diarrhée chronique. Parce que la présente définition comporte des limites et des approximations, le terme de cachexie a été proposée en 2008 par un groupe d'experts de la *Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders* afin de mieux délimiter ces notions. La cachexie est définie comme un syndrome métabolique induit par une pathologie qui diminue la masse musculaire (Evans *et al.*, 2008). Au même moment, l'*International Society of Renal Nutrition and Metabolism* propose une classification de la dégénérescence protéino-énergétique (*Protein-energy wasting* en anglais) dans le contexte d'un syndrome urémique, dont la cachexie est le stade le plus sévère. Cette classification regroupe plus généralement la perte involontaire des réserves énergétiques, telle qu'une diminution de la masse musculaire ou de tissu adipeux (Fouque *et al.*, 2008). Récemment, le terme "cachexie de la maladie rénale" (*kidney disease cachexia* en anglais) a été suggéré afin de réduire les risques de confusion (Koppe *et al.*, 2019).

Un nombre important d'études se sont intéressées à la fonction musculaire de patients en dialyse (Adams et Vaziri, 2006). Dans ce contexte, en plus du stade terminal de la MRC, les atteintes musculaires reportées peuvent avoir des origines idiopathiques dues, soit aux traitements neurotoxiques utilisés lors des soins de dialyse (Isaacs, 1969), soit à la substitution non parfaite de la fonction rénale par la dialyse, dont les méthodes ont énormément évoluées au cours des dernières décennies (pour plus d'informations sur l'histoire de la dialyse, voir Pirson, 2019). Les complications urémiques sur le système musculaire peuvent s'observer dès le passage du stade 3 de la MRC (Hanna *et al.*, 2020).

2.6.3. Atteintes musculaires, synthèse et dégradation

Un résumé non exhaustif des facteurs impliqués dans le déséquilibre de la myogenèse est représenté en Figure 12. Adey et collaborateurs ont montré que les individus avec une IRC (i.e., DFGe de 8 à 60 ml/min, mesuré avec la méthode de l'iothalamate) manifestent un taux significativement réduit de la synthèse protéique des chaînes lourdes de myosine. De plus, ces auteurs soulignent une réduction du taux de synthèse protéique mitochondriale cumulée à une diminution de la présence de deux enzymes clés (i.e., citrate synthase et cytochrome-c), perturbant le rendement de production d'adénosine triphosphate (Adey *et al.*, 2000). La dysfonction mitochondriale empire à mesure que le DFG se réduit, ce qui s'illustre par une augmentation de la consommation d'O₂ par les mitochondries. Cependant, la dysfonction mitochondriale ne changerait pas la capacité à délivrer de l'adénosine triphosphate chez des patients au stade 3 (Roshanravan *et al.*, 2016). Une déficience en vitamine D a également été associée à la cachexie de la maladie rénale, principalement liée à la stimulation du système ubiquitine-protéasome (Avin et Moorthi, 2015). Toutefois, l'impact sur la protéolyse est réduit avec une supplémentation ciblée (Kottler, 2013). Le stress oxydatif, induit par l'accumulation de produits de glycation avancée (*advanced glycation-end products* en anglais), engendre de nombreux processus cellulaires responsables d'une réduction de la masse et de la fonction musculaire (Dozio *et al.*, 2021). Le SRAA est surexprimé chez les individus avec une MRC, et cela peut également être associé à la réduction de la présence de cellules satellites, diminuant la capacité du muscle à se régénérer (Avin et Moorthi, 2015 ; Yoshida *et al.*, 2013). De plus, des effets négatifs liés à la dérégulation de l'*insuline like growth factor* I et de la myostatine sont impliqués dans le déséquilibre de la myogenèse (Avin et Moorthi, 2015). Pour illustrer la perte de masse musculaire, avec la cohorte qui a permis le développement de l'équation CKD-EPI, les auteurs ont montré que sur 13770 américains, la sarcopénie était identifiée⁵ chez 60,1% des individus avec un DFGe <60ml/min/1,73m² et seulement chez 26,6% des individus avec un DFGe ≥90 ml/min/1,73m² (Foley *et al.*, 2007).

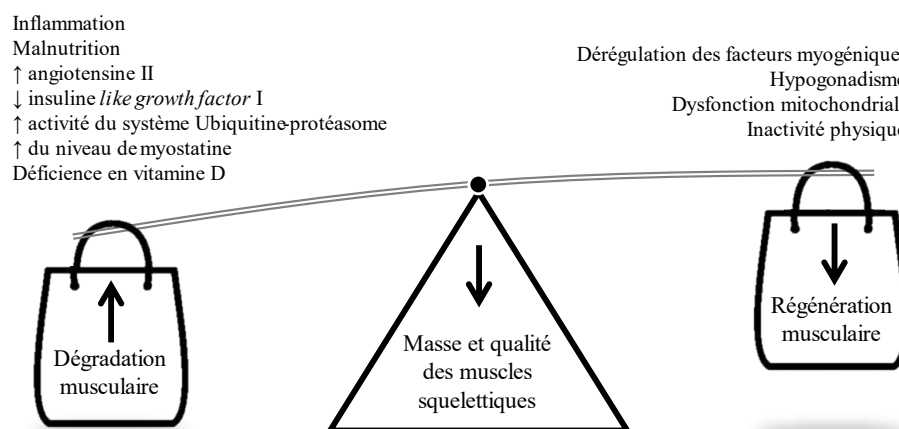


FIGURE 12. DÉSÉQUILIBRE DE LA MYOGENÈSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'IRC, D'APRÈS AVIN *ET AL.*, (2015)

⁵ La sarcopénie était identifiée à travers le pourcentage de masse maigre évaluée par bio-impédancemétrie rapportée sur la masse corporelle totale. Le critère était ≤37% chez les hommes et ≤28% chez les femmes.

2.6.4. Atteintes musculaires, morphologie et histologie

Les changements morphométriques de la structure musculaire et de l'ultrastructure myofibrillaire lors d'une IRC, en dehors de la dialyse, sont encore mal déterminés. Ahonen et collaborateurs (1980) ont réalisé des biopsies de la tête médiale du muscle gastrocnémien et ne rapportent pas de différence de diamètre des types de fibres entre les groupes de patients avec une MRC (n= 8, moyenne de 37 ans, DFGe : non reporté) et contrôles (n = 9, moyenne 33 ans, DFGe : non reporté). Cependant, ils soulignent une légère augmentation de 6,2% de la proportion de fibre de type II chez les patients, sans rapporter d'analyse statistique (Ahonen, 1980). Heiwe et collaborateurs (2005) ont réalisé des biopsies du muscle vaste latéral et ne reportent pas de différence dans la proportion des fibres musculaires entre les patients avec une MRC (n= 12, moyenne de 74 ans, DFGe : 12 ml/min/1,73m²) et les sujets contrôles (n= 6, moyenne de 71 ans, DFGe entre 60 et 80 ml/min/1,73m² d'après la créatinine plasmatique reportée et l'équation CKD-EPI recalculée). En opposition avec l'étude d'Ahonen et collaborateurs (1980), les auteurs montrent une légère réduction du diamètre des fibres de type Ix et de fréquentes anomalies histopathologiques marquées par une myostéatose (i.e., infiltration de tissu adipeux au sein du muscle) et une fibrose musculaire (Heiwe *et al.*, 2005). L'étude de Clyne et collaborateurs (1991) montre des résultats opposés à l'étude de Heiwe, avec aucune différence cette fois-ci lors de la comparaison du diamètre des types de fibres entre les patients souffrant de MRC (n= 13, moyenne de 46 ans, DFGe : 14ml/min/1,73m²) et les contrôles (n= 9, moyenne de 27 ans, DFGe : non reporté). Cependant, ils montrent une légère réduction de la proportion de fibre de type Ix (+8%), sans différence entre les proportions de fibre de type I (Clyne *et al.*, 1991). Les auteurs arguent que la différence d'âge n'explique pas les différences histologiques, ce qui est néanmoins débattu (Deschenes, 2004).

À notre connaissance, aucune autre étude ne s'est intéressée à la comparaison *in vivo* de la proportion et du diamètre des différents types de fibres entre des patients avec une IRC sans soins de suppléance et des individus contrôles. Parmi les études présentées, de grandes disparités sont notées dans les résultats obtenus, et des résultats contradictoires en émergent. Le même constat se fait chez les patients dialysés avec un niveau d'intoxication urémique plus important (Lewis *et al.*, 2012). Des études complémentaires chez le rat ne rapportent aucune différence entre les répartitions de types de fibres entre les animaux avec une IRC, aussi sévère que soit la maladie, et ceux contrôles (Flisinski *et al.*, 2014).

Pour conclure, il est clair que l'IRC induit une détérioration de la qualité musculaire, mais très peu d'évidences tendent à montrer actuellement une modification spécifique de la proportion des types de fibres par rapport à des individus contrôles.

2.6.5. Atteintes musculaires, effets sur la fonction

La diminution de la force musculaire s'observe très tôt dans la maladie. La Figure 13 représente la force maximale volontaire (FMV) de préhension par rapport au DFGe (cohorte CEAN). On observe un déclin progressif de la FMV avec la dégradation de la fonction rénale, où une stabilisation semble apparaître vers 30 ml/min/1,73m². En moyenne, pour chaque diminution de 10 ml/min/1,73m² de DFGe, la FMV de préhension se réduit de 4,2 N chez les hommes et de 3,7 N chez les femmes. Des résultats similaires sont reportés dans d'autres études où les individus en stade 4 ou 5 ont 3 fois plus de risque de reporter une force diminuée (critère : <30 kg chez les hommes, et <20 kg chez les femmes) par rapport aux individus en stade 1 (Zhou *et al.*, 2021). Il faut souligner également que la réduction de la force musculaire ne s'observe pas systématiquement. En effet, bien que les auteurs reportent une réduction de 9,5 N chez les individus au stade 3B ou plus par rapport à ceux au stade 1, Roshanravan et collaborateurs (2015) ne retrouvent pas une réduction significative de la FMV du muscle quadriceps une fois ajustée sur l'âge, le sexe, la taille, le poids, la consommation tabagique, l'éducation, la présence de diabète, la présence de maladie coronarienne et la quantité de consommation de protéines animales (Roshanravan *et al.*, 2015). Fait intéressant, plusieurs études montrent que la FMV diminue avec l'aggravation de la MRC, mais que le statut musculaire⁶ ou l'aire de section du muscle quadriceps ne change pas de façon significative. Ainsi, la force musculaire semble plus impactée par l'aggravation de la MRC que la masse

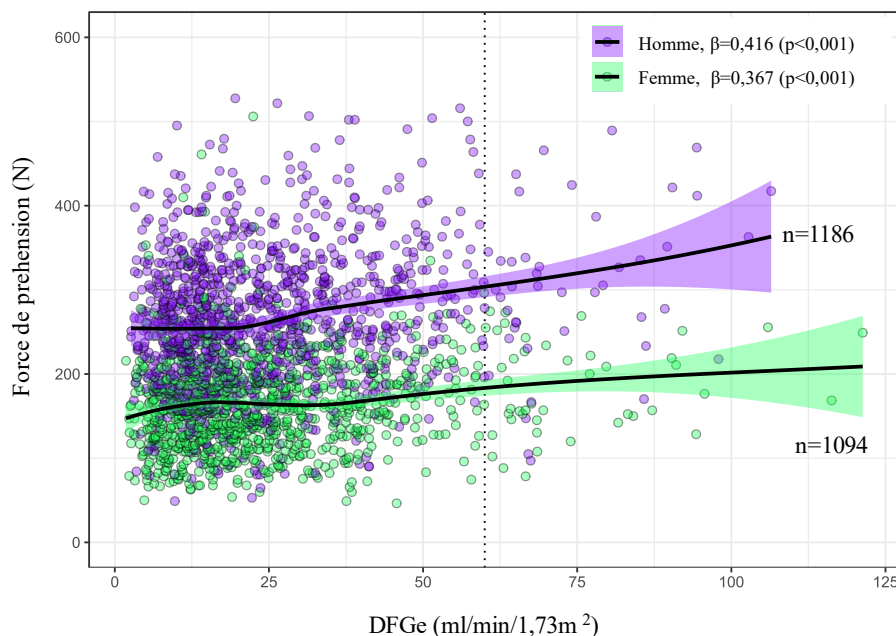


FIGURE 13. RELATION ENTRE LA FORCE MAXIMALE DE PRÉHENSION ET LE DFGe CHEZ LES FEMMES ET LES HOMMES. LA LIGNE VERTICALE DISCONTINUE REPRÉSENTE LE CRITÈRE DE L'IRC. LA COURBE NOIRE DE TENDANCE EST RÉALISÉE AVEC UNE MÉTHODE DE RÉGRESSION LOCALE LOESS (*LOCALLY ESTIMATED SCATTERPLOT SMOOTHING*) AVEC LES INTERVALLES DE CFIANCES À 95% RESPECTIVES AUX SEXES.

⁶ Également appelé index du muscle squelettique ("*skeletal muscle index*" en anglais), il est calculé avec la masse maigre divisée par la taille élevée au carré.

musculaire, qui peut avoir une cinétique plus lente (Leikis *et al.*, 2006 ; Lin *et al.*, 2020). Si la variation de la masse musculaire n'explique que très peu la variation de la force musculaire au cours de la MRC, des réponses sont alors à trouver au niveau de la commande motrice.

2.6.6. *Atteintes musculaires, commande motrice*

Depuis de très nombreuses années, des troubles neurologiques ont été associés à la cachexie de la maladie rénale. De surcroît, la démocratisation de la dialyse a entraîné avec elle bon nombre de complications neurologiques nouvelles (Pirson, 2019). En 1969, Isaac montre que les patients dialysés, considérés comme faible musculairement, n'ont pas la même réponse électromyographique (EMG) lors d'un exercice isométrique sous-maximal à 50% de la FMV. Certains patients ne montrent pas de modification de l'activité EMG lors de l'effort, mais plutôt une chute du recrutement des unités motrices liée à une diminution de leur nombre, ce qui témoignerait d'une neuropathie périphérique. En parallèle, d'autres patients montrent une augmentation rapide de l'activité EMG, qui serait liée à une diminution de la taille des fibres musculaires, ou à une perturbation du fonctionnement du muscle. En effet, pour pallier une fonction musculaire défaillante, les motoneurones augmenteraient leur activité, ce qui illustrerait la présence de myopathie. Ainsi, pour une même cohorte de patients dialysés avec une faiblesse musculaire, différentes réponses EMG en lien avec des déterminants variés sont notées, suggérant que l'intoxication urémique des patients dialysés prédispose tout autant à la cachexie de la maladie rénale qu'à la neuropathie périphérique (Isaacs, 1969). Cependant, le degré de sévérité de la MRC ou des atteintes chez les patients étudiés était importants et les causes d'une commande motrice défaillante pendant la dialyse sont nombreuses. Ainsi, les paragraphes suivants se cibleront aux individus avec une MRC stade 3-5 non dialysés.

Dans les cas les plus sévères (stade 5 de la MRC et plus souvent chez les patients urémiques en dialyse), des risques d'encéphalopathie urémique sont reportés, définie comme un trouble mental et/ou moteur caractérisé par des modifications de l'humeur, des troubles dépressifs et des réductions des performances cognitives et mémorielles (Fraser et Arieff, 1988 ; Seifter et Samuels, 2011). Des troubles neuropathiques sont souvent reportés chez les patients souffrant d'IRC. Communément, le seuil de 12 ml/min/1,73m² est cité comme le seuil d'apparition des troubles neuropathiques (Arnold *et al.*, 2016). Cependant, de récentes études ont montré que les atteintes neuropathiques se manifestent de façon bien plus précoce que les seuils préétablis. En effet, dans une cohorte d'individus avec une DFGe entre 15 et 60 ml/min/1,73m², la prévalence de neuropathie périphérique était de 63% chez des patients sans diabète et de 90% chez ceux avec un diabète. De plus, les degrés de sévérité de la neuropathie périphérique sont bien corrélés aux limitations fonctionnelles (Arnold *et al.*, 2022). Ainsi, quelques évidences suggèrent que l'IRC en elle-même, à des stades relativement précoces, induit une prévalence élevée de troubles du système nerveux périphérique.

Comme le montre le Tableau 2, une perturbation du potentiel d'action membranaire est reconnue comme une complication liée aux toxines urémiques. Des auteurs ont comparé la vitesse des potentiels d'action des nerfs sensoriels des membres supérieurs (et non des membres inférieurs où l'incidence de la neuropathie périphérique est plus importante) de patients avec une MRC en rapport avec les références attendues pour l'âge. Les résultats sont illustrés en Figure 14. Un lien ressort entre la vitesse de conduction nerveuse et la clairance de la créatinine, en accord avec d'autres études (Ackil *et al.*, 1981 ; Nielsen, 1974). Ces études montrent que, en plus du déclin de la vitesse de conduction nerveuse qui s'aggrave avec la sévérité de la MRC, les soins de dialyse ne semblent pas rétablir à long terme la fonction nerveuse. Seule la transplantation rénale permet l'amélioration de la vitesse de conduction nerveuse des axones moteurs et sensoriels (Nielsen, 1974).

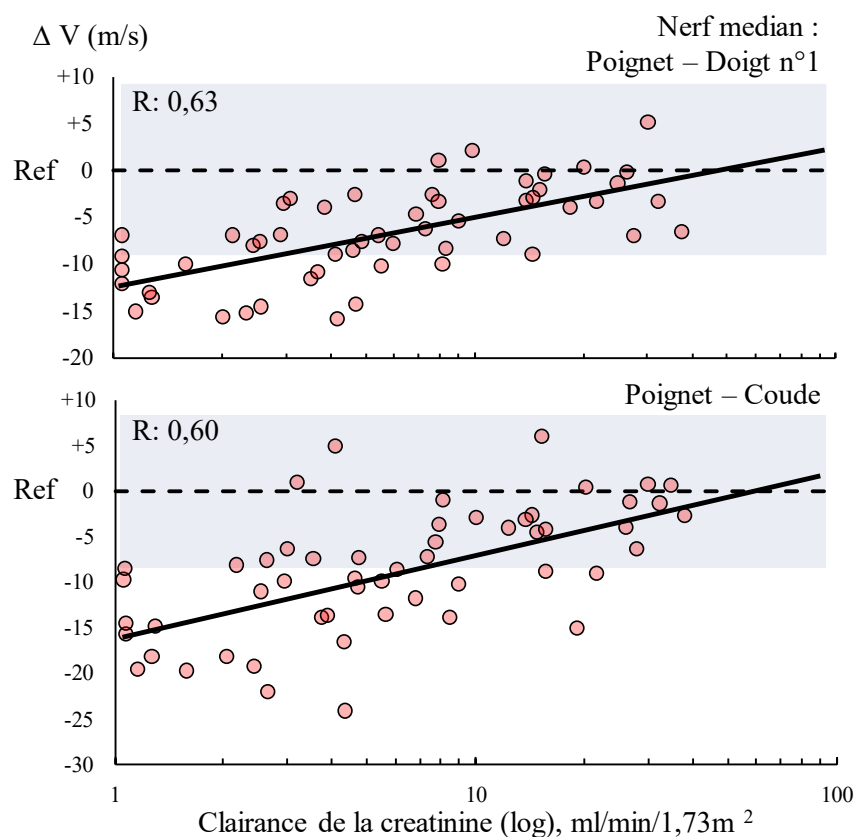


FIGURE 14. RAPPORT ENTRE LE DFG ET LA VITESSE DE CONDUCTION SENSORIELLE (LOG) DU NERF MÉDIAN SUR DES SEGMENTS PROXIMAUX (PANEL INFÉRIEUR) ET DISTAUX (PANEL SUPÉRIEUR) RAPPORTÉ EN ÉCART PAR RAPPORT AUX NORMES ATTENDUES. LA ZONE BLEUE REPRÉSENTE LES 95% D'INTERVALLE DE CONFIANCE PAR RAPPORT À LA VARIATION NORMALE. REPRODUIT D'APRÈS NIELSEN, (1974)

La mesure de l'évolution naturelle de la vitesse de conduction nerveuse au décours de la vie des patients permet d'apprécier l'amélioration chronique de la fonction nerveuse avec la transplantation rénale et suggère un point important : les altérations neurologiques propres aux nerfs sensoriels et moteurs chez les patients avec une MRC ne sont pas dues à une dégénérescence de la gaine de myéline et de l'axone en général tel qu'on l'observe couramment dans la neuropathie périphérique diabétique, mais probablement davantage dues à un dysfonctionnement de l'axone dans un contexte d'intoxication

urémique perturbant la conduction du potentiel d'action (Nielsen, 1974). De même, après 7 ans de MRC, les individus ont 2,1 à 2,3 fois plus de chance d'avoir une réduction de la vitesse de conduction nerveuse, sans modification de l'amplitude EMG (Doshi *et al.*, 2020). Ces résultats soulèvent plusieurs hypothèses principales quant à l'explication physiopathologique :

1. Une hypothèse soulevée par Nielsen est que le potentiel transmembranaire de repos des axones est perturbé dans le contexte urémique. Cette hypothèse a été confirmée par la suite. En effet, une réduction de la polarité membranaire de repos avec la dégradation de la fonction rénale a été notée (-90,8 mV chez les contrôles, environ -70 mV chez les patients avec une MRC la plus sévère, $R=0,83$). De plus, la dialyse restaure temporairement ce potentiel transmembranaire (Cotton *et al.*, 1979). La perturbation du fonctionnement des nerfs sensoriels et moteurs semble donc réversible avec un traitement adapté si son étiologie est cantonnée aux perturbations ioniques transmembranaires.
2. Vanholder et collaborateurs (2003) évoquent une neurotoxicité des toxines urémiques de moyen poids moléculaire. Cependant, un tel phénomène s'observe plutôt dans le stade terminal de la MRC (stade 5 dialysé), et la disparité des évidences concernant leur toxicité directe (Krishnan *et al.*, 2005) conduit d'autres auteurs à rejeter cette hypothèse (Aggarwal *et al.*, 2013).
3. L'intoxication urémique induirait néanmoins une inhibition de l'activité des pompes $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase, conduisant à une réduction (ou inhibition) du flux sodique (Nielsen, 1973).
4. Un lien causal entre la concentration en potassium et la fonction nerveuse a été mis en évidence (Arnold *et al.*, 2014 ; Kiernan *et al.*, 2002).

Ces conclusions iraient dans le sens d'une réduction du potentiel transmembranaire de repos qui entraînerait une réduction de la vitesse de propagation de l'impulsion saltatoire. Ainsi, des neuropathies périphériques lors d'une MRC à des stades plus ou moins sévères sont observées, et elles peuvent être le résultat d'une démyélinisation "quand l'atteinte est présente", d'après Nielsen (1973, 1974). Cependant, la perturbation de la commande motrice à des stades plus précoces ne provient pas initialement d'une démyélinisation, mais plusieurs facteurs semblent être responsables de la dépolarisation de la membrane axonale : Une réduction du fonctionnement des pompes $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase perturbant l'équilibre ionique transmembranaire cumulé à un déséquilibre en ions potassium perturbant l'homéostasie neurale (ce dernier facteur étant l'une des causes majeures de dysfonction ; Arnold *et al.*, 2014 ; Kiernan *et al.*, 2002). Ces perturbations ioniques de l'axones sont probablement transférables au potentiel de plaque motrice des fibres musculaires. De plus, elles induisent consécutivement une aggravation des symptômes neurologiques (Kiernan et Kaji, 2013)

2.6.7. Atteintes musculaires, fatigabilité neuromusculaire

Les altérations de la fonction neuromusculaire mises en évidence posent la question suivante : Est-ce que ces atteintes perturbent l'activité musculaire à l'effort ? Si oui dans quelle mesure ? Afin de quantifier comment le muscle résiste/s'adapte à un effort, on peut évaluer la fatigabilité neuromusculaire. La fatigabilité neuromusculaire est définie comme toute diminution de la capacité à produire de la force ou de la puissance musculaire induite par l'exercice, que la tâche soit maintenue ou non (Gandevia, 2001). Elle s'évalue à travers la mesure du taux de changement (e.g., valeur à la fin de l'effort rapportée à une valeur de repos) d'un ou plusieurs aspects de la performance musculaire au cours d'une tâche (Twomey *et al.*, 2017). C'est donc une mesure objective d'un déclin, qui peut être complétée par la mesure subjective de la fatigabilité perçue (Enoka et Duchateau, 2016 ; Kluger *et al.*, 2013).

Très peu d'études se sont intéressées à la fatigabilité neuromusculaire chez les patients avec une MRC non dialysé (Gollie *et al.*, 2022). Une première étude de Heiwe et collaborateurs, en 2001, a été réalisée auprès de patients âgés avec une IRC ou non (72 et 79 ans de moyenne d'âge entre les groupes). Les auteurs ont soumis les participants à des tests d'extensions de la jambe à 60% de la FMV, et à un test statique à la même charge. Les 25 patients avec une IRC montrent une FMV réduite ($8,0 \pm 4,2$ kg vs. $10,3 \pm 3,5$ kg, $p < 0,05$), une réduction du temps jusqu'à épuisement en statique (26 [12-60_{min-max}] vs. 42 [17-158_{min-max}] secondes, $p < 0,003$), mais ne montrent aucune différence quant au nombre de répétitions maximales par rapport aux 23 contrôles (32 [14-57_{min-max}] vs. 37 [10-187_{min-max}] répétitions, non significatif ; Heiwe *et al.*, 2001). Une deuxième étude de Heiwe et collaborateurs en 2005, chez des personnes de plus de 60 ans, a cherché à valider la première étude à travers un même protocole d'extensions du quadriceps jusqu'à épuisement (d'un angle de 90° à une extension complète). Une charge de 60% de la FMV et un rythme d'une extension par seconde étaient appliqués (Heiwe *et al.*, 2005). Alors qu'une faible FMV est toujours reportée pour les 12 patients avec IRC par rapport aux 6 contrôles (6,3 [3-12,5_{min-max}] vs. 11,5 [10-14_{min-max}] kg, $p = 0,016$, respectivement), aucune différence significative n'a été encore notée concernant la fatigabilité neuromusculaire (35 [28-101_{min-max}] vs. 78 [18-187_{min-max}] répétitions, $p = 0,969$). Cupisti et collaborateurs (2004) ont investigué les extenseurs et fléchisseurs de la jambe via des contractions maximales (28 patients avec une MRC, 28 contrôles). Le protocole se déroulait sur un ergomètre isocinétique à 60 et 180°·s⁻¹ sur lequel ils ont quantifié le déficit musculaire engendré par l'exercice. De plus, ils ont réalisé un test sur cycloergomètre incrémenté jusqu'à 75% de la fréquence cardiaque maximale. Les auteurs ne reportent aucune différence de fatigabilité neuromusculaire entre les patients avec une MRC (DFGe < 15 ml/min/1,73m²) et les contrôles. Cependant, ils notent un arrêt prématuré des patients lors de l'exercice sur ergocycle par rapport aux contrôles, et ce, associé à une élévation de lactate sanguin en fin d'effort (Cupisti *et al.*, 2004). Macdonald et collaborateurs (2012) ont également réalisé un test sur cycloergomètre incrémenté de 25 W par période de 3 minutes, jusqu'à 150 W ou 75% de la fréquence cardiaque maximale. Seuls

les 3 premiers paliers ont été analysés car achevés par tous les participants et représentatifs des activités quotidiennes. Sans déclarer d'arrêt prématuré pour l'un des deux groupes (13 MRC, 13 contrôles), cette étude confirme une élévation anormale de la concentration en lactate sanguin, à une dépense énergétique identique, chez les patients avec une MRC par rapport aux contrôles (i.e., 2,4 et 1,4 mmol/l respectivement). De plus, les auteurs montrent que les patients avec une MRC ont une fatigabilité perçue significativement plus élevée à l'effort par rapport à leurs homologues sans pathologie déclarée (Macdonald *et al.*, 2012). Enfin, Leikis et collaborateurs ont évalué l'évolution à 2 ans des capacités aérobies et la fatigabilité neuromusculaire chez 12 patients atteints de MRC. Les capacités aérobies ont été évaluées à travers un test incrémenté de 15 W par minute jusqu'à l'incapacité de maintenir une vitesse de pédalage de 60 tours par minute ; le second paramètre était évalué avec 30 extensions maximales sur une machine isocinétique à $180^{\circ}\cdot s^{-1}$. Les auteurs montrent qu'avec la dégradation de la fonction rénale (de 35 à 25 ml/min en moyenne), le temps jusqu'à épuisement au test sur cycloergomètre et la consommation maximale d'oxygène étaient réduits, sans modification de la fatigabilité neuromusculaire (Leikis *et al.*, 2006).

Pour résumer, toutes les études effectuées jusqu'à présent se sont intéressées aux limitations neuromusculaires chez des patients relativement âgés (tous ≥ 60 ans, sauf Leikis avec 49 ans d'âge moyen) et étant entre les stades 3 et 5 de la MRC, sans soins de suppléance rénale. Un fait ressort souvent : les patients ont des limitations à réaliser des exercices incrémentés sur cycloergomètres en relation avec une concentration anormale de lactates. Cependant, malgré les nombreuses altérations de la structure et du fonctionnement neuromusculaire, illustrées par une diminution substantielle de la FMV, des difficultés semblent exister pour objectiver une quelconque fatigabilité neuromusculaire augmentée chez ces patients, lors d'efforts répétés (moins à risque d'ischémie) isométriques ou dynamiques.

Plusieurs hypothèses quant aux étiologies possibles de l'acidose musculaire chez ces patients peuvent être émises. Comme décrit précédemment, une dysfonction mitochondriale a déjà été notée lors d'une IRC en augmentant particulièrement le ratio oxygène / production d'ATP (i.e., nécessité d'un apport d'oxygène supérieur pour une même production d'énergie métabolique), sans changer la production d'ATP (Roshanravan *et al.*, 2016). Si, *in fine*, la production énergétique mitochondriale n'est pas perturbée, une altération des échanges entre les substrats plasmatiques et les cellules musculaires par le biais d'une réduction de la capillarisation est alors hypothétisée par les auteurs (Cupisti *et al.*, 2004). Des études *in vivo* ont montré également que la dégradation de la fonction rénale engendre une réduction de la densité et de la taille des mitochondries. Toutefois, tous ces résultats doivent encore être répliqués et validés car les études restent rares, et les résultats sont parfois questionnés par des résultats discordants obtenus dans des modèles murins (Chalupsky *et al.*, 2021).

Comme décrit dans la partie précédente, l'intoxication urémique et la concentration en potassium induirait une perturbation du flux sodique qui entrainerait une réduction de la vitesse de propagation de

l'impulsion saltatoire (Arnold *et al.*, 2014 ; Nielsen, 1973). Ces perturbations engendrées par l'IRC pourraient potentiellement perturber la chaîne de commande motrice et ainsi participer à la fatigabilité neuromusculaire chez ces patients.

D'autres étiologies plus intégratives peuvent provenir d'études sur les patients dialysés. En effet, ces patients montrent à l'effort une perturbation de la resynthèse de phosphocréatine, une accumulation de produits métaboliques et une acidose musculaire menant à une fatigabilité neuromusculaire plus importante que les individus contrôles. Ces perturbations métaboliques entraîneraient consécutivement un déficit d'activation volontaire lors de l'exercice (Johansen *et al.*, 2005). Ainsi, bien que cette étude ait été réalisée chez des patients dialysés à haut risque iatrogénique, ces auteurs montrent que les perturbations métaboliques périphériques combinées à la fatigue centrale expliquent ~ 60% de la fatigabilité neuromusculaire chez les patients dialysés et seulement ~ 15% chez les individus contrôles. Ces travaux mettent en avant la possible importance des afférences métabosensibles (i.e., groupe III/IV) qui sont d'une part potentiellement sur-stimulées à l'effort chez les patients souffrant d'IRC et de l'autre, directement responsables d'une inhibition des motoneurones- α participant à l'aggravation de la fatigabilité neuromusculaire.

Ce système d'inhibition a pour rôle intrinsèque de préserver l'organisme aux demandes physiques qui pourraient être trop intenses en inhibant la commande motrice afin de diminuer la production de force, c'est ce qui est appelé la sagesse musculaire, ou *muscle wisdom* (Gandevia, 2001). Plus particulièrement, ces afférences métabosensibles vont exercer principalement leur rétroaction négative en réduisant la fréquence de décharge des unités motrices (Bigland-Ritchie *et al.*, 1986 ; Decherchi et Dousset, 2003 ; Gandevia, 2001). Or, la fréquence de décharge des unités motrices est un facteur prépondérant dans l'initiation de contractions explosives (Del Vecchio *et al.*, 2019).

La majorité des études sur la fatigabilité neuromusculaire chez les patients souffrant d'IRC ont quantifié le déclin de la force au cours du temps, que la charge soit maximale ou sous-maximale. Néanmoins, la mesure de la fatigabilité neuromusculaire peut avoir des approches diverses. En effet, son évaluation requiert un calcul du décrétement des performances musculaires, ce qui peut être appréhendé par d'autres moyens que l'évolution de la FMV ou de la capacité à maintenir une charge prédéfinie. En effet, quantifier la vitesse d'un mouvement, la puissance musculaire ou la précision du geste sont également des approches valides (Kluger *et al.*, 2013). Cependant, comme la fatigabilité neuromusculaire est dépendante de la tâche réalisée, les mécanismes et résultats ne sont pas comparables (Enoka et Stuart, 1992).

Dans cette logique, D'Emanuele et collaborateurs (2021) ont montré, dans une revue de la littérature, que le taux de montée en force (*rate of force development* (RFD) en anglais), est un paramètre valide de quantification de la fatigabilité neuromusculaire (D'Emanuele *et al.*, 2021). La mesure du RFD représente la capacité d'un individu à générer une force musculaire rapidement. Sa quantification est très intéressante car, comme suggéré par Buckthorpe et Roi (2017), elle permet d'intégrer la dimension

temporelle à la mesure de la force, là où la mesure de la FMV ne l'inclue pas, la rendant peu fonctionnelle et ne correspondant pas aux réalités de mouvements quotidiens. La dimension temporelle a une importance capitale dans la mesure de la force : il est aisé de comprendre qu'il est plus utile dans la vie de tous les jours de pouvoir générer rapidement un mouvement afin de répondre à un déséquilibre ou lors d'une activité physique, plutôt que d'avoir à produire une force musculaire maximale (Buckthorpe et Roi, 2017). Cette réalité s'applique aux patients souffrant de MRC, chez qui le RFD est corrélé aux capacités fonctionnelles (Gollie *et al.*, 2021).

De plus, le RFD est fortement corrélé aux capacités d'activation musculaire du système nerveux central (Aagaard *et al.*, 2002 ; Del Vecchio *et al.*, 2019), tout en étant également dépendant de la proportion de typologie des fibres musculaires (Harridge *et al.*, 1996), de la force maximale et des paramètres viscoélastiques et structuraux musculaires (Andersen et Aagaard, 2006 ; Cossich et Maffiuletti, 2020). Plus le RFD est considéré précocement par rapport à l'initiation de la contraction, et plus ses performances seront déterminées par les capacités de recrutement musculaire (particulièrement par un taux élevé de décharge des unités motrices ; Figure 15 ; Del Vecchio *et al.*, 2019), là où les fenêtres temporelles plus tardives reposent davantage sur les paramètres musculaires structuraux

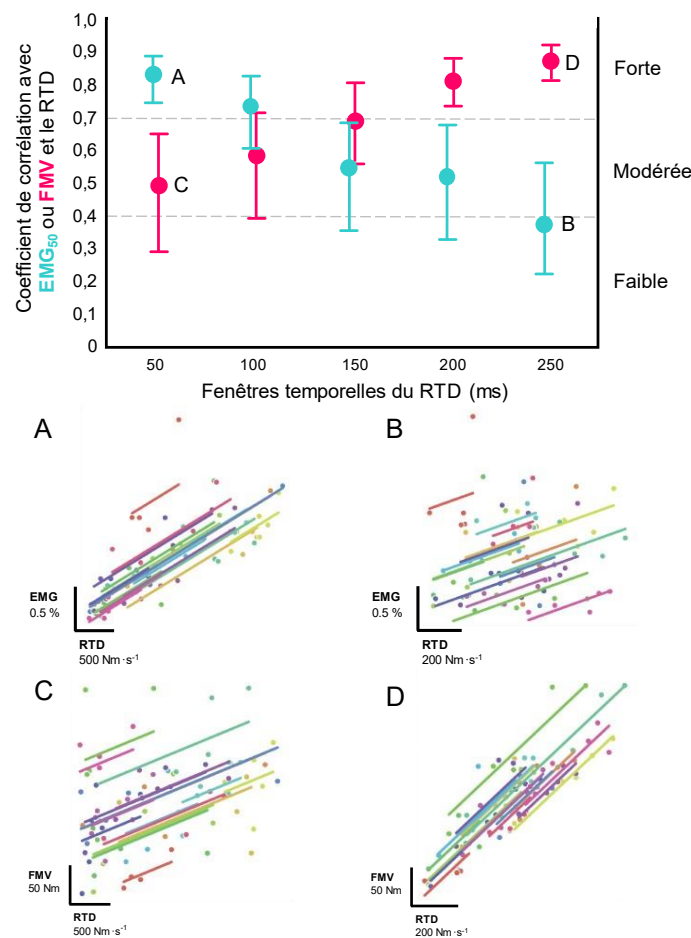


FIGURE 15. COEFFICIENTS DE CORRÉLATION DE L'EMG DE SURFACE À 50MS OU DE LA FMV SUR LE RTD À DIFFÉRENTES FENÊTRES TEMPORELLES, REPRODUIT D'APRÈS COSSICH ET MAFFIULETTI, (2020).
EMG : ÉLECTROMYOGRAPHIE ; FMV : FORCE MAXIMALE VOLONTAIRE ; RTD : TAUX DE MONTÉE EN COUPLE DE FORCE (RATE OF TORQUE DÉVELOPPEMENT)

(Andersen et Aagaard, 2006 ; Cossich et Maffiuletti, 2020). Le RFD est un paramètre intéressant mais il faut cependant tenir compte de la variabilité induite par la méthodologie, les consignes et les méthodes d'analyse dans son estimation (Maffiuletti *et al.*, 2016), tout quantifiant la reproductibilité le cas échéant.

2.6.8. *Fatigue*

La fatigue est un symptôme reporté par le patient, c'est pourquoi elle est évaluée à travers des méthodes subjectives telles que des questionnaires. Elle est définie comme un sentiment d'épuisement écrasant, débilitant et soutenu qui diminue la capacité à mener à bien les activités quotidiennes, impactant la sphère professionnelle, familiale et sociale (Cella *et al.*, 2010). Cette définition est utilisée par l'institut national de la santé américain (*National Institutes of Health* en anglais) dans son programme *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS). Ce programme vise à homogénéiser les concepts et les recueils de données épidémiologiques concernant les informations rapportées par les patients (e.g., fatigue, douleur).

La fatigue est le symptôme le plus rapporté par les patients avec une MRC (70-80%), qu'ils soient en dialyse ou non (Almutary *et al.*, 2013, 2016b ; Artom *et al.*, 2014 ; James *et al.*, 2020 ; Massy *et al.*, 2010 ; Moore *et al.*, 2022 ; Wilkinson *et al.*, 2021c). En plus d'être le symptôme le plus prévalent, le degré de fatigue reporté chez les patients en dialyse est similaire à celui chez les patients avec une MRC stade 3B-5 sans dialyse (Bonner *et al.*, 2010 ; Jhamb *et al.*, 2013). Ainsi, une récente méta-analyse reporte une prévalence de fatigue de 70% (69-79% d'intervalle de confiance) chez les individus avec une MRC et 70% (62-78% d'intervalle de confiance) pour les individus en dialyse (Fletcher *et al.*, 2022). Ceci suggère que les soins de suppléances ne semblent pas aggraver la fatigue mais que seule l'IRC, indépendamment de sa sévérité, induit de la fatigue. La fatigue lors d'une MRC est négativement associée aux activités domestiques, de divertissement et d'engagement à faire de l'exercice physique (Bonner *et al.*, 2010). Elle est également étroitement associée à une réduction significative de la qualité de vie ($R= 0,81$, $p<0,001$; Jhamb *et al.*, 2013). De plus, la fatigue en elle-même est un prédicteur d'apparition à un an d'événements indésirables graves tels que l'hospitalisation, l'initiation d'un soin de suppléance ou le décès, et ce indépendamment des caractéristiques démographiques, des comorbidités ou des traitements (Gregg *et al.*, 2019). C'est pourquoi la mise en place d'interventions visant à réduire la fatigue chez ces patients doit être une priorité.

La fatigue chez les patients atteints de MRC ne semble pas être directement due à l'augmentation des toxines urémiques, mais plutôt aux dérangements systémiques induits par ces substances (e.g., physiologiques, psychologiques ; Artom *et al.*, 2014 ; Massy *et al.*, 2022). C'est pourquoi, de nombreux auteurs ont essayé d'identifier des corrélats avec le symptôme de fatigue. Jhamb et collaborateurs (2013) ont souligné des associations significatives entre la fatigue et la présence de maladies cardiovasculaires, une réduction de l'albumine, des symptômes dépressifs, la qualité du sommeil auto-rapportée, les

somnolences diurnes et le syndrome des jambes sans repos. Cette observation était ajustée sur l'âge, l'ethnie, le sexe, les traitements et le fait d'être dialysé ou non (Jhamb *et al.*, 2013). De par les multiples dimensions de la fatigue et ses liens avec d'autres symptômes, une analyse relativement récente utilisant une approche par cluster a émergé (Almutary *et al.*, 2016a ; Miaskowski *et al.*, 2017 ; Moore *et al.*, 2022). Cette investigation a fait émerger 5 piliers principaux associés à la fatigue (Figure 16 ; Almutary *et al.*, 2016b). De façon intéressante, l'un des piliers est le cluster des symptômes neuromusculaires, caractérisé par la susceptibilité d'avoir des crampes, des douleurs musculaires, des engourdissements ou des picotements. D'autres auteurs ont également réalisé une approche en cluster et ils soulignent que les patients atteints de MRC qui reportent un manque d'énergie et une faiblesse générale sont associés à des difficultés à réaliser leurs activités usuelles. De plus, dans ces modèles, le cluster de la santé mentale est très lié aux capacités fonctionnelles (Moore *et al.*, 2022).

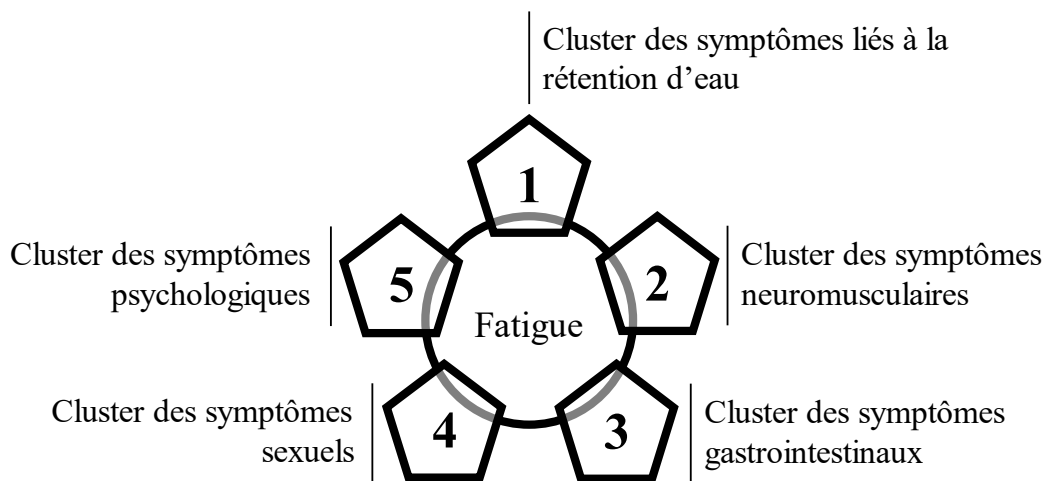


FIGURE 16. PRINCIPAUX CLUSTERS LIÉS À LA FATIGUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MRC, REPRODUIT D'APRÈS ALMUTARY *ET AL.*, (2016)

Pour conclure, la prévalence de la fatigue est très élevée lors d'une IRC, et sa sévérité n'est pas dépendante des soins de suppléances. Bien que les liens de causalité restent à établir, différentes origines de la fatigue émergent, dont le cluster des symptômes neuromusculaires. Le lien entre ces deux aspects souligne la nécessité, déjà clairement exposée pour les maladies neurologiques (Kluger *et al.*, 2013) ou oncologiques (Chartogne *et al.*, 2020 ; Twomey *et al.*, 2017), de caractériser plus précisément le lien entre la fonction neuromusculaire et le symptôme de fatigue dans un objectif de construction d'interventions non-médicamenteuses afin d'améliorer le vécu du patient avec sa maladie.

2.7 FATIGUE ET FATIGABILITÉ NEUROMUSCULAIRE

Lors d'une MRC, de nombreux bouleversements de la fonction neuromusculaire peuvent apparaître. Les plaintes des patients quant aux douleurs et faiblesses neuromusculaires semblent être une origine possible de la fatigue. Cependant, aucune étude n'a jamais étudié l'effet de la fatigue sur les

performances musculaires, et *vice versa*, au sein d'une population avec une MRC. Comme pour entériner cette question dans l'état de l'art néphrologique, l'*American Journal of Nephrology* a publié en Mars 2022, soit la même année que la rédaction de ce rapport de doctorat, une revue ciblée sur l'interaction entre la fatigue perçue, la fatigabilité neuromusculaire et la perception de fatigabilité chez ces patients (Gollie *et al.*, 2022). La conclusion est qu'il y a un manque important d'études chez les patients avec une MRC sans soins de suppléances. Or, la compréhension du lien entre la fatigabilité neuromusculaire et la fatigue subjective se place comme une priorité dans les études qui visent à comprendre l'étiologie de certains symptômes, tels que la fatigue reportée par les patients (Kluger *et al.*, 2013). Cette question n'est pas propre à la MRC mais elle s'étend au spectre plus large des maladies chroniques.

Bien que ce lien soit également testé dans d'autres pathologies telles que les maladies neurologiques (Enoka et Duchateau, 2016 ; Kluger *et al.*, 2013), le domaine de la cancérologie comporte de nombreuses études du lien entre la fatigue liée au cancer et la fatigabilité neuromusculaire. Kisiel-Sajewicz et collaborateurs ont montré dans plusieurs études une réduction de la capacité d'exercice possiblement due à des limitations centrales chez les patients atteints de fatigue liée au cancer (Kisiel-Sajewicz *et al.*, 2012, 2013). Veni et collaborateurs ont montré dans une étude pilote qu'il existait un lien entre les différents domaines de la fatigue liée au cancer et la fatigabilité neuromusculaire mesurée à travers la force critique, définie comme l'asymptote de la force lors de contractions maximales répétées (Veni *et al.*, 2018). Ces données ont ensuite été validées sur une plus grande cohorte en montrant une corrélation significative et modérée ($R= 0,50$) entre ces paramètres, où la fatigabilité neuromusculaire expliquait 8% de la variance de la fatigue (Chartogne *et al.*, 2021b). De plus, les auteurs soulignent que la fatigabilité neuromusculaire explique une part significative de la variabilité du symptôme de fatigue. Une étude a récemment montré que les personnes souffrant de fatigue liée au cancer auraient davantage de fatigabilité neuromusculaire identifiée par une réduction accentuée de la FMV au cours de l'effort, marquée de surcroît par une augmentation de l'activité EMG. L'augmentation du recrutement musculaire pour un même effort suggèrerait une compensation d'activation centrale à des limitations périphériques (Brownstein *et al.*, 2022a). De plus, de nombreuses autres dimensions physiques et psychologiques peuvent être associées à la fatigue liée au cancer (Brownstein *et al.*, 2022b).

Pour conclure, de nombreux travaux relatifs à divers pathologies chroniques suggèrent un lien possible entre la fatigue et la fatigabilité neuromusculaire. Les patients atteints d'une IRC rapportent souvent une profonde fatigue cumulée à un sentiment d'épuisement physique. Les études montrent d'une part que la fatigue est extrêmement présente chez cette population, et d'une autre part qu'ils ont de profondes limitations à l'effort, sans faire de lien pour l'instant. Par conséquent, un intérêt particulier réside dans l'éclaircissement et la quantification de la relation fatigue-fatigabilité chez ces patients souffrant d'IRC. Aucune évidence n'est disponible dans la littérature pour indiquer si la fatigabilité neuromusculaire participe de façon importante dans la sévérité de la fatigue, ou si au contraire les

répercussions négatives de l'IRC sur la fatigabilité neuromusculaire n'expliquent pas la sévérité de la fatigue (Gollie *et al.*, 2022). Bien qu'une prise en charge individualisée de la fatigue soit plus pertinente à l'échelle du patient, vis-à-vis des multiples étiologies possibles et de la variabilité des profils individuels (Brownstein *et al.*, 2022b), il est néanmoins important de parfaire notre compréhension de l'impact de la fatigabilité neuromusculaire sur la sévérité de la fatigue chez ces patients afin de mieux orienter les prises en charge pour lutter contre ce symptôme et *in fine*, mieux vivre avec la maladie.

OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE TRAVAIL

La MRC induit des perturbations systémiques principalement expliquées par la rétention de toxines urémiques. Bien que la rétention de ces composés ne soit pas parfaitement proportionnelle à la dégradation de la fonction rénale, les stades avancés de la MRC tels que ceux couverts par l'IRC (stade 3-5) souffrent de nombreux troubles. C'est pourquoi ces patients reportent en moyenne entre 6 à 20 symptômes différents (Almutary *et al.*, 2016b). Parmi tous ces symptômes, la fatigue est celui qui est le plus souvent reporté par les patients, touchant environ 7 personnes sur 10. L'étiologie de la fatigue reste très incertaine, mais de plus en plus d'évidences supportent le fait que ce symptôme est associé à la fonction neuromusculaire chez les patients atteints d'IRC. Chez ces patients, certains résultats pointent du doigt une réduction de la capacité d'exercice liée à des désordres périphériques, sans montrer néanmoins d'évidence concernant une fatigabilité neuromusculaire accrue sur une tâche musculaire isolée. De surcroît, aucune étude n'a testé l'association entre la fatigabilité neuromusculaire et le symptômes de fatigue chez ces patients (Gollie *et al.*, 2022). L'identification d'un lien et la mise en lumière de certains déterminants permettra d'aider à l'implémentation d'interventions non-médicamenteuses efficaces et ciblées contre la fatigue.

Dans ce contexte, ce travail de thèse aura pour objectif de 1) quantifier et comparer la fatigabilité neuromusculaire par rapport à un groupe contrôle, à travers une méthodologie innovante et accessible par la majorité des patients, tout en étant implémenté dans l'unité de soin, et 2) d'évaluer la contribution de cette fatigabilité neuromusculaire dans la description du symptôme de fatigue. De plus, les résultats de cette thèse permettront de guider les recommandations de prise en charge en activité physique adaptée dans l'objectif de réduire la fatigabilité neuromusculaire liée à la MRC, et ainsi orienter les prises en charge pour potentiellement lutter contre le symptôme de fatigue et mieux vivre avec la maladie.

Les difficultés reportées par les auteurs pour mettre en lumière une fatigabilité neuromusculaire chez les patients atteints d'IRC sous-tendent l'hypothèse qu'aucune fatigabilité neuromusculaire ne sera notée à travers la mesure du déclin de la force maximale. Cependant, d'autres paramètres aux déterminants physiologiques variés peuvent être utilisés afin de quantifier la fatigabilité neuromusculaire, telle que l'analyse du RFD (D'Emanuele *et al.*, 2021 ; Kluger *et al.*, 2013). Cette hypothèse sera testée dans la première étude "**Relation entre la maladie rénale chronique et la fatigabilité neuromusculaire quantifiée à travers l'analyse du taux de montée en force**".

À la vue de la contribution significative de la fatigabilité neuromusculaire dans la description de la fatigue liée à certaines maladies chroniques, comme le cancer, nous pouvons émettre l'hypothèse que la fatigabilité neuromusculaire des patients atteints d'IRC permet d'expliquer, au moins en partie, la fatigue reportée. Le cas échéant, cela soulignerait la nécessité d'implémenter des interventions non-médicamenteuses pour lutter contre ce symptôme. Cet aspect sera analysé dans la seconde étude intitulée

"Déterminants de la fatigabilité neuromusculaire chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale chronique avancée et relation avec la fatigue perçue".

Enfin, les résultats de ce travail de doctorat se basent sur l'utilisation de paramètres neuromusculaires qui sont connus pour sensiblement dépendre de la méthodologie employée (Maffioletti *et al.*, 2016). Ainsi, cela motivera la réalisation d'une nouvelle expérimentation permettant de quantifier la fiabilité de ces paramètres tout en s'interrogeant sur la méthode de détection des contractions choisie. Cette troisième étude est intitulée "**Fiabilité inter- et intra-expérimentateur des paramètres neuromusculaires en lien avec la méthode de détection des contractions**".

MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

SOMMAIRE DE LA MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

3. Cadre de l'étude	83
3.1 Environnement de thèse	83
3.2 Cadre légal	83
3.3 Sélection des participants	83
3.3.1 Critères d'inclusion	83
3.3.2 Critères de non inclusion	84
3.3.3 Modalités d'inclusion	85
4. Protocole	85
4.1 Chronologie	85
4.2 Données de base	85
4.3 Évaluation de la fatigue	86
4.4 Évaluation de la fonction neuromusculaire	88
4.4.1 Protocole de fatigabilité	88
4.4.2 Système dynamométrique	94
4.4.3 Système électromyographique	94
4.4.4 Interface biofeedback	95
4.5 Transformation des données	95

3. CADRE DE L'ÉTUDE

3.1 ENVIRONNEMENT DE THÈSE

Les tests se sont déroulés dans le cadre du projet PIONEER (*PhysIOpathology of NEuromuscular function rELated to fatigue in chronic Renal disease in the elderly* ; Chatrenet *et al.*, 2020). Les inclusions réalisées se sont inscrites dans le fonctionnement de l'Unité d'Insuffisance Rénale AVancée (UIRAV), qui est une partie du service de néphrologie spécialisée dans la prise en charge des patients atteints d'IRC (Fois *et al.*, 2019, 2021) afin de retarder au possible les soins de suppléances (Torreggiani *et al.*, 2022). Les patients étaient donc inscrits dans un suivi chronique de leur maladie permettant un accès aux bilans biochimiques réguliers et aux évaluations médiales. Cependant, l'inclusion des tests dans le fonctionnement clinique prédisposait à certaines contraintes temporelles vis à vis du fonctionnement du service.

Le matériel utilisé pour les expérimentations (i.e., électromyographique et dynamométrique) a été fournis par le laboratoire Motricité, Interactions, Performance (UR 4334) de l'Université du Mans. Cet échange s'intègre dans le cadre d'une Convention Industrielle de Formation par la REcherche (n°2018-1255) mise en place pour ce travail de doctorat entre le Centre Hospitalier du Mans et l'Université après évaluation du projet par l'association nationale de la recherche et de la technologie.

3.2 CADRE LÉGAL

Le projet a reçu un avis favorable du comité de protection des personnes Est-III n°20.03.01, de l'hôpital de Brabois, Vandœuvre-Les-Nancy (54511), lors des délibérations du 7 avril 2020 sous la référence N°2020-A00109-30 pour un protocole de recherche impliquant la personne humaine de catégorie 2. L'étude a été enregistrée le 2 avril 2020 sur Clinical Trials sous la référence NCT04330807 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330807>) et est indexée sous un identifiant national (ID-RCB : 2020-A00109-30).

3.3 SÉLECTION DES PARTICIPANTS

3.3.1. Critères d'inclusion

Toutes les personnes incluses devaient avoir plus de 60 ans et disposer d'un bilan sanguin de moins de 6 mois avec un dosage de la créatinine plasmatique permettant le calcul du DFGe à travers l'équation CKD-EPI (Équation 7). Les personnes recrutées dans le service d'UIRAV devaient avoir un DFGe inférieur à 45 ml/min/1,73m² et les individus du groupe contrôle, recrutés depuis les proches des patients, les personnels médicaux/paramédicaux ou externes, devaient avoir un DFGe supérieur à 60 ml/min/1,73m². Le choix d'inclure seulement les stades 3B ou plus permettait d'avoir un écart

conséquent avec les valeurs des contrôles, limitant les erreurs de classification, tout en permettant de recruter les individus avec une IRC à un stade avancé (IRCa : stade 3B à 5) potentialisant l'observation des complications urémiques. De plus, comme le montre la Figure 17, la majorité des individus suivis au Centre Hospitalier du Mans rentraient dans la sélection actuelle, la rendant représentative de la population courante (Torreggiani *et al.*, 2021).

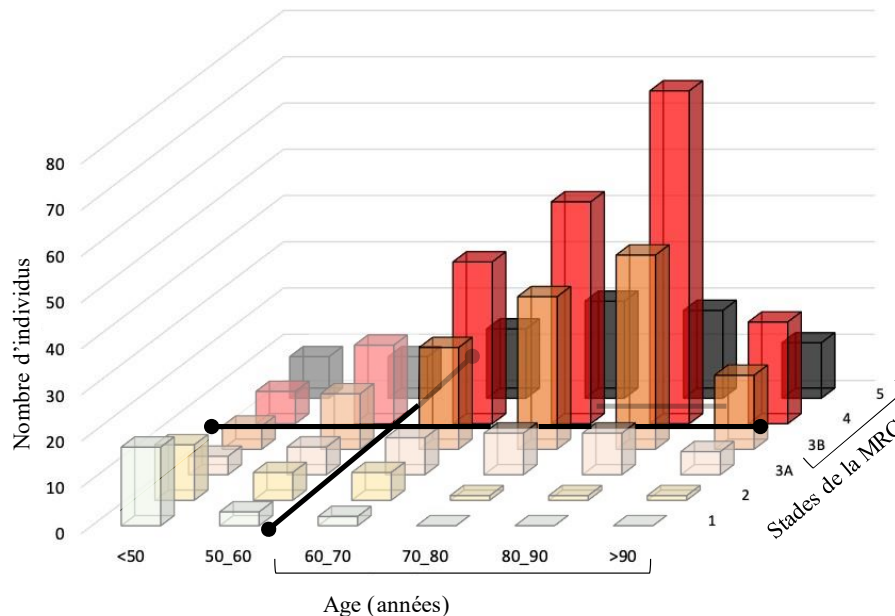


FIGURE 17. DISTRIBUTION DES INDIVIDUS EN FONCTION DE LA TRANCHE D'ÂGE ET DU STADE DE LA MRC AU CENTRE HOSPITALIER DU MANS, D'APRÈS TORREGGIANI, (2021). SEULES LES BARRES LES PLUS COLORÉES RENTRENT DANS LA SÉLECTION DE L'ÉTUDE, SYMBOLISÉES PAR LES CROCHETS SUR LES AXES ET SÉPARÉES PAR LES LIGNES CONTINUES NOIRES.

3.3.2. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Hospitalisation dans les 3 derniers mois,
- Dégradation de plus de 50% du DFGe dans les 3 derniers mois,
- Incapacité à donner le consentement éclairé,
- Indice de masse corporelle (IMC) $\geq 45 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$,
- Sous tutelle,
- Présence de maladie neuromusculaire,
- Sévère déficience cognitive connue limitant la compréhension des tests,
- Antécédents d'opération chirurgicale des membres supérieurs,
- Espérance de vie estimée à moins de 3 mois,
- Maladie rénale aiguë,
- Programmation des soins de dialyse dans moins de 3 mois

Les critères d'inclusion et de non inclusion sont restés identiques entre les études, seuls différents critères d'exclusions spécifiques ont été appliqués pour répondre aux objectifs.

3.3.3. Modalités d'inclusion

Plusieurs praticiens (n= 11) du Centre Hospitalier du Mans ont été impliqués dans le projet PIONEER. Les volontaires pouvaient être adressés depuis les hôpitaux de jours de l'UIRAV, les consultations de néphrologie (principalement des patients avec une IRCa), les consultations préopératoires de chirurgie digestive, les consultations de dermatologie, de médecine physique réadaptation ou d'endocrinologie et troubles métaboliques. Un appel à volontaire a également été effectué auprès des professionnels du centre hospitalier, et une communication par voie d'affichage a été réalisée pour les patients (Annexe 1).

4. PROTOCOLE

4.1 CHRONOLOGIE

Après l'inclusion et l'archivage du consentement éclairé, le protocole commençait avec un entretien individuel permettant de faire un état des lieux des données disponibles et/ou à récolter (e.g., poids, taille, tension artérielle, bilan sanguin). Ensuite, les participants remplissaient deux questionnaires de fatigue, puis passaient au protocole de fatigabilité. L'ordre des tests était fixe pour tous les participants. Le protocole a été publié dans BMC Nephrology : "*PhysIOpathology of NEuromuscular function rElated to fatigue in chronic Renal disease in the elderly (PIONEER): study protocol*", (Annexe 2 ; Chatrenet *et al.*, 2020).

4.2 DONNÉES DE BASE

Anthropométriques et cliniques. Certaines données des participants ont été récoltées depuis les dossiers médicaux quand elles étaient disponibles, sinon elles ont été recueillies lors de l'inclusion. Les données suivantes ont été enregistrées : l'âge, la masse corporelle, la taille, le sexe, l'index de comorbidité de Charlson (*Charlson comorbidities index (CCI)* en anglais ; Charlson *et al.*, 1987), l'évaluation subjective globale (*Subjective global assessment* en anglais ; Kosters *et al.*, 2020), le score d'inflammation de la malnutrition (*Malnutrition inflammation score* en anglais ; Amparo *et al.*, 2015), l'ethnie pour l'équation CKD-EPI (Équation 7), la tension artérielle systolique et diastolique, la fréquence cardiaque de repos, la cause de la MRC, les traitements médicamenteux à date de l'inclusion sur la base de la (ou des) dernière(s) ordonnance(s) et le dernier bilan sanguin.

Satisfaction du sommeil. La satisfaction du sommeil a été enregistrée à travers une échelle visuelle analogique pour répondre à plusieurs contraintes. Premièrement, la mesure objective de la qualité du sommeil à travers la polysomnographie n'est pas corrélée à la satisfaction du sommeil (Riedel et Lichstein, 1998). En effet, des individus peuvent reporter une bonne satisfaction de leur sommeil tout en enregistrant des temps d'éveils nocturnes importants conduisant à un score objectif de polysomnographie faible. Les évaluations individuelles de perception de la qualité du sommeil ne reflètent donc pas le temps total d'endormissement mesuré. Cependant, comme souligné par les auteurs, cette mesure objective reste nécessaire pour suivre les évolutions de la qualité du sommeil (Riedel et Lichstein, 1998), ce qui n'était pas le but de cette thèse. Deuxièmement, l'inclusion du protocole de test dans les soins courants a nécessité une durée d'évaluation d'une heure maximale. La mesure de la qualité du sommeil n'étant pas un critère principal ni même secondaire (mais plutôt une variable d'ajustement comme les données cliniques ou anthropométriques) de ce travail de doctorat, le choix de l'échelle visuelle analogique a supplanté le questionnaire ou l'actimétrie pour les raisons organisationnelles suivantes : l'entretien initial, les questionnaires de fatigue et les mesures de fatigabilité neuromusculaire duraient déjà ~ 60 minutes, ce qui rendaient impossible l'implémentation d'un questionnaire supplémentaire chez les personnes les plus âgées, cognitivement plus lentes et qui sont, de surcroît, souvent dépendantes des ambulanciers aux horaires fixes. L'actimétrie était impossible à mettre en place car les consultations des individus avec une IRCa ont une fréquence de 1 à 2 mois limitant le retour du matériel, qui plus est chez certains individus contrôles qui se déplaçaient spécialement pour l'étude et qui ne revenaient plus sur le site de l'hôpital,

4.3 ÉVALUATION DE LA FATIGUE

La fatigue a été mesurée à travers deux questionnaires : le *Multidimensional Fatigue Inventory-20* (MFI-20) et le *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue* (FACIT-F). Le premier est multidimensionnel permettant d'aborder différents aspects de la fatigue en utilisant les différents domaines, l'autre est unidimensionnel et s'interprète couramment avec des seuils limites issus de la littérature.

Le MFI-20 (Annexe 3) est un questionnaire multidimensionnel spécifiquement développé pour quantifier la fatigue perçue. Initialement validé chez des patients souffrant de fatigue chronique liée au cancer, sa cohérence interne est très satisfaisante, également au regard d'autres populations telles que des patients sous radiothérapie, des étudiants en psychologie ou des militaires (Smets *et al.*, 1995). Un an après, sa robustesse a été confirmée à travers une cohorte de validation hétérogène (Smets *et al.*, 1996). Ce questionnaire montre une reproductibilité importante ($R = 0,74-0,87$) auprès de patients avec une maladie chronique (Ünal *et al.*, 2001) et il a été appliqué auprès de nombreuses populations par la

suite telles que la maladie de Parkinson, la broncho-pneumopathie chronique obstructive ou lors de pathologies rhumatologiques (Dittner *et al.*, 2004).

Sa validité a été jugée moyenne chez les patients dialysés, mais les auteurs expliquent que ce résultat peut provenir de la fluctuation de la fatigue induite par les soins, engendrant une grande hétérogénéité dans les réponses et suggérant un besoin de questions spécifiques au contexte de la dialyse (Chilcot *et al.*, 2017). Par ailleurs, le contexte de soin investigué dans ce projet est très différent de celui de la dialyse et les patients avec une IRCa présentent une fatigue chronique relativement stable, similaire à ce qui est observé dans de nombreuses maladies chroniques pour lesquelles ce questionnaire a déjà été utilisé (e.g., Elbers *et al.*, 2012).

Le MFI-20 a été validé en langue française mais avec un nombre de domaines modifié. La version anglaise comportait 5 domaines de fatigue, la version française 4 : Fatigue Générale, Fatigue Mentale, Réduction des Activités, Réduction de la Motivation. Le domaine Physique de la version anglaise a été supprimé et les questions de ce domaine ont été attribuées au domaine Général. De plus, quelques questions (i.e., questions 3, 9 et 18) ont été attribuées à des domaines différents de ceux d'origine. La reproductibilité du MFI-20 en version française offre un coefficient de corrélation intra classe (*intraclass correlation coefficient* (ICC) en anglais) de 0,83 et une consistance interne tout aussi satisfaisante que la version anglaise (Gentile *et al.*, 2003).

Le questionnaire utilisé est composé de 20 items, chacun comprenant une échelle de Likert de 7 points. Le participant devait noter à quel point l'affirmation de l'item était vraie ou fausse entre "Oui, c'est entièrement vrai" et "Non, c'est entièrement faux". Le questionnaire suggère de considérer "ces derniers temps", sans indiquer de temporalité particulière. Il a l'avantage d'être parfaitement équilibré entre les questions à tendance positive (e.g., "Je me sens en forme") et les questions à tendance négative (e.g., "Je me fatigue facilement") permettant de limiter le biais d'acquiescement. Les questions positives sont respectivement inversées dans le calcul du score et plus le score est important, plus la fatigue est importante.

Le FACIT-F (Annexe 4) est un questionnaire unidimensionnel de fatigue qui faisait initialement partie d'un système de mesure plus général dédié aux patients atteints de cancer. Son indépendance a rapidement été démontrée comme satisfaisante. En effet, le système de mesure plus général a été développé en 1994 et validé dans les années suivantes avec des personnes souffrant d'anémie (Yellen *et al.*, 1997). La sous-échelle dédiée à la fatigue de ce système de mesure, renommé FACIT-F, montre une reproductibilité à une semaine excellente, avec un coefficient de corrélation à 0,90 et une consistance interne importante (0,93-0,95). Le FACIT-F a ensuite été largement utilisé chez diverses populations et il est devenu le questionnaire de référence de la mesure de la fatigue dans le programme PROMIS, appelé le *PROMIS Short Form v1.0 – Fatigue 13a* (Cella *et al.*, 2010, 2011).

Ce questionnaire a été utilisé de nombreuses fois auprès de patients en dialyse (Ju *et al.*, 2018) et montre, dans sa version chinoise toutefois, une reproductibilité excellente chez ces patients avec un ICC à 0,98 (Wang *et al.*, 2015). Il est corrélé à la qualité de vie (Jhamb *et al.*, 2013) et, contrairement à d'autres mesures de fatigue répandues, indépendamment corrélé aux paramètres cliniques chez les patients en dialyse (Chao *et al.*, 2016). Le FACIT-F a également déjà été utilisé chez des patients avec une IRCa sans dialyse par rapport à des participants contrôles (Macdonald *et al.*, 2012).

Le FACIT-F a été traduit dans plus de 70 langues et les versions sont disponibles sur demande sur la plateforme internet dédiée (<https://www.facit.org/>). La version Française a été considérée comparable à la version anglaise (Kwakkenbos *et al.*, 2014). Le questionnaire est composé de 13 items, comprenant chacun une échelle de Likert de 5 points, allant de 0 ("Pas du tout") à 4 ("Énormément"). Deux items sur les 13 étaient inversés et le score total varie entre 0 et 52. Plus le score est bas, plus la fatigue est importante. Un seuil inférieur à 40 est considéré comme un haut degré de fatigue car cela représente la moyenne de FACIT-F de patients souffrant de cancer sans anémie (Cella *et al.*, 2002), et ce seuil est considéré comme la limite "normale" dans une récente étude internationale ciblée sur l'évaluation des symptômes reportés par le patients (*Patient-reported outcomes*, PRO ; Cella *et al.*, 2022).

La réalisation de ces deux questionnaires précédait systématiquement les mesures de force et de fatigabilité neuromusculaire. Chaque questionnaire a été présenté et expliqué avec un exemple tiré des items existants. Quand les patients avaient compris les consignes de réalisation, ils étaient laissés en autonomie pour le remplissage. L'investigateur restait systématiquement disponible pour toute éventuelle question, mais il ne reformulait jamais un item pour améliorer la compréhension afin d'éviter toute interprétation personnelle. À la fin de chaque questionnaire, l'examineur verbalisait les réponses indiquées et il était demandé au volontaire de se manifester si une réponse donnée à l'oral par l'examineur ne correspondait pas à ce qu'il voulait réellement répondre.

4.4 ÉVALUATION DE LA FONCTION NEUROMUSCULAIRE

4.4.1. Protocole de fatigabilité

Tâche de préhension. Un exercice de préhension (*handgrip*) a été choisi pour de multiples raisons. 1) Les tests neurophysiologiques sont biaisés sur les membres inférieurs. En effet, il a été reporté une prévalence importante de neuropathie périphérique chez les patients souffrant d'IRC au stade 3 et 4. Les patients sans diabète montrent une prévalence de neuropathie périphérique de 63%, qui monte à 90% chez les patients avec une IRC et un diabète (Arnold *et al.*, 2022). Ce fait, bien qu'occulté dans certaines études, était déjà intégré dans les études neurophysiologiques expérimentales de ces patients dans les années '70 où les auteurs ont testés préférentiellement les nerfs moteurs et sensoriels des

membres supérieurs à la vue des fréquentes complications neuropathiques des membres inférieurs (Nielsen, 1973, 1974). 2) La mesure de la force musculaire à travers une tâche de préhension est très largement recommandée et réalisée auprès des patients souffrant d'IRCa dans le milieu clinique, permettant le transfert des résultats de ces travaux aux mesures réalisées dans le contexte de soin (Carrero *et al.*, 2016 ; Leal *et al.*, 2011 ; Wilkinson *et al.*, 2021b) ; 3) La tâche de préhension permet la comparaison des données avec les stades les plus sévères de la maladie, par exemple lors de mesures pendant les soins de dialyse. La quantification de la force des membres inférieurs intra-dialytique est rarement réalisée (ou alors réalisée chez des patients hautement sélectionnés) car il y a une prévalence élevée de diabète et d'amputation, cumulée à un alitement fréquent qui complique la méthodologie de mesure des membres inférieurs par rapport à une tâche de préhension beaucoup moins impactée par le contexte de dialyse ; 4) Bien que moins écologique que l'utilisation des membres inférieurs, les modèles de fatigabilité neuromusculaire réalisés sur les membres supérieurs sont couramment utilisés et permettent l'établissement de nombreuses conclusions importantes dans le domaine (Chartogne *et al.*, 2021b ; Kisiel-Sajewicz *et al.*, 2012, 2013 ; Yavuzsen *et al.*, 2009) ; 5) Il a été montré que la force mesurée sur une tâche de préhension est représentative de la force des membres inférieurs chez la femme âgée (Alonso *et al.*, 2018), à la puissance évaluée par des levés de chaise (Soysal *et al.*, 2021), et la fatigabilité neuromusculaire évaluée sur cette même tâche est corrélée de façon importante à celle mesurée sur les fléchisseurs plantaires ($R= 0,65, p<0,01$; Chartogne *et al.*, 2020) ; 6) Les fléchisseurs des doigts offrent une reproductibilité importante par rapport à d'autres groupes musculaires pour la mesure de la FMV et du RFD comparativement aux fléchisseurs et extenseurs du coude et de la cheville (Christ *et al.*, 1993). L'ensemble de ces arguments liés au contexte et complications fréquentes de la pathologie, mais également face aux solidités méthodologiques, ont mené au choix de la tâche de préhension pour évaluer la fonction neuromusculaire des patients souffrant d'IRCa dans le contexte de soin.

Détermination des paramètres de force. Le participant commençait par une minute d'échauffement (Figure 18) composée d'extensions dynamiques des doigts à un rythme soutenu de 2 mouvements par seconde. Les étirements dynamiques ont été montrés comme particulièrement efficaces comme méthode d'échauffement, spécifiquement avant des contractions explosives (Opplert et Babault, 2018). Puis, le participant prenait en main l'appareil dynamométrique et se familiarisait avec l'ergonomie, la position et l'interface.

La position demandée était la suivante : Assis au fond de la chaise, le dos droit, le regard vers l'écran et les genoux et hanches à 90° (réglable avec la chaise). La personne devait positionner son humérus à la verticale le long de la cage thoracique, le coude à 90° et l'avant-bras posé sur un accoudoir réglable en hauteur. La main devait être en position neutre, l'image donnée aux participants était qu'ils devaient imaginer tenir un verre d'eau, sans en verser le contenu.

Il était demandé au participant de réaliser 5 contractions explosives, selon la consigne suivante : "Serrez l'appareil le plus vite et le plus fort possible, puis relâcher immédiatement après". Cette consigne de relâchement immédiat après la contraction explosive a été appliquée car elle semble permettre de développer un RFD environ 16 % supérieur à celui obtenu avec une consigne demandant de maintenir la contractions après le pic de force (Duchateau et Baudry, 2014). Un compte à rebours de 3 secondes précédait le signal de contraction donné par l'expérimentateur, qui vérifiait systématiquement l'alarme de pré-tension (Rodríguez-Rosell *et al.*, 2017). Vingt secondes de pause étaient accordées entre chaque contraction explosive et des encouragements à faire toujours plus vite et plus fort étaient communiqués.

Après 2 minutes de pause, le participant réalisait 3 contractions maximales volontaires de 5 secondes avec la consigne suivante : "Serrez le plus fort possible dans l'appareil jusqu'à la fin des encouragements". Un compte à rebours de 3 secondes était réalisé avant la consigne, et des encouragements vigoureux étaient donnés pendant les contractions jusqu'au signal d'arrêt. Deux minutes de pause étaient respectées entre chaque contraction maximale et une pause finale de 5 minutes était programmée avant de débiter la période suivante.

Période de fatigabilité. La partie du protocole nécessaire à induire la fatigabilité neuromusculaire s'inspire du protocole proposé par Bigland-Ritchie et Woods (1984). Elle était composée de 6 blocs identiques et consécutifs, composés chacun de 9 contractions sous-maximales à 40 % de la FMV suivies d'une contraction explosive et d'une contraction maximale volontaire (Figure 18). Chaque contraction sous-maximale durait 3 secondes et toutes les contractions du bloc étaient espacées par 2 secondes de pause. Comme recommandé par Maffiuletti et collaborateurs (2016), les contractions explosives et maximales sont dissociées afin de potentialiser les paramètres mesurés (Maffiuletti *et al.*, 2016). Le seuil de 40 % de la FMV a été choisi pour plusieurs raisons :

- 1) La quantité et les origines de la fatigabilité neuromusculaire sont, toutes choses égales par ailleurs, dépendantes de la force produite (Enoka et Stuart, 1992). Lors d'efforts maximaux, les limitations à l'exercice seront principalement dues à des origines périphériques, c'est-à-dire une perturbation du système musculaire distal jusqu'à la jonction de la plaque motrice. Plus la force demandée diminue, et plus la fatigabilité neuromusculaire sera retardée et dépendante de limitations centrales, c'est-à-dire du système nerveux composé du cortex jusqu'à la jonction neuromusculaire. Brunley et collaborateurs (2012) ont montré que la force critique moyenne était mesurée à environ 33 % de la FMV, c'est-à-dire que les individus pouvaient réaliser un exercice sans manifester théoriquement de fatigabilité neuromusculaire dans le cas où la force demandée était inférieure à ce seuil (Burnley *et al.*, 2012). Comme les individus avec une IRCa présentent plus de risque de développer des désordres périphériques (Cupisti *et al.*, 2004 ; Macdonald *et al.*, 2012), le choix de la répétition de contractions maximales a été écarté en faveur de contractions sous-maximales, où le premier seuil supérieur à la force critique a été choisi, c'est-à-dire 40%.

2) Le risque de désordre périphérique a également motivé l'implémentation d'un protocole intermittent à faible intensité, inspiré de Bigland-Ritchie et Woods (1984) afin de limiter les perturbations dues à une ischémie musculaire. En effet, Heiwe et collaborateurs, en 2001, ont montré que les patients avec une IRCa réduisent sensiblement leur endurance musculaire lors d'efforts statiques, donc à haut risque d'ischémie musculaire. Lors de contractions isométriques et intermittentes de préhension, il a été montré que le débit sanguin intramusculaire augmente avec la force déployée jusqu'à 20% de la FMV (+75% de débit sanguin par rapport au repos), puis chute jusqu'à être identique à celui de repos à 40% de la FMV, et est presque nul à environ 64% de la FMV (Barnes, 1980). Ainsi, les contractions répétées et sous-maximales, favorisant la circulation sanguine, permettent de limiter les perturbations périphériques déjà connues chez les patients avec une IRCa.

Récupération. Une période de retour au calme quantifiée a été organisée afin d'observer la récupération des paramètres neuromusculaires suite au protocole de fatigabilité. Cette période était composée de contractions explosives et maximales, espacées de 1, 2 et 3 minutes de pause. Cette période permettait principalement de s'assurer de la stabilité et de la récupération (e.g., diminution de la fréquence respiratoire, de la rougeur, verbalisation du ressenti de l'effort) du participant avant de clôturer la session.

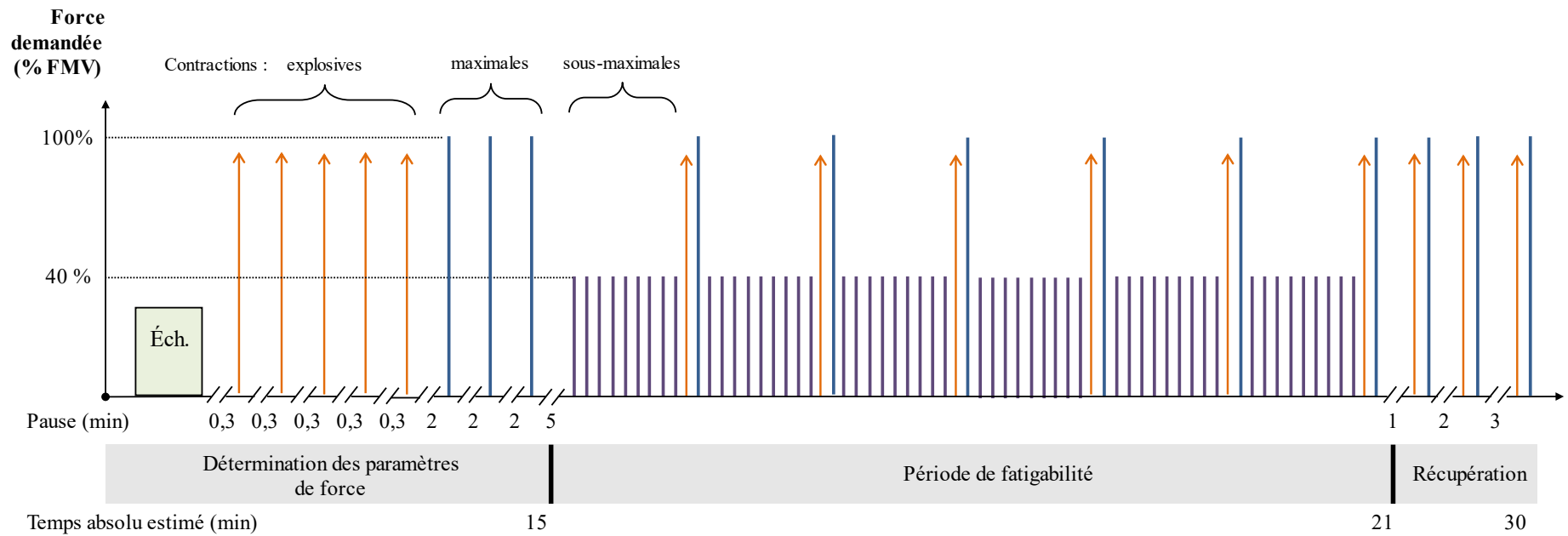
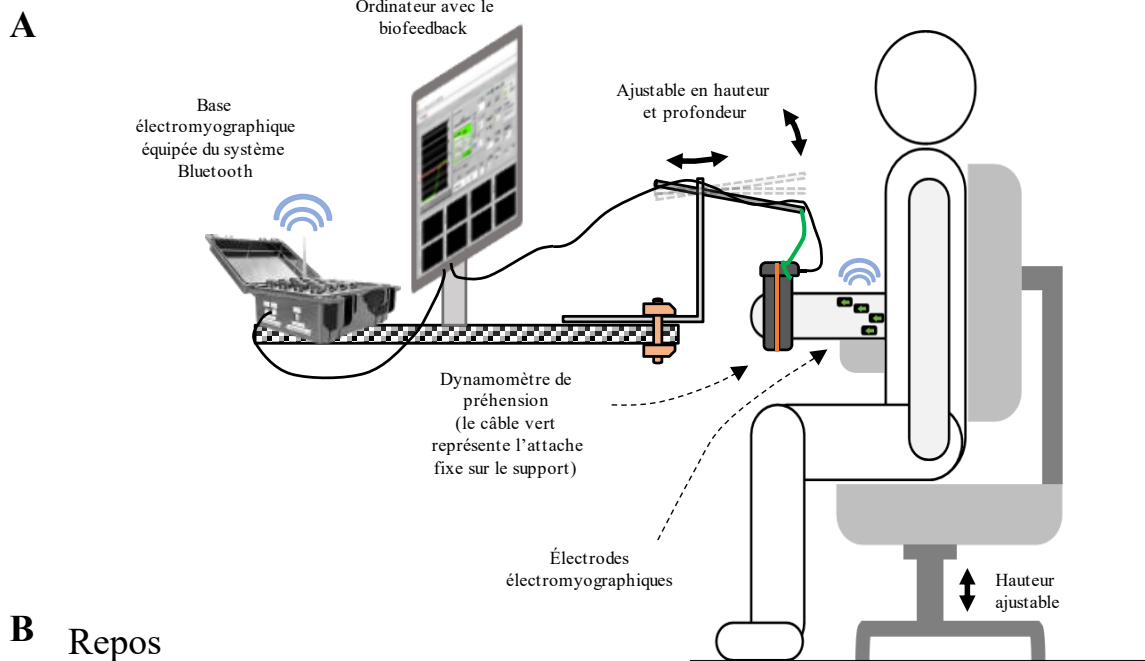
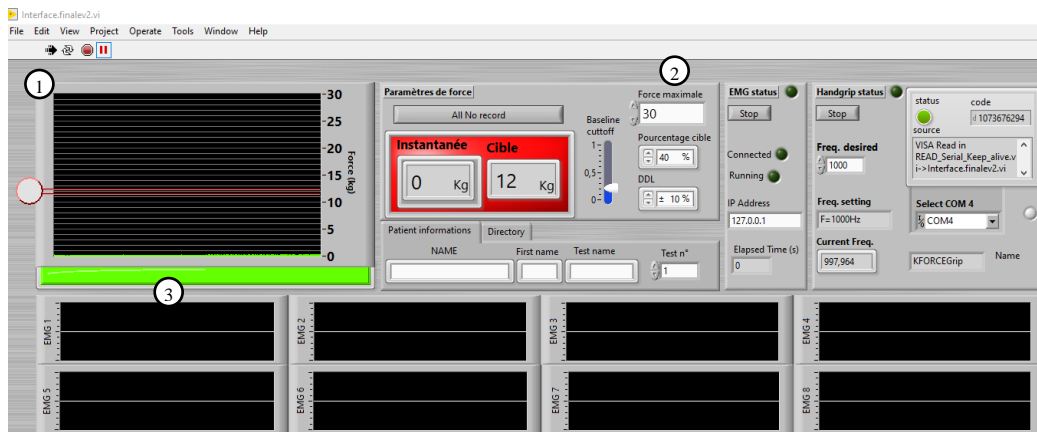


FIGURE 18. PROTOCOLE D'ÉVALUATION DE LA FONCTION NEUROMUSCULAIRE.
 FMV : FORCE MAXIMALE VOLONTAIRE ; ÉCH. : ÉCHAUFFEMENT



B Repos



C Contraction

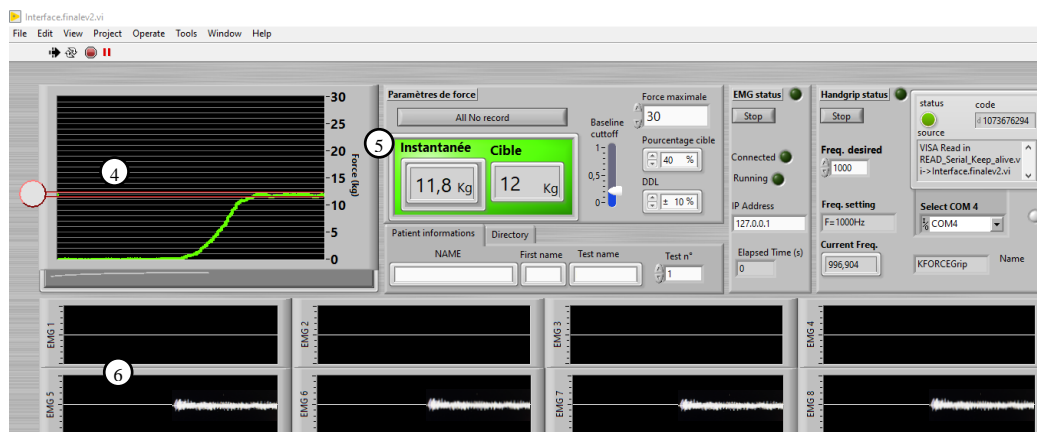


FIGURE 19. DISPOSITIF EXPÉRIMENTAL (A) ET LES INTERFACES DE BIOFEEDBACK EN ÉTAT DE REPOS (B) ET LORS D'UNE CONTRACTION (C)

- (1) GRAPHIQUE DE FORCE EN FONCTION DU TEMPS ; (2) FORCE MAXIMALE PARAMÉTRABLE POUR LE CALCUL DE LA FORCE CIBLE ; (3) ALARME DE PRÉ-TENSION PARAMÉTRABLE ; (4) ZONE DES 40% DE LA FMV ; (5) FORCE INSTANTANÉE À GAUCHE ET FORCE CIBLE À ATTEINDRE À DROITE (40% FMV, $\pm 10\%$), LE FOND PASSE EN VERT LORSQUE LA FORCE EST ATTEINTE ; (6) SIGNAUX ÉLECTROMYOGRAPHIQUES EN FONCTION DU TEMPS

4.4.2. Système dynamométrique

La force musculaire de préhension a été mesurée avec l'appareil K-Force Grip (Kinvent Biomecanique SAS., Montpellier, France). Il était relié à un ordinateur avec un câble USB, ses dimensions étaient 141 × 47 × 61 mm (hauteur, largeur, profondeur), avec une fréquence d'acquisition de 1000 Hz, une précision < 1 N et une limite maximale de 900 N.

L'appareil était maintenu par la partie supérieure avec un support spécifiquement réalisé pour l'étude, comme illustré en Figure 19A. Le support permettait au participant d'éviter de tenir activement l'appareil afin de limiter tout enregistrement d'une force résiduelle délétère à la stabilité du vecteur de force. De plus, il permettait au participant de conserver le bras dans la même position tout le long du protocole.

4.4.3. Système électromyographique

L'électromyographe Trigno[®] Wireless biofeedback System (Delsys, Inc., MA, USA) a été utilisé pour enregistrer les signaux issus de l'électromyographie de surface (EMGs) des fléchisseurs des doigts. Le système possède une fréquence d'acquisition des signaux de 1926 Hz, un taux de réjection en mode commun de 80 dB, et permet l'utilisation d'électrodes différentielles composées de deux paires de barres de contact en argent, espacées de 10 mm, et communiquant à 2,4 GHz avec la base. La face interne de l'avant-bras recevant les électrodes a été rasée, abrasée puis nettoyée avec de l'alcool à 70°. Quatre électrodes et leurs bio-patches respectifs ont été placés sur l'avant-bras du participant, dans le sens des fibres musculaires, en suivant les recommandations SENIAM (*ElectroMyoGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles*, <http://www.seniam.org/>) et les positionnements précédemment décrits (Tableau 3 ; Dai et Hu, 2019 ; May et Keir, 2018 ; Sanei et Keir, 2013). Pour terminer, une bande strap était enroulée autour de l'avant-bras afin de maintenir le positionnement des électrodes.

TABLEAU 3. POSITIONNEMENT DES ÉLECTRODES, D'APRÈS MAY ET KEIR, (2018)

Subdivision, n°	Positionnement de l'électrode
<i>Digitorum superficialis</i> , 1	Milieu et bord latéral du radius
<i>Digitorum superficialis</i> , 2	Médial et proximal de l'électrode n°1, bord médial du radius
<i>Digitorum superficialis</i> , 3	Médial et proximal de l'électrode n°2, bord latéral de l'ulna
<i>Digitorum superficialis</i> , 4	Médial et distal de l'électrode n°3, bord médial de l'ulna

4.4.4. Interface biofeedback

Une interface a été créée dans le logiciel LabVIEW v.19.0.1 (National Instruments Corp., Austin, TX, USA) afin d'uniformiser l'enregistrement des données et la présentation des informations dynamométriques et d'EMGs aux participants. Cette interface est présentée en Figure 19B et Figure 19C. Elle a permis de représenter aux participants la force en kilogramme qu'ils/elles exerçaient instantanément lors de l'effort (symbole n°1 de la Figure 19B) et l'activité EMGs engendrée (n°6). La fenêtre graphique cumulée à la zone rouge horizontale (n°4) a permis aux participants d'interagir directement avec la courbe de force à travers le dynamomètre. Cette méthode interactive a permis également de s'affranchir des chiffres de force, ce qui aurait été un point limitant chez les personnes aux capacités cognitives réduites. De plus, l'interface a rendu possible le contrôle de la force musculaire résiduelle avant les contractions avec l'alarme de pré-tension (n°3), comme recommandé par Rodríguez-Rosell *et al.*, (2017). Au repos, l'alarme devait être allumée en vert, signifiant une force de base inférieure à 2 N (200 g). Si l'alarme était allumée en gris, le participant produisait une force supérieure à 2 N avant la contraction et il lui était donc demandé de relâcher la pression exercée sur appareil avant le début de la contraction. Dès que la contraction était initiée et que la force était dans la zone de la force cible ($\pm 10\%$), alors l'encart information n°5 passait au vert.

4.5 TRANSFORMATION DES DONNÉES

Les données de force et d'EMGs étaient enregistrées sous forme de signaux bruts en format *Technical Data Management Streaming* (TDMS) et stockées dans un ordinateur personnel. Ils étaient par la suite traités avec le logiciel Matlab R2018a v9.4 (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA).

Force musculaire. Les signaux de force étaient filtrés à 40 Hz avec un filtre passe-bas sans décalage. Afin de réduire la variance inter-individuelle du RFD, l'initiation des contractions était détectée avec la méthode de la 2^{nde} dérivée décrite par Soda et collaborateurs (2010). Cette méthode consiste à réaliser une double dérivée du signal de force, filtrée à 3 puis à 5 Hz, et à sélectionner le pic de cette transformation comme initiation de la contraction. Elle offre une très bonne précision (Soda *et al.*, 2010) et sa fiabilité sera testée dans une étude de reproductibilité du matériel, comparativement à la méthode manuelle utilisant deux fenêtres temporelles comme recommandé (Tillin *et al.*, 2010, 2013). Lors de la réalisation des contractions maximales volontaires, la FMV était considérée comme la valeur maximale du signal de force. Au repos, la FMV était considérée comme le maximum entre les 3 contractions maximales volontaires. Lors des contractions explosives, le RFD était calculé comme la dérivée du signal de force en fonction du temps. Cette dérivée était filtrée avec un filtre passe-bas à 50 Hz sans décalage, puis considérée du début de la contraction jusqu'à 300 ms. Au repos, la contraction

explosive avec le RFD le plus élevé était conservée. En cas de 1) force inférieure à 40% de la FMV à 200 ms ou 2) de diminution de la force avant 200 ms, la contraction explosive était écartée de l'analyse. Le projet avait pour ambition d'évaluer la force critique, qui est définie comme le niveau de force à laquelle un individu peut produire une force pendant une longue période de temps sans induire de fatigabilité neuromusculaire (Chartogne *et al.*, 2020 ; Veni *et al.*, 2018). Elle s'évalue comme l'asymptote de la diminution de la force maximale volontaire au cours d'un exercice (Poole *et al.*, 2016). La durée d'expérimentation totale étant limitée à 60 min dans le contexte clinique (incluant les discussions, les questionnaires et la préparations), le protocole ne permettait donc pas une durée de test suffisante afin de s'assurer que chaque individu a atteint sa force critique, qui plus est lors d'une tâche sous-maximale. C'est pourquoi ce paramètre a finalement été écarté.

EMGs. Les signaux expérimentaux bruts enregistrés sont représentés en Figure 20. Les signaux d'EMGs ont été filtrés avec un filtre passe-bande entre 10 et 500 Hz, d'ordre 4. Puis, le ratio signal-bruit a été calculé pour chaque électrode, comparant la période EMGs de repos et la période EMGs lors de la contraction considérée pour la détermination de la FMV. L'électrode qui possédait le ratio signal-bruit le plus élevé a été conservée pour l'analyse. Le détail du traitement des signaux sEMG est ensuite propre à chaque étude. Chaque initiation de bouffée EMGs a été sélectionnée manuellement avec la méthode visuelle des deux fenêtres à échelle constante (Tillin *et al.*, 2010, 2013). Le *study protocol* (Chatrenet *et al.*, 2020) fait état de l'analyse du délai électromécanique, se définissant comme le temps entre l'apparition du signal EMGs et l'apparition de la force. Ce paramètre renseigne sur l'efficacité du système périphérique dans le couplage électrochimique jusqu'à la production de force (Tillin *et al.*,

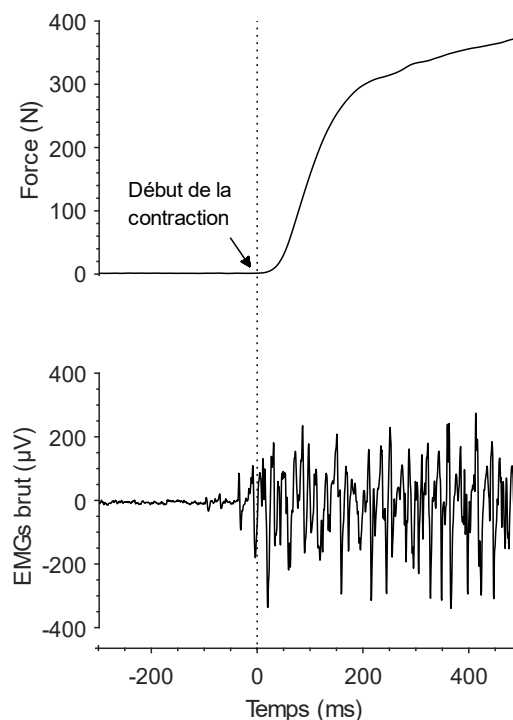


FIGURE 20. REPRÉSENTATION DES SIGNAUX EXPÉRIMENTAUX ENREGISTRÉS
EMGs : ÉLECTROMYOGRAPHIE DE SURFACE

2012). Contrairement à ce qui était attendu lors des pré-tests, l'interface LabVIEW n'a pas permis la synchronisation temporelle nécessaire entre les signaux de force et d'EMGs pour la mesure robuste de ce paramètre. Bien que cette interface permette une visualisation du biofeedback et de l'enregistrement des données, le calcul de ce paramètre n'a donc pas été conservé dans la mesure où les contraintes temporelles et financières liées à la CIFRE ne permettaient pas d'envisager l'acquisition de nouveaux équipements.

CADRE EXPÉRIMENTAL

ÉTUDE 1

Relation entre la maladie rénale chronique et la fatigabilité neuromusculaire quantifiée à travers l'analyse du taux de montée en force.

OBJECTIF :

Quantifier la fatigabilité neuromusculaire à travers l'évolution du RFD lors du protocole de fatigabilité chez les patients atteints d'IRCa, comparée à un groupe similaire en termes d'âge, de sexe et de prévalence de diabète.

HYPOTHÈSE :

L'analyse du RFD permet d'illustrer une plus grande fatigabilité neuromusculaire chez les patients souffrant d'IRCa comparativement à des individus contrôles.

ÉTUDE 2

Déterminants de la fatigabilité neuromusculaire chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale chronique avancée et relation avec la fatigue perçue.

OBJECTIFS :

Comprendre les origines de la fatigabilité neuromusculaire des patients atteints d'IRCa et quantifier son impact dans la description de la fatigue perçue.

HYPOTHÈSES :

Une perturbation de l'activité EMGs à l'effort est attendue. De plus, la fatigabilité neuromusculaire est attendue comme participant significativement à la description de la fatigue perçue.

ÉTUDE 3

Fiabilité inter- et intra-expérimentateur des paramètres neuromusculaires en lien avec la méthode de détection des contractions.

OBJECTIFS :

Vérifier la fiabilité des paramètres utilisés dans cette thèse et comparer la fiabilité et la variabilité des descripteurs du RFD dépendants du temps en fonction des méthodes de détection des contractions.

HYPOTHÈSES :

Le matériel permet une mesure fiable des paramètres neuromusculaires. Les méthodes de détection des contractions modifient certains paramètres du RFD, et celle utilisant la seconde dérivée induit moins de variation inter-individuelle pour une reproductibilité identique à la méthode manuelle.

SOMMAIRE DU CADRE EXPÉRIMENTAL

ÉTUDE 1	102
Introduction	103
Matériels et méthodes	105
<i>Transformation du signal de force, d'EMGs et extraction des scalaires</i>	<i>105</i>
<i>Critères de jugement principaux et secondaires</i>	<i>106</i>
<i>Analyses statistiques</i>	<i>106</i>
Résultats	108
<i>Données de base</i>	<i>108</i>
<i>Données des groupes appariés</i>	<i>110</i>
<i>Analyse des scalaires</i>	<i>112</i>
<i>Analyse en 1 dimension</i>	<i>114</i>
<i>Analyse de l'EMGs</i>	<i>116</i>
Discussion	117
Conclusion	121
Étude 2	122
Introduction	123
Matériels et méthodes	124
<i>Transformation des signaux de force et d'EMGs</i>	<i>124</i>
<i>Critères de jugement principaux et secondaires</i>	<i>126</i>
<i>Analyses statistiques</i>	<i>126</i>
Résultats	127
<i>Données de base et de fatigue perçue</i>	<i>127</i>
<i>Association entre l'IRCa et les performances neuromusculaires</i>	<i>131</i>
<i>Association entre les sous-échelles de fatigue et les performances neuromusculaires (Qualitative)</i>	<i>137</i>
<i>Association entre les degrés de fatigue et les performances neuromusculaires (Quantitatif)</i>	<i>137</i>
<i>Influence de la fatigabilité neuromusculaire sur la description de la fatigue perçue</i>	<i>140</i>
Discussion	142
Conclusion	148
Étude 3	149
Introduction	150
Matériels et méthodes	151
<i>Cadre de l'étude</i>	<i>151</i>
<i>Le protocole</i>	<i>152</i>
<i>Traitement des signaux et détection des contractions</i>	<i>152</i>
<i>Critères de jugement principaux et secondaires</i>	<i>153</i>
<i>Calcul de la taille d'échantillon</i>	<i>154</i>
<i>Analyses statistiques</i>	<i>154</i>
Résultats	154
<i>Données de base</i>	<i>154</i>
<i>Précision de la détection manuelle</i>	<i>155</i>
<i>Reproductibilité des paramètres utilisés dans cette étude</i>	<i>155</i>
<i>Reproductibilité du NRFD en fonction des méthodes de détection des contractions</i>	<i>157</i>
<i>Impact des méthodes sur le NRFD mesuré</i>	<i>157</i>
<i>Décalage temporel entre les méthodes</i>	<i>158</i>
<i>Variabilité inter-individuelle entre les méthodes</i>	<i>158</i>
Discussion	159
Conclusion	162

ÉTUDE 1

RELATION ENTRE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE ET LA
FATIGABILITÉ NEUROMUSCULAIRE QUANTIFIÉE À TRAVERS
L'ANALYSE DU TAUX DE MONTÉE EN FORCE.

INTRODUCTION

Les patients atteints d'IRC présentent fréquemment une cachexie de la maladie rénale (Carrero *et al.*, 2016 ; Koppe *et al.*, 2019), entraînant une réduction des performances musculaires. Cependant, on en sait moins sur la fatigabilité neuromusculaire (Gollie *et al.*, 2022). La diminution des performances musculaires va de pair avec l'aggravation du DFG des patients, principalement lorsque le DFG descend en dessous de 45 ml/min/1,73m² (stade 3B à stade 5 ; Zhou *et al.*, 2021). En routine clinique, la fonction musculaire telle que reflétée par la FMV, est couramment évaluée à travers la force de préhension, dont la précision et la reproductibilité avec un appareil portable sont satisfaisantes (Carrero *et al.*, 2016). Son utilisation est conseillée en pratique clinique chez les patients atteints d'IRC (Leal *et al.*, 2011) et la réduction de la fonction musculaire dans la population générale est étroitement associée à la mortalité toutes causes confondues, dont le risque est exacerbé en présence d'une IRC (Wilkinson *et al.*, 2021c).

Un aspect important du mouvement humain est l'évolution de la performance musculaire au cours d'une tâche fatigante. La fatigabilité neuromusculaire est définie comme toute diminution des performances musculaires induite par l'exercice (Chartogne *et al.*, 2020 ; Gandevia, 2001). Dans certaines maladies chroniques ou en rémission d'un cancer, la fatigabilité neuromusculaire est plus élevée que chez les individus contrôles (Kisiel-Sajewicz *et al.*, 2012). La relation entre la fatigabilité neuromusculaire et les symptômes liés à la maladie est un objectif de recherche clinique majeur afin de proposer des interventions spécifiques afin de lutter contre les symptômes de la maladie (Gollie *et al.*, 2022 ; Kluger *et al.*, 2013). À ce jour, très peu d'études ont évalué la fatigabilité neuromusculaire chez les patients âgés atteints d'IRCa. Dans l'étude d'Heiwe et collaborateurs, les participants devaient effectuer un nombre maximum d'extensions complètes du genou avec un poids de 60% de la FMV, à 60 mouvements par minute. Malgré un nombre médian de répétitions 2 fois plus élevé chez les contrôles que chez les patients avec une IRCa, les auteurs n'ont pas rapporté de différences significatives, probablement en raison de la petite taille de l'échantillon ou du test utilisé (Heiwe *et al.*, 2005). La fatigabilité neuromusculaire est très souvent évaluée en mesurant l'évolution de la FMV au cours d'une tâche standardisée (Bigland-Ritchie et Woods, 1984), mais la puissance musculaire, la vitesse d'un geste ou la précision du mouvement peuvent également être utilisées (Kluger *et al.*, 2013).

Comme expliqué par Buckthorpe et Roi (2017), le concept de production de force, quantifié au moyen de la FMV, ne permet pas d'avoir une idée intégrée et complète de la fonction neuromusculaire. Dans la vie quotidienne, plusieurs mouvements sont effectués en quelques millisecondes, comme lors d'événements sportifs ou de la stabilisation du corps après un déséquilibre (Buckthorpe et Roi, 2017), tandis que le temps pour atteindre la force maximale peut être plus long (Rodríguez-Rosell *et al.*, 2017). Ainsi, la capacité à générer une force dans un court intervalle de temps (i.e., une contraction explosive) a été récemment soulignée comme un élément important dans l'évaluation de la fonction musculaire *in vivo* (D'Emanuele *et al.*, 2021 ; Maffiuletti *et al.*, 2016 ; Rodríguez-Rosell *et al.*, 2017).

La génération rapide (explosive) de force, définie comme le taux d'augmentation de la force contractile (Aagaard *et al.*, 2002), est communément exprimée à travers le RFD (voir Maffiuletti *et al.*, 2016 et Rodríguez-Rosell *et al.*, 2017 pour revue). Le RFD repose sur un éventail de mécanismes physiologiques eux-mêmes dépendants de la durée de la contraction (Cossich et Maffiuletti, 2020 ; Del Vecchio *et al.*, 2019). Dans la phase initiale de la contraction (<100 ms), l'activation musculaire du système nerveux central est la composante la plus importante du RFD (Aagaard *et al.*, 2002 ; Del Vecchio *et al.*, 2019), tandis que les capacités de force distales du muscle (e.g., l'aire de section transversale ou son architecture) sont de plus en plus impliquées dans les phases ultérieures de la contraction, en particulier après 100 ms (Andersen et Aagaard, 2006 ; Maffiuletti *et al.*, 2016 ; Rodríguez-Rosell *et al.*, 2017). Dans ce contexte, un faible RFD dans une fenêtre temporelle particulière suggère une altération d'un niveau de la chaîne de commande neuromusculaire. Une attention particulière est requise avec la définition *a priori* des fenêtres temporelles. Elles peuvent mener à réaliser de nombreuses comparaisons statistiques, prédisposant à une correction très conservatrice du seuil α et elles ne permettent l'observation que d'une petite partie du continuum de force enregistré (Pataký *et al.*, 2013).

La génération explosive de force est sensible aux changements liés à l'âge et diffère entre les hommes et les femmes en raison des différences dans les fonctions et les structures neuromusculaires (les femmes âgées semblent montrer une réduction accentuée du RFD avant 100 ms, là où les hommes âgés montrent une réduction majorée sur les RFDs plus tardifs ; Ema *et al.*, 2020). Le RFD est également influencé par l'état de santé (e.g., lors d'un cancer ; Buffart *et al.*, 2020). D'Emanuele et collaborateurs (2021) ont validé la quantification de la force explosive (c'est-à-dire l'évaluation du RFD plutôt que de la FMV) pour estimer la fatigabilité neuromusculaire (D'Emanuele *et al.*, 2021). Les auteurs ont révélé que l'évaluation de la force explosive est plus sensible que la FMV pour quantifier la fatigabilité neuromusculaire, avec une diminution moyenne des performances de -33% et -27%, respectivement.

Les preuves d'une fatigabilité neuromusculaire accrue chez les patients atteints d'IRC font défaut (Gollie *et al.*, 2022), probablement en raison de la faible sensibilité des tests utilisés. En effet, le protocole d'extension du quadriceps jusqu'à épuisement n'a pas montré d'altération spécifique (Heiwe *et al.*, 2005). À l'inverse, la mesure du RFD permet de quantifier la fatigabilité neuromusculaire et semble même plus sensible que l'utilisation directe de la FMV (D'Emanuele *et al.*, 2021). Elle permet également, au moyen d'interprétation temporelle du signal de force, d'établir des hypothèses sur les déterminants de l'altération de la fonction musculaire (Aagaard *et al.*, 2002 ; Del Vecchio *et al.*, 2019 ; Maffiuletti *et al.*, 2016).

Pour tenter de combler ce manque d'évidence, l'objectif de notre étude était d'utiliser des estimations de la force explosive à travers le RFD pour évaluer la fatigabilité neuromusculaire chez les patients âgés atteints d'IRCa dans un contexte clinique, par rapport à des individus contrôles appariés

sur l'âge, le sexe et la prévalence du diabète. Afin de se soustraire aux limitations inhérentes à l'analyse des scalaires, l'étude a employé également une approche statistique par cartographie paramétrique (*Statistical Parametric Mapping* (SPM), en anglais ; Pataky *et al.*, 2013) couplée à une mesure d'EMGs. L'hypothèse que nous pouvons faire est que l'analyse du RFD permet de mettre en évidence une plus grande fatigabilité neuromusculaire chez les patients souffrant d'IRCa comparativement à des individus contrôles.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

La sélection et la préparation des participants, le déroulé du protocole et la façon dont les informations sont récoltées sont décrits dans la partie Méthodologie Générale. Seuls les éléments liés au traitement spécifique des données et à leur analyse sont rapportés dans cette partie.

Transformation du signal de force, d'EMGs et extraction des scalaires

L'analyse des contractions explosives ont été considérées jusqu'à 200 ms depuis l'initiation de la contraction. La courbe du RFD (Figure 21) a permis l'extraction des paramètres suivants :

- 1) RFD_{max} considéré comme le maximum du RFD calculé sur la courbe de force absolue ($N \cdot s^{-1}$),
- 2) $NRFD_{max}$ considéré comme le maximum du RFD calculé sur la courbe de force normalisée avec la FMV (unité : $\%FMV \cdot s^{-1}$), Le RFD_{max} est grandement dépendant de la force maximale, là où le $NRFD_{max}$ traduit seulement des capacités de production de force rapide, indépendamment de la FMV (Del Vecchio *et al.*, 2019).
- 3) $FMV-RFD_{max}$ considéré comme le pourcentage de FMV atteint à $NRFD_{max}$,
- 4) $t-RFD_{max}$ considéré comme le temps requis pour atteindre le RFD_{max} (unité : ms),
- 5) Les RFDs étaient également considérés dans les fenêtres temporelles : 50, 75, 100, 150 et 200 ms (RFD_{50} , RFD_{75} , RFD_{100} , RFD_{150} , RFD_{200} , respectivement)

L'intégrale du signal de force en fonction du temps ($\int force \cdot dt$), à savoir l'impulsion (unité : N·s), a été calculée à chaque instant du continuum de force jusqu'à 200 ms. Comme l'impulsion intègre toute "l'histoire" temporelle de la contraction, cela permet l'identification d'altérations de paramètres de force liés au temps (Aagaard *et al.*, 2002).

Le traitement initial du signal d'EMGs ainsi que la sélection de l'électrode sont décrits dans la partie Méthodologie générale, transformation des données. Le signal d'EMGs a été rectifié et filtré avec un filtre passe-bas sans décalage à 20 Hz d'ordre 4. Ensuite, les signaux ont été normalisés par rapport aux capacités individuelles de repos. Pour cela, le pic d'EMGs lors de la contraction sélectionnée pour la détermination de la FMV, filtré au préalable avec un filtre passe-bas à 10 Hz, a été utilisé pour la

normalisation du signal d'EMGs. Pour finir, l'EMGs a été intégrée en fonction du temps dans les intervalles 0-30, 0-50, 0-100 et 0-200 ms relatifs à l'initiation de la bouffée d'EMGs (unité : $\text{EMG}_{\text{max}} \cdot \text{s}$; Aagaard *et al.*, 2002).

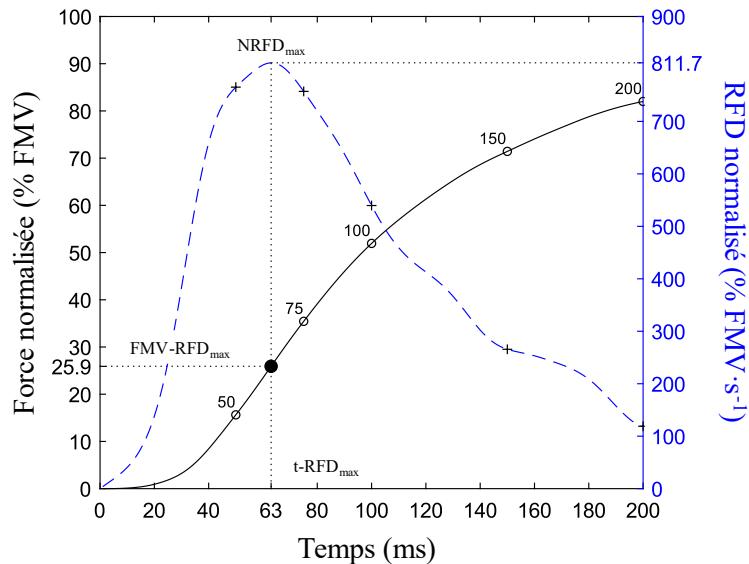


FIGURE 21. EXEMPLE DE SIGNAL DE FORCE D'UN PATIENT ET DESCRIPTION DU RFD ET DES SCALAIRES EXTRAITS. LES CERCLES REPRÉSENTENT LES FENÊTRES TEMPORELLES, OÙ LES RFD CONSIDÉRÉS SONT REPRÉSENTÉS SUR LA COURBE BLEUE AVEC LES CROIX.

RFD : TAUX DE MONTÉ EN FORCE (*RATE OF FORCE DEVELOPMENT*) ; NRFD_{MAX} : RFD MAXIMUM NORMALISÉ SUR LA FMV ; $\text{FMV-RFD}_{\text{MAX}}$: POURCENTAGE DE LA FORCE MAXIMALE VOLONTAIRE (FMV) À NRFD_{MAX} ; $\text{t-RFD}_{\text{MAX}}$: TEMPS AU NRFD_{MAX} RELATIF À L'INITIATION DE LA CONTRACTION.

Critères de jugement principaux et secondaires

Les scalaires extraits des signaux de force (i.e., RFD_{max} , NRFD_{max} , $\text{FMV-RFD}_{\text{max}}$, $\text{t-RFD}_{\text{max}}$ et les RFDs dans des fenêtres temporelles) seront les critères de jugement principaux puisqu'ils permettent une évaluation relativement complète de la génération de la force explosive, tout en étant les paramètres les plus utilisés (Maffiuletti *et al.*, 2016 ; Rodríguez-Rosell *et al.*, 2017).

Les critères de jugement secondaires seront l'analyse des signaux en 1-dimension de force et leurs transformations à travers l'analyse SPM, permettant de se passer de la définition *a priori* des scalaires, de surcroît à des fenêtres temporelles prédéterminées afin de renforcer, ou nuancer les résultats. De plus, les données issues de l'EMGs permettront de renforcer les hypothèses étiologiques quant aux potentielles altérations des capacités de force.

Analyses statistiques

La normalité des séries a été vérifiée au moyen du test de Shapiro-Wilk et présentée comme recommandé avec la moyenne et l'écart type ou la médiane et l'intervalle interquartile (IQR). Les

données distribuées de façon paramétriques ont été comparées à l'aide d'un test-t indépendant de Student (e.g., les patients atteints d'IRCa par rapport aux contrôles) ; sinon, le test de la somme des rangs de Wilcoxon a été utilisé. Les données qualitatives ont été comparées à l'aide du test du Chi² ou du test exact de Fisher dans le cas d'une faible taille de sous-échantillon (i.e., <5 participants dans un sous-groupe).

Compte tenu de l'hétérogénéité du RFD entre les hommes et les femmes âgés (Ema *et al.*, 2020), l'analyse a été réalisée séparément pour chaque sexe. En raison du déséquilibre dans la répartition initiale des sexes entre les cas et les témoins (Fois *et al.*, 2019), les effectifs de patients avec une IRCa et les contrôles ont été équilibrés en utilisant un appariement avec scores de propension afin d'assurer l'hypothèse de sphéricité de la SPM. L'appariement au sein de chaque sexe était basé sur l'âge et le statut diabétique avec l'algorithme "Greedy" et un rapport 1:1, à l'aide du package *MatchIt* (Ho *et al.*, 2011 ; Rubin, 1973) dans RStudio (R Core Team 2021, Vienne, Autriche).

Les scalaires, ou données 0-dimension, (i.e., RFD_{max}, NRFD_{max}, t-RFD_{max} et FMV-RFD_{max}, et les RFD en fenêtres temporelles fixes), ont été comparés avec le logiciel SPSS v24 (IBM Corp., Armonk-NY, USA) à l'aide d'une ANOVA à mesures répétées à deux facteurs par groupe (patients avec une IRCa vs. contrôles) et par sexe (femmes vs hommes), tout en testant les interactions au cours de la période de fatigabilité. Le test de Mauchly a été utilisé pour vérifier l'hypothèse de sphéricité et, selon la statistique epsilon, la correction de Greenhouse-Geisser ou de Huynh-Feldt a été appliquée si nécessaire. L'êta partiel au carré (η_p^2) lors du calcul de l'ANOVA ou le *d* de Cohen lors du calcul du test de Student ont également été rapporté comme taille d'effet, considéré comme petit ($\eta_p^2 \geq 0,01$; *d* de Cohen $\geq 0,2$), moyen ($\eta_p^2 \geq 0,06$; *d* de Cohen $\geq 0,5$) et grand ($\eta_p^2 \geq 0,14$; *d* de Cohen $\geq 0,8$). Un post-hoc avec correction de Bonferroni a été réalisé. Une analyse de régression univariée a été effectuée pour tester la relation entre les scalaires et le DFGe.

Pour 1) se soustraire au biais de définition a priori de fenêtres temporelles fixes du continuum de force et 2) pour pallier l'aspect très conservateur de la correction de Bonferroni, nous avons effectué une analyse SPM (voir Pataky *et al.*, 2013 pour la justification de la technique et la procédure) pour comparer les signaux de force en une dimension entre les groupes. Les procédures de la SPM ont été effectuées à l'aide du logiciel Matlab R2018a v9.4 (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) et le package *spm1d* (<https://spm1d.org>). L'hypothèse de normalité a été testée à l'aide du test d'Agostino-Pearson K² et, en cas de continuum normalement distribué, une ANOVA à mesures répétées a été utilisée avec la SPM pour tester le temps (de la contraction explosive effectuée au repos à la dernière contraction explosive effectuée dans la période de fatigabilité) et l'effet de groupe (patients avec une IRCa vs les contrôles) au sein de chaque sexe. Autrement, la SPM non-paramétrique (SnPM) avec 10000 itérations a été utilisée (Chatreinet *et al.*, 2021 ; Nichols et Holmes, 2002). Une analyse post-hoc planifiée a été réalisée à l'aide du test T de Student avec correction de Bonferroni concernant l'effet du groupe (comparaison des patients atteints d'IRCa et des contrôles à chaque contraction effectuée dans le

protocole) et l'effet du temps en comparant toutes les contractions explosives entre les autres dans chaque groupe (par exemple, chez les patients atteints d'IRCa, le repos par rapport à la troisième contraction explosive). Le risque alpha bilatéral a été considéré à 5 %.

RÉSULTATS

Données de base

L'étude a initialement recruté 159 personnes (Figure 22). Parmi les participants, 34 ont été exclus pour les raisons suivantes : troubles cognitifs (n= 8), douleur aiguë (n= 5), manque de temps pour terminer les tests (n= 5), abandon (n= 3), dépression verbalisée perturbant la rédaction des questionnaires (n= 5), état clinique instable (n= 3), séquelles d'infection à la Covid-19 (n= 2), séquelles neurologiques (n= 2), acuité visuelle insuffisante (n= 1). Huit individus supplémentaires ont été exclus à cause de contractions explosives anormales (5 au repos et 3 pendant la période de fatigabilité).

Ainsi, 117 participants ont été considérés pour l'analyse, dont les données de base sont présentées dans le tableau 4. L'appariement a priori des individus en termes d'âge et de prévalence du diabète a été vérifié car aucune différence significative n'a été reportée entre les patients avec une IRCa et les contrôles. Les données biochimiques complémentaires concernant les patients avec une IRCa sont présentées dans le tableau 5.

TABLEAU 4. DONNÉES DE BASE ET BIOCHIMIQUES DES PARTICIPANTS DE L'ÉTUDE N°1

	Tous	Groupes		p-values
		IRCa	Contrôles	
n	117	57	60	
Données anthropométriques				
Age (année), médiane (IQR)	69 (9)	69 (11)	69 (11)	0,156
Sexe (femmes), %	37,6%	29,8%	45,0%	0,090
IMC (kg·m ⁻²), médiane (IQR)	27,6 (6,2)	27,9 (5,4)	26,8 (5,9)	0,106
CCI, médiane (IQR)	5 (4)	7 (2)	3 (2)	<0,001
SGA, n (%)				0,999
A	113 (96,6%)	55 (96,5%)	58 (96,7%)	
B	4 (3,4%)	2 (3,5%)	2 (3,3%)	
Diabète, n (%)	49 (41,9%)	24 (42,1%)	25 (41,7%)	0,962
Pression artérielle (mmHg), médiane (IQR)				
Systolique	140 (23)	143 (23)	130 (24)	0,036
Diastolique	74 (11)	77 (10)	70 (13)	0,238
Fréquence cardiaque (bpm), médiane (IQR)	69 (16)	69 (15)	70 (15)	0,406
Bras dominant (% droitier)	98,3%	96,5%	100%	0,235
Données biochimiques*				
Hémoglobine (mg/dl), médiane (IQR)	13,2 (3,0)	12,3 (2,1)	14,6 (1,8)	<0,001
Sodium (mmol/l), médiane (IQR)	141 (3)	140 (3)	141 (3)	0,665
Potassium (mmol/l), médiane (IQR)	4,4 (0,6)	4,5 (0,6)	4,4 (0,6)	0,874
Créatinine (µmol/l), médiane (IQR)	-	198 (154)	67 (19)	<0,001
DFGe CKD-EPI (ml/min/1,73m ²), médiane (IQR)	-	25 (20)	88 (12)	<0,001

IRCa : Insuffisance rénale chronique avancée ; IQR : Intervalle interquartile ; IMC : Indice de masse corporelle ; SGA : *Subjective Global Assessment* ; CCI : *Charlson Comorbidity Index* ; DFGe CKD-EPI : Débit de filtration glomérulaire estimé avec l'équation *Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration*.

*Seules les données avec plus de 75% de données disponibles sont montrées.

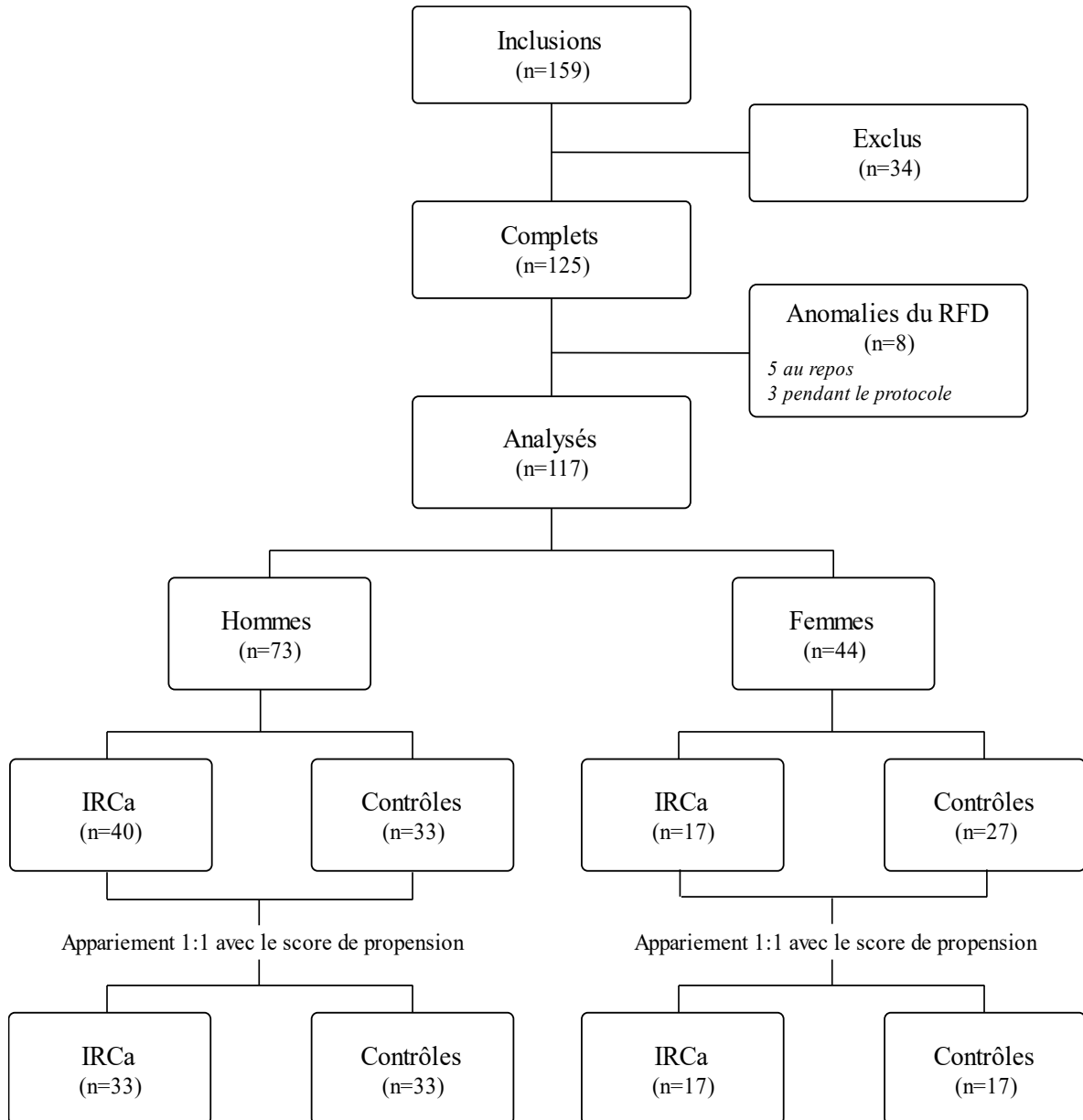


FIGURE 22. DIAGRAMME DE FLUX DES INCLUSIONS ET LA SÉLECTION DES PARTICIPANTS DE L'ÉTUDE N° 1.
 RFD : TAUX DE MONTÉ EN FORCE (*RATE OF FORCE DEVELOPMENT*) ; IRCa : INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE AVANCÉE

TABLEAU 5. DONNÉES BIOCHIMIQUES COMPLÉMENTAIRES DES PATIENTS AVEC UNE IRCa

	IRCa
n	57
Urée (mmol/l), médiane (IQR)	14,3 (9,4)
Bicarbonate (mmol/l), médiane (IQR)	25,8 (4,1)
Calcium (mmol/l), médiane (IQR)	2,4 (0,2)
Stades de la MRC, n (%)	
Stade 3B	23 (40,4%)
Stade 4	23 (40,4%)
Stade 5	11 (19,2%)
Phosphore (mmol/l), médiane (IQR)	1,14 (0,25)
Acide urique (μmol/l), médiane (IQR)	425 (176)
Albumine (g/l), médiane (IQR)	39 (4)
CRP (mg/l), médiane (IQR)	4 (5)
Cholestérol total (g/l), médiane (IQR)	1,68 (0,56)
HDL (g/l), médiane (IQR)	0,48 (0,24)
LDL (g/l), médiane (IQR)	0,83 (0,54)
Trigicerides (mmol/l), médiane (IQR)	1,50 (0,85)
Coefficient de saturation de la transferrine (%), médiane (IQR)	23 (11)
Proteinurie (g/l), médiane (IQR)	0,19 (0,41)
Ferritine (μg/l), médiane (IQR)	217 (229)
PTH (ng/l), médiane (IQR)	83 (94)
Vitamine D (μg/l), médiane (IQR)	41,9 (26,4)

IRCa : Insuffisance rénale chronique avancée ; DFGe CKD-EPI : Débit de filtration glomérulaire estimé avec l'équation *Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration* ; CRP : protéine C-reactive ; HDL : *High-density lipoprotein* ; LDL : *Low-density lipoprotein* ; PTH : Hormone para-thyroïdienne ; IQR : Intervalle interquartile

Données des groupes appariés

Cent individus (66 hommes et 34 femmes) ont finalement été considérés au sein des groupes appariés avec le score de propension (Tableau 6). Pour chaque sexe, les données des groupes ont bien été équilibrées et l'appariement a été respecté, sauf pour l'hémoglobine et le CCI, comme attendu. La FMV de préhension a été plus faible chez les patients atteints d'IRCa par rapport aux contrôles, tant chez les hommes ($p=0,024$; d de Cohen= 0.570) que chez les femmes ($p=0,002$; d de Cohen= 1.190).

TABLEAU 6. DONNÉES DE BASE, DE FORCE ET BIOCHIMIQUES ENTRE LES GROUPES ET LES SEXES

	Sexes								
	Hommes				p-values	Femmes			p-values
	Tous	IRCa	Contrôles	Toutes		IRCa	Contrôles		
n	66	33	33		34	17	17		
Données anthropométriques									
Age (année), médiane (IQR)	71 (10)	71 (10)	70 (9)	0,096	67 (6)	67 (5)	66 (7)	0,468	
IMC (kg·m ⁻²), médiane (IQR)	27,8 (4,6)	27,4 (4,2)	28,0 (4,6)	0,994	27,2 (7,1)	28,9 (9,6)	25,6 (7,2)	0,274	
CCL, médiane (IQR)	5 (3)	7 (2)	4 (2)	<0,001	4 (3)	6 (2)	3 (2)	<0,001	
SGA, n (%)				-				0,999	
A	100%	100%	100%		33 (97,1%)	16 (94,1%)	17 (100%)		
B	0	0	0		1 (2,9%)	1 (5,9%)	0		
Diabète, n (%)	31 (47,0%)	13 (39,4%)	18 (54,6%)	0,218	13 (38,2%)	6 (35,3%)	7 (41,2%)	0,724	
Pression artérielle (mmHg), médiane (IQR)									
Systolique	140 (20)	140 (20)	130 (22)	0,052	140 (25)	145 (16)	130 (23)	0,306	
Diastolique	76 (11)	78 (10)	70 (15)	0,072	70 (10)	70 (8)	70 (11)	0,999	
Fréquence cardiaque (bpm), médiane (IQR)	70 (15)	69 (14)	72 (15)	0,131	70 (12)	70 (14)	70 (11)	0,865	
Bras dominant (% droitier)	98,5%	97,0%	100%	0,999	97,1%	94,1%	100%	0,999	
FMV (N), médiane (IQR)	293,5 (92,8)	270,0 (77,7)	307,2 (83,4)	0,024	199,5 (60,3)	174,5 (48,5)	212,1 (37,3)	0,002	
Données biochimiques									
Hémoglobine (mg/dl), médiane (IQR)	13,8 (3,1)	12,4 (2,0)	15,1 (1,4)	<0,001	12,7 (2,0)	11,7 (1,3)	13,5 (0,9)	0,027	
Sodium (mmol/l), médiane (IQR)	140 (3)	141 (2)	140 (4)	0,564	141 (5)	141 (6)	141 (4)	0,656	
Potassium (mmol/l), médiane (IQR)	4,5 (0,7)	4,5 (0,6)	4,3 (0,7)	0,485	4,4 (0,5)	4,3 (0,4)	4,6 (0,5)	0,142	
Créatinine (µmol/l), médiane (IQR)	-	233 (140)	77 (14)	<0,001	-	153 (80)	62 (14)	<0,001	
DFGe CKD-EPI (ml/min/1,73m ²), médiane (IQR)	-	24 (15)	88 (12)	<0,001	-	34 (21)	88 (9,5)	<0,001	

IRCa : Insuffisance rénale chronique avancée ; IQR : Intervalle interquartile ; FMV : Force maximale volontaire ; IMC : Indice de masse corporelle ; SGA : *Subjective Global Assessment* ; CCI : *Charlson Comorbidity Index* ; DFGe CKD-EPI : Débit de filtration glomérulaire estimé avec l'équation *Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration*.

t-RFD_{max}

Une augmentation du t-RFD_{max} ($p= 0,007$; $\eta_p^2= 0,032$) au cours du temps a été observée, avec un effet significatif aux deuxièmes et troisièmes contractions explosives réalisées pendant la période de fatigabilité (Figure 23a), sans interaction entre le temps et les groupes ($p= 0,097$) ou le sexe ($p=0,726$). La représentation entre les sexes est illustrée en Figure 24a et ne montre aucune différence entre les groupes.

RFD_{max}

Le RFD_{max} a significativement été réduit à toutes les contractions par rapport aux performances de repos ($p<0,001$; $\eta_p^2= 0,165$; Figure 23b), et a montré une interaction significative avec le sexe ($p<0,001$; $\eta_p^2= 0,053$), mais pas avec les groupes ($p=0,077$). Le RFD_{max} a été plus faible chez les femmes que chez les hommes et plus faible chez les patients avec une IRCa que chez les contrôles ($p<0,001$; $\eta_p^2= 0,273$ et $p=0,005$; $\eta_p^2= 0,079$, respectivement).

NRFD_{max}

Le NRFD_{max} a significativement été diminué avec le temps ($p<0,001$; $\eta_p^2= 0,165$; Figure 23c) et a montré une interaction entre le temps et le groupe ($p= 0,009$; $\eta_p^2= 0,034$) avec une diminution significative du NRFD_{max} à chaque contraction explosive pour les deux groupes. De plus, le NRFD_{max} n'a pas été lié au sexe ($p= 0,056$). Au sein des hommes, la diminution relative du NRFD_{max} lors du protocole de fatigabilité a été de 22,6% chez les contrôles et de 37,6% chez les patients atteints d'IRCa, tandis que chez les femmes il a été noté une réduction de 13,1% chez les contrôles et de 26,9% chez les patientes atteintes d'IRCa.

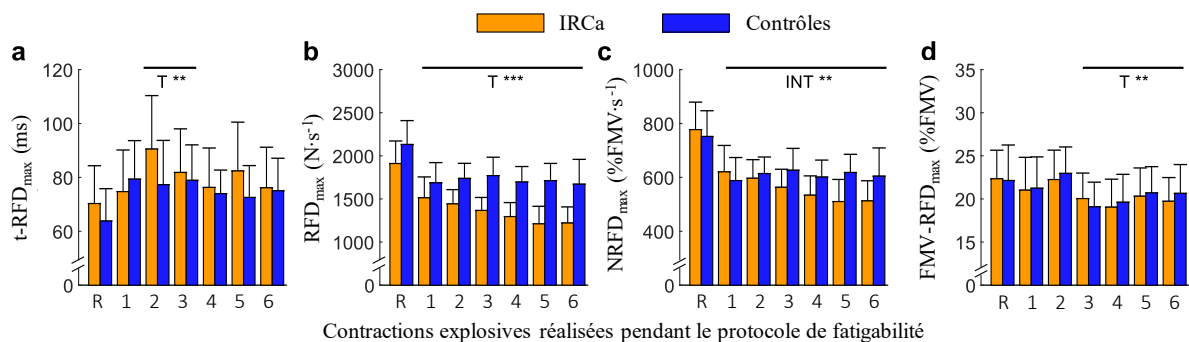


FIGURE 23. ÉVOLUTION DES SCALAIRES AU COURS DU TEMPS ENTRE LES GROUPES (HOMMES ET FEMMES RÉUNIS).
a. t-RFD_{MAX} : TEMPS POUR ATTEINDRE LE TAUX DE MONTRÉ EN FORCE MAXIMUM (RFD_{MAX}) ; **b.** RFD_{MAX} ; **c.** NRFD_{MAX} : RFD_{MAX} NORMALISÉ SUR LA FORCE MAXIMALE VOLONTAIRE (FMV) ; **d.** FMV-RFD_{MAX} : POURCENTAGE DE FMV À RFD_{MAX}. R : REPOS ; IRCa : INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE AVANCÉE
 LES LIGNES HORIZONTALES REPRÉSENTENT LES RÉSULTATS DU POST-HOC DE L'ANOVA, POUR : TEMPS (T) ET INTERACTION ENTRE LE GROUPE ET LE TEMPS (INT).
 * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

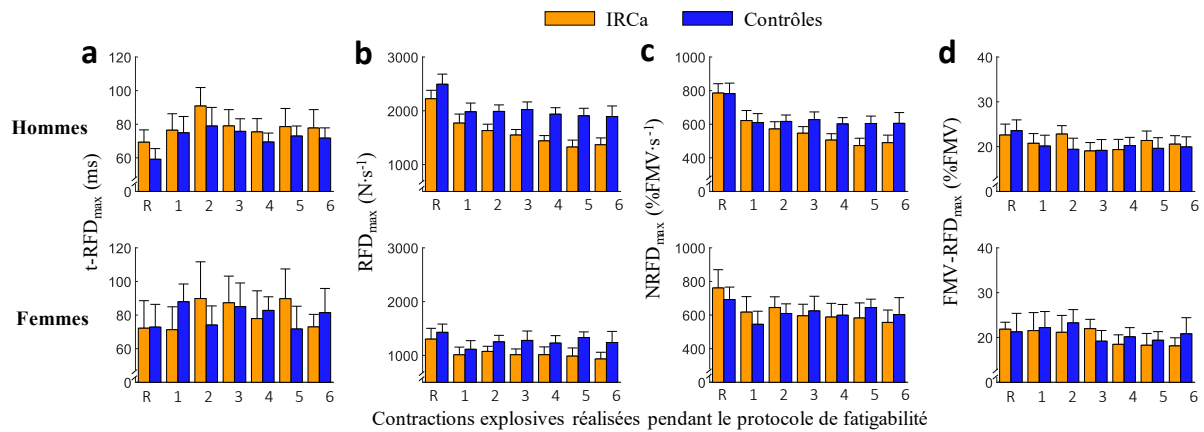


FIGURE 24. ÉVOLUTION DES SCALAIRES AU COURS DU TEMPS ENTRE LES GROUPES ET LES SEXES
a. $t\text{-RFD}_{\text{MAX}}$: TEMPS POUR ATTEINDRE LE TAUX DE MONTRE EN FORCE MAXIMUM (RFD_{MAX}) ; **b.** RFD_{MAX} ; **c.** NRFD_{MAX} : RFD_{MAX} NORMALISÉ SUR LA FORCE MAXIMALE VOLONTAIRE (FMV) ; **d.** $\text{FMV-RFD}_{\text{MAX}}$: POURCENTAGE DE FMV À RFD_{MAX} . R : REPOS ; IRCa : INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE AVANCÉE

FMV-RFD_{max}

Le $\text{FMV-RFD}_{\text{max}}$ a diminué de manière significative avec le temps ($p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,046$) à partir de la troisième contraction explosive effectuée pendant la période de fatigabilité jusqu'à la dernière (Figure 23d). Les femmes ont eu un $\text{FMV-RFD}_{\text{max}}$ plus élevé que les hommes ($p = 0,039$; $\eta_p^2 = 0,044$).

RFD en fenêtres temporelles

Chaque RFD considéré à des moments fixes et calculé en absolu ou normalisé, a significativement diminué avec le protocole de fatigabilité ($p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,232$ et $0,235$ respectivement). Contrairement aux NRFD, les RFDs ont montré une interaction entre le temps et le sexe avec la fatigabilité ($p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,045$). Pour les RFDs en absolu, une interaction entre le temps et le groupe a été notée ($p = 0,003$; $\eta_p^2 = 0,063$). Dans la phase initiale de la contraction (≤ 100 ms depuis le début), les patients atteints d'IRCa ont eu un RFD_{75} et un RFD_{100} inférieurs aux contrôles ($p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,068$ et $0,064$, respectivement). Dans la phase ultérieure de la contraction, les patients avec une IRCa ont conservé un RFD_{150} et un RFD_{200} inférieurs aux contrôles ($p = 0,001$ et $p = 0,019$, respectivement ; $\eta_p^2 = 0,060$). En considérant les fenêtres temporelles ensemble, le RFD a été plus faible chez les femmes que chez les hommes ($p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,324$) et plus faible chez les patients atteints d'IRCa que chez les contrôles ($p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,137$). Une fois que le RFD a été normalisé avec la FMV, le NRFD n'a montré aucune différence entre les sexes ($p = 0,433$) ou entre les groupes ($p = 0,067$). Aucun lien n'a été trouvé entre tous les scalaires et le DFGe.

Force chez les hommes

Chez les hommes, les signaux de force en fonction du temps, en absolu (Figure 25a) ou normalisés avec la FMV (Figure 25b), ont montré dans l'ANOVA de la SPM une interaction entre le groupe et le temps dans la phase précoce de la contraction (absolu : 38-200 ms, normalisée : 46-82 et 127-200 ms). L'analyse post-hoc a révélé une fatigabilité neuromusculaire précoce chez les contrôles par rapport aux patients atteints d'IRCa (Annexe 5a-c). Tous les paramètres (i.e., les signaux de force, d'impulsion et de RFD), à la fois absolus et normalisés avec la FMV, ont été significativement diminués chez les témoins à partir de la première contraction explosive du protocole de fatigabilité. Curieusement, les patients avec une IRCa ont eu une réduction retardée de ces paramètres de force par rapport aux témoins. Le phénomène n'a été évident qu'à partir de la quatrième contraction explosive pour le déclin de la force (Annexe 5a) et qu'à partir de la deuxième contraction explosive pour l'impulsion (normalisée ou non), le RFD (normalisé ou non) et la force normalisée.

Force chez les femmes

Chez les femmes, les effets attendus de la fatigabilité et du groupe ont été retrouvés sur les données en absolu (Figure 25c), mais on n'a noté que très peu de différences sur les signaux normalisés à travers l'ANOVA (Figure 25d). Finalement, aucune différence n'est apparue dans l'analyse post-hoc, à l'exception des signaux du NRFD tardifs, pour lesquels une réduction avec le temps a été trouvée chez les femmes contrôles dans la fenêtre temporelle 133-161 ms, tandis qu'il n'y avait pas de diminution des performances musculaires chez les patientes atteintes d'IRCa (Annexe 6).

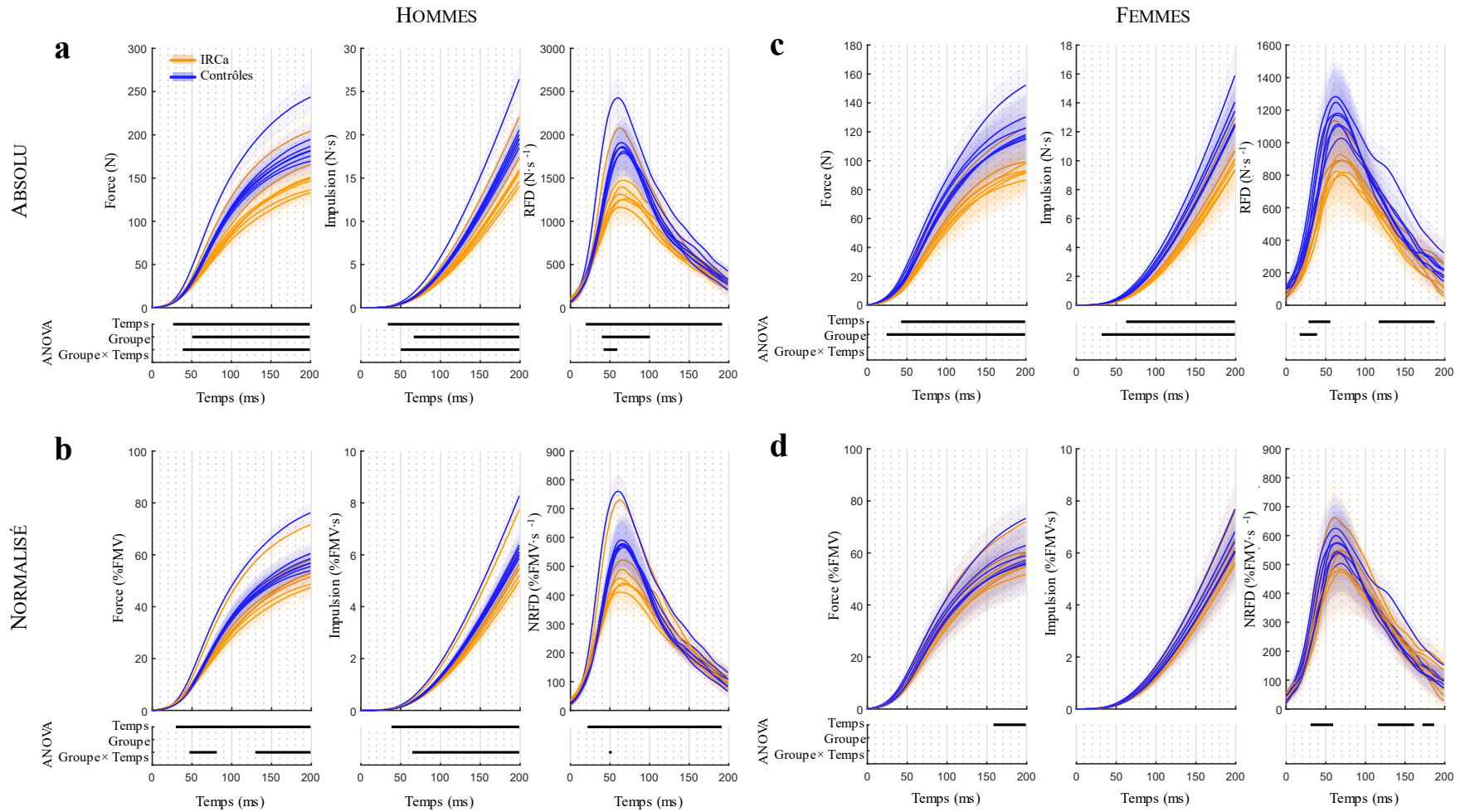


FIGURE 25. FORCE, IMPULSION ET RFD CHEZ LES HOMMES, LES FEMMES ET ENTRE CEUX SOUFFRANT D'IRCa ET LES CONTRÔLES. LES 7 COURBES DE CHAQUE GROUPE REPRÉSENTENT LA MOYENNE ($\pm 95\%$ INTERVALLE DE CONFIANCE) DE CHAQUE CONTRACTION EXPLOSIVE DU PROTOCOLE DE FATIGABILITÉ. LES LIGNES NOIRES HORIZONTALES DES PANELS INFÉRIEURS REPRÉSENTENT LES PÉRIODES STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIVES ($p < 0,05$) POUR L'EFFET INDIQUÉ À GAUCHE SUR LA MÊME LIGNE. N-RFD : TAUX DE MONTÉ EN FORCE - NORMALISÉ (*NORMALISED - RATE OF FORCE DEVELOPMENT*) ; FMV : FORCE MAXIMALE VOLONTAIRE ; IRCa : INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE AVANCÉE

Deux cas particuliers ont été exclus de l'analyse (un individu avec une IRCa de 67 ans, z-score : 5,7 ; un individu contrôle de 79 ans, z-score : 3,5). Au repos, l'EMGs a été notée plus basse chez les patients avec une IRCa par rapport aux individus contrôles (Figure 26) dans les intervalles 0-100 ms ($p=0,049$; d de Cohen= 0,458) et 0-200 ms ($p=0,016$; d de Cohen= 0,496), mais pas pour les autres périodes de temps (0-30 ms : $p=0,160$; 0-50 ms : $p=0,087$). Chez les hommes, seulement la fenêtre temporelle de 0-200 ms a été notée significativement plus basse chez les patients avec une IRCa par rapport aux individus contrôles ($p=0,018$; d de Cohen= 0,606) au repos. Aucune différence n'a été notée chez les femmes.

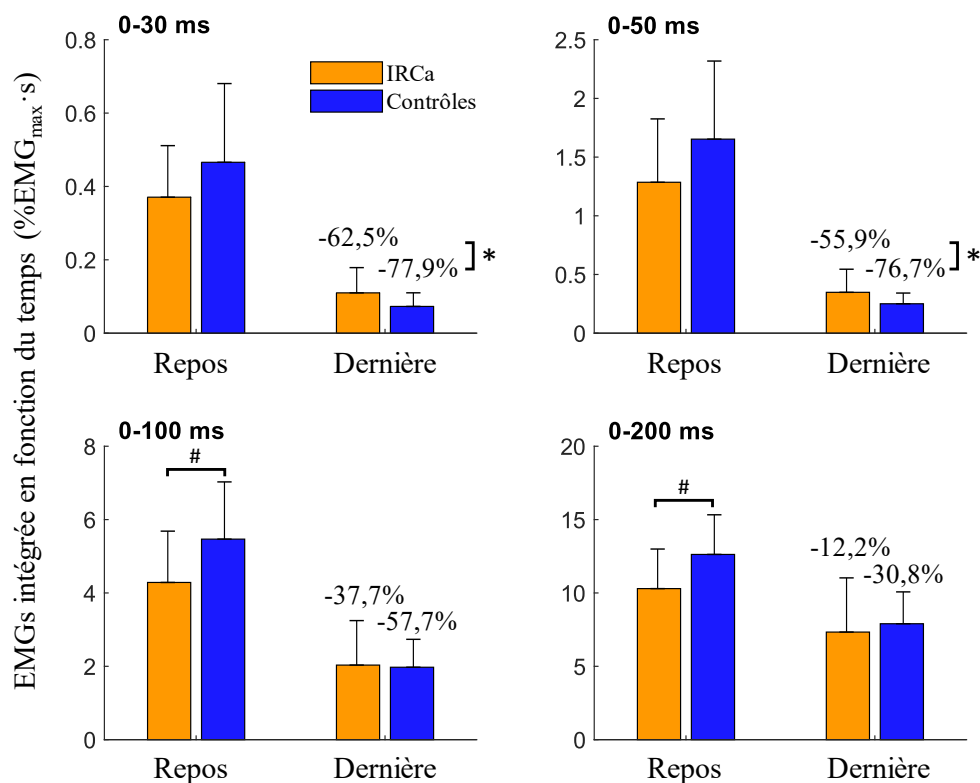


FIGURE 26. COMPARAISON DE L'EMGS ENTRE LES PATIENTS ATTEINTS D'IRCa ET LES CONTRÔLES.

EMGS : ÉLECTROMYOGRAPHIE DE SURFACE

DIFFÉRENCE ENTRE LES GROUPES AU REPOS, POUR $p < 0,05$

* DIFFÉRENCE DE DIMINUTION DE L'EMGS PAR RAPPORT AU REPOS ENTRE LES GROUPES, POUR $p < 0,05$

Les individus contrôles ont montré une diminution plus importante de l'EMGs au cours de l'effort par rapport aux patients avec une IRCa dans les intervalles 0-30 ms ($p=0,020$; d de Cohen= 0,533) et 0-50 ms ($p=0,010$; d de Cohen= 0,640), ce qui n'était pas le cas des autres fenêtres considérées (0-100 ms : $p=0,251$; 0-200 ms : $p=0,794$). Les hommes du groupe contrôle ont eu une plus grande réduction de l'activité EMGs que les patients avec une IRCa dans l'intervalle 0-50 ms ($p=0,035$; d de Cohen= 0,631), et aucune différence n'a été notée chez les femmes.

DISCUSSION

Les principaux résultats de cette étude sont 1) que les patients avec une IRCa ont une fatigabilité neuromusculaire plus élevée que les contrôles, avec 2) une manifestation retardée de la fatigabilité neuromusculaire chez les hommes, 3) une perturbation du RFD dans la phase précoce de la contraction 4) associée à une perturbation de l'activation musculaire au repos. L'étude a utilisé des paramètres de forces explosives pour évaluer la fatigabilité neuromusculaire chez les patients âgés atteints d'IRCa. À notre connaissance, il s'agit de la première étude qui montre que les patients atteints d'IRCa en phase de pré-dialyse ont une fatigabilité neuromusculaire accrue par rapport à un groupe contrôle apparié pour l'âge et le diabète sur ce type d'exercice. De plus, l'analyse SPM a mis en évidence une fatigabilité neuromusculaire retardée chez les hommes atteints d'IRCa. Ces détériorations de la force explosive cumulés à une perturbation de l'EMGs indiquent la présence d'altérations de la commande motrice.

Les paramètres de force sont cohérents avec la littérature. Comme le montre la décroissance statistiquement significative de la performance musculaire avec le temps, exprimée sous forme de scalaire, le protocole sous-maximal a été suffisant pour induire de la fatigabilité neuromusculaire dans les deux groupes. Le FMV-RFD_{max} dans notre étude (22,1 % FMV chez les hommes et 24,2 % FMV chez les femmes) est en accord avec Rodríguez-Rosell et collaborateurs (2017), qui estimaient ce paramètre à environ 30% de la FMV. De plus, notre étude met en évidence un délai moyen de 67 ms entre le début de la contraction et le RFD_{max} au repos, ce qui est en accord avec des études hétérogènes, portées sur un large éventail d'âges et de tâches, montrant un délai moyen de 52 à 74 ms (Christ *et al.*, 1993 ; de Ruyter *et al.*, 2004 ; D'Emanuele *et al.*, 2022 ; Molina and Denadai, 2012). Ainsi, le signal de force évalué lors des contractions explosives et les scalaires extraits chez les patients âgés atteints d'IRCa sont conformes à l'état de l'art.

L'IRCa est associée à une fatigabilité neuromusculaire importante. Le protocole de cette étude a induit la fatigabilité neuromusculaire à l'aide d'une tâche de préhension sous-maximale et intermittente avec une charge individualisée à 40% de la FMV. Les paramètres t-RFD_{max} et FMV-RFD_{max} ne permettent pas de montrer une différence entre les patients atteints d'IRCa et les contrôles au cours de l'exercice fatiguant, probablement due au fait que ces paramètres sont moins sensibles aux perturbations neuromusculaires liées à l'exercice, cumulé une variabilité légèrement supérieure. Le RFD_{max} et les RFD précoces (i.e., RFD₇₅ et RFD₁₀₀) comme tardifs (i.e., RFD₁₅₀, RFD₂₀₀) montrent des différences en absolu, soulignant principalement les différences de FMV, justifiant la normalisation des paramètres de force. Ainsi, les NRFD en fenêtres temporelles fixes ne montrent plus d'interaction entre le temps et les groupes, contrairement au NRFD_{max} qui permet de mettre en lumière une fatigabilité neuromusculaire plus importante chez les patients souffrant d'IRCa par rapport à des individus contrôles. En d'autres termes : quel que soit le niveau de la FMV, le NRFD_{max} chez les patients atteints d'IRCa est davantage affecté par la tâche fatigante sous-maximale que chez les contrôles. Les contrôles

diminuent le NRFD_{max} au cours du protocole de 22,6% chez les hommes et de 13,1% chez les femmes, tandis que les patients atteints d'IRCa ont manifesté respectivement une réduction de 37,6% et 26,9% chez les hommes et les femmes. Cette différence statistiquement et cliniquement significative est l'illustration de la plus grande fatigabilité neuromusculaire des patients atteints d'IRCa par rapport aux contrôles appariés sur l'âge, le sexe et la prévalence du diabète.

L'analyse SPM a confirmé les résultats obtenus à partir des scalaires, montrant une fatigabilité neuromusculaire plus élevée chez les patients avec une IRCa pour les signaux de RFD (en absolu et normalisés avec la FMV), plus particulièrement chez les hommes. Le fait que l'analyse SPM montre des différences moins évidentes par rapport à l'analyse du scalaire NRFD_{max} provient probablement du fait que ce dernier évolue au sein de 2 dimensions (amplitude relative à la force, et temps d'apparition), alors que la SPM est cantonnée aux différences d'amplitude des signaux. Néanmoins, que ce soit les patients ou les contrôles, analysés à travers les scalaires ou les signaux unidimensionnels, tous les participants ont manifesté une fatigabilité neuromusculaire mise en évidence par la diminution du RFD au fil du temps. Cependant la diminution était plus importante chez les patients avec une IRCa au moment fondamental du RFD_{max} .

Ce résultat est en désaccord avec une précédente étude montrant que, par rapport aux individus contrôles, les patients âgés en phase de pré-dialyse ne manifestent pas une fatigabilité neuromusculaire plus élevée lors d'un protocole de fatigabilité sous-maximale à 60% de la FMV (Heiwe *et al.*, 2005). Cette divergence des résultats peut s'expliquer par le seuil sous-maximal choisi. En effet, les origines (i.e., centrales ou périphériques) de la fatigabilité neuromusculaire sont connues pour être dépendante de la force demandée et de la tâche imposée (Burnley *et al.*, 2012 ; Enoka et Stuart, 1992). La différence peut également être due aux différents muscles testés (Chartogne *et al.*, 2020) ou dépendre du fait que le RFD est un paramètre plus sensible pour évaluer la fatigabilité neuromusculaire que l'évaluation du temps jusqu'à l'épuisement (D'Emanuele *et al.*, 2021). Ainsi, la perturbation de différents niveaux de la fonction neuromusculaire peut éclairer les origines de la fatigabilité neuromusculaire chez les patients atteints d'IRCa (Gollie *et al.*, 2022).

Le test de préhension a impliqué principalement les fléchisseurs profonds et superficiels des doigts, et dans une moindre mesure, le long fléchisseur du pouce. Théoriquement, les muscles des patients avec une IRCa sont exposés à des changements de compliance induits par la réduction de la différenciation myogénique lors de l'aggravation du DFG. Ce phénomène peut entraîner une fibrose musculaire et une augmentation de la raideur. Cependant, un tel résultat n'a pas été testé chez les patients avec une IRCa et la relation avec les performances du RFD reste très incertaine. De plus, l'étude de Nakamura et collaborateurs n'a trouvé aucun lien entre la raideur musculaire et le RFD chez les personnes âgées (Nakamura *et al.*, 2021).

Des changements dans la rigidité du tendon peuvent faire varier le RFD. Toutefois, aucun changement de ce type n'a été démontré chez les patients souffrant d'IRCa, probablement parce que le

taux de transmission de la force à travers le tendon est extrêmement rapide, nécessitant un changement considérablement important dans la structure du tendon pour perturber de manière significative le RFD (Ema *et al.*, 2020 ; Maffiuletti *et al.*, 2016).

Les fibres musculaires humaines de type II (c'est-à-dire IIa + IIx) sont plus rapides que les fibres de type I (Harridge *et al.*, 1996). Chez les patients atteints d'IRCa, les produits finaux de glycation avancée pourraient induire une transition des fibres musculaires rapides vers les fibres lentes (i.e., de type IIx, IIa à type I ; Dozio *et al.*, 2021). Cependant, la littérature rapporte des résultats contradictoires, et certaines études ne montrent aucune différence de proportion ou de surface de section du type de fibres musculaires entre patients et contrôles (Heiwe *et al.*, 2005 ; Lewis *et al.*, 2012).

Néanmoins, les patients atteints d'IRCa présentent des anomalies histopathologiques importantes (Heiwe *et al.*, 2005) avec l'accumulation des toxines urémiques et des produits terminaux de glycation avancée, ce qui induit une infiltration graisseuse intramusculaire, une réduction de la masse musculaire et possiblement une réduction de l'efficacité mitochondriale.

Étant donné que le flux sanguin est similaire au repos et pendant une tâche de préhension isométrique intermittente à 40% de la FMV (Barnes, 1980), en raison de la conception intermittente du protocole de fatigabilité de cette étude, nous émettons l'hypothèse que l'apport d'oxygène n'était pas la principale limitation chez les patients atteints d'IRCa.

Pour finir, selon la littérature, la composition et la taille des fibres musculaires, les structures musculo-tendineuses et l'apport d'oxygène ne sont pas profondément affectés chez les patients atteints d'IRCa. Ainsi, il est peu probable que le facteur principalement responsable de la plus grande fatigabilité neuromusculaire se retrouve au niveau périphérique.

Fatigabilité retardée chez les patients avec une IRCa. Les estimations des continuums de force explosive (i.e., la force, l'impulsion et le RFD) montrent que les hommes atteints d'IRCa manifestent un début de fatigabilité neuromusculaire retardé par rapport aux contrôles. Pour expliquer ce résultat, on peut émettre l'hypothèse que les hommes avec une IRCa ont une capacité réduite à activer pleinement leurs muscles au repos, conduisant à un écart entre la FMV réalisée et considérée comme référence et leurs réelles capacités maximales de force évocable (Gandevia, 2001 ; McComas *et al.*, 1995). En effet, une FMV de référence inférieure aux capacités musculaires réelles peut conduire les individus avec une IRCa à réaliser les contractions sous-maximales de la période de fatigabilité à une charge plus basse que les 40% de la FMV réellement demandée. Ces observations sont des phénomènes courants dans le cadre d'autres pathologies chroniques (Enoka et Duchateau, 2008 ; Kisiel-Sajewicz *et al.*, 2012).

Perturbation précoce du RFD. Le moment d'apparition de la fatigabilité neuromusculaire est un indice à cet égard. En effet, la FMV explique environ 30% de la variance du RFD à 50 ms, et plus de 80% à 200 ms (Andersen et Aagaard, 2006 ; Folland *et al.*, 2014). Certains auteurs ont souligné que l'activation neurale du muscle agoniste est le seul facteur significativement prédictif du NRFD dans la

période 0-50 ms (Folland *et al.*, 2014). La phase précoce du RFD est liée au taux de décharge des motoneurones et à la vitesse de recrutement (Del Vecchio *et al.*, 2019). Dans notre étude, une diminution du RFD_{max} plus importante chez les patients avec une IRCa par rapport aux contrôles a été retrouvée, dont le paramètre est mesuré à 67 ms en moyenne. Conformément à ce résultat, le RFD₇₅ et RFD₁₀₀ ont été plus faibles chez les patients que chez les contrôles. Cette altération de la phase précoce de la contraction suggère une altération de l'efférence de la commande motrice. Ces hypothèses sont confirmées par l'analyse de l'activité EMGs qui montre que les patients avec une IRCa ont une capacité réduite au repos à recruter efficacement les motoneurones, par rapport aux individus contrôles. Bien que cela n'explique par la cinétique particulière à l'effort, ces résultats suggèrent que l'IRCa induit une perturbation d'un ou plusieurs mécanismes de la commande motrice. Dans ce contexte, la fatigabilité neuromusculaire notée précocement chez les individus contrôles, ainsi que la diminution plus importante de l'EMGs au cours de l'effort, peuvent s'expliquer par des capacités supérieures de recrutement des musculaires par rapport aux individus souffrant d'IRCa. Cependant, les résultats de l'EMGs actuels ne permettent pas d'expliquer la décroissance accrue du NRFD_{max} à l'effort, ce qui s'explique possiblement par la nature du paramètre EMG utilisé. Il a déjà été montré que certains phénomènes de fatigabilité neuromusculaire peuvent s'observer sur la capacité à augmenter sa force/son EMGs, sans toutefois s'observer sur des plateaux ou valeurs pics (Morel *et al.*, 2015). Par conséquent l'EMGs intégrée en fonction du temps renseigne sur la quantité d'informations électromyographiques (i.e., traduisant une somme des potentiels d'actions des fibres musculaires activées et mesurées par l'électrode d'EMGs intégré avec le temps), mais n'informe pas directement sur le taux d'augmentation.

Il a été montré précédemment que même les patients avec une IRCa sans nécessité de soins de dialyse, présentent néanmoins une altération de la fonction nerveuse (Nielsen, 1974). La perturbation de la fonction axonale est multifactorielle et ses déterminants potentiels incluent l'accumulation de produits terminaux de glycation avancée (Dozio *et al.*, 2021), une hyperparathyroïdie (Avram *et al.*, 1978), une hyperkaliémie (Arnold *et al.*, 2014), un déficit en érythropoïétine (Sobh *et al.*, 1992) ou une altération de l'activité de la pompe Na⁺-K⁺ATPase (Nielsen, 1973, 1974 ; Petersen *et al.*, 2012). De plus, nos résultats sont similaires à ceux obtenus dans d'autres pathologies, tels que le cancer, où des limitations centrales à l'exercice réduisaient la capacité des patients à recruter autant de fibres musculaires que les individus contrôles, majorant la fatigabilité neuromusculaire (Kisiel-Sajewicz *et al.*, 2012 ; Yavuzsen *et al.*, 2009).

Limites. Cette étude a permis l'inclusion d'un échantillon relativement important permettant un appariement précis des individus selon l'âge et la prévalence du diabète. Les divergences observées entre les sexes ont été en partie liées à une puissance statistique plus faible, attribuable à une prévalence déséquilibrée dans le service d'UIRAV où les patients étaient inclus. En effet, dans une précédente étude de Fois et collaborateurs (2021) dans le même service de néphrologie, 34,6% des personnes incluses étaient des femmes quand notre étude en a inclus 37,6%. Les différentes réponses entre les hommes et

les femmes concernant les modifications de la fonction neuromusculaire liées à l'âge (Ema *et al.*, 2020), cumulé à l'interaction sexe-temps des RFD en fenêtres temporelles fixes, ont justifié une analyse SPM séparée.

CONCLUSION

Notre étude montre que les patients atteints d'IRCa ont une fatigabilité neuromusculaire plus élevée que les contrôles appariés pour l'âge, le sexe et le diabète, associée à une perturbation de l'activité musculaire à l'initiation des contractions explosives au repos. Ces résultats intègrent la réduction bien connue de la force musculaire, déjà décrite chez les patients atteints d'IRCa, et ouvrent la voie à de nouvelles interventions thérapeutiques et axes de recherche. D'autres études quantifiant le taux d'augmentation de l'EMGs ou utilisant des stimulations musculaires artificielles sont nécessaires pour préciser ces résultats et déterminer l'origine de ces perturbations.

ÉTUDE 2

DÉTERMINANTS DE LA FATIGABILITÉ NEUROMUSCULAIRE CHEZ
LES PATIENTS ÂGÉS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE
CHRONIQUE AVANCÉE ET RELATION AVEC LA FATIGUE PERÇUE.

INTRODUCTION

La fatigue perçue est le symptôme le plus répandu chez les patients atteints d'IRCa (Artom *et al.*, 2014 ; Wilkinson *et al.*, 2021c). Sa prévalence chez les patients atteints d'IRCa, y compris ceux avec des soins de dialyse, varie entre 70 et 80% (Brown *et al.*, 2017 ; Wilkinson *et al.*, 2021c). De plus, la sévérité de la fatigue est rapportée comme étant similaire chez les patients avec une IRCa dialysés ou non (Jhamb *et al.*, 2013).

La fatigue est définie comme un sentiment d'épuisement écrasant, débilitant et soutenu qui diminue la capacité à mener à bien les activités quotidiennes, impactant la sphère professionnelle, familiale et sociale (Cella *et al.*, 2010). La compréhension du symptôme de fatigue est une priorité majeure de recherche en raison de son impact important sur la qualité de vie et la capacité des patients à effectuer leurs activités quotidiennes. De plus, la fatigue est indépendamment associée à la progression vers l'insuffisance rénale terminale et la mortalité (Gregg *et al.*, 2019, 2021).

L'IRC est définie comme une réduction de la fonction rénale en dessous de 60 ml/min/1,73m², ou par la présence de marqueurs de lésions rénales (e.g., hématurie, albuminurie) ou d'anomalies détectées au moyen d'un test sanguin ou d'imagerie, d'une durée d'au moins 3 mois (Levey *et al.*, 2013, 2020). Plusieurs études ont révélé qu'une faible fonction rénale, des symptômes dépressifs, une faible qualité du sommeil auto-déclarée, un faible taux d'albumine ou le syndrome des jambes sans repos sont associés à une fatigue importante (Brown *et al.*, 2017 ; Jhamb *et al.*, 2013). Les symptômes neuromusculaires reportés, tels que les douleurs ou les gênes musculaires sont généralement liés à la fatigue (Almutary *et al.*, 2016b). Malgré tout cela, la relation entre les mesures objectives de la fonction neuromusculaire et la fatigue reste incertaine chez les patients atteints d'IRCa (Gollie *et al.*, 2022).

La fatigabilité neuromusculaire est définie comme toute diminution de la force ou de la puissance musculaire au cours d'une tâche standardisée (Chartogne *et al.*, 2021b ; Gandevia, 2001). Contrairement à la fatigue subjective, cette dernière est réversible au repos (Twomey *et al.*, 2017) et affectée par des déterminants tels que la tâche réalisée ou la force exercée (Enoka et Duchateau, 2008 ; Enoka et Stuart, 1992). Bien que la fatigue et la fatigabilité neuromusculaire soient deux concepts différents, la mesure de la fatigabilité neuromusculaire reste un moyen efficace de comprendre la fatigue afin d'agir dessus à travers des interventions ciblées (Kluger *et al.*, 2013). À ce jour, peu de données concernant la fatigabilité neuromusculaire sont disponibles chez les patients atteints d'IRCa (Gollie *et al.*, 2022 ; Heiwe *et al.*, 2005). Néanmoins, l'étude n°1 de ce travail de doctorat a montré que le NRFD_{max} est un paramètre spécifique dans la mise en lumière de la fatigabilité neuromusculaire chez ces patients et que des pistes quant à ses étiologies sont peut-être à trouver au niveau du taux d'augmentation de l'activité musculaire.

Le but de cette étude était donc d'identifier les déterminants de la fatigabilité neuromusculaire à l'aide d'une mesure électromyographique et d'évaluer la relation entre la fatigabilité neuromusculaire et

la fatigue reportée chez les personnes âgées atteintes d'IRCa. Les hypothèses testées dans cette étude seront qu'une perturbation du taux d'augmentation de l'activité EMGs à l'effort est attendue chez les patients souffrant d'IRCa par rapport aux individus contrôles. La deuxième hypothèse est que la fatigabilité neuromusculaire participe significativement à la description de la fatigue perçue chez les patients souffrant d'IRCa.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

La sélection et la préparation des participants pour la mesure de la force et de l'EMGs, le déroulé du protocole et la façon dont les informations sont récoltées sont décrits dans la partie Méthodologie Générale. Cependant, deux points de méthodologie spécifiques ont été appliqués dans cette étude. Premièrement, les participants qui avaient des traitements antidépresseurs ou antiépileptiques ont été exclus de l'analyse. Deuxièmement, afin de réduire la variabilité due aux IMC les plus extrêmes, nous avons utilisé le DFGe normalisé sur la surface corporelle. Cet ajustement du DFGe sur la surface corporelle (DFGe aSC) a été effectué en utilisant la méthode de Haycock permettant d'estimer la surface corporelle avec les équations suivantes (Delanaye et Krzesinski, 2011) :

$$DFGe\ aSC\ (ml/min) = DFGe\ CKD-EPI\ \frac{1,73}{SC} \quad (8)$$

Où SC est calculée avec la méthode de Haycock comme suivant (Haycock *et al.*, 1978) :

$$SC\ (m^2) = 0,024265 * Poids^{0,5378} * Taille^{0,3964} \quad (9)$$

Transformation des signaux de force et d'EMGs

Force. En accord avec notre précédente étude, seuls le RFD_{max} et le NRFD_{max} ont été extraits des contractions explosives car ils sont considérés comme des descripteurs efficaces de la fatigabilité neuromusculaire des patients souffrant d'IRCa. Les autres scalaires (i.e., t-RFD_{max}, FMV-RFD_{max}, RFD₅₀, RFD₇₅, RFD₁₀₀, RFD₁₅₀, RFD₂₀₀) et l'impulsion n'ont pas été analysés dans cette étude. Lors des contractions maximales, la valeur maximale du signal de force a été considérée, comme décrit dans la section Méthodologie Générale.

Lors des contractions sous maximales, l'intégrale de la force normalisée sur la FMV a été calculée afin de quantifier la capacité qu'ont les participants à maintenir la charge de travail demandée. Théoriquement, la contraction durant 3 secondes à 40% de la FMV, le résultat attendu était : 3 * 40 =

120%FMV·s. Cette mesure est sensible aux compensations, qu'elles soient marquées par une réduction de la force produite ou une réduction du temps de contraction.

EMGs. Tous les signaux d'EMGs ont été rectifiés et lissés avec un filtre passe-bas sans décalage de 20 Hz, d'ordre 4. Lors des contractions maximales, la moyenne de l'activité EMGs a été réalisée pour calculer l'EMG moyen, puis normalisé avec les capacités de repos. Le contenu fréquentiel a été estimé avec la fréquence instantanée médiane (*ifmed*) issue de la transformation en ondelettes. L'intérêt de ce paramètre est qu'il peut également être utilisé lors de la courte période de temps des contractions explosives, là où la fréquence estimée avec la transformée de Fourier n'est pas permise (von Tscherner, 2000). De plus, ce paramètre est reconnu comme un descripteur tout aussi efficace que la fréquence estimée avec la transformée de Fourier, tout en ayant moins de variabilité, que ce soit lors d'efforts isométriques ou dynamiques (Cifrek *et al.*, 2009 ; Dantas *et al.*, 2010). Les transformées en ondelettes ont été réalisées sur l'EMGs brut, sans filtre, et ± 500 ms de part et d'autre de la partie d'intérêt du signal transformé ont été considérées afin d'éviter les effets de bord. La transformation du signal s'est effectuée en considérant l'ondelette mère "Morse" avec les paramètres $\beta = 60$ et $\gamma = 3$ (Lilly et Olhede, 2012). La matrice de nombres complexes obtenue a ensuite été transformée en absolu et au carré pour interpréter le spectrogramme temps-fréquence entre 10 et 500 Hz (Di Nardo *et al.*, 2022 ; von Tscherner, 2000). L'*ifmed*, définie comme la fréquence divisant le spectrogramme en deux parties d'énergie équivalente, a été calculée (unité : Hz ; Knaflitz et Bonato, 1999). L'*ifmed* résultait donc en un vecteur d'information de fréquence de la longueur identique à la longueur de la bouffée EMGs considérée. La moyenne de ce vecteur a ensuite été calculée sur la période de la bouffée EMGs lors de la contraction maximale volontaire (Morel *et al.*, 2015).

Lors des contractions explosives, le taux de montée en EMGs (*Rate of electromyography rise* (RER), en anglais) a été déterminé comme la différence d'EMGs par rapport à l'initiation de la bouffée divisée par la période de temps correspondante ($\Delta\text{EMGs}/\Delta\text{temps}$; Aagaard *et al.*, 2002). Le RER, estimé entre 0-30, 0-50 et 0-75 ms, a été mesuré sur l'EMGs rectifiée, lissée puis normalisée sur le pic de l'EMGs lors de la FMV (RER_{0-30} , RER_{0-50} , RER_{0-75} , respectivement ; unité : $\% \text{EMG}_{\text{max}} \cdot \text{s}^{-1}$). Aucune autre fenêtre temporelle n'a été considérée car l'amplitude d'EMGs est connue pour diminuer aux alentours de 80-100 ms (Aagaard *et al.*, 2002). Le contenu fréquentiel a été estimé avec l'*ifmed*, moyennée sur les périodes comprises entre 0-75, 75-150, 150-225 et 225-300 ms (Morel *et al.*, 2015).

Lors des contractions sous maximales, la moyenne de l'EMGs a été calculée, puis normalisée sur le pic de l'EMGs lors de la FMV (unité : $\% \text{EMG}_{\text{max}}$). Enfin, l'*ifmed* a également été calculée et moyennée sur la période de la bouffée d'EMGs de la contraction sous maximale.

Descripteurs de fatigabilité. L'index de fatigabilité (IF) a été calculé avec la formule suivante :

$$IF (\%) = \left(\frac{\text{Donnée finale}}{\text{Donnée initiale}} \right) * 100 \quad (10)$$

Cet IF est considéré comme un indicateur de fatigabilité neuromusculaire car il représente le pourcentage de capacités neuromusculaires restantes à la fin de la tâche (utilisé également pour normaliser l'EMG moyen par rapport aux performances de repos). Ainsi, plus le pourcentage est bas, plus la fatigabilité neuromusculaire est grande. Ce paramètre a déjà été utilisé lors d'études préliminaires chez des patients souffrant de MRC (Gollie *et al.*, 2020).

Critères de jugement principaux et secondaires

Les critères de jugement principaux seront les paramètres électromyographiques (i.e., RER, EMG moyen et l'*ifmed*) afin d'identifier de possible étiologies de la fatigabilité neuromusculaire à l'effort dans des modèles de régression intégratifs (i.e., ajustés sur de nombreux paramètres trans-diagnostiques). Les critères de jugement secondaires seront les scores de fatigues (i.e., MFI-20 et FACIT-F) permettant de tester leur association avec la fatigabilité neuromusculaire traduite avec l'IF.

Analyses statistiques

Les données ont été analysées avec le logiciel RStudio v.4.0.5 (R Core Team 2021, Vienne, AT). La période d'inclusion s'est terminée avant d'atteindre la taille d'échantillon calculée *a priori* ($n=220$ pour 96% de puissance statistique ; Chatrenet *et al.*, 2020) en raison d'une sous-estimation de la différence attendue ($\Delta 8\%$ était espérée, mais $\Delta 11\%$ était observée). La normalité des séries continues a été testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk et leurs valeurs ont été affichées sous forme de moyenne et d'écart type, ou de médiane et d'IQR. Le test-t indépendant de Student a été utilisé pour comparer les séries à la distribution paramétrique, sinon le test de la somme des rangs de Wilcoxon a été préféré. Les données qualitatives ont été présentées avec des pourcentages et comparées à l'aide du test χ^2 ou d'un test Exact de Fisher. Des régressions logistiques et linéaires, univariées et multivariées, ont été utilisées pour tester les déterminants de la fatigue.

Les déterminants de la fatigabilité neuromusculaire ont été testés à l'aide de modèles multiniveaux pour l'ensemble de la cohorte, et également au sein de chaque groupe (Field *et al.*, 2012). Les pentes et les interceptes des modèles ont été laissés aléatoires pour le temps et les participants, respectivement. Tous les modèles ont été ajustés sur les paramètres trans-diagnostiques suivants : l'âge, le sexe, l'IMC, le CCI et la satisfaction du sommeil. Les modèles spécifiques aux groupes ont également été ajustés pour le DFGe-aSC et les modèles des patients avec une IRCa ont été ajustés sur le niveau d'hémoglobine. Les conditions d'application des modèles ont été vérifiées à l'aide du package R "*performance*" en testant la linéarité et l'homogénéité de la variance, la colinéarité entre les covariables (avec un facteur d'inflation de la variance inférieur à 5), les observations influentes et la normalité des

résidus (Lüdecke *et al.*, 2021). En conséquence, le meilleur type d'ajustement (linéaire ou gamma) a ensuite été choisi et l'exclusion de mesures influentes ou aberrantes a été effectuée si nécessaire.

L'influence de la fatigabilité neuromusculaire sur la description de la fatigue a été testée dans des sous-ensembles de participants (i.e., chez les patients atteints d'IRCa et les contrôles) à différents degrés de fatigue (i.e., FACIT-F <40 : Haut degré de fatigue et FACIT \geq 40 : Bas de degré de fatigue). Tout d'abord, une régression linéaire multiple avec une méthode de "suppression vers l'arrière" (*Backward deletion method*, en anglais) a été utilisée (Chartogne *et al.*, 2021b) afin de composer le modèle nul en implémentant toutes les variables de base enregistrées. Ensuite, le modèle nul a été comparé au modèle nul avec l'IF de la FMV ou l'IF du RFD_{max} à l'aide d'une ANOVA. Enfin, les coefficients de détermination ont été comparés afin de quantifier la part de la fatigabilité neuromusculaire liée à la description de la fatigue. Un risque alpha de 5% a été choisi.

RÉSULTATS

Données de base et de fatigue perçue

Dans la continuité des inclusions de l'étude n°1, cette étude a recruté une cohorte de 161 participants, dont 51 ont été exclus pour : prise de traitements antidépresseurs ou antiépileptiques (n= 22) ; troubles cognitifs légers ou troubles neurologiques (n= 10) ; douleurs chroniques gênant les activités quotidiennes (n= 5) ; temps insuffisant pour terminer les tests (n= 5) ; état clinique instable, incluant la fatigue post Covid-19 (n= 5) ; abandon (n= 3) ; acuité visuelle altérée (n= 1). Huit autres participants ont été exclus en raison d'anomalies des contractions explosives (5 au repos et 3 pendant la période de fatigabilité). Les personnes exclues étaient plus âgées que celles incluses (76 [16 IQR] vs. 70 [11 IQR], $p= 0,024$, respectivement), mais n'ont montré aucune autre différence sur les données de base. Le tableau 7 présente les données de base des 102 participants finalement considérés dans cette étude, dont 45 étaient des patients souffrant d'IRCa et 57 des individus contrôles.

Dans le modèle linéaire non ajusté, présenté dans le Tableau 8, les patients souffrant d'IRCa ont 2,9 fois plus de risque d'être considéré à haut de degré de fatigué (sur la base du FACIT-F <40) que les contrôles. De plus, ces patients ont montré une fatigue plus élevée dans toutes les sous-échelles de fatigue du MFI-20, à l'exception de l'échelle Motivation Réduite. Après un ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC, la satisfaction du sommeil et le CCI, les patients atteints d'IRCa ont toujours une fatigue plus élevée que les individus contrôles dans le score total du MFI-20 et ses sous-échelles de fatigue Mentale et d'Activités Réduites. Cependant, le risque d'être à haut de degré de fatigue n'est pas resté significatif. Chez les patients atteints d'IRCa, aucune relation n'a été trouvée entre la fonction rénale et les sous-échelles de fatigue que ce soit en univarié ou ajusté sur l'âge, le sexe, l'IMC, le CCI, la satisfaction du sommeil et l'hémoglobine. Comme le montre la Figure 27, il existe une relation étroite entre les scores des deux questionnaires MFI-20 et FACIT-F à presque tous les degrés de fatigue.

TABLEAU 7. DONNÉES DE BASE DES PARTICIPANTS DE L'ÉTUDE N°2

	Tous	IRCa	Contrôles	p-values
n	102	45	57	
Age (année), médiane (IQR)	69 (9)	70 (11)	67 (9)	0,038
Sexe (femme), n (%)	39 (38,2%)	12 (26,7%)	27 (47,4%)	0,033
IMC (kg·m ⁻²)	27,6 (6,2)	27,8 (5,4)	27,1 (6,7)	0,272
≥30 (%)	30,4%	28,9%	31,6%	0,672
≥35 (%)	8,8%	11,1%	7,0%	0,469
Hémoglobine (mg/dl), médiane (IQR)	13,2 (3,0)	12,8 (2,4)	13,7 (2,5) *	0,119
Créatinine (mg/dl)	-	2,05 (2,11)	1,01 (1,23)	-
DFGe CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	-	29 (18)	88 (13)	-
DFGe CKD-EPI aSC (ml/min)	-	25 (18)	78 (23)	-
Stades de la MRC, n (%)				
Stade 3B		21 (46,7%)		
Stade 4		19 (42,2%)		
Stade 5		5 (11,1%)		
CCI (score), médiane (IQR)	4 (3)	6 (3)	3 (2)	<0,001
Diabète, n (%)	39,2%	40,0%	38,6%	0,885
Satisfaction du sommeil (score), médiane (IQR)	8 (3)	7 (3)	8 (2)	0,164
Pression artérielle (mmHg), médiane (IQR)				
Systolique	140 (22)	140 (20)	142 (29)	0,887
Diastolique	74 (12)	75 (10)	76 (11)	0,501
Fréquence cardiaque (bpm), médiane (IQR)	70 (15)	70 (16)	68 (16)	0,355
Bras dominant (droitier), n (%)	99 (97,1%)	44 (97,8%)	55 (96,5%)	0,999

* n=9 (16%) de données manquantes

IQR : Intervalle interquartile ; CCI : Index de comorbidité de Charlson ; IMC : indice de masse corporelle ; DFGe CKD-EPI : Débit de filtration glomérulaire estimé avec l'équation *Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration* ; aSC : ajusté sur la surface corporelle en utilisant la méthode d'Haycock (Haycock *et al.*, 1978)

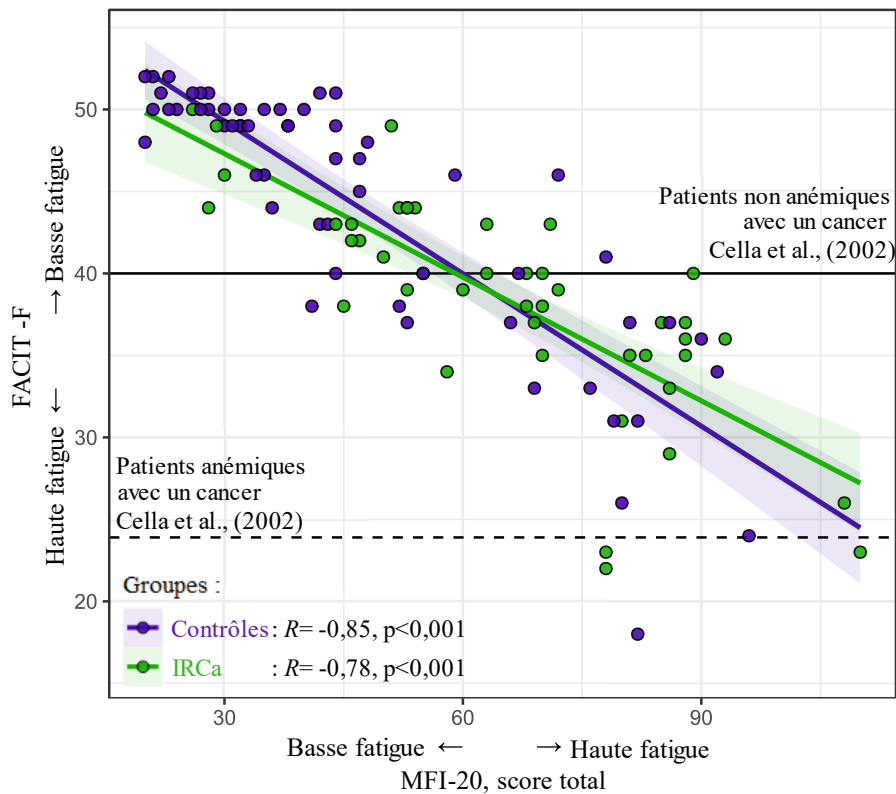


FIGURE 27. RELATION ENTRE LES QUESTIONNAIRES DE FATIGUE UTILISÉS DANS CETTE ÉTUDE. LES LIGNES DE RÉGRESSION ET L'INTERVALLE DE CONFIANCE À 95%, AVEC LES COULEURS RESPECTIVES AUX GROUPES, SONT REPRÉSENTÉES. LES COEFFICIENTS DE CORRÉLATION DE PEARSON ENTRE LES QUESTIONNAIRES SONT REPRÉSENTÉS POUR CHAQUE GROUPE. LES LIGNES HORIZONTALES MONTRENT DES NIVEAUX DE FATIGUE CHEZ DES COHORTES DE PATIENTS AVEC UN CANCER (CELLA *ET AL.*, 2002). LA LIGNE HORIZONTALE CONTINUE ÉTAIT UTILISÉE COMME SEUIL DE DICHOTOMIE POUR SÉPARER LES "HAUTS DEGRÉS DE FATIGUE" DES "BAS DEGRÉS DE FATIGUE".

IRCa : INSUFFISANCE RÉNALE AVANCÉE ; MFI : *MULTIDIMENSIONAL FATIGUE INVENTORY-20* ; FACIT-F : *FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY FATIGUE*.

TABLEAU 8. DIFFÉRENCES DES SCORES DE FATIGUE ENTRE LES PATIENTS AVEC UNE IRCa ET LES CONTRÔLES

	Min-max théorique	IRCa	Contrôles	Modèles					
				Non-ajustés			Ajustés *		
				β	(95% IC)	Δ %	β	(95% IC)	Δ %
Qualitative									
MFI-20 (Domaines), moyenne (ET)									
Générale	9-63	33,2 (10,9)	24,0 (12,0)	9,21	(4,65, 13,77)	17,1 %	5,28	[-0,62, 11,18]	N.S.
Mentale	6-42	15,4 (6,8)	11,9 (7,0)	3,52	(0,80, 6,24)	9,8 %	4,57	[0,80, 8,33]	12,7 %
Activités Réduites	3-21	10,6 (4,9)	6,8 (4,4)	3,80	(1,96, 5,64)	21,1 %	3,36	[0,85, 5,87]	18,7 %
Motivation Réduite	2-14	5,6 (2,9)	4,5 (2,9)	1,07	(-0,07, 2,21)	N.S.	0,18	[-1,72, 1,37]	N.S.
Quantitative									
Scores totaux, moyenne (ET)									
MFI-20	20-140	64,8 (20,9)	47,2 (22,0)	17,59	(9,09, 26,10)	14,7 %	13,03	[1,69, 24,36]	10,9 %
FACIT-F	0-52	38,6 (6,7)	44,0 (8,0)	-5,39	(-8,33, -2,45)	10,4%	-2,69	[-6,50, 1,11]	N.S.
FACIT-F <40, n (%) †	Yes/No	23 (51,1%)	15 (26,3%)	2,93	(1,29, 6,84)	-	1,27	[0,37, 4,24]	-

Les β représentent la différence des scores de fatigue entre les patients avec une IRCa par rapport aux contrôles, et ils sont également exprimés relativement à la plage théorique du questionnaire calculé comme suivant : β / plage théorique * 100 (Δ %).

IRCa : Insuffisance rénale avancée ; N.S. : non significatif, les valeurs significatives pour $p < 0,05$ sont représentées en gras ; MFI-20 : *Multidimensional Fatigue Inventory 20* ; FACIT-F : *Functional assessment of chronic illness therapy fatigue* ; ET : Écart-type ; IC : Intervalle de confiance

† En raison de la dichotomie de la variable testée, des modèles de régression logistique ont été utilisés et les résultats ont été exprimés sous la forme de rapports de cotes (*Odds-ratio*, en anglais) plutôt qu'avec un beta (β).

* Ajusté sur l'âge, le sexe, l'IMC, la satisfaction du sommeil et le CCI.

Une fatigue plus importante se traduit par un score au MFI-20 plus important et un score au FACIT-F plus faible.

La représentation des tracés expérimentaux du protocole de fatigabilité enregistrés sont présentés en Figure 28 et 29. Les patients avec une IRCa ont une FMV inférieure par rapport aux individus contrôles, et ce, même ajusté sur l'âge, le sexe, l'IMC, le CCI et la satisfaction du sommeil. Malgré une FMV plus faible, les patients avec une IRCa ont manifesté une diminution de la FMV similaire aux contrôles pendant le protocole de fatigabilité (environ 12 N de moins par contraction maximale ; Tableau 9). Néanmoins, le NRFD_{max} fait apparaître une interaction entre le groupe et le temps dans le modèle intégratif, où les patients avec une IRCa ont eu une diminution du NRFD_{max} 2,1 fois plus rapide pendant le protocole de fatigabilité par rapport aux contrôles. En parallèle, les patients atteints d'IRCa ont manifesté une capacité réduite à maintenir la charge de travail requise pendant les contractions sous-maximales à 40% de la FMV, tel que mis en évidence dans l'interaction entre le temps et le groupe (Tableau 10). Le DFGe aSC n'a pas été associé aux performances musculaires chez les patients avec une IRCa.

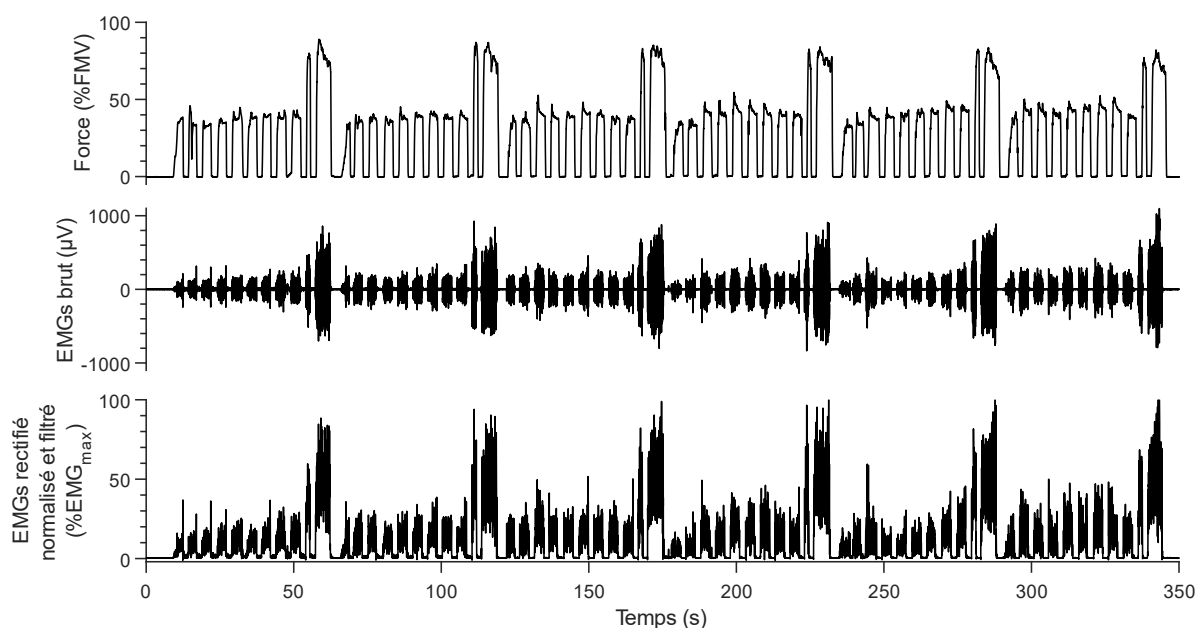


FIGURE 28. TRACÉS DE FORCE ET D'EMGS TYPQUES ENREGISTRÉS
EMGS : ÉLECTROMYOGRAPHIE DE SURFACE ; FMV : FORCE MAXIMALE VOLONTAIRE

Lors des contractions sous-maximales à 40% de la FMV, l'EMG moyen a augmenté avec le temps et l'*ifmed* a diminué sans toutefois montrer de différence ni d'interaction entre les groupes (Tableau 10). Lors des contractions maximales volontaires, l'EMG moyen exprimé avec l'IF a diminué chez les deux groupes, et l'*ifmed* a diminué seulement chez les patients avec une IRCa (Tableau 11). Pendant les contractions explosives, bien qu'il n'y ait pas d'interaction significative concernant les paramètres EMGs entre les groupes et le temps, les patients atteints d'IRCa ont diminué le RER de 1,9

à 3,0 fois plus vite que les contrôles (Tableau 12). Lors de ces contractions explosives, l'*ifmed* n'a pas montré de différence entre les groupes, seule une diminution globale au cours du temps a été notée (Tous : $\beta = -2,0$ [-2,9, -1,0] Hz, $p < 0,001$; IRCa : $\beta = -1,9$ [-2,9, -0,8] Hz, $p = 0,002$; Contrôles : $\beta = -2,0$ [-2,9, -1,0] Hz, $p < 0,001$) ainsi qu'une augmentation au sein des fenêtres temporelles (Tous : $\beta = 7,8$ [6,2, 9,4] Hz, $p < 0,001$; IRCa : $\beta = 8,2$ [7,2, 9,3] Hz, $p < 0,001$; Contrôles : $\beta = 7,8$ [6,9, 8,7] Hz, $p < 0,001$). Aucune relation indépendante entre le DFGe aSC et les paramètres de l'EMGs n'a été mise en évidence dans notre cohorte.

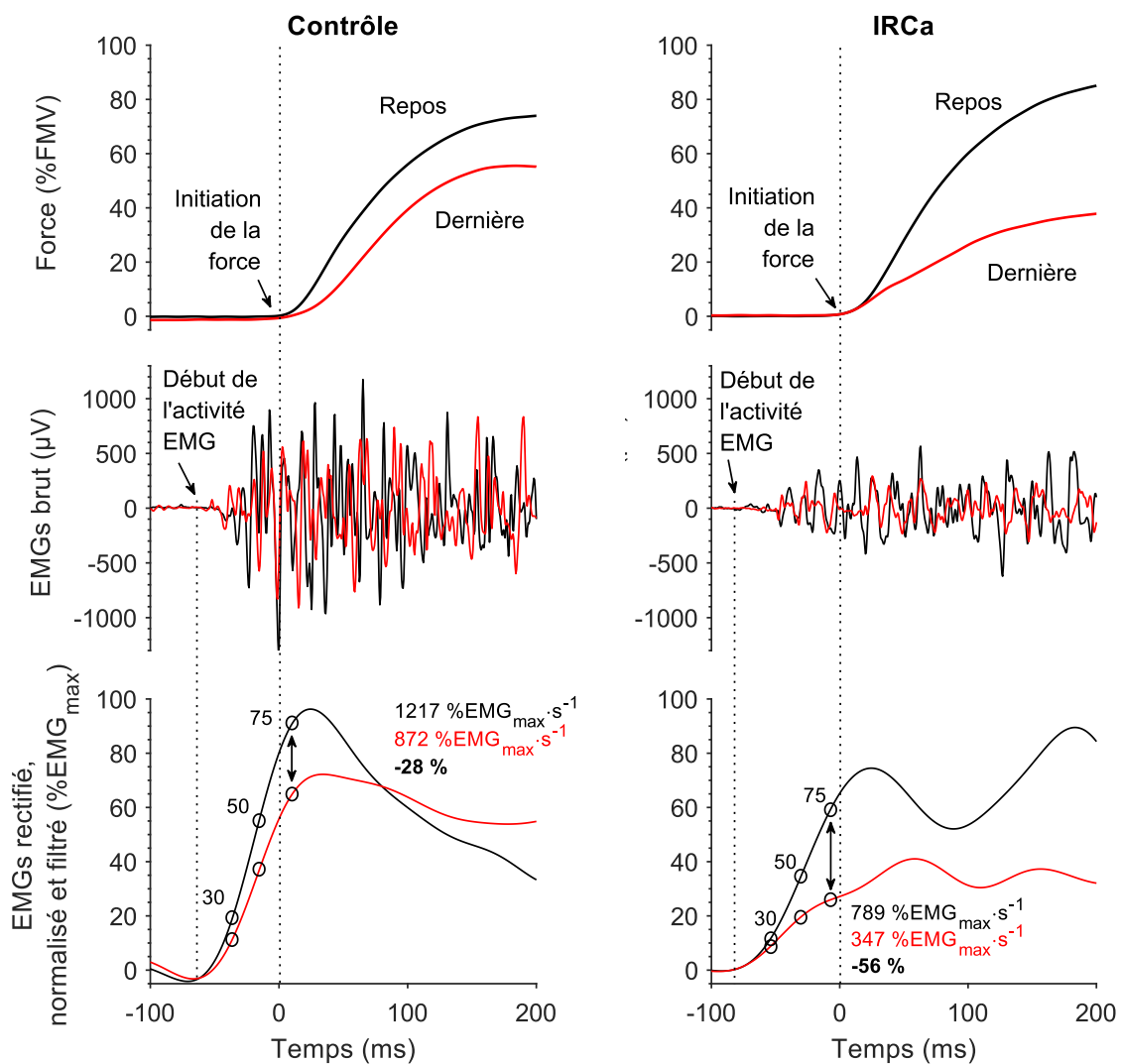


FIGURE 29. EXEMPLE DE SIGNAUX ENREGISTRÉS AU REPOS (COURBES NOIRES) ET À LA DERNIÈRE CONTRACTION EXPLOSIVE (COURBES ROUGES) CHEZ LES CONTRÔLES (PANEL DE GAUCHE) ET LES PATIENTS AVEC UNE IRCa (PANEL DE DROITE), CENTRÉS TEMPORIELLEMENT SUR L'INITIATION DES CONTRACTIONS. LES CERCLES REPRÉSENTENT LES RERS ($\Delta\text{EMG}/\Delta\text{TEMPS}$) CONSIDÉRÉ À 30, 50 ET 75 MS DEPUIS LE DÉBUT DE L'ACTIVITÉ ÉLECTROMYOGRAPHIQUE AVEC LE CALCUL DE LA RÉDUCTION RELATIVE PAR RAPPORT AU REPOS. ON OBSERVE UNE DÉCROISSANCE IMPORTANTE DU RFD ET DES RERS CHEZ LE PATIENT AVEC UNE IRCa (PATIENT N°4) PAR RAPPORT À L'INDIVIDU DU GROUPE CONTRÔLE (PATIENT N°58).

EMGs : ÉLECTROMYOGRAPHIE DE SURFACE ; FMV : FORCE MAXIMALE VOLONTAIRE ; RER : TAUX DE MONTÉE EN EMGs ; RFD : TAUX DE MONTÉE EN FORCE

TABLEAU 9. DÉTERMINANTS DES PARAMÈTRES DE FORCE AU COURS DU PROTOCOLE DE FATIGABILITÉ POUR TOUS LES PARTICIPANTS ET AU SEIN DE CHAQUE GROUPE

FMV (N)									
Modèles *: Tous	Tous			IRCa			Contrôles		
	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values
Contractions, (temps)	-12,622	[-14,347, -10,897]	<0,001	-12,027	[-13,840, -10,213]	<0,001	-12,590	[-14,274, -10,906]	<0,001
Groupe, (IRCa vs. Contrôle)	-19,234	[-37,954, -0,514]	0,044	-			-		
Contractions \times Groupe	0,408	[-2,118, 2,934]	0,751	-			-		
Domaines du MFI-20, (score)									
Générale	0,368	[-0,227, 0,963]	0,225	1,482	[0,620, 2,343]	<0,001	-0,249	[-1,172, 0,675]	0,598
Mentale	-2,089	[-2,971, -1,206]	<0,001	-1,292	[-2,577, -0,008]	0,049	-2,295	[-3,647, -0,942]	<0,001
Motivation Réduite	-0,096	[-2,019, 1,827]	0,922	-1,811	[-4,556, 0,933]	0,196	0,113	[-2,581, 2,808]	0,934
Activités Réduites	0,106	[-1,191, 1,403]	0,873	-2,884	[-4,737, -1,031]	0,002	2,266	[0,432, 4,100]	0,016
RFD _{max} (N·s ⁻¹)									
	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values
Contractions, (temps)	-46,824	[-73,146, -20,502]	<0,001	-60,449	[-85,566, -35,333]	<0,001	-43,076	[-69,538, -16,614]	0,001
Groupe, (IRCa vs. Contrôle)	-97,230	[-347,978, 153,518]	0,447	-			-		
Contractions \times Groupe	-33,818	[-72,055, 4,419]	0,083	-			-		
Domaines du MFI-20, (score)									
Générale	6,722	[-1,954, 15,398]	0,129	16,151	[6,590, 25,711]	<0,001	-4,331	[-18,819, 10,156]	0,558
Mentale	-20,587	[-33,501, -7,673]	0,002	-26,195	[-40,573, -11,816]	<0,001	-13,976	[-35,373, 7,420]	0,200
Motivation Réduite	-12,777	[-40,507, 14,953]	0,366	-28,602	[-58,440, 1,267]	0,060	18,451	[-22,733, 59,635]	0,380
Activités Réduites	-8,811	[-27,650, 10,028]	0,359	-8,620	[-29,907, 12,668]	0,427	-2,847	[-31,329, 25,636]	0,845
NRFD _{max} (%FMV·s ⁻¹)									
	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values
Contractions, (temps)	-13,912	[-23,564, -4,259]	0,005	-29,996	[-40,800, -19,191]	<0,001	-14,033	[-23,737, -4,329]	0,005
Groupe, (IRCa vs. Contrôle)	78,960	[-11,174, 169,095]	0,086	-			-		
Contractions \times Groupe	-16,703	[-31,138, -2,267]	0,024	-			-		
Domaines du MFI-20, (score)									
Générale	-3,337	[-8,105, 1,431]	0,171	0,680	[-3,836, 5,195]	0,768	1,446	[-3,657, 6,548]	0,579
Mentale	-5,177	[-15,347, 4,993]	0,319	-6,497	[-13,069, 0,076]	0,053	-1,935	[-9,458, 5,589]	0,614
Motivation Réduite	-2,555	[-9,433, 4,322]	0,467	-8,874	[-23,430, 5,682]	0,232	9,412	[-5,200, 24,023]	0,207
Activités Réduites	-3,337	[-8,105, 1,431]	0,171	1,680	[-7,877, 11,237]	0,730	-2,923	[-12,972, 7,126]	0,569

* Tous les modèles étaient ajustés sur l'âge, le sexe, l'IMC, le CCI et la satisfaction du sommeil. Les modèles concernant les groupes isolés étaient ajustés en plus sur le DFGe CKD-EPI aSC, et les modèles avec les patients avec une IRCa avaient en plus la variable du niveau d'hémoglobine.

IRCa : Insuffisance rénale chronique ; IMC : Indice de masse corporelle ; CCI : Index de Comorbidité de Charlson ; MFI-20 : *Multidimensional Fatigue Inventory* 20 ; FMV : Force maximale volontaire ; (N)RFD_{max} : taux de montée en force (normalisé) maximum ; DFGe CKD-EPI : Débit de filtration glomérulaire estimé avec l'équation *Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration* ; aSC : ajusté sur la surface corporelle en utilisant la méthode d'Haycock (Haycock *et al.*, 1978) ; IC : Intervalle de confiance

Une fatigue plus importante se traduit par un score au MFI-20 plus important.

TABLEAU 10. DÉTERMINANTS DES PARAMÈTRES NEUROMUSCULAIRES DURANT LES CONTRACTIONS SOUS-MAXIMALES À 40% DE LA FMV

	Tous								
	Intégrale de la force (%FMV·s)			EMG moyen (%EMG _{max})			ifmed (Hz)		
	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values
Contractions, (temps)	0,218	[0,155, 0,281]	<0,001	0,253	[0,162, 0,345]	<0,001	-0,244	[-0,332, -0,156]	<0,001
Contractions du bloc (1 à 9 contractions) §	1,943	[1,638, 2,248]	<0,001	0,520	[0,311, 0,730]	<0,001	0,527	[0,355, 0,698]	<0,001
Groupe, (IRCa vs. Contrôles)	-1,866	[-8,829, 5,097]	0,599	2,553	[-5,952, 11,057]	0,558	-6,092	[-17,672, 5,489]	0,305
Contractions × Groupe	-0,119	[-0,215, -0,024]	0,014	-0,107	[-0,245, 0,031]	0,131	-0,026	[-0,158, 0,106]	0,698
Bloc × Groupe	0,188	[-0,271, 0,648]	0,422	-0,016	[-0,331, 0,300]	0,922	-0,135	[-0,393, 0,123]	0,309
MFI-20 (Domaines), (score)									
Générale	0,112	[-0,137, 0,360]	0,379	-0,076	[-0,454, 0,302]	0,694	-0,367	[-0,851, 0,116]	0,140
Mentale	-0,115	[-0,486, 0,257]	0,545	-0,419	[-0,983, 0,145]	0,149	0,749	[0,027, 1,471]	0,045
Motivation Réduite	0,083	[-0,728, 0,894]	0,842	0,125	[-1,107, 1,357]	0,843	0,230	[-1,347, 1,808]	0,775
Activités Réduites	-0,266	[-0,808, 0,276]	0,336	0,721	[-0,103, 1,544]	0,090	0,052	[-1,003, 1,106]	0,924

Tous les modèles sont ajustés sur l'âge, le sexe, l'IMC, le CCI et la satisfaction du sommeil.

IRCa : Insuffisance rénale chronique ; IMC : Indice de masse corporelle ; CCI : Index de Comorbidité de Charlson ; MFI : *Multidimensional Fatigue Inventory* 20 ; ifmed : Fréquence médiane instantanée ; FMV : Force maximale volontaire ; IC : Intervalle de confiance

§ Chaque bloc est composé de 9 contractions sous-maximales à 40% de la FMV (suivis d'une contraction explosive et d'une contraction maximale volontaire), répété 6 fois.

TABLEAU 11. DÉTERMINANTS DES PARAMÈTRES ÉLECTROMYOGRAPHIQUES LORS DES CONTRACTIONS MAXIMALES RÉALISÉES DURANT LE PROTOCOLE DE FATIGABILITÉ

L'IF de l'EMG moyen (%)									
	Modèles *: Tous			IRCa			Contrôles		
	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values
Contractions, (temps)	-2,194	[-3,824, -0,564]	0,010	-2,660	[-4,655, -0,664]	0,012	-2,204	[-3,696, -0,712]	0,005
Groupe, (IRCa vs. Contrôle)	-11,213	[-29,110, 6,683]	0,222	-			-		
Contractions × Groupe	0,372	[-2,083, 2,827]	0,767	-			-		
Domaines du MFI-20, (score)									
Générale	0,444	[-0,292, 1,180]	0,240	0,536	[-0,867, 1,939]	0,460	0,314	[-0,803, 1,432]	0,584
Mentale	-0,973	[-2,073, 0,126]	0,086	0,034	[-2,021, 2,090]	0,974	-1,662	[-3,299, -0,024]	0,052
Motivation Réduite	-0,973	[-3,375, 1,429]	0,429	-2,618	[-7,170, 1,933]	0,268	0,004	[-3,272, 3,279]	0,998
Activités Réduites	1,316	[-0,290, 2,921]	0,112	-0,203	[-3,210, 2,805]	0,896	2,799	[0,587, 5,010]	0,017
<i>ifmed</i> (Hz)									
	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values
Contractions, (temps)	-1,232	[-2,063, -0,401]	0,005	-1,399	[-2,492, -0,305]	0,012	-0,901	[-1,879, 0,768]	0,071
Groupe, (IRCa vs. Contrôle)	-4,005	[-17,192, 9,183]	0,553	-			-		
Contractions × Groupe	-0,058	[-1,308, 1,191]	0,827	-			-		
Domaines du MFI-20, (score)									
Générale	-0,582	[-1,121, -0,043]	0,037	0,066	[-0,485, 0,617]	0,813	-0,755	[-1,267, -0,242]	0,003
Mentale	1,142	[0,337, 1,947]	0,007	0,566	[-0,239, 1,371]	0,168	0,895	[0,139, 1,650]	0,020
Motivation Réduite	0,496	[-1,263, 2,255]	0,582	0,022	[-1,777, 1,822]	0,981	1,437	[-0,071, 2,945]	0,062
Activités Réduites	-0,004	[-1,180, 1,171]	0,995	-1,110	[-2,298, 0,079]	0,067	0,501	[-0,513, 1,514]	0,333

* Tous les modèles étaient ajustés sur l'âge, le sexe, l'IMC, le CCI et la satisfaction du sommeil. Les modèles concernant les groupes isolés étaient ajustés en plus sur le DFGe CKD-EPI aSC, et les modèles avec les patients avec une IRCa avaient en plus la variable du niveau d'hémoglobine.

IRCa : Insuffisance rénale chronique ; IMC : Indice de masse corporelle ; CCI : Index de Comorbidité de Charlson ; MFI-20 : *Multidimensional Fatigue Inventory 20* ; *ifmed* : Fréquence médiane instantanée ; EMG : Électromyographie ; IF : Index de fatigabilité ; DFGe CKD-EPI : Débit de filtration glomérulaire estimé avec l'équation *Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration* ; aSC : ajusté sur la surface corporelle en utilisant la méthode d'Haycock (Haycock *et al.*, 1978) ; IC : Intervalle de confiance.

Une fatigue plus importante se traduit par un score au MFI-20 plus important.

TABLEAU 12. DÉTERMINANTS DE L'ÉVOLUTION DU TAUX DE MONTÉE EN EMGS NORMALISÉ À DIFFÉRENTES FENÊTRES TEMPORELLES

RER 0-30 ms (%EMG _{max} ·s ⁻¹)									
Modèles*:	Tous			IRCa			Contrôles		
	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values
Contractions, (temps)	-6,803	[-20,332, 6,726]	0,325	-17,386	[-37,743, -2,971]	0,101	-9,274	[-25,811, 7,263]	0,272
Groupe, (IRCa vs. Contrôle)	-67,695	[-208,243, 72,853]	0,345	-			-		
Contractions × Groupe	-7,320	[-26,722, 12,082]	0,460	-			-		
Domaines du MFI-20, (score)									
Générale	-0,949	[-6,173, 4,276]	0,722	-2,041	[-11,636, 7,555]	0,680	-1,558	[-13,216, 10,099]	0,794
Mentale	-2,924	[-10,839, 4,992]	0,469	10,738	[-3,313, 24,788]	0,144	-11,383	[-28,453, 5,688]	0,198
Motivation Réduite	-20,754	[-37,844, -3,664]	0,018	-59,764	[-90,891, -28,636]	<0,001	4,376	[-29,787, 38,539]	0,803
Activités Réduites	13,323	[1,313, 25,333]	0,030	11,657	[-8,912, 32,226]	0,275	16,583	[-6,477, 39,643]	0,165
RER 0-50 ms (%EMG _{max} ·s ⁻¹)									
	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values
Contractions, (temps)	-5,292	[-23,210, 12,625]	0,563	-15,226	[-38,307, 7,862]	0,203	-5,292	[-21,753, 11,168]	0,527
Groupe, (IRCa vs. Contrôle)	-76,549	[-252,917, 99,819]	0,395	-			-		
Contractions × Groupe	-11,048	[-38,024, 15,927]	0,422	-			-		
Domaines du MFI-20, (score)									
Générale	-1,106	[-8,225, 6,013]	0,761	-2,318	[-12,376, 7,741]	0,655	0,672	[-11,353, 12,696]	0,913
Mentale	-6,436	[-17,065, 4,193]	0,236	8,215	[-6,513, 22,943]	0,283	-14,136	[-31,744, 3,472]	0,122
Motivation Réduite	-14,804	[-38,026, 8,419]	0,212	-54,760	[-87,389, -22,130]	0,002	7,003	[-28,236, 42,241]	0,698
Activités Réduites	13,685	[-1,833, 29,203]	0,084	11,303	[-10,258, 32,864]	0,312	13,494	[-10,292, 37,280]	0,272
RER 0-75 ms (%EMG _{max} ·s ⁻¹)									
	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values	β	[IC à 95%]	p-values
Contractions, (temps)	-4,848	[-18,490, 8,794]	0,488	-14,774	[-32,175, 2,627]	0,103	-4,848	[-17,166, 7,469]	0,444
Groupe, (IRCa vs. Contrôle)	-26,300	[-153,596, 100,995]	0,686	-			-		
Contractions × Groupe	-10,616	[-31,155, 9,923]	0,314	-			-		
Domaines du MFI-20, (score)									
Générale	0,253	[-4,915, 5,422]	0,924	-0,710	[-9,089, 7,670]	0,869	1,671	[-6,307, 9,649]	0,683
Mentale	-5,898	[-13,615, 1,819]	0,138	3,962	[-8,308, 16,232]	0,531	-11,776	[-23,459, 0,001]	0,054
Motivation Réduite	-7,377	[-24,238, 9,483]	0,391	-38,345	[-65,529, -11,162]	0,009	10,273	[-13,108, 33,654]	0,394
Activités Réduites	8,471	[-2,796, 19,737]	0,144	6,892	[-11,071, 24,854]	0,458	8,617	[-7,165, 24,399]	0,290

* Tous les modèles étaient ajustés sur l'âge, le sexe, l'IMC, le CCI et la satisfaction du sommeil. Les modèles concernant les groupes isolés étaient ajustés en plus sur le DFGe CKD-EPI aSC, et les modèles avec les patients avec une IRCa avaient en plus la variable du niveau d'hémoglobine.

IRCa : Insuffisance rénale chronique ; IMC : Indice de masse corporelle ; CCI : Index de Comorbidité de Charlson ; MFI-20 : *Multidimensional Fatigue Inventory 20* ; RER : Taux de montée en EMGs normalisé sur l'EMG maximum lors de la contraction considérée pour la FMV ; EMGs : Électromyographie de surface ; DFGe CKD-EPI : Débit de filtration glomérulaire estimé avec l'équation *Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration* ; aSC : ajusté sur la surface corporelle en utilisant la méthode d'Haycock (Haycock *et al.*, 1978) ; FMV : Force maximale volontaire ; IC : Intervalle de confiance

Une fatigue plus importante se traduit par un score au MFI-20 plus important.

Association entre les sous-échelles de fatigue et les performances neuromusculaires (Qualitative)

MFI-20 : Fatigue Générale. Dans les modèles avec les patients atteints d'IRCa (Tableau 9), plus la fatigue générale est élevée et plus la FMV et le RFD_{max} ont été importants.

MFI-20 : Fatigue Mentale. La fatigue Mentale a été associée à un RFD_{max} plus faible chez les patients avec une IRCa et associée à une FMV plus faible chez les deux groupes (Tableau 9). Ce domaine a été associé à une augmentation de l'*ifmed* pendant les contractions sous-maximales (Tableau 10). Pendant les contractions maximales volontaires, et uniquement chez les témoins, cette sous-échelle a été associée à un *ifmed* plus élevé (Tableau 11).

MFI-20 : Motivation Réduite. Le domaine de Motivation Réduite a été associé à un RER plus bas chez les patients souffrant d'IRCa dans toutes les périodes de temps considérées (RER_{30} , RER_{50} , RER_{75}).

MFI-20 : Activités Réduites. Le domaine d'Activités Réduites a été significativement associé à une FMV plus faible chez les patients atteints d'IRCa. À *contrario*, cette sous-échelle a été associée à une FMV plus élevée chez les contrôles (Tableau 9) et à un EMG moyen plus élevé (Tableau 11).

Association entre les degrés de fatigue et les performances neuromusculaires (Quantitatif)

Tous les paramètres de force et d'EMGs ont été normalisés avec les capacités de repos à l'aide de l'IF (Équation 10) et analysés en fonction du degré de fatigue. Les patients souffrant d'IRCa avec un niveau élevé de fatigue ont eu un RFD_{max} -FI inférieur aux individus contrôles à un degré de fatigue équivalent ($p=0,018$ et $p=0,049$ une fois ajusté sur l'âge et le sexe). Aucune différence n'a été remarquée entre les degrés de fatigue pour l'IF de la FMV ou de l'EMG moyen pendant les contractions maximales volontaires, ni pour l'IF du RER lors des contractions explosives. Cependant lors de ces contractions, l'IF de l'*ifmed* a été significativement réduit chez les patients souffrant d'IRCa par rapport aux contrôles, dans le haut degré de fatigue et dans la période de 75 à 150 ms par rapport au début de la contraction (Figure 30).

L'analyse de la transformée en ondelettes a confirmé ce résultat puisqu'elle a montré une diminution de l'énergie de l'EMGs dans le domaine des hautes fréquences (150-300 Hz) entre ~75 et 180 ms pour le groupe IRCa à fatigue élevée par rapport aux contrôles (Figure 31). Chez ces patients, la diminution de l'énergie du contenu du spectrogramme temps-fréquence (i.e., ondelettes) durant le protocole de fatigabilité, quantifiée au début des contractions explosives, a réduit l'IF de l'*ifmed*. L'analyse de la transformée en ondelettes a également mis en évidence une diminution systémique de l'énergie de l'EMGs au cours du protocole de fatigabilité. Les patients avec une IRCa et les contrôles du groupe à faible fatigue ont présenté une diminution des hautes fréquences et une augmentation des

basses fréquences (25-75 Hz) avec la tâche, qui ont moins été marquées dans le groupe contrôle à haute fatigue et absentes dans le groupe IRCa à haute fatigue (Figure 30).

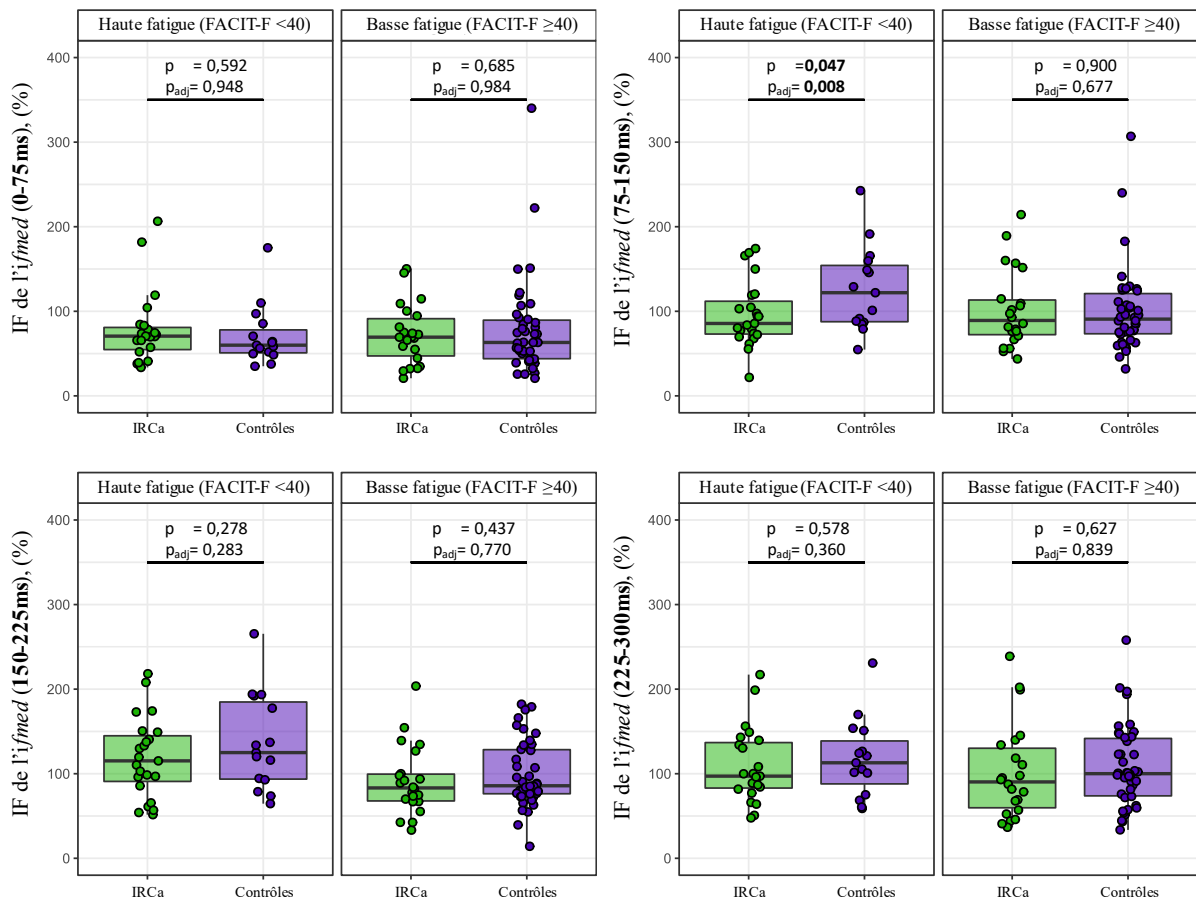


FIGURE 30. INDEX DE FATIGABILITÉ (IF) CONCERNANT L'*ifmed* ENTRE LES GROUPES ET LES DEGRÉS DE FATIGUE.
EN GRAS LES P-VALUES SIGNIFICATIVES.

ifmed : FRÉQUENCE MÉDIANE INSTANTANÉE ; p_{ADJ} : P-VALUE AJUSTÉE SUR L'ÂGE ET LE SEXE ; IRCa : INSUFFISANCE RÉNALE AVANCÉE ; FACIT-F : FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY FATIGUE

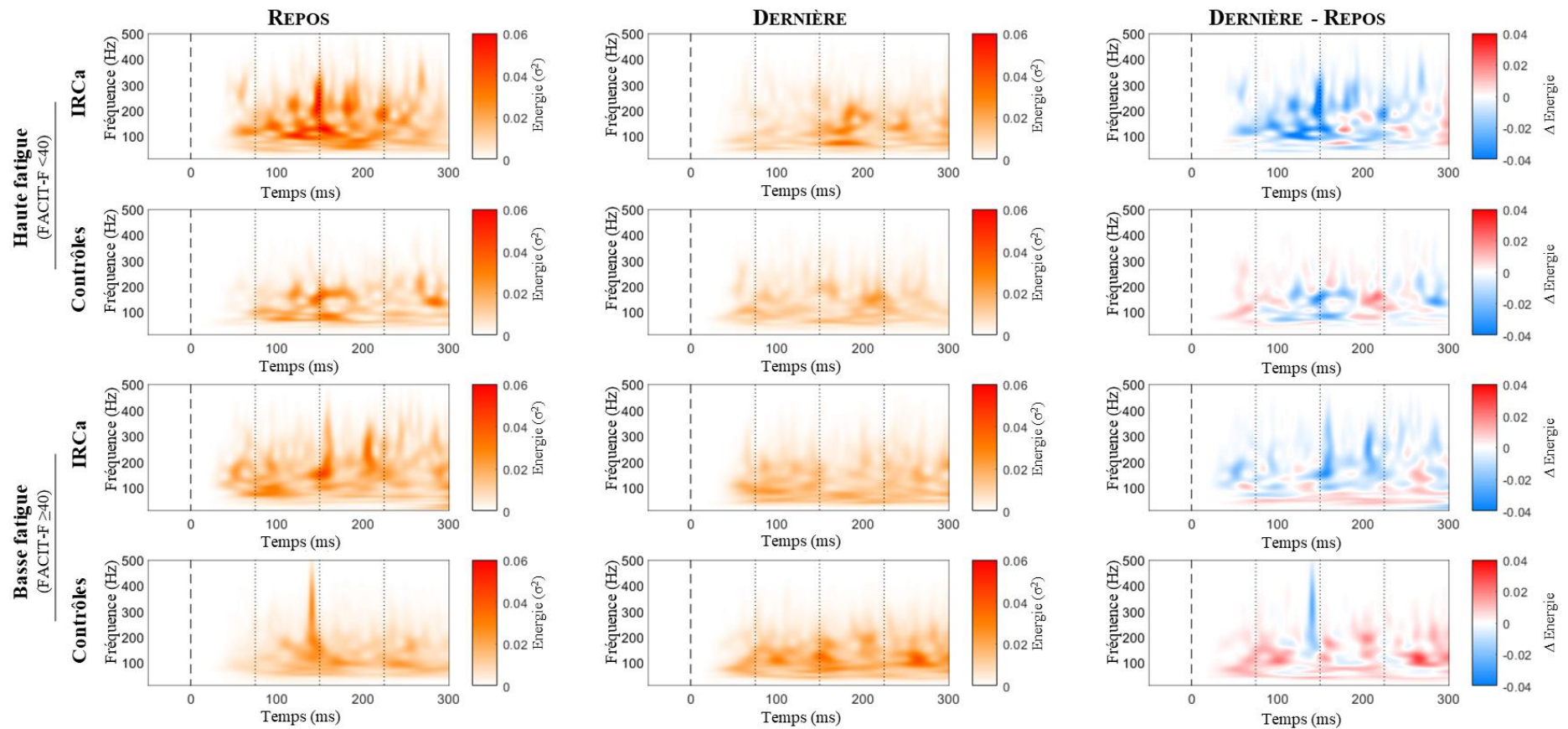


FIGURE 31. EFFET DU PROTOCOLE DE FATIGABILITÉ SUR LE CONTENU SPECTRAL À TRAVERS LES TRANSFORMÉES EN ONDELETTES DE L'EMGS ENTRE LES GROUPES ET LES DEGRÉS DE FATIGUE.

L'INITIATION DE LA BOUFFÉE EMGS (EXPRIMÉE EN mV) ÉTAIT CONSIDÉRÉE À 0 MS, À LA LIGNE VERTICALE EN TIRET. LES LIGNES VERTICALES POINTILLÉES REPRÉSENTENT LES FENÊTRES TEMPORELLES DU CALCUL DE L'*ifmed*. LA COULEUR BLEUE DU PANEL DE DROITE REPRÉSENTE UNE DIMINUTION DU CONTENU SPECTRAL DE L'EMGS AVEC LE PROTOCOLE DE FATIGABILITÉ.

IRCa : INSUFFISANCE RÉNALE AVANCÉE ; FACIT-F : *FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY FATIGUE*

Influence de la fatigabilité neuromusculaire sur la description de la fatigue perçue

Le Tableau 13 représente les variables cliniques qui expliquent significativement la fatigue pour chaque groupe et sous-échelle de fatigue utilisées, ainsi que l'effet de l'ajout d'un descripteur de fatigabilité neuromusculaire (i.e., l'IF de la FMV ou du RFD_{max}) sur la description de la fatigue. La fatigabilité neuromusculaire, évaluée par l'IF de la FMV, a significativement amélioré la description de la variance de la fatigue chez les patients atteints d'IRCa dans le groupe à faible degré de fatigue, notamment le score total du questionnaire MFI-20. Chez ces patients, l'amélioration de la description des domaines du questionnaire MFI-20 avec l'IF de la FMV a été de 7,0%, 10,4%, 11,1%, 14,7% pour la Motivation Réduite, Activités Réduites, la Fatigue Générale, la Fatigue Mentale, respectivement, et 18,6% pour le score total. En considérant tous les modèles avec l'IF de la FMV, ce descripteur a amélioré de 12,2% en moyenne la description de la variance la fatigue chez les patients à faible degrés de fatigue, de 1,3% la description de la variance de la fatigue chez les patients à haut degrés de fatigue, et amélioré de 3,2% et 3,6% la description de la variance de la fatigue chez les contrôles à haut et faible niveau de fatigue, respectivement. À l'inverse, l'ajout de l'IF du RFD_{max} aux modèles n'a pas amélioré significativement la description de la variance de la fatigue, quel que soit le groupe et quel que soit le degré de fatigue considérés (i.e., de 2,0% à 3,8%).

Dans le modèle où l'IF de la FMV a amélioré la description de la variance de la fatigue chez les patients avec une IRCa du groupe à faible fatigue (+18.6%), une augmentation de 10% de l'IF, correspondant à une réduction de 10% de la fatigabilité neuromusculaire, a été mathématiquement associée à une réduction de 6,2% du score total du MFI-20 (Tableau 14). Les individus contrôles, pour qui l'IF a amélioré la description de la variance de la fatigue, ont montré une relation inverse par rapport aux patients avec une IRCa.

TABLEAU 13. CONTRIBUTION À LA DESCRIPTION DE LA FATIGUE AVEC LES DESCRIPTEURS DE LA FATIGABILITÉ NEUROMUSCULAIRE ENTRE LES GROUPES ET LES DEGRÉS DE FATIGUE

Échelles de fatigue	Groupe	Degrés de fatigue	n	Modèle nul Variables finales (gras : p<0,05)	R ²			% d'amélioration du modèle
					Modèle nul	IF RFD _{peak} (▨▨▨▨)	IF MVF (■)	
MFI-20								
Fatigue Générale	IRCa	Haute F	23	Sexe , DFGe aSC	0,451	0,464	0,453	
		Basse F	22	Age	0,140	0,162	0,251	
	Contrôles	Haute F	15	Sexe, CCI, Satisfaction du sommeil, DFGe aSC	0,698	0,734	0,735	
		Basse F	42	Age, Sexe, IMC, CCI, Satisfaction du sommeil, DFGe aSC	0,502	0,549	0,529	
Fatigue Mentale	IRCa	Haute F	23	Age, Sexe, CCI , DFGe aSC	0,503	0,531	0,505	
		Basse F	22	CCI, Sexe	0,219	0,255	0,366	
	Contrôles	Haute F	15	Age, DFGe aSC	0,444	0,458	0,485	
		Basse F	42	-	-	0,005	0,011	
Activités Réduites	IRCa	Haute F	23	CCI , Hémoglobine	0,439	0,455	0,439	
		Basse F	22	Sexe, IMC, Satisfaction du sommeil	0,312	0,350	0,416	
	Contrôles	Haute F	15	Age, Sexe, IMC , Satisfaction du sommeil	0,626	0,698	0,654	
		Basse F	42	IMC, CCI	0,296	0,346	0,304	
Motivations Réduite	IRCa	Haute F	23	DFGe aSC	0,180	0,202	0,225	
		Basse F	22	Age, Sexe, hémoglobine	0,427	0,453	0,497	
	Contrôles	Haute F	15	Sexe, IMC, CCI	0,415	0,507	0,464	
		Basse F	42	Sexe, IMC, CCI	0,423	0,423	0,432	
Score total	IRCa	Haute F	23	CCI, DFGe aSC	0,380	0,386	0,380	
		Basse F	22	-	-	0,046	(1) * 0,186	
	Contrôles	Haute F	15	Sexe, DFGe aSC	0,551	0,563	0,574	
		Basse F	42	Sexe, IMC, CCI	0,375	0,425	0,409	
FACIT-F								
Score total	IRCa	Haute F	23	DFGe aSC	0,247	0,284	0,277	
		Basse F	22	Sexe, CCI, Satisfaction du sommeil ,	0,394	0,395	0,508	
	Contrôles	Haute F	15	IMC, Satisfaction du sommeil, DFGe aSC	0,656	0,656	0,671	
		Basse F	42	Age, Sexe, CCI, DFGe aSC	0,299	0,321	(2) ** 0,423	
MFI-20, score total ⁽¹⁾	IRCa	Basse F	42	IF MVF (%) β= -0,618 [-1,221, -0,016], p= 0,045				
FACIT-F, score total ⁽²⁾	Contrôles	Basse F	42	IF MVF (%) β= -0,121 [-0,209, -0,033], p= 0,009				

⁽¹⁾ p<0,1, * p<0,05, ** p<0,01 pour la comparaison entre le modèle nul et le modèle avec une des variables d'IF. En gras les variables significatives dans le modèle nul.

IF : Index de fatigabilité ; Haute F : Haut degré de fatigue (FACIT-F <40) ; Basse F : Bas degré de fatigue (FACIT-F ≥40) ; IRCa : Maladie rénale chronique avancée ; MFI-20 : *Multidimensional Fatigue Inventory 20* ; DFGe CKD-EPI : Débit de filtration glomérulaire estimé avec l'équation *Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration* ; aSC : ajusté sur la surface corporelle en utilisant la méthode d'Haycock (Haycock *et al.*, 1978) ; CCI : Index de Comorbidité de Charlson ; IMC : Indice de masse corporelle.

DISCUSSION

Cette étude visait à analyser la relation entre la fatigabilité neuromusculaire et la fatigue reportée dans une cohorte de patients âgés atteints d'IRCa, non dépendants de la dialyse, par rapport à un groupe contrôle de la même tranche d'âge et apparié sur la présence de diabète. L'étude a révélé que les patients atteints d'IRCa ont un risque 2,9 fois plus grand de manifester un haut degré de fatigue par rapport aux contrôles, et que le domaine Activités Réduites est le plus touché. Les patients atteints d'IRCa ont montré une fatigabilité neuromusculaire similaire lorsqu'elle était évaluée avec la décroissance absolue de la FMV, mais elle était plus importante lorsqu'elle était évaluée avec le NRFD_{max} et indépendante de l'influence des paramètres trans-diagnostiques. La fatigabilité neuromusculaire chez les patients atteints d'IRCa semble être associée à une diminution plus importante du RER au cours du protocole, concomitant à une baisse de l'*ifmed* au début des contractions explosives. Chez les patients avec une IRCa, l'augmentation du score de fatigue dans le domaine Motivation Réduite est associée à une plus grande réduction du RER avec l'exercice. La fatigabilité neuromusculaire évaluée à l'aide de l'IF de la FMV contribue en moyenne à 12,2% à la variance de la fatigue chez les patients atteints d'IRCa avec un faible degré de fatigue. Ainsi, cette étude est la première à quantifier une association significative entre la fatigabilité neuromusculaire et la fatigue reportée chez les patients âgés atteints d'IRCa.

Les domaines de la fatigue sont différemment affectés par l'IRCa. Des études ont rapporté une prévalence de fatigue plus élevée chez les patients atteints d'IRCa par rapport à des individus contrôles de même âge (Artom *et al.*, 2014 ; Wilkinson *et al.*, 2021c). Nos résultats sont en accord avec ces scores car ils montrent une prévalence plus élevée et un degré de fatigue majoré chez les patients atteints d'IRCa. Notre score de FACIT-F chez les patients avec une IRCa ($38,6 \pm 6,7$) rejoint ceux d'études précédentes qui ont montré un score moyen de $35,7 \pm 11,8$ (Macdonald *et al.*, 2012) et $34,3 \pm 11,3$ (Jhamb *et al.*, 2013). Fait intéressant, ces derniers auteurs ont également souligné un niveau de fatigue identique chez les patients avec une IRCa en dialyse ou non. Ce niveau moyen de fatigue chez les patients avec une IRCa est également similaire à ceux observés dans d'autres pathologies comme les maladies cardiovasculaires ($35,0 \pm 11,0$; Espeit *et al.*, 2022), le cancer ($36,0 \pm 12,1$; Butt *et al.*, 2013), les accidents vasculaires cérébraux ($38,1 \pm 9,6$; Butt *et al.*, 2013), le virus de l'immunodéficience humaine ($34,0 \pm 12,6$; Butt *et al.*, 2013), les rhumatismes inflammatoires ($35,8 \pm 12,4$; Chandran *et al.*, 2007), la maladie de Parkinson ($34,2 \pm 9,9$; Hagell *et al.*, 2006) ou la thrombocytopenie ($36,1 \pm 11,0$; Signorovitch *et al.*, 2011). Le score moyen du FACIT-F chez les individus contrôles de notre étude ($43,9 \pm 8,0$) est également similaire à ceux d'autres études. Par exemple, Cella a reporté un score moyen de FACIT-F à $43,6 \pm 9,4$ chez 1010 adultes américains (Cella *et al.*, 2002) et Montan un score moyen de FACIT-F à $43,5 \pm 8,3$ chez 2426 adultes allemands (Montan *et al.*, 2018). Le lien étroit entre les questionnaires du MFI-20 et du FACIT-F soutient la cohérence et la solidité de ces deux échelles de mesure de la fatigue dans cette population.

Les domaines du questionnaire MFI-20 sont difficilement comparables à d'autres études car la version validée en langue française comporte un nombre réduit de domaines (i.e., le domaine Général et Physique de la version anglaise initiale ont été fusionnés) et répertorie certains items dans des domaines différents que ceux d'origine (Gentile *et al.*, 2003). L'approche qualitative de l'évaluation de la fatigue à travers les différents domaines est cependant maintenue (e.g., Joly *et al.*, 2022). Le score total du MFI-20 et les sous-échelles de fatigue Mentale et d'Activités Réduites ont été significativement et indépendamment liés à l'IRCa après ajustement pour l'âge, le sexe, l'IMC, la satisfaction du sommeil et les comorbidités. Cela reflète probablement le mode de vie sédentaire et les troubles cognitifs fréquemment rapportés chez les patients atteints d'IRCa. La distribution des réponses aux items du MFI-20 et du FACIT-F entre les groupes est présentée en Annexe n° 7 et 8, respectivement. Pour finir, comme certains domaines du MFI-20 ainsi que la fatigue évaluée à travers le FACIT-F ne sont pas indépendamment associés à l'IRCa, leur sévérité dépend davantage des éléments trans-diagnostique. Ce résultat est en accord avec d'autres études (Menting *et al.*, 2018) et soutient les approches innovantes utilisant l'analyse en composante principale (Almutary *et al.*, 2016b ; Moore *et al.*, 2022) ou les modèles d'équations structurelles (Chartogne *et al.*, 2021a) afin de construire et identifier des groupes de symptômes chez les patients atteints d'IRCa.

Les patients atteints d'IRCa présentent une fatigabilité neuromusculaire élevée lorsque celle-ci est évaluée avec le NRFD_{max}. L'IRCa est généralement associée à une réduction de la masse et de la fonction musculaire, même quand elle n'est pas dépendante de la dialyse (Dozio *et al.*, 2021). Étonnamment, très peu d'études ont étudié la fonction neuromusculaire au cours d'une tâche standardisée chez ces patients (Gollie *et al.*, 2022). Heiwe et collaborateurs ont effectué deux études avec un test jusqu'à épuisement des quadriceps chez des patients atteints d'IRCa. Les auteurs ne reportent aucune différence de fatigabilité neuromusculaire lorsque l'effort est intermittent par rapport aux contrôles (Heiwe *et al.*, 2001, 2005). À l'inverse, notre étude montre que les patients atteints d'IRCa ont une fatigabilité neuromusculaire plus élevée lors de contractions explosives quand elle est quantifiée à travers le NRFD_{max}, avec un taux de déclin 2 fois plus élevé au cours de la tâche standardisée. Cela confirme le résultat de l'étude n°1 et permet d'associer l'IRCa comme un paramètre indépendant des paramètres trans-diagnostiques considérés. Cependant, notre étude a mis en évidence une réduction similaire de la FMV entre les deux groupes, ce qui est en accord avec les résultats de Heiwe et collaborateurs. Néanmoins, la relation force-fatigabilité implique que les individus avec une FMV plus faible au repos pourraient avoir une réduction limitée de la FMV pendant l'exercice par rapport à ceux avec une FMV plus élevée (Enoka et Stuart, 1992). Cependant, malgré une FMV plus faible chez les patients atteints d'IRCa, les résultats montrent une réduction similaire de la performance musculaire chez ces patients que chez les contrôles, suggérant une fatigabilité neuromusculaire possiblement plus importante. Comme avancé par D'Emanuele et collaborateurs (2021), l'utilisation du RFD apparaît plus sensible pour quantifier la fatigabilité neuromusculaire que la FMV (D'Emanuele *et al.*, 2021). Les

différences entre les groupes mises en lumière dans cette étude dépendent vraisemblablement du paramètre utilisé, et sont liées aux déterminants physiopathologiques chez les patients atteints d'IRCa.

L'IRCa est associée à une perturbation de la commande motrice. Si les patients avec une IRCa, en particulier ceux qui manifestent un degré de fatigue important, ne sont pas en mesure de maintenir un taux élevé de recrutement et de décharge des unités motrices pendant une tâche fatigante, ils réduiront par conséquent leur RFD_{max} , tandis que la FMV sera moins impactée. En effet, la capacité à produire de la force dans un court laps de temps dépend de la capacité à recruter rapidement les motoneurons avec des taux de décharge élevés (Aagaard *et al.*, 2002 ; Del Vecchio *et al.*, 2019), là où la FMV dépend davantage des propriétés musculaires structurelles (Cossich et Maffiuletti, 2020). Une telle hypothèse est en accord avec nos résultats, montrant à la fois une réduction importante du $NRFD_{max}$ et une réduction du RER (bien que non significatif) avec le temps chez les patients avec une IRCa. Ainsi, le taux de diminution du RER a été jusqu'à 3 fois plus important chez les patients avec une IRCa que chez les contrôles, selon la fenêtre temporelle utilisée. L'absence de significativité s'explique probablement par la grande variabilité de cette mesure (c.f., Étude n°3). Néanmoins, cette diminution du RER au cours de l'exercice explique, pour une grande partie, la fatigabilité neuromusculaire notée à travers le $NRFD_{max}$, et peut entraîner à terme une altération fonctionnelle. En effet, il existe une corrélation significative entre le test assis-debout et le RFD chez les patients atteints d'IRC de stade 3B-4 (Gollie *et al.*, 2021). La perturbation de la commande motrice est également étayée par l'analyse spectrale du contenu EMGs.

Le passage du contenu EMGs de la haute à la basse fréquence reflète une adaptation neurale normale lors d'une tâche musculaire. Un effort musculaire maximum va recruter prioritairement les fibres musculaires rapides, mais lorsque celles-ci fatiguent, une proportion plus importante de fibres plus endurantes et lentes vont être utilisées pour maintenir la production de force. Étant donné que les motoneurons rapides et lents induisent des formes et vitesses différentes de potentiel d'action, et que ce potentiel d'action régit principalement la fréquence d'un signal EMGs, le changement de contenu fréquentiel peut être utilisé comme un indicateur de la fatigue neuromusculaire (Wakeling, 2009). D'autres facteurs influencent les propriétés spectrales de l'EMGs mesurée, tels que l'épaisseur de la couche sous-cutanée, le diamètre des fibres musculaires ou la distance entre la plaque motrice du motoneurone et l'électrode EMGs, si bien que son interprétation reste controversée (Enoka, 2008 ; Farina, 2008 ; von Tscherner et Nigg, 2008). De plus, la vitesse de conduction du potentiel d'action sur le sarcolemme musculaire, influencé entre autre par la température musculaire et le pH, est un paramètre responsable d'une modification du contenu fréquentiel de l'EMGs enregistré (Watanabe *et al.*, 2020), observable à l'effort (Boccia *et al.*, 2017 ; Zwarts et Arendt-Nielsen, 1988). Cette perturbation périphérique peut également expliquer, du moins en partie, la réduction du RER lors de l'effort. Cependant, puisque nous avons effectué une analyse du changement individuel d'indicateurs spectraux lors de la tâche de fatigabilité, plutôt qu'une comparaison directe entre les individus, nous avons

considéré ces mesures comme des indicateurs valides pour quantifier l'adaptation du système neuromusculaire à la fatigabilité neuromusculaire (von Tschärner, 2000 ; Wakeling *et al.*, 2002).

Contrairement à d'autres groupes de patients, ceux avec une IRCa avec un niveau de fatigue élevé ont manifesté une diminution accrue des capacités de recrutement musculaire au cours de l'exercice, à la fois dans les hautes et basses fréquences. Cela est reflété par le taux de diminution plus important au cours du temps du RER et une baisse de *ifmed* dans les 75 à 150 ms suivant le début des contractions explosives par rapport aux contrôles. Cette réduction de *ifmed* a été également illustrée dans les modèles multi-niveaux où seuls les patients avec une IRCa ont réduit *ifmed* lors des contractions volontaires maximales. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer le changement des caractéristiques spectrales chez ces patients.

1) La proportion de types de fibres musculaire (i.e., fibres rapides et lentes) affecte le développement de la fatigabilité neuromusculaire (Mannion *et al.*, 1995) et modifie la fréquence du contenu EMGs (Wakeling, 2009). Néanmoins, la littérature ne rapporte aucune différence de proportions de types de fibres musculaires entre les patients âgés atteints d'IRCa et les contrôles (Heiwe *et al.*, 2005 ; Lewis *et al.*, 2012).

2) Notre étude n'a pas évalué directement la masse grasse, mais l'IMC et la prévalence de l'obésité sont similaires entre les deux groupes, c'est pourquoi nous considérons que l'épaisseur des couches sous-cutanées n'est pas la raison principale des différentes caractéristiques spectrales (De Luca, 1997).

3) La réduction du pH intramusculaire induite par l'accumulation d'ions H^+ peut induire une modification du potentiel d'action, entraînant des réductions à la fois de la vitesse de conduction du potentiel d'action et une réduction de la fréquence du signal EMGs (Wakeling, 2009). Les patients atteints d'IRCa sont déjà connus pour avoir une vitesse de conduction nerveuse réduite en raison de l'accumulation des toxines urémiques entraînant un dysfonctionnement de la pompe Na^+K^+ -ATPase (Nielsen, 1973, 1974). Selon la littérature, cette augmentation de l'acidose musculaire à l'effort par rapport aux individus contrôles peut perturber la conduction du potentiel d'action membranaire (Allen *et al.*, 2008), participer au feedback négatif des afférences métabosensibles (Johansen *et al.*, 2005; Siegler et Marshall, 2015) et peut contribuer à une augmentation de la fatigabilité neuromusculaire (Gregg *et al.*, 2021 ; Macdonald *et al.*, 2012).

Ainsi, les modifications spectrales de l'EMGs peuvent provenir d'une utilisation particulière des différents types d'unités motrices au cours de l'exercice (e.g., prépondérance de typologie ou synchronisation des unités motrices ; Bigland-Ritchie *et al.*, 1986) et/ou d'une réduction de la vitesse de conduction nerveuse et du sarcolemme des fibres musculaires. Toutes ces hypothèses peuvent expliquer, en partie, la réduction de *ifmed* chez les patients atteints d'IRCa, mais elles expliquent moins la diminution du RER. En effet, la baisse du RER pendant l'exercice chez les patients atteints d'IRCa peut

suggérer l'existence de phénomènes centraux perturbant l'efficacité de la chaîne de commande motrice (Gandevia, 2001).

Récemment, Brownstein et collaborateurs ont souligné une augmentation de l'activité EMGs pendant un test de pédalage chez des patients souffrant de fatigue liée au cancer. Les auteurs ont conclu que l'augmentation de l'activité des motoneurones était un mécanisme compensatoire d'une fatigue périphérique (Brownstein *et al.*, 2022a). Bien qu'une méthodologie différente ait été utilisée dans notre étude, nos résultats ne montrent aucune augmentation particulière de l'EMGs chez les patients atteints d'IRCa par rapport aux contrôles pendant les contractions sous-maximales ou les contractions volontaires maximales, et ne mettent donc pas en exergue une adaptation significative du système nerveux central à une potentielle déficience périphérique chez les patients. Notre étude ne nous permet pas de fournir une explication directe à la diminution du RER chez ces patients, mais des hypothèses peuvent être soulevées.

Il a été précédemment montré que les afférences musculaires des groupes III et IV, qui sont sensibles aux stimuli métaboliques (Garland et Kaufman, 1995), réduisent l'activité des cellules corticales motrices et inhibent les motoneurones- α homonymes (Martin *et al.*, 2006, 2008). Étant donné que les patients atteints d'IRCa sont plus sujets aux perturbations intramusculaires à l'effort (e.g., élévation du potassium et rétention d'acide lactique ; Cupisti *et al.*, 2004 ; Macdonald *et al.*, 2012), les afférences de petit diamètre (i.e., groupes III et IV) pourraient être surexprimées et entraîner une inhibition de l'activité des motoneurones. De plus, des limitations périphériques liées à des perturbations de la conduction du potentiel d'action le long des fibres musculaires peuvent expliquer les diminutions du RER au cours de l'effort. Ces résultats permettent de faire l'hypothèse que la fatigabilité neuromusculaire évaluée à travers le NRFD_{max} chez les patients atteints d'IRCa a été, entre autres, induite probablement par des phénomènes centraux (i.e., possible inhibition des afférences de petit diamètre cumulée à une perturbation de la conduction saltatoire).

La FMV améliore significativement la description de la fatigue chez les patients atteints d'IRCa à faible degré de fatigue. Une meilleure compréhension de la relation entre la fatigabilité neuromusculaire et la fatigue reportée est nécessaire pour nous permettre de cibler des approches thérapeutiques non-pharmacologiques (Gollie *et al.*, 2022 ; Kluger *et al.*, 2013). Des résultats intéressants proviennent de l'analyse du domaine Motivation Réduite du questionnaire MFI-20. Quelle que soit la période de temps utilisée, une relation cliniquement et statistiquement significative entre le RER et cette sous-échelle a été reportée, uniquement chez les patients atteints d'IRCa. Or, le domaine de Motivation Réduite reflète la façon dont les individus tendent à planifier et effectuer des activités dans leur vie quotidienne. Nos résultats sont en accord avec de précédentes études démontrant que les patients atteints d'IRCa sont moins actifs que leurs pairs du même âge en raison, entre autres, d'une fatigue importante (Bonner *et al.*, 2010). Cependant, nos données ne nous permettent pas d'établir si la réduction du RER est la cause ou la conséquence de la Motivation Réduite, sans qu'aucun lien de

causalité n'ai été envisagé. Par contre, cette association met en évidence une relation possible entre les perceptions subjectives de fatigue et les limitations neuromusculaires objectives (e.g., RER) chez ces patients. Bien que les participants présentant des symptômes dépressifs (ou des traitements spécifiques assimilés) aient été exclus, la possibilité d'une dépression non diagnostiquée ne peut être écartée dans l'interprétation de ces résultats.

Cette étude montre que la fatigabilité neuromusculaire évaluée à l'aide de la FMV est un prédicteur indépendant de la fatigue reportée chez les patients atteints d'IRCa, mais également chez les témoins. Si cette association venait à être confirmée à plus grande échelle, une amélioration de 10% de la fatigabilité neuromusculaire entraînerait une amélioration d'environ 6% de la fatigue évaluée avec le MFI-20 chez les patients atteints d'IRCa. Cependant, chez les patients atteints d'IRCa présentant un degré élevé de fatigue, l'ajout de la variable de fatigabilité neuromusculaire n'améliore pas la description de la fatigue. Malgré la faible taille des sous-groupes, il est possible de faire l'hypothèse que ces patients ont manifesté des limitations centrales, au repos, pendant la contraction maximale volontaire conduisant à une FMV de référence réduite (Gandevia, 2001 ; McComas *et al.*, 1995). Ainsi, cet écart entre les degrés de fatigue chez les patients avec une IRCa pourrait s'expliquer par une charge de travail sous-maximale trop basse pour ceux à un niveau de fatigue élevé. La surimposition de stimulations électriques lors de contractions musculaires volontaires pourrait permettre de supprimer ces probables limitations d'activation centrale afin de permettre une meilleure estimation de la force maximale de référence et mieux paramétrer les charges sous-maximales (Gandevia, 2001 ; McComas *et al.*, 1995). La fatigabilité neuromusculaire quantifiée avec l'IF du RFD_{max} chez les patients atteints d'IRCa est plus élevée chez ceux présentant un degré de fatigue élevé, cependant, les modèles de régressions ajustés ne font finalement pas ressortir cette association avec les différentes échelles de fatigue. Ainsi, seule à la fatigabilité neuromusculaire évaluée à l'aide de l'IF de la FMV est liée au symptôme de fatigue. Cela peut s'expliquer par le fait que la FMV reflète davantage la masse et la fonction musculaire traduisant une potentielle faiblesse générale et une altération de la qualité de vie. À l'inverse, le RFD_{max} est plus étroitement lié aux performances du système nerveux central et son effet sur la fatigue semble moins évident. Ainsi, étant donné que la fatigabilité neuromusculaire évaluée à l'aide de la FMV est significativement liée à la fatigue reportée chez les patients atteints d'IRCa présentant un faible degré de fatigue, cela soutient le renforcement d'interventions non pharmacologiques tel que l'exercice physique afin de lutter contre ce symptôme. Des résultats satisfaisants ont déjà été montrés sur la fatigabilité neuromusculaire chez des patients avec une IRCa suite à un protocole de renforcement musculaire iso-inertiel, sans toutefois évaluer la fatigue (Gollie *et al.*, 2020).

Limites. L'échantillon était relativement petit une fois découpé en plusieurs groupes et l'étude était transversale. L'utilisation de contractions volontaires pour évaluer la FMV peut être une limitation. La technique de surimposition n'a pas été utilisée dans ce projet initial car, en plus du risque de refus par le comité de protection des personnes, nous avons supposé *a priori* que la douleur induite par cette

modalité réduirait le nombre de participants, conduisant à une cohorte sous-représentative de la population clinique. Ainsi, la nécessité de représentativité face au manque d'étude dans la littérature a suppléé cette question méthodologique, mais elle doit cependant être considérée dorénavant face aux évidences amenées. Bien que l'activité physique spontanée n'ait pas été évaluée, elle ne semble pas avoir d'impact significatif sur la fatigabilité neuromusculaire chez les personnes âgées (Katsiaras *et al.*, 2005). De plus, la tâche de préhension requière la sollicitation de nombreux muscles synergistes qui n'ont pas été étudiés dans cette expérimentation, c'est pourquoi l'interprétation des associations trouvées dans cette étude nécessite d'être validées sur d'autres groupes musculaires. Notre étude a l'avantage de la nouveauté et de l'utilisation de l'EMGs avec une analyse de signal de force à haute fréquence ainsi que l'utilisation d'échelles de fatigue largement utilisées chez des patients âgés atteints d'IRCa.

CONCLUSION

À notre connaissance, cette étude est la première à faire la lumière sur des déterminants de la fatigabilité neuromusculaire chez les patients souffrant d'IRCa sans besoins de dialyse. Cette étude confirme les résultats de l'étude n°1 en montrant que cette diminution de la capacité à générer une force explosive à l'effort est liée à l'IRCa, indépendamment des paramètres trans-diagnostiques. De plus, il semblerait que ces patients présentent une diminution plus importante que les contrôles du taux d'augmentation de l'activité musculaire au cours d'une tâche fatigante. Ce phénomène était majoré chez ceux souffrant d'une fatigue élevée dans le domaine Motivation Réduite. Enfin, la contribution de la fatigabilité neuromusculaire évaluée avec la FMV dans la variance de la fatigue permet d'établir une relation significative et indépendante entre ces deux variables chez les patients avec une IRCa à faible degré de fatigue. Bien que la fatigabilité neuromusculaire puisse être un épiphénomène de la fatigue, cette association vient renforcer les arguments concernant la nécessité d'interventions en activité physique adaptée afin de réduire la fatigabilité neuromusculaire dans les prises en charge de la fatigue des patients atteints d'IRCa. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats et préciser quelles méthodes pourraient être utilisées dans la pratique clinique.

ÉTUDE 3

FIABILITÉ INTER- ET INTRA-EXPÉRIMENTATEUR DES
PARAMÈTRES NEUROMUSCULAIRES EN LIEN AVEC LA MÉTHODE
DE DÉTECTION DES CONTRACTIONS

INTRODUCTION

Les résultats de ce travail de doctorat reposent sur l'utilisation de paramètres issus de l'analyse de la force et de l'EMGs lors de contractions maximales et explosives. Les principaux paramètres utilisés sont : 1) la FMV, définie comme la capacité de production de force maximale issue d'une activation musculaire volontaire, 2) le RFD_{max} , défini comme la pente la plus importante de la montée en force qu'un individu puisse produire volontairement et 3) le RER défini comme le taux d'augmentation de l'activité d'EMGs.

La robustesse des données est essentielle afin d'être sûr qu'elles ne varient pas de façon importante en fonction du temps et des évaluateurs, et le cas échéant, dans quelles proportions (Atkinson et Nevill, 1998). Parmi les paramètres de force, la FMV est jugée plus fiable au cours du temps que le RFD, même si la reproductibilité de celui-ci reste satisfaisante (Buckthorpe *et al.*, 2012 ; Christ *et al.*, 1993 ; Maffiuletti *et al.*, 2016). La fiabilité des paramètres d'EMGs semble également être acceptable. L'EMG moyen ou maximum évalué sur le muscle quadriceps montre une fiabilité au cours du temps allant de bonne à excellente en fonction des modalités d'enregistrement et de la tâche (Ball et Scurr, 2010 ; Balshaw *et al.*, 2017 ; Fauth *et al.*, 2010). Par contre, très peu d'études ont évalué la reproductibilité du RER, qui se place pourtant comme un paramètre couramment utilisé en recherche (Aagaard *et al.*, 2002 ; Morel *et al.*, 2015)

Le RFD peut être quantifié de multiples façons (Maffiuletti *et al.*, 2016 ; Rodríguez-Rosell *et al.*, 2017) et sa fiabilité peut en être impactée. En effet, la fenêtre temporelle considérée est un paramètre important de variabilité. Plus elle est précoce, et plus le RFD est enclin à varier (entre les individus et au cours du temps). Inversement, plus le RFD est considéré à des fenêtres temporelles tardives, et moins il varie. Cependant, le RFD_{max} fait exception (Buckthorpe *et al.*, 2012). En effet, bien qu'il apparaisse assez tôt, entre 50 et 100 ms en général, sa reproductibilité est excellente lorsqu'elle est évaluée sur le muscle quadriceps (ICC= 0,90, coefficient de variation (CV) = 7,2% ; Buckthorpe *et al.*, 2012) ou sur une tâche de préhension (ICC= 0,93 ; Christ *et al.*, 1993). Il est primordial de noter que des écarts de force importants peuvent provenir des différents systèmes de mesure et des conditions de réalisation (Benton *et al.*, 2022 ; Maffiuletti *et al.*, 2016), soulignant la nécessité d'évaluer la reproductibilité du matériel et de la méthode utilisée dans ce rapport de doctorat.

La précision de la détection de la contraction est également cruciale pour l'analyse du RFD dans des fenêtres temporelles prédéterminées. En effet, toute variabilité dans la détection induira des changements considérables des RFDs calculés. Par exemple, lors de l'initiation d'une contraction explosive quantifiée en pourcentage de la FMV, si un décalage de +10 ms est induit par une approximation de la détection de la contraction, un RFD à 50 ms initialement calculé à $396 \% FMV \cdot s^{-1}$ ($19,8 \% FMV$ à 50 ms = $19,8 / 0,05$) sera alors calculé à $558,0 \% FMV \cdot s^{-1}$ ($27,9\%$ à 50 ms = $27,9 / 0,05$), soit une différence +29%. La méthode de détection manuelle est la plus couramment utilisée à travers

la méthode des deux fenêtres aux échelles constantes et est considérée comme un *Gold Standard* (Tillin *et al.*, 2010), bien qu'elle fasse débat (Tillin *et al.*, 2013). Comme souligné par ces auteurs, l'être humain est la meilleure machine de détection des contractions de par sa capacité à déceler d'infimes changements sur les signaux de bases. Cependant, une modification minimale du signal de force de base avant l'initiation réelle d'une contraction peut être causée par de nombreux paramètres différents de ceux d'intérêts mesurés lors du RFD. Ainsi, un léger mouvement involontaire des muscles antagonistes ou synergistes avant la production de force, une mise en tension des structures musculo-tendineuses plus ou moins rapide liée à un état de pré-tension ou de relâchement, ou même l'épaisseur des couches sous-cutanées qui se déforment induisent inévitablement des variations à l'initiation des contractions explosives. Ces paramètres perturbent davantage l'initiation des signaux de force dès lors qu'ils sont enregistrés à (très) haute fréquence (1000 Hz dans nos études), et qui plus est, chez des personnes âgées qui sont probablement moins réactives que des athlètes.

Au lieu d'utiliser la méthode manuelle très sensible, une solution serait peut-être de standardiser la détection des contractions sur une augmentation du taux de montée en force homogène afin de réduire la variance inter-individuelle spécifiquement en début de contraction, là où la pertinence clinique est importante. Réduire la variabilité permet d'augmenter la précision des mesures et la puissance des inférences qui en découlent, sans changer la pertinence de l'information. C'est ce que propose la méthode de la seconde dérivée décrite par Soda et collaborateurs (2010). Dans cette méthode, le pic de la seconde dérivée est choisi comme initiation de la contraction, permettant de considérer l'initiation des courbes de force, non pas directement sur un changement du signal de base, mais sur une "accélération" du signal de force. L'ensemble des données de RFD de ce manuscrit ont été réalisées avec cette méthode.

Ainsi, cette étude vise à mesurer la reproductibilité de la FMV, du RFD_{max} et du RER inter- et intra-évaluateur. Sans chercher à définir un nouveau *Gold Standard*, l'étude s'interrogera sur la différence entre la méthode manuelle et la méthode de la seconde dérivée au niveau de la variabilité et la reproductibilité des RFD à différentes fenêtres temporelles.

Les hypothèses que nous faisons sont que les paramètres utilisés dans ce projet de doctorat offrent une bonne reproductibilité et que les taux de montée en force calculés au sein de fenêtres temporelles fixes issus de la détection par la 2nd dérivée auront moins de variabilité inter-individuelle pour une reproductibilité similaire à la méthode manuelle.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Cadre de l'étude

L'étude s'est déroulée au Laboratoire Motricité, Interactions, Performance (UR 4334) de l'Université du Mans. Deux investigateurs ont été impliqués dans cette étude. L'un inexpérimenté dans

la détection des contractions (Expérimentateur 1), et l'autre expérimenté (Expérimentateur 2). Le même contexte expérimental, matériel dynamométrique, électromyographique et interface biofeedback que précédemment décrit dans la partie Matériels et Méthodes ont été utilisés. L'étude a obtenu un avis favorable du groupe éthique (n°2022-017) du Centre Hospitalier du Mans.

Le protocole

Des volontaires sains, tout âge confondu, ont été recrutés à l'université du Mans. Cette étude ne s'est pas effectuée sur des patients souffrant d'IRCa. En effet, dans ce cas, il aurait été impossible de différencier si la fiabilité (ou le manque de fiabilité) mesuré aurait été engendré par le matériel ou par l'instabilité clinique fréquente de ces patients. Les volontaires recrutés devaient participer à 2 visites espacées de 7 jours d'intervalle, programmées strictement à la même heure de la journée. Chaque visite était composée de 2 réalisations du protocole, une fois avec chaque expérimentateur, en respectant l'ordre suivant : L'expérimentateur 1 commençait la première évaluation, suivi de l'expérimentateur 2, après 10 minutes de pause. Chaque participant réalisait au total le protocole 4 fois, 2 fois avec chaque expérimentateur (i.e., Chronologiquement : Jour 1, Expérimentateur 1 et Expérimentateur 2 ; Jour 2, Expérimentateur 1 et Expérimentateur 2).

Le protocole était strictement identique à la période de détermination des paramètres de force décrit précédemment. Après la préparation et la pose des électrodes, le participant réalisait 1 minute d'échauffement composé d'extensions dynamiques des doigts suivie d'une période de familiarisation avec l'appareil, la position, et l'interface. Ensuite, le participant réalisait 5 contractions explosives, suivies de 3 contractions maximales. Les consignes et les temps de pauses étaient identiques à ceux décrits auparavant. Une fois le protocole terminé, les électrodes étaient enlevées par l'expérimentateur 1 et de nouvelles étaient replacées par l'expérimentateur 2 afin d'initier un nouveau protocole.

Traitement des signaux et détection des contractions

Les signaux de force et d'EMGs ont été traités avec le logiciel Matlab R2018a v9.4 (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA). Les signaux de force ont été filtrés à 40 Hz avec un filtre passe-bas d'ordre 2, dans les deux sens. La contraction explosive avec le RFD le plus élevé entre les 5 essais a été considérée dans l'analyse. La dérivée du signal de force des contractions explosives en fonction du temps était réalisée sur la force normalisée sur la FMV puis filtrée avec filtre passe-bas à 50 Hz. Les mêmes fenêtres temporelles du NRFD que lors de l'étude 1 étaient considérées (i.e., NRFD₅₀, NRFD₇₅, NRFD₁₀₀, NRFD₁₅₀, NRFD₂₀₀).

L'EMGs a été filtrée avec un filtre bande-passe de seuil 10-500 Hz d'ordre 4, puis rectifiée avant d'être lissée avec un filtre passe-bas à 10 Hz. Ce seuil de 10 Hz est couramment utilisé lors de la

quantification du RER (Olmos *et al.*, 2019, 2020 ; Thompson *et al.*, 2014). Ensuite, l'EMGs a été normalisée sur le pic de l'EMGs lors de la FMV enregistrée la même session. Comme décrit précédemment, le RER a été calculé comme la différence d'EMGs par rapport à l'initiation de la bouffée divisée par la période de temps ($\Delta\text{EMGs}/\Delta\text{temps}$; Aagaard *et al.*, 2002), considéré entre 0-30, 0-50 et 0-75 ms (RER_{0-30} , RER_{0-50} , RER_{0-75} , respectivement ; unité : $\% \text{EMG}_{\text{max}} \cdot \text{s}^{-1}$). Aucune autre fenêtre temporelle n'a été considérée car l'amplitude d'EMGs est connue pour diminuer aux alentours de 80-100 ms (Aagaard *et al.*, 2002).

La méthode manuelle de détection des contractions a été réalisée pour les signaux de force et d'EMGs par les deux expérimentateurs, en aveugle, en considérant la définition suivante : le dernier pic/creux avant l'augmentation de la force ou de l'EMGs (Tillin *et al.*, 2010). Deux fenêtres subséquentes ont été utilisées, avec des échelles x et y constantes, comme recommandé. Une fois les détections manuelles réalisées, tout décalage de plus ou moins 20 ms entre les deux examinateurs concernant les détections a entraîné une nouvelle détection complète du participant (i.e., 4 protocoles) jusqu'à ce que les détections soient homogènes (moins de 20 ms de décalage toléré). Puis, la moyenne des positions des détections entre les deux expérimentateurs a été réalisée afin de définir les initiations de référence des contractions.

Une fois les contractions explosives identifiées, une nouvelle détection des contractions a été réalisée avec la méthode de la seconde dérivée en suivant les étapes suivantes (Soda *et al.*, 2010) :

- 1) L'initiation de la contraction a été isolée sur 500 ms (i.e., -200, +300ms),
- 2) La première dérivée du signal de force en fonction du temps a été réalisée et filtrée avec un filtre passe-bas à 3 Hz, d'ordre 2,
- 3) Les 15 premiers pourcents d'amplitude de la dérivée ont été occultés pour éviter d'observer des artéfacts,
- 4) La seconde dérivée a ensuite été effectuée et filtrée avec un filtre passe-bas à 5 Hz, d'ordre 2.
- 5) Le pic de cette seconde dérivée a été recherché après le seuil de 15 % calculé à l'étape 3.

Critères de jugement principaux et secondaires

Les critères de jugement principaux seront la FMV, le NRFD_{max} et le RER afin d'en quantifier leur reproductibilité respective. Les critères de jugement secondaires seront les NRFD considérés dans des fenêtres temporelles fixes (NRFD_{50} , NRFD_{75} , NRFD_{100} , NRFD_{150} , NRFD_{200}) pour évaluer l'effet de la méthode de détection des contractions.

Calcul de la taille d'échantillon

Un calcul de taille d'échantillon *a priori* a été réalisé pour déterminer le nombre d'individus à inclure. En considérant une taille minimum acceptable d'ICC de 0,61 (i.e., borne basse de ce qu'on considère comme acceptable, d'après Shrout et Fleiss, 1979), une moyenne d'ICC sur les membres supérieurs lors de mesures du RFD de 0,84 (d'après Hernández-Davó et Sabido, 2014), une puissance de 80%, un seuil alpha de 5% et 2 expérimentateurs, une cohorte de 32 individus était nécessaire (<https://wnarifin.github.io/ssc/ssicc.html>).

Analyses statistiques

Les données ont été analysées avec le logiciel RStudio (R Core Team 2021, Vienne, Autriche). La normalité des séries continues a été vérifiée avec le test du Shapiro-Wilk, et en cas de distribution non paramétrique, comme le requiert les tests d'ICC (Shrout et Fleiss, 1979), les données ont été transformées sur une échelle logarithmique (Balshaw *et al.*, 2017) et présentées avec la médiane et l'IQR, sinon la moyenne et l'écart-type ont été utilisés. Tous les paramètres de reproductibilité ont été basés sur la méthode *Gold Standard* de détection manuelle. La fiabilité inter-expérimentateur a été calculée sur les données du jour 2, basée sur un modèle à deux voies à effets aléatoires (ICC₂). Un modèle à deux voies à effets mixtes (ICC_{3,k}) a été utilisé pour tester la reproductibilité intra-expérimentateur. De plus, le calcul de l'erreur standard de mesure ($ESM = Ecart\text{-}type * \sqrt{1 - ICC}$; Atkinson et Nevill, 1998) et de l'erreur relative, c'est-à-dire le coefficient de variation ($CV = \frac{ESM}{grande\ moyenne} * 100$; Hopkins, 2000; Jenkins *et al.*, 2014) ont été réalisés sur les données non transformées, le cas échéant. Selon les recommandations, un ICC <0,5 était considéré comme "faible", 0,5-0,74 comme "modéré", 0,75-0,9 comme "bon" et >0,9 comme "excellent" (Koo et Li, 2016).

L'impact de la méthode de détection des contractions a été testé avec un model multi-niveaux, en fixant l'examineur, la méthode de détection, le jour d'évaluation et la fenêtre temporelle en effet fixe, et le jour, la fenêtre temporelle (pour la pente) et les individus (pour les interceptes) en effet aléatoire. Des modèles ont également été réalisés pour chaque fenêtre temporelle. Un seuil alpha de 5% a été fixé.

RÉSULTATS

Données de base

L'étude a inclus 33 individus, dont 1 a été exclu de l'analyse pour ne pas avoir participé au second jour d'évaluation pour des raisons personnelles. Les 32 participants définitivement inclus avaient une moyenne d'âge de 31 ± 12 ans (19-60 d'étendue), un ratio femme/homme de 13/19, une masse

corporelle moyenne de $71,7 \pm 16,1$ kg, une taille moyenne de $171 \pm 10,6$ cm, soit $24,3 \pm 3,6$ kg·m⁻² d'IMC.

Précision de la détection manuelle

L'étude a comparé les décalages des détections des contractions entre les expérimentateurs afin d'en quantifier la précision, avant d'en faire la moyenne pour les considérer comme référence. Comme illustré en Figure 32, les décalages sont répartis de façon paramétrique, avec une tendance à l'antériorisation de l'expérimentateur 1 (ou une tendance à détecter précocement pour l'expérimentateur 2). Ainsi, 50% des détections des contractions de force se sont effectuées dans un intervalle de 5 ms, et un intervalle de 2,6 ms pour les signaux d'EMGs.

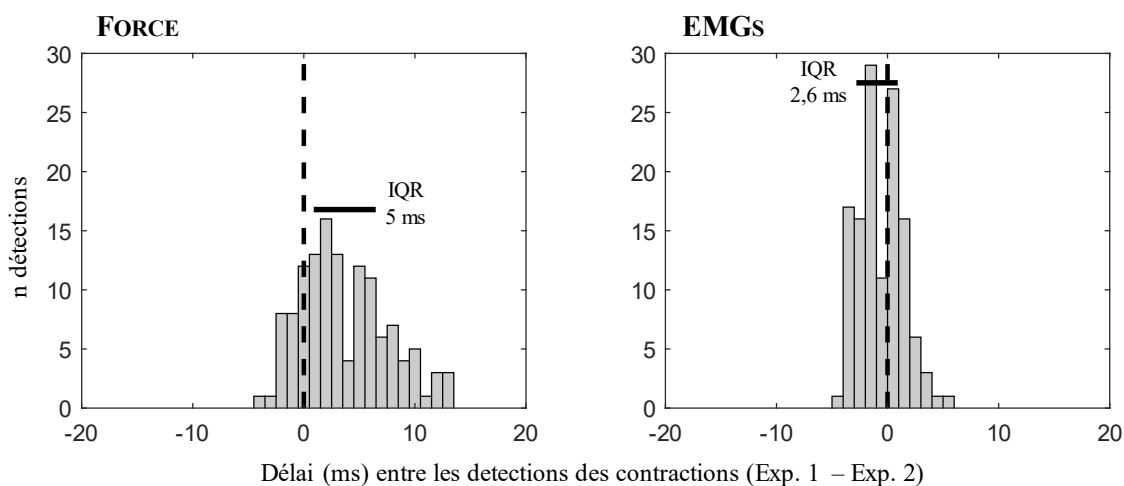


FIGURE 32. DÉCALAGES ENTRE LES EXPÉRIMENTATEURS RELATIFS AUX DÉTECTIONS EFFECTUÉES SUR LES SIGNAUX DE FORCE ET D'EMGS.

EMGS : ÉLECTROMYOGRAPHIE DE SURFACE ; EXP. : EXPÉRIMENTATEUR

Reproductibilité des paramètres utilisés dans cette étude

Comme le montre le Tableau 10, la reproductibilité de la FMV est excellente, que ce soit au cours du temps ou entre les expérimentateurs. Les différents temps de mesure de la FMV n'ont induit qu'une variabilité moyenne entre 3 et 4%. Le NRFD_{max} affiche une bonne reproductibilité au cours du temps, mais la fiabilité entre examinateur est considérée comme modérée. Entre 8 et 9% de variabilité a été mesurée entre les évaluations du NRFD_{max} .

Le RER montre une reproductibilité au cours du temps considérée comme modérée. Cependant sa reproductibilité entre les expérimentateurs est considérée comme faible, avec plus de 50% de CV. Plus la fenêtre temporelle depuis l'initiation de la bouffée EMGs, était longue, plus la variabilité a augmenté et plus la reproductibilité a diminué.

TABLEAU 14. DONNÉES DE REPRODUCTIBILITÉ DES PARAMÈTRES UTILISÉS

Examineur :	Résumé				Intra-			Inter- (Jour 2)		
	Jour 1		Jour 2		ICC _{3,k} (IC à 95%)	ESM (IC à 95%)	CV	ICC ₂ (IC à 95%)	ESM (IC à 95%)	CV
	1	2	1	2						
Paramètre de l'étude										
FMV (N), moyenne (±ET)	373,6 (±106,1)	359,2 (±101,3)	369,5 (±109,4)	365,0 (±103,6)	0,989 (0,980, 0,994)	15,3 (11,6, 19,0)	4,2%	0,984 (0,972, 0,991)	13,3 (10,2, 16,5)	3,6%
NRFD _{max} (%FMV·s ⁻¹), moyenne (±ET)	906,5 (±179,4)	906,8 (±160,6)	940,0 (±144,6)	885,9 (±156,3)	0,868 (0,760, 0,928)	71,6 (57,7, 85,6)	7,9%	0,689 (0,468, 0,823)	86,2 (69,9, 102,6)	9,4%
RER ₀₋₃₀ (%EMG _{max} ·s ⁻¹), médiane (IQR)	236,8 (299,2)	301,3 (184,3)	308,2 (374,2)	349,2 (193,9)	0,594 (0,260, 0,777)	120,8 (94,9, 146,8)	36,4%	0,354 (0,075, 0,583)	189,2 (141,3, 237,0)	53,8%
RER ₀₋₅₀ (%EMG _{max} ·s ⁻¹), médiane (IQR)	376,8 (455,5)	462,8 (357,2)	497,9 (597,8)	525,8 (292,4)	0,582 (0,239, 0,771)	199,5 (156,3, 242,8)	39,1%	0,346 (0,063, 0,576)	324,0 (246,3, 401,7)	59,7%
RER ₀₋₇₅ (%EMG _{max} ·s ⁻¹), médiane (IQR)	423,4 (522,5)	509,7 (376,0)	572,0 (625,0)	580,5 (294,5)	0,548 (0,176, 0,751)	217,6 (171,7, 263,5)	38,9%	0,297 (0,016, 0,538)	340,1 (260,9, 419,2)	57,9%
Méthode : Manuelle (%FMV·s⁻¹)										
NRFD ₅₀ (%FMV·s ⁻¹), moyenne (±ET)	823,4 (±234,5)	765,9 (±240,0)	877,4 (±193,6)	753,5 (169,5)	0,809 (0,652, 0,895)	105,1 (80,6, 129,7)	13,1%	0,525 (0,153, 0,737)	138,6 (110,7, 166,5)	17,0%
NRFD ₇₅ (%FMV·s ⁻¹), moyenne (±ET)	685,3 (±143,8)	727,8 (±131,6)	681,5 (±106,4)	697,1 (±150,1)	0,779 (0,597, 0,879)	64,7 (51,2, 78,2)	9,3%	0,380 (0,102, 0,603)	102,2 (78,9, 125,45)	14,8%
NRFD ₁₀₀ (%FMV·s ⁻¹), moyenne (±ET)	480,9 (±103,2)	527,0 (±126,7)	464,0 (±109,5)	477,1 (±124,2)	0,778 (0,595, 0,878)	66,0 (51,9, 80,1)	13,5%	0,536 (0,292, 0,715)	79,6 (62,3, 96,9)	16,9%
NRFD ₁₅₀ (%FMV·s ⁻¹), moyenne (±ET)	213,8 (±94,5)	235,3 (±80,7)	198,6 (±64,1)	218,7 (±61,0)	0,727 (0,503, 0,850)	43,8 (32,9, 54,8)	20,2%	0,471 (0,217, 0,667)	46,3 (36,5, 56,2)	22,2%
NRFD ₂₀₀ (%FMV·s ⁻¹), moyenne (±ET)	71,3 (±92,9)	95,1 (±60,4)	73,3 (±69,1)	87,4 (±47,2)	0,594 (0,260, 0,777)	43,6 (31,6, 55,7)	53,3%	0,372 (0,096, 0,596)	47,1 (38,0, 56,3)	58,6%
Méthode : 2nd dérivée										
NRFD ₅₀ (%FMV·s ⁻¹), moyenne (±ET)	785,6 (±146,4)	766,8 (±147,5)	816,1 (±131,0)	755,8 (±131,5)	0,708 (0,468, 0,840)	85,1 (65,2, 105,0)	10,9%	0,550 (0,286, 0,730)	92,1 (72,9, 111,3)	11,7%
NRFD ₇₅ (%FMV·s ⁻¹), moyenne (±ET)	805,9 (±164,2)	813,4 (±118,1)	832,8 (±118,8)	787,8 (±130,0)	0,884 (0,788, 0,936)	53,2 (42,9, 63,6)	6,6%	0,529 (0,284, 0,709)	87,6 (70,4, 104,9)	10,8%
NRFD ₁₀₀ (%FMV·s ⁻¹), moyenne (±ET)	561,1 (±95,8)	560,3 (±73,9)	553,8 (±83,5)	531,7 (±87,8)	0,750 (0,544, 0,863)	47,6 (35,9, 59,2)	8,6%	0,374 (0,100, 0,597)	68,3 (53,0, 83,5)	12,6%
NRFD ₁₅₀ (%FMV·s ⁻¹), moyenne (±ET)	240,2 (±53,7)	243,3 (±46,9)	223,3 (±47,5)	237,0 (±44,2)	0,747 (0,538, 0,867)	26,2 (21,2, 31,2)	11,1%	0,189 (-0,099, 0,452)	41,7 (31,3, 52,1)	18,1%
NRFD ₂₀₀ (%FMV·s ⁻¹), moyenne (±ET)	87,6 (±77,3)	94,2 (±51,9)	90,2 (±59,0)	102,0 (±33,4)	0,672 (0,402, 0,820)	33,7 (24,8, 42,7)	36,1%	0,259 (-0,030, 0,510)	41,4 (32,6, 50,2)	43,1%

FMV : Force maximale volontaire ; ET : Écart-type ; IQR : Intervalle interquartile ; IC : Intervalle de confiance ; NRFD : Taux de montré en force exprimé relativement à la FMV, considéré au maximum (RFD_{max}) ou à 50ms, 75ms, 100ms, 150ms ou 200ms (RFD₅₀, RFD₇₅, RFD₁₀₀, RFD₁₅₀, RFD₂₀₀, respectivement) ; RER : Taux de montré en EMGs entre 0-30, 0-50 et 0-75 ms (RER₀₋₃₀, RER₀₋₅₀, RER₀₋₇₅, respectivement) normalisé sur le pic d'EMGs lors de la FMV ; EMGs : Électromyographie de surface ; ICC : Coefficient de corrélation intra-classe ; ESM : Erreur standard de mesure, exprimée aussi relativement à la grande moyenne avec le coefficient de variation (CV).

Intra- représente la reproductibilité à 7 jours, *Inter-* représente la reproductibilité entre 2 expérimentateurs, le même jour.

Reproductibilité du NRFD en fonction des méthodes de détection des contractions

Globalement les deux méthodes ont une reproductibilité au cours du temps similaire. Cependant, un décalage de reproductibilité semble s'opérer entre les méthodes. En effet, les trois premières fenêtres temporelles de la méthode manuelle ont une reproductibilité considérée comme bonne (i.e., NRFD_{50} , NRFD_{75} , NRFD_{100}), alors que les fenêtres temporelles de l'autre méthode satisfaisant une bonne reproductibilité sont décalées d'une fenêtre (i.e., NRFD_{75} , NRFD_{100} , NRFD_{150}).

À fiabilité égale, la méthode de la 2nde dérivée affiche une réduction importante de la variabilité de la mesure du NRFD. En effet, en comparant les CVs, la réduction de l'erreur standard relative de la méthode de la 2nde dérivée par rapport au *Gold Standard* est de -2,2%, -2,7%, -4,9%, -9,1% et -17,2% pour les fenêtres temporelles chronologiques.

Pour la reproductibilité inter-expérimentateur, hormis pour le NRFD_{75} , la méthode manuelle offre une légère augmentation de fiabilité par rapport à la méthode de la 2nde dérivée. Cependant, chacune des méthodes a permis à seulement deux fenêtres temporelles d'avoir une reproductibilité inter-opérateur modérée, les autres étant considérées comme faible. À la vue du Tableau 15, la méthode de la 2nde dérivée semble plus reproductible d'un investigateur à l'autre pour les NRFD précoces (i.e., NRFD_{50} , NRFD_{75}), mais offre une faible reproductibilité pour les fenêtres temporelles ultérieures. À *contrario*, la méthode manuelle semble avoir une reproductibilité inter-expérimentateur plus homogène sur l'ensemble des fenêtres temporelles, avec toutefois une variabilité moyenne 9,4% supérieure à la méthode de la 2nde dérivée.

Impact des méthodes sur le NRFD mesuré

Les méthodes utilisées pour détecter les contractions changent significativement les NRFD mesurés à des fenêtres temporelles fixes. En effet, comme le montre le Tableau 16, la méthode de la seconde dérivée a un NRFD moyen de 36,7 %FMV·s⁻¹ supérieur à la méthode manuelle, toutes fenêtres confondues.

TABLEAU 15. EFFET DE LA MÉTHODE DE DÉTECTION DES CONTRACTIONS SUR LE NRFD MESURÉ À DIFFÉRENTES FENÊTRES TEMPORELLES

	NRFD (%FMV·s ⁻¹)		p-value
	β	[IC à 95%]	
Examineur (1 vs. 2)	-4,455	[-17,068, 8,157]	0,484
Méthode de détection (2 nd dérivée vs. manuelle)	36,742	[24,130, 49,355]	<0,001
Jour (1 vs. 2)	-6,254	[-22,105, 9,597]	0,445
Fenêtre temporelle (50, 75, 100, 150 et 200ms)	-51,126	[-54,448, -47,805]	<0,001
<i>Paramètres</i>			
n données	1280		
AIC	15870		
R ² du modèle	0,861		

NRFD : Taux de montée en force normalisé sur la force maximale volontaire (FMV) ; AIC : Critère d'Akaike ; IC : Intervalle de confiance

En analysant chaque fenêtre temporelle séparément, il s'avère que les méthodes modifient toutes les fenêtres temporelles, à l'exception du NRFD₅₀ ($\beta = -23,980$ [-53,829, 5,867], $p=0,117$). Ainsi, le NRFD₇₅ ($\beta = 112,079$ [85,993, 138,164], $p<0,001$), le NRFD₁₀₀ ($\beta = 64,514$ [46,335, 82,693], $p<0,001$), le NRFD₁₅₀ ($\beta = 19,347$ [7,964, 30,730], $p=0,001$) et le NRFD₂₀₀ ($\beta = 11,753$ [0,941, 22,565], $p=0,034$) sont augmentés avec la méthode testée. Toutefois, dans le cas de l'application d'une correction de Bonferroni, cette dernière fenêtre ne demeurerait pas significative. En valeurs relatives, les augmentations du NRFD₇₅, NRFD₁₀₀, NRFD₁₅₀ et NRFD₂₀₀ due à la méthode de la 2nde dérivée étaient de 14,7%, 12,4%, 8,6% et 13,4%, respectivement.

Décalage temporel entre les méthodes

La méthode de la 2nde dérivée détecte plus précocement par rapport à la méthode manuelle, et elle reporte un délai moyen de -6,9 ms, où 95% des décalages sont compris entre -24,1 ms et +14,0 ms. Ainsi, une détection plus précoce modifie la temporalité des NRFD mesurés comme observé en Figure 33a. À part quelques particularités, comme par exemple le sujet n°7 (représenté en Figure 33b : Expérimentateur 1, jour 1 panel du haut, Expérimentateur 2, jour 2 panel du bas) qui représente les extrêmes des décalages mesurés, la méthode de la 2nde dérivée est plutôt homogène par rapport au *Gold Standard*.

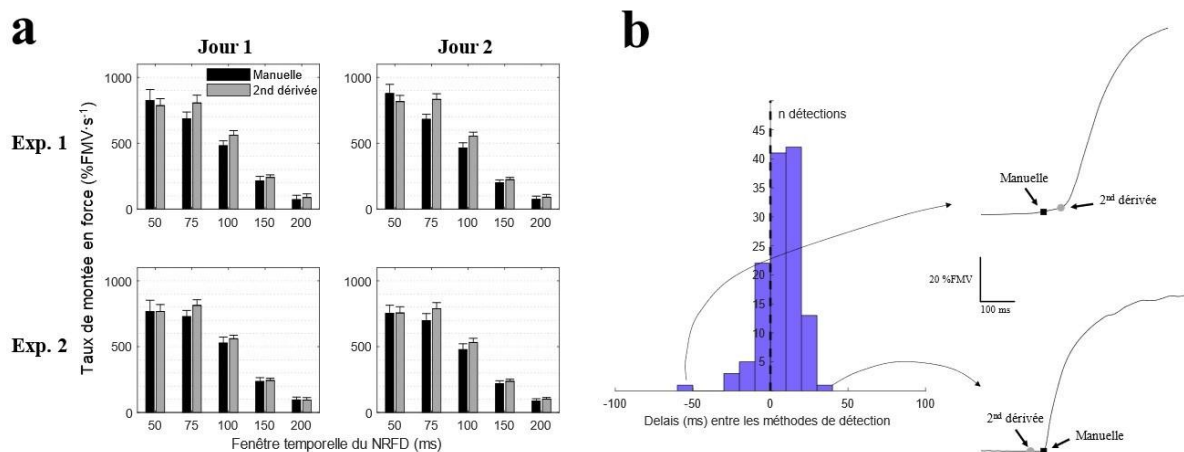


FIGURE 33. REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DES NRFD (a.) ET HISTOGRAMME DES DÉCALAGES DE DÉTECTION DES CONTRACTIONS DE LA MÉTHODE DE LA 2ND DÉRIVÉE PAR RAPPORT À LA MÉTHODE MANUELLE (b.). LES VALEURS MINIMALES ET MAXIMALES DE DÉCALAGE ONT ÉTÉ REPRÉSENTÉES DANS LE PANEL DE DROITE.

EXP. : EXPÉRIMENTATEUR ; FMV : FORCE MAXIMALE VOLONTAIRE

Variabilité inter-individuelle entre les méthodes

Comme le montre le Tableau 15, la méthode de détection permet de réduire la taille du coefficient de variation par rapport à la détection manuelle, tout en offrant une reproductibilité au cours

du temps tout aussi satisfaisante que la méthode recommandée. Cependant, elle montre une reproductibilité inter-expérimentateur assez faible pour les NRFD les plus tardifs (i.e., NRFD₁₀₀, NRFD₁₅₀, NRFD₂₀₀). Néanmoins, comme illustré en Figure 34, la méthode de la 2nde dérivée permet de réduire drastiquement la variance inter-individuelle dans la phase la plus précoce de la contraction, et ce jusqu'à ~150-190 ms.

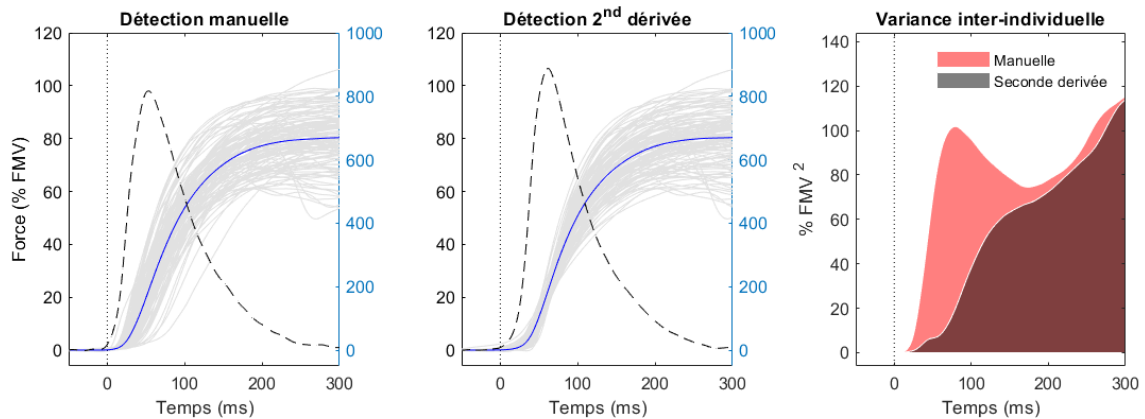


FIGURE 34. SPAGHETTI PLOTS DES CONTRACTIONS EXPLOSIVES ET REPRÉSENTATION DE LA VARIABILITÉ INTER-INDIVIDUELLE POUR CHAQUE MÉTHODE.

L'INITIATION DES CONTRACTIONS EST CONSIDÉRÉE À 0 MS, SUR LA LIGNE VERTICALE POINTILLÉE. LES COURBES GRISÉS REPRÉSENTENT TOUS LES ESSAIS DE CHAQUE PARTICIPANT CONSIDÉRÉS DANS L'ÉTUDE, ET LA COURBE BLEUE EST LA MOYENNE DE CES COURBES. LA COURBE EN TIRET EST LE TAUX DE MONTÉ EN FORCE DE LA COURBE DE FORCE MOYENNE (AXE DE DROITE BLEU CLAIR).

FMV : FORCE MAXIMALE VOLONTAIRE

DISCUSSION

Cette étude avait pour objectif de vérifier la reproductibilité des paramètres utilisés dans cette étude tout en comparant les performances de la méthode de détection des contractions par la 2nde dérivée décrite par Soda (2010) par rapport à la méthode de référence manuelle (Tillin *et al.*, 2010). Les résultats montrent que les paramètres de force, tels que la FMV ou le NRFD_{max} ont une bonne, à excellente, reproductibilité à 7 jours, tout en soulignant une fiabilité inter-expérimentateur modérée pour le NRFD_{max}. De plus, la méthode de la 2nde dérivée offre une reproductibilité à 7 jours similaire à la méthode *Gold Standard*, tout en permettant de réduire en moyenne de 7,2% l'erreur de mesure. Elle offre également une bonne reproductibilité inter-expérimentateur pour les NRFD précoces (i.e., NRFD₅₀ et NRFD₇₅). Néanmoins, sa fiabilité entre expérimentateur n'est pas satisfaisante pour les NRFD ultérieurs par rapport à la méthode manuelle. La méthode de la 2nde dérivée détecte les contractions en moyenne -6,9 (-24,1, 14,0) ms plus précocement que la méthode manuelle, ce qui impacte significativement les NRFD mesurés dans des fenêtres temporelles fixes. Pour finir, la méthode testée

réduit de façon importante la variabilité inter-individuelle sur la quasi-totalité de la période de temps considérée dans l'analyse du NRFD.

Reproductibilité des paramètres utilisés. La FMV fait partie des paramètres de force les plus fiable et reproductible, cependant, sa reproductibilité peut être influencée par de nombreux paramètres tels que le matériel utilisé, la position de test, les conditions et le biofeedback, le type de contraction, le muscle évalué, l'heure de la journée ou le traitement des données par exemple, justifiant la nécessité de vérifier notre méthodologie. D'après une revue de la littérature, les ICC varient entre 0,66 et 0,99 pour la force de préhension en position assise (Benton *et al.*, 2022 ; Cronin *et al.*, 2017 ; Prieske *et al.*, 2014), ce qui est en accord avec notre étude qui montre une reproductibilité excellente concernant ce paramètre (i.e., ICC de 0,98 à 0,99).

De nombreuses études ont quantifié la reproductibilité du RFD, mais comme souligné par Hernández-Davó et Sabido (2014), la plupart se sont focalisées sur les membres inférieurs et un manque d'évidence persiste concernant les membres supérieurs à la vue du nombre de paramètres pouvant l'influencer (Hernández-Davó et Sabido, 2014). Si certaines études ont évalué la reproductibilité au cours du temps (intra-expérimentateur) du RFD_{max} sur la flexion de l'avant-bras, où l'ICC est retrouvé entre 0,69-0,71 (Ingebrigtsen *et al.*, 2009 ; Prieske *et al.*, 2014), ce dernier semble plus fiable sur les membres inférieurs (ICC= 0,90 ; Buckthorpe *et al.*, 2012) et encore plus fiable sur un geste de préhension (ICC= 0,93 ; Christ *et al.*, 1993). La reproductibilité intra-expérimentateur calculée dans notre étude (ICC_{3,k} : 0,87) est en accord avec celles précédemment reportées pour les membres supérieurs, et la reproductibilité inter-expérimentateurs est également similaire à la littérature (i.e., ICC₂ : 0,69 dans notre étude et 0,68 pour la flexion du coude dans l'étude de Prieske et collaborateurs, 2014). De façon surprenante, très peu d'études ont évalué la reproductibilité des paramètres de force sur une tâche de préhension, bien que son utilisation et sa pertinence clinique ne soit plus à démontrer (Cronin *et al.*, 2017 ; Leal *et al.*, 2011 ; McGrath, 2021). Ainsi, notre étude montre que le NRFD_{max} peut être utilisé sur une tâche de préhension avec une reproductibilité inter- et intra-expérimentateur satisfaisante, tout en sachant qu'il faut s'attendre à une variabilité de 8 à 9% entre les sessions de mesures.

Les paramètres EMGs montrent une reproductibilité plus faible. En effet, la fiabilité à 7 jours est considérée comme modérée, et la fiabilité inter-expérimentateur faible. Le RER, évalué à différentes fenêtres temporelles représente un taux d'augmentation d'un signal EMGs qui est en lui-même considéré comme semi-aléatoire (De Luca, 1997). De par sa nature grandement stochastique, la variabilité est grande et prédispose par conséquent à une reproductibilité moyenne. De plus, le repositionnement des électrodes entre les mesures induit une variabilité supplémentaire dans la reproductibilité du RER à différents jours, ou entre expérimentateurs, malgré la normalisation sur le pic de l'EMGs de la session. Ainsi, plus de 30% de CV a été observé pour la reproductibilité à 7 jours. Cependant, comme cette thèse est transversale, les limitations inhérentes à la pose des électrodes ne s'appliquent donc pas car une seule

évaluation était proposée. Néanmoins, cette grande variabilité du RER réduit la puissance des inférences réalisées et ceci explique possiblement le manque de significativité retrouvée dans les modèles de l'étude n°2. La pertinence du RER reste importante dans ce projet car l'évaluation du taux d'augmentation de l'EMGs a permis d'inclure la dimension temporelle à l'évaluation neurophysiologique, qui est déterminante dans les performances du RFD (Aagaard *et al.*, 2002 ; Del Vecchio *et al.*, 2019), et qui permet de mettre en lumière des phénomènes de fatigabilité neuromusculaire qui ne se retrouvent pas sur l'analyse de plateaux ou pics (Morel *et al.*, 2015). Pour finir, des précautions sont à prendre dans le cas d'une étude longitudinale lors de l'évaluation du RER sur un exercice de préhension, et il serait préférable de quantifier l'EMGs à travers l'EMG moyen, en connaissant ses limites, plutôt qu'à travers son taux d'augmentation lors d'une contraction ($ICC = 0,75-0,86$; Prieske *et al.*, 2014).

Effet de la méthode utilisée. De nombreuses méthodes de détection des contractions sont couramment utilisées dans la littérature, telle qu'une détection à un certain seuil de la FMV, au-delà de 3 écarts types par rapport à la variation du signal de base, ou encore une détection manuelle qui est considérée comme le *Gold Standard* (Maffiuletti *et al.*, 2016 ; Tillin *et al.*, 2010, 2013). D'autres méthodes moins répandues comme la 2^{nde} dérivée ou d'autres plus complexes existent (Soda *et al.*, 2010). L'avantage de la méthode de la 2^{nde} dérivée est qu'elle est facilement programmable et qu'elle se base sur un taux de changement de signal de base, suggérant une meilleure homogénéité du RFD. C'est pourquoi, cette étude a fait l'hypothèse que la méthode de la seconde dérivée pouvait permettre de réduire la variabilité inter-individuelle tout en conservant une reproductibilité similaire à la méthode manuelle recommandée.

Les résultats de cette étude montrent que cette méthode offre la même reproductibilité à 7 jours que la méthode manuelle, mais ils révèlent cependant une faible reproductibilité inter-expérimentateur concernant les NRFD tardifs (i.e., NRFD₁₀₀, NRFD₁₅₀ et NRFD₂₀₀). Récemment, D'Emanuele et collaborateurs (2021) ont montré qu'en moyenne, le RFD tardif diminuait dans de mêmes proportions que la FMV, et que par conséquent, la quantification de ces deux paramètres pouvait être redondante (D'Emanuele *et al.*, 2021). Cette affirmation est justifiée par le fait que les déterminants du RFD tardif reposent en grande partie sur les mêmes déterminants que la FMV (Cossich et Maffiuletti, 2020). De plus, nos résultats confirment l'hypothèse de la réduction de variabilité inter-individuelle avec la méthode de la 2^{nde} dérivée. En effet, l'erreur relative de mesure est diminuée dans toutes les fenêtres temporelles des NRFD et la variance inter-individuelle grandement réduite sur la majorité du continuum de force. Néanmoins, les NRFD quantifiés à des fenêtres temporelles fixes ne sont pas comparable entre les méthodes, car ils affichent des différences significatives en fonction de la méthode utilisée. En effet, la méthode de la seconde dérivée affiche un NRFD moyen de $36 \% FMV \cdot s^{-1}$ supérieur à la méthode manuelle, sans toutefois affecter significativement le NRFD₅₀. Cette augmentation du NRFD s'explique par une détection précoce avec la méthode testée, qui induit consécutivement un léger décalage dans les fenêtres temporelles considérées. Lors de l'augmentation du NRFD (concernant principalement le

RFD₅₀), la précocité de détection devrait mécaniquement engendrer un plus faible NRFD₅₀, ce qui est en effet quantifié par une réduction de -24,0 (-53,8, 5,8) %FMV·s⁻¹, mais ce n'était pas significatif entre les méthodes (p= 0,117). Dans la phase de diminution du vecteur de NRFD, c'est-à-dire principalement tous les autres NRFD quantifiés, un NRFD considéré plus précocement va induire un NRFD plus important, comme illustré dans notre étude. Pour cette raison, une vigilance est de mise quant à la comparaison des NRFD à fenêtres temporelles fixes avec différentes méthodes de détection des contractions. De plus, une vérification visuelle des initiations de contractions considérées avec la méthode de la 2nd dérivée semble est nécessaire à la vue des quelques détections aux écarts importants par rapport à la référence.

CONCLUSION

Les paramètres de force utilisés dans ces études sont fiables, soulignant la robustesse de leur quantification à travers la méthode et le matériel employé. Les RERs utilisés dans ce travail de doctorat affichent une reproductibilité modérée et, bien que ce ne soit pas le cas de cette thèse, des réserves quant à leur utilisation longitudinale demeure. La méthode de la 2nd dérivée affiche une reproductibilité à 7 jours similaire à la méthode manuelle, mais montre toutefois une moins bonne reproductibilité inter-expérimentateur pour les NRFDs les plus tardifs. Par ailleurs, la méthode de la 2nd dérivée réduit de façon importante les erreurs de mesure des NRFD à fenêtres temporelles fixes, tout en réduisant la variabilité inter-individuelle des vecteurs de force mesurés par rapport à la méthode manuelle. Bien qu'elle nécessite d'être validée et répliquée dans une population pathologique (e.g., l'IRC), cette méthode semble néanmoins avoir des avantages pour la quantification des NRFD précoces. Toutefois, des questions subsistent quant à son utilisation pour quantifier des NRFD à des fenêtres temporelles plus tardives (i.e., NRFD₁₀₀, NRFD₁₅₀, NRFD₂₀₀).

DISCUSSION GÉNÉRALE

L'ensemble de ce travail de doctorat a cherché à clarifier la relation entre l'IRCa et la fatigabilité neuromusculaire chez des patients âgés, souffrant de comorbidités multiples, par rapport à un groupe contrôle similaire en termes d'âge, de sexe et de prévalence de diabète. De plus, ces travaux ont questionné le lien potentiel entre la fatigabilité neuromusculaire des patients avec une IRCa sur la sévérité de la fatigue qui est le symptôme le plus prévalent et le plus débilitant chez ces derniers. *In fine*, ces travaux visaient à apporter de possibles arguments quant à l'intérêt d'une intervention en activité physique adaptée dans la prise en charge de la fatigabilité neuromusculaire et de la fatigue.

Influence du paramètre de force utilisé sur la fatigabilité neuromusculaire évaluée.

La FMV est le paramètre le plus utilisé dans la quantification de la fatigabilité neuromusculaire (Kluger *et al.*, 2013 ; Twomey *et al.*, 2017). D'après la relation force-fatigabilité, plus un individu est capable de générer une FMV importante, et plus la réduction absolue de sa force au cours d'un exercice sera importante (Enoka et Stuart, 1992). Dans la mesure où les patients souffrant d'IRCa ont une FMV de préhension réduite par rapport aux individus contrôles, la réduction de la FMV lors de l'exercice aurait dû être moins importante que les individus contrôles (i.e., sur les 100 patients appariés de l'étude n°1, la différence moyenne de force de préhension au repos était de 39 N soit 14%, $p=0,016$ pour un d de Cohen à 0,490 portant la taille d'effet à moyenne). Par conséquent, une interaction groupe-temps significative aurait dû être attendue au cours de l'exercice, décrivant une perte absolue de FMV réduite à l'effort chez les patients souffrant d'IRCa par rapport aux contrôles. Cependant, les résultats montrent que chaque groupe a réduit de façon similaire leur FMV au cours de l'effort (i.e., IRCa : -12,0 N / contraction ; Contrôles : -12,6 N / contraction). Ce comportement inattendu va à l'encontre de la relation force-fatigabilité communément admise lors d'efforts musculaires à l'exercice et cette absence de significativité quant à l'interaction groupe-temps suggère alors que les patients souffrant d'IRCa ont manifesté une fatigabilité neuromusculaire supérieure à ce qui était attendu. Cependant, Enoka et Stuart (1992) émettent des réserves quant à l'applicabilité universelle de ce principe en déclarant que la relation force-fatigabilité n'est pas systématiquement observée lors des tâches fatigantes (Enoka et Stuart, 1992). Par conséquent, l'interprétation de ce résultat reste à modérer. De plus, il est possible que leur force maximale évocable au repos soit limitée chez ces patients, induisant alors un biais dans la FMV initialement considérée pour paramétrer le protocole fatiguant (McComas *et al.*, 1995). Cela aurait pour conséquence de réduire la charge demandée aux patients et donc de réduire la fatigabilité neuromusculaire induite. Bien qu'évalués lors de contractions explosives, l'étude n°1 a montré que les patients manifestaient des perturbations d'activation musculaire au repos dans les 200 premières millisecondes. Malgré que cette méthodologie ne permette pas de conclure, l'hypothèse d'une limitation centrale dans l'activation musculaire ne peut pas être écartée. Elle devrait faire l'objet d'investigations futures en employant des méthodes de stimulation musculaire artificielle afin de quantifier le déficit

d'activation volontaire. Il est en revanche possible de conclure que l'utilisation de la FMV ne discrimine pas suffisamment les patients souffrant d'IRCa par rapport aux individus contrôles lors de l'évaluation de la fatigabilité neuromusculaire au cours d'une tâche de préhension sous-maximale à 40% de la FMV.

Toutefois, la mesure des capacités de force explosive se place comme un moyen sensible et spécifiquement intéressant lors de la mise en lumière d'une fatigabilité neuromusculaire importante chez les patients souffrant d'IRCa. Précisément, l'étude n°1 a montré que les patients avec une IRCa ont une fatigabilité neuromusculaire notée particulièrement lors de la génération rapide de force, et ce, indépendamment du niveau de force initiale (i.e., quantifié à travers le NRFD_{max} ; Del Vecchio *et al.*, 2019). Basé sur ces résultats, l'étude n°2 a renforcé cette conclusion en démontrant que cette fatigabilité neuromusculaire importante notée avec le NRFD_{max} chez les patients avec une IRCa était indépendante des facteurs trans-diagnostiques tels que l'âge, le sexe, l'IMC, les comorbidités, la satisfaction du sommeil et les différents domaines de la fatigue. L'étude n°3 a permis de montrer que ce paramètre offre une bonne reproductibilité avec une erreur de mesure inférieure à 10%, permettant de recommander son usage dans les protocoles de recherche chez ces patients. De nombreuses hypothèses peuvent expliquer la supériorité du NRFD_{max} dans la mise en lumière d'une fatigabilité neuromusculaire accrue chez les patients avec une IRCa par rapport à l'utilisation de la FMV.

Tout d'abord, certains points méthodologiques sont à soulever. Le NRFD_{max} a été montré fondamentalement plus sensible que la FMV dans la quantification de la fatigabilité neuromusculaire et, en général, une décroissance légèrement supérieure par rapport à la FMV lors d'un exercice est mesuré (D'Emanuele *et al.*, 2021 ; Morel *et al.*, 2015). L'aspect extrêmement rapide de l'apparition du NRFD_{max} (i.e., mesuré à 67 ms en moyenne) peut limiter les stratégies de déploiement de la force par rapport à la FMV qui prédispose possiblement les individus à des adaptations/compensations intervenant plus tardivement dans la phase de contraction. En effet, la réalisation d'une FMV peut faire appel à des muscles synergistes participant au déploiement d'une FMV importante, mais dont l'effet dans la mesure du NRFD_{max} peut possiblement est minoré. Les stratégies d'adaptation de génération de la force lors d'une tâche de préhension sont de surcroît majorées dès lors que les participants disposent d'un *biofeedback* comprenant les informations de force et d'EMGs en fonction du temps (Marcel-Millet *et al.*, 2021). Le retour direct d'information permet un gain de FMV (+11% dans l'étude de Marcel-Millet et collaborateurs) due à une augmentation des entrées sensorielles à l'effort, stimulant la commande motrice, tout en participant au renforcement motivationnel positif des participants. Néanmoins l'effet positif du *biofeedback* dans la quantification du NRFD_{max} est indéterminé et possiblement réduit, malgré une visualisation *a posteriori* et une discussion des performances sur les courbes de force, comme recommandé (Maffiuletti *et al.*, 2016).

D'autres points relatifs à la physiopathologie de la fonction neuromusculaire lors d'une IRCa peuvent expliquer la sensibilité particulière du NRFD_{max} dans la mise en lumière d'une fatigabilité neuromusculaire accrue par rapport à l'utilisation de la FMV. Comme discuté dans la partie "2.6.7.

Atteintes musculaires, fatigabilité neuromusculaire", l'IRCa engendre de profonds bouleversements de la commande motrice, mais leurs impacts sur la fatigabilité neuromusculaire restent incertains. D'après l'état de l'art, la potentielle réduction de la vitesse d'activation musculaire engendrée par une perturbation du déséquilibre transmembranaire tel que reportés dans la littérature (Arnold *et al.*, 2014 ; Nielsen, 1973, 1974) impacterait davantage le NRFD_{max} que l'on sait dépendant des qualités d'activation musculaire. De plus, l'acidose musculaire engendrée par l'exercice, donc les patients avec une IRCa sont plus sujet au développement que les contrôles (Cupisti *et al.*, 2004 ; Macdonald *et al.*, 2012), impacterait davantage le NRFD_{max} que la FMV à cause de la surexpression des afférences du groupe III/IV (Siegler et Marshall, 2015), comme démontré chez les personnes en dialyse (Johansen *et al.*, 2005), mais jamais à des stades plus précoces (e.g., IRCa). Cette inhibition engendre une réduction de la fréquence de décharge des unités motrices (Bigland-Ritchie *et al.*, 1986 ; Decherchi et Dousset, 2003 ; Gandevia, 2001). Or, la fréquence de décharge des unités motrices est primordial à un RFD important (Del Vecchio *et al.*, 2019). Les effets de l'IRCa, sans besoin de soins de suppléances, sur les capacités d'activation musculaire restent par conséquent à éclaircir et de multiples étiologies peuvent expliquer la décroissance importante du NRFD_{max} par rapport à la FMV.

Effet de l'IRCa sur les étiologies de la fatigabilité neuromusculaire

L'EMGs mesure la somme algébrique des potentiels d'action d'un ensemble d'unités motrices détectées sous l'électrode d'enregistrement (Konrad, 2006). Par conséquent, l'EMGs traduit une mesure globale de l'activité musculaire. Toutefois, l'observation générale de l'activité musculaire a permis de mettre en lumière des caractéristiques particuliers liés à l'IRCa. Les deux résultats principaux de l'EMGs montrent que les patients avec une IRCa ont des capacités d'activation musculaire réduites au repos dans les premières centaines de millisecondes de la contraction (c.f., Étude n°1), et que le taux d'augmentation de l'EMGs chute jusqu'à 3 fois plus vite chez les patients avec une IRCa par rapport aux individus contrôles lors d'une tâche de préhension sous-maximale (c.f., Étude n°2).

Ces caractéristiques EMG pourraient expliquer, au moins en partie, la fatigabilité neuromusculaire notée avec le NRFD_{max} mais leurs étiologies restent hypothétiques. Ce rapport de doctorat a précédemment décrit l'effet délétère de l'IRCa sur la conduction du potentiel d'action, et la propagation saltatoire semble être perturbée par une concentration importante de toxines urémiques et de potassium extracellulaire (Arnold *et al.*, 2014 ; Nielsen, 1973, 1974). Comme montré par le Tableau 6, aucune différence de concentration de potassium n'était cependant notée entre les groupes, mais les toxines urémiques n'étaient pas quantifiées dans nos études. Il a récemment été montré que les sérotonines intra-spinales modifient l'excitabilité de la commande neurale et participent à la fatigabilité neuromusculaire lors d'une tâche fatigante (Amann *et al.*, 2022), mais cet aspect n'a jamais été investigué chez ces patients.

Les résultats obtenus dans ces travaux de doctorat peuvent également provenir, ou se cumuler à ceux précédemment décrit, par des limitations centrales. La méthodologie employée ne permet pas de conclure quant à une réduction de l'activation volontaire. Cependant, dans les limites d'interprétation de l'EMGs, des hypothèses peuvent être établies. Dans d'autres pathologies tel que le cancer, il a déjà été montré que les patients manifestaient des potentielles limitations centrales à l'effort qui étaient objectivées indirectement par une perte de force minorée chez les patients (Kisiel-Sajewicz *et al.*, 2012, 2013) ou démontré directement par un déficit d'activation volontaire plus important (Yavuzsen *et al.*, 2009). Nos résultats s'inscrivent dans la même dynamique que ces premiers travaux concernant l'EMGs, où les individus avec une IRCa ont, au repos, une activité musculaire réduite et menant consécutivement à une moins grande réduction à l'effort par rapport aux individus contrôles. Des phénomènes centraux limitant l'activation musculaire à l'effort, induits par les afférences métabosensibles (i.e., groupe III/IV), pourraient potentiellement réduire l'activité musculaire à l'effort et conduisant à une diminution accrue du RER chez les patients. Cette hypothèse est d'autant plus probable que les désordres périphériques (e.g., acidose musculaire) à l'effort sont majorés chez les patients souffrant d'IRCa (Cupisti *et al.*, 2004 ; Macdonald *et al.*, 2012), et que ces perturbations métaboliques ont déjà été montrées comme associées à un déficit d'activation volontaire chez des individus en dialyse (Johansen *et al.*, 2005). Ainsi, sans être conclusif, des hypothèses quant à des phénomènes centraux participant à une fatigabilité neuromusculaire accrue spécifiquement notée avec la mesure du NRFD_{max} , peuvent être envisagés à la suite de nos résultats et doivent faire l'objet d'investigations futures chez les patients âgés souffrant d'IRCa, tout en prenant en compte les comorbidités et les complications associées.

Relation entre fatigue et fatigabilité neuromusculaire

La fatigue est un symptôme qui ne s'évalue qu'à travers des moyens auto-reportés (Enoka *et al.*, 2021), alors que la quantification de la fatigabilité neuromusculaire passe par une évaluation objective des performances musculaires au cours d'un effort (Gandevia, 2001). L'association de ces deux concepts a du sens dans la logique suivante : plus un individu est fatigable lors des efforts de la vie quotidienne et plus les désordres métaboliques engendrés seront importants et plus les temps de récupération seront prolongés. Dans ce cadre, la stimulation excessive des afférences périphériques cumulée à une sollicitation exacerbée des unités motrices afin de réaliser une tâche motrice peut théoriquement augmenter la perception de fatigabilité et ainsi la sensation de fatigue dans les activités de la vie quotidienne (Twomey *et al.*, 2017).

Toutefois, les concepts de fatigue et fatigabilité restent distincts car ils reposent sur des déterminants différents, tout en pouvant évoluer de façon indépendante (Twomey *et al.*, 2017). C'est d'autant plus justifié que la fatigue peut-être un phénomène primaire (i.e., directement lié à la maladie), ou secondaire (i.e., engendré par les traitements, les comorbidités, la condition psychosociale ; Kluger

et al., 2013). En effet, certains facteurs trans-diagnostiques (i.e., variables démographiques, symptômes liés à la santé, fonctionnement dans la vie quotidienne et les facteurs cognitifs et comportementaux) des patients souffrant d'IRC expliquent une grande part de la variance de la sévérité de la fatigue (Menting *et al.*, 2018). Nos résultats sont en accord avec cette dernière étude où l'IRCa est un prédicteur de la fatigue (i.e., sur la base du FACIT-F < 40) dans l'analyse univariée, mais elle ne reste cependant pas un prédicteur indépendant une fois ajustée sur l'âge, le sexe, l'IMC les comorbidités et la satisfaction du sommeil (Tableau 8). Néanmoins, il est largement admis que la fatigabilité neuromusculaire participe à la sévérité de la fatigue (Enoka *et al.*, 2021 ; Enoka et Duchateau, 2016), si bien que l'investigation du lien potentiel entre ces deux concepts a été récemment défini comme un objectif de recherche crucial dans la gestion et la prise en charge du symptôme de fatigue auprès des patients souffrant d'IRCa sans besoin de soins de suppléances (Gollie *et al.*, 2022).

Nos résultats montrent une association entre la fatigue et la fatigabilité neuromusculaire évaluée avec le déclin de la FMV au cours de l'exercice chez les patients avec une IRCa comme chez les contrôles. Cependant, l'association reste très faible. En effet, la fatigabilité neuromusculaire mesurée avec la FMV améliore de 12% en moyenne la description de variance de la fatigue chez les patients avec une IRCa à faible niveau de fatigue, et entre 1% et 4% dans les autres groupes de fatigue ou les contrôles. Le fait que cette association ressorte davantage chez les patients à faible degrés de fatigue provient peut-être du fait que ces derniers ont potentiellement conservés leur capacité à générer une FMV proche de leurs capacités maximales. Ainsi, s'ils ont une capacité à générer une FMV relativement préservée, ils ont par conséquent une définition absolue de leur force cible qui est élevée, menant à un déclin de force plus important dans la logique de la relation force-fatigabilité (Enoka et Stuart, 1992). En guise d'illustration, nos données montrent que les patients avec une IRCa avec un haut niveau de fatigue ont une FMV réduite par rapport aux patients avec un faible niveau de fatigue, en montrant une différence de FMV absolue réduite de 31 N ($p= 0,171$, d de Cohen= 0,415 considérée comme petite) et une FMV normalisée sur la masse corporelle réduite de $0,66 \text{ N}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($p= 0,016$, d de Cohen= 0,745 considérée comme grande). Selon ce constat, on peut faire l'hypothèse que ce sous-groupe de patients à faible niveau de fatigue serait plus à même d'exacerber les conséquences de la fatigabilité neuromusculaire sur la sévérité de la fatigue par rapport à un sous-groupe de patients à haut niveau de fatigue, dont l'influence de la fatigabilité neuromusculaire est potentiellement moins variable et davantage brouillée par les comorbidités et autres facteurs induits par la fatigue.

Les différents paramètres utilisés dans la description de la fatigabilité neuromusculaire modifient les associations trouvées. En effet chez les patients avec une IRCa à faible niveau de fatigue, l'utilisation de la FMV améliore plus de 4 fois les performances de description de la fatigue par rapport à l'utilisation du RFD_{max} . Ce résultat surprenant peut sans doute trouver une explication dans les déterminants physiologiques des paramètres utilisés. En effet, la FMV repose davantage sur les paramètres structuraux musculaires et ils sont relatifs à l'état général de dénutrition et de faiblesse

(Carrero *et al.*, 2016). Pour corroborer cette hypothèse, un faible niveau d'albumine (participant au diagnostic de la dénutrition sévère ; HAS, 2021b) a été montré associé à un haut niveau de fatigue chez des patients souffrant d'IRCa avec et sans soins de suppléances (Jhamb *et al.*, 2013). Le RFD_{max} dépend plutôt des capacités de recrutement et de fréquence de décharge des unités motrices, étayant plus difficilement son implication dans le symptôme de fatigue. Paradoxalement, bien que le RFD_{max} soit davantage perturbé à l'effort lors d'une IRCa, la FMV reste un descripteur de la fatigabilité neuromusculaire plus intéressant dans la description de la fatigue chez ces patients, probablement dû à leurs déterminants différents.

Des résultats contradictoires émergent entre les patients avec une IRCa et les individus contrôles dans les sous-groupes d'individus à faible niveau de fatigue. Une relation négative est retrouvée entre la fatigabilité neuromusculaire mesurée avec l'IF de la FMV et la fatigue mesurée avec le score total du MFI-20 chez les patients avec une IRCa. En d'autres termes, plus l'IF est bas (i.e., plus la fatigabilité neuromusculaire est importante) et plus la fatigue est importante. Néanmoins chez les contrôles, une relation négative est retrouvée entre la fatigabilité neuromusculaire mesurée avec l'IF de la FMV et la fatigue mesurée avec le score du FACIT-F. C'est-à-dire que plus l'IF de la FMV est bas (i.e., plus la fatigabilité neuromusculaire est importante), et plus la fatigue est diminuée (le score du FACIT-F s'interprétant à l'inverse du score du MFI-20). Si ce résultat surprenant s'avère ne pas être un faux positif, il peut potentiellement s'expliquer par le fait que les individus du groupe contrôle avec les plus bas scores de fatigue sont peut-être les personnes qui sont physiquement actives, avec peu de comorbidités et avec un statut musculaire important par rapport à leurs pairs davantage fatigués. Dans cette hypothèse, l'amélioration de la condition physique de ces individus à faible niveau de fatigue expliquerait qu'ils aient une FMV importante, et donc un déclin absolu supérieur des capacités de force (Enoka et Stuart, 1992). Ainsi, un déclin supérieur de la FMV chez les individus du groupe contrôle les moins fatigués expliquerait cette relation allant à l'opposé de la relation trouvée chez les patients avec une IRCa. Toutefois, les explications de ces résultats contradictoires restent hypothétiques et méritent de plus amples investigations.

Pour finir, ces résultats montrent que la fatigabilité neuromusculaire est impactée de façon significative dans l'IRCa. Néanmoins, sa relation avec le symptôme de fatigue se cantonne à l'état de faibles associations, dépendante du paramètre utilisé, et aucune causalité n'est montrée. Ainsi, bien que ces patients exacerbent des niveaux de fatigue et de fatigabilité neuromusculaire importants, il est possible que ces deux concepts évoluent de façon indépendante chez ces patients, cantonnant la fatigabilité neuromusculaire à un épiphénomène de la fatigue. De plus, cela suggère que cette dernière est multi-dimensionnelle, propre à chaque individu et nécessite par conséquent une évaluation bigarrée dont les étiologies sont caractérisées à l'échelle de la personne.

Implications cliniques

Ces travaux participent à l'amélioration des programmes de réhabilitation en mettant en lumière la diminution importante des capacités de génération de force explosive lors d'un exercice fatiguant. Bien que nos résultats ne soient pas des plus écologiques à cause des spécificités de la maladie, il est possible de mettre en garde les professionnels de l'activité physique adaptée lors d'exercices explosifs après un effort physique, spécifiquement quand des déséquilibres sont, ou peuvent, être générés (e.g., randonnée, sports de raquette). Un risque de chute augmenté peut être une conséquence de la diminution des capacités de génération de force explosive après un effort (cumulé au risque important de neuropathie périphérique non-diagnostiqué ; Arnold *et al.*, 2022), et un point de vigilance important est ainsi soulevé (Buckthorpe et Roi, 2017). De plus, sur la base de l'état de l'art, une proposition de réentraînement ciblé à ce déficit est proposée en perspective de ce travail.

La mise en lumière d'une possible association entre la fatigue et la fatigabilité neuromusculaire soutient la nécessité d'améliorer les capacités physiques des patients souffrant d'une IRC. Les complications cardiovasculaires sont l'un des plus importants axes de prise en charge néphrologique (Kalantar-Zadeh *et al.*, 2021) vu l'augmentation du risque de mortalité dès le franchissement du seuil de 60 ml/min/1,73m² (Levey *et al.*, 2011). L'activité physique permet par conséquent de réduire aussi bien le risque de complication cardiovasculaire qui est l'une des complications majeures (Gould *et al.*, 2014), que la fatigabilité neuromusculaire (particulièrement le renforcement musculaire ; Gollie *et al.*, 2020) ou le symptôme de fatigue (Wilkinson *et al.*, 2019). Ainsi nos résultats soutiennent l'implémentation d'une activité physique adaptée auprès des patients souffrant d'IRCa.

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

5. CONCLUSIONS

Ce travail de doctorat vise à faire la lumière sur les mécanismes de la fatigabilité neuromusculaire et son potentiel lien avec la fatigue subjective chez des patients âgés atteints d'IRCa. La quantification d'un lien entre fatigue et fatigabilité permet d'améliorer la compréhension du symptôme de fatigue chez ces patients, tout en renforçant l'arsenal thérapeutique non-médicamenteux par le biais d'interventions ciblées en activité physique adaptée. Actuellement, aucune étude n'avait montré de fatigabilité neuromusculaire accrue lors d'effort musculaires intermittents, ni même fait de lien avec le symptôme de fatigue chez des patients souffrant d'IRCa.

Les résultats de ce travail montrent que ces patients ont une fatigabilité neuromusculaire plus importante que les individus sans IRCa de même âge, de même sexe et de même prévalence de diabète, dès lors qu'elle est quantifiée avec le RFD. Néanmoins, la fatigabilité neuromusculaire ne semble pas différente des contrôles quand elle est quantifiée avec la réduction absolue de la FMV. Enfin, l'IRCa est associée à une capacité réduite d'activation musculaire au repos, tout en étant indépendamment liée à une réduction de la vitesse d'activation musculaire à l'exercice, donc l'effet semble être majoré par la fatigue relative à la réduction de la motivation. Ces études suggèrent que la fatigabilité neuromusculaire mesurée lors du protocole est probablement liée, entre autres, à des phénomènes de déficit d'activation musculaire lors d'une IRCa.

De plus, la fatigabilité neuromusculaire évaluée avec la FMV contribue à environ 12% à la variance de la fatigue chez les patients avec une IRCa les moins fatigués, ce qui n'est retrouvé qu'à environ 3% chez les plus fatigués, chez les contrôles, ou lorsque la fatigabilité neuromusculaire est évaluée avec le RFD. Ainsi, cette association entre la fatigue et la fatigabilité neuromusculaire sous-tend l'intérêt d'une activité physique adaptée dans les axes de prise en charge néphrologiques visant à améliorer la fatigabilité neuromusculaire et la fatigue.

6. LIMITES GÉNÉRALES

Les études réalisées sont transversales et elles ne permettent donc pas d'apprécier directement l'effet de la détérioration de la fonction rénale sur la fatigue ou la fonction neuromusculaire. Ainsi, les résultats de ce travail de doctorat sont cantonnés à l'interprétation d'associations. Néanmoins, ce cadre expérimental est partagé avec la majorité des recherches sur ce sujet et les études longitudinales font exception (Leikis *et al.*, 2006). De plus, les associations calculées entre l'IRCa et la fatigue ou les performances neuromusculaires ont été ajustées sur les paramètres confondants habituels, tels que l'âge, le sexe, l'IMC, la satisfaction du sommeil ou la fonction rénale par exemple, permettant une interprétation raisonnable des résultats. Contrairement aux études de laboratoire avec des sujets sains, les visites répétées de ce projet en contexte hospitalier sont susceptibles d'entraîner un taux d'abandon élevé chez les patients âgés atteints d'IRCa. En effet, les patients résident souvent loin de l'hôpital et manifestent fréquemment une détérioration rapide de l'état clinique (Levey *et al.*, 2011). Toutes ces raisons ont motivé l'organisation et la planification d'une unique visite pour l'ensemble des tests proposés aux participants, ainsi que l'inclusion de personnes saines dans l'étude de reproductibilité. Maintenant que le matériel et la méthode d'extraction des données sont considérées comme reproductibles, il est possible de réaliser cette étude chez des personnes souffrant d'IRCa sans assujettir les conclusions d'une variabilité qui découlerait d'une instabilité clinique des patients.

L'activité physique spontanée semble être potentiellement associée aux paramètres de fatigue et de fatigabilité neuromusculaire, mais elle n'a pas été quantifiée dans nos études. En effet, les contraintes temporelles telles qu'expliquées dans la partie Méthodologie Générale ont conduit à faire des choix méthodologiques en faveur d'autres évaluations. De plus, de précédentes études chez des personnes âgées (~72 ans de moyenne d'âge) ont montré que la fatigabilité neuromusculaire n'est pas associée aux dépenses énergétiques des activités physiques pratiquées, tant chez les hommes que chez les femmes (Katsiaras *et al.*, 2005). L'association, au moins indirecte, entre l'activité physique et la fatigue subjective par le biais des symptômes neuromusculaires suggère, par conséquent, qu'une attention particulière doit être apportée sur la quantification de la pratique d'activité physique dans les expérimentations futures chez ces patients (Almutary *et al.*, 2016a ; Bonner *et al.*, 2010).

La taille de l'échantillon peut être considérée comme relativement faible, spécifiquement après l'avoir subdivisé en plusieurs groupes. De surcroît, les inclusions ont été arrêtées avant la cible d'inclusion finale. Le motif principal d'arrêt des inclusions est que la taille d'effet considérée *a priori* pour calculer l'échantillon nécessaire a été sous-estimé par rapport à ce qui a réellement été mesuré lors des expérimentations. Une différence de FMV de 8% entre les patients âgés souffrant d'IRCa et les patients contrôles était attendue, nécessitant 220 participants pour 96% de puissance statistique. Toutefois, une différence de 11% a été mesurée après l'inclusion du 161^{ème} participant, conduisant déjà à des résultats significatifs. Ce calcul a été entrepris lors de la réalisation de l'étude n°1, qui devait

initialement être une analyse intermédiaire. Par conséquent, prolonger les inclusions n'aurait pas augmenté significativement la puissance de l'étude déjà très bonne, et il était donc préférable, même éthique, de stopper les inclusions. De plus, la taille d'échantillon de ce rapport de doctorat est entre 3 et 7 fois plus importante que les précédentes études investiguant la fatigabilité neuromusculaire chez les patients atteints d'IRCa (Clyne *et al.*, 1991 ; Cupisti *et al.*, 2004 ; Gollie *et al.*, 2021 ; Heiwe *et al.*, 2001, 2005).

La partie spécifique à la récupération n'a pas été analysée dans ce projet. En effet, les informations tirées de l'évaluation de la récupération n'étaient pas primordiales pour répondre aux objectifs principaux des études menées. De plus, son analyse aurait complexifié davantage la présentation des résultats et les discussions qui en découlent. Néanmoins l'analyse de la récupération des performances musculaires reste intéressante pour établir certaines hypothèses étiologiques de la fatigabilité neuromusculaire en considérant que les différents processus neurophysiologiques responsables du mouvement ne récupèrent pas avec la même cinétique (Allen *et al.*, 2008 ; Edwards *et al.*, 1977).

Les relations entre les phénomènes mesurés à l'EMGs et la force sont à valider sur d'autres groupes musculaires car le geste de préhension fait appel à d'autres muscles synergistes qui n'ont pas été évalués dans le cadre de cette expérimentation. Le projet a utilisé une évaluation EMG, dont la fiabilité peut être débattue. En effet, cette technique est sujette aux phénomènes de *cross-talk*, qui est une limite à l'interprétation de l'EMGs sur le geste de préhension. Cependant, le calcul du ratio signal-bruit utilisé dans la sélection de l'électrode d'EMGs pour l'analyse a permis de réduire le poids des interférences parasites dans la transformation des données. De plus, les informations EMG enregistrées sont dépendantes de la technique (e.g., position, alignement et espacement des électrodes), facteurs anatomiques (e.g., épaisseur des tissus sous-cutanés et de l'épiderme, typologie des fibres musculaires ; De Luca, 1997) tout en étant dépend des capacités d'activation volontaire variables chez un public pathologique (McComas *et al.*, 1995). Ces potentielles variations d'activation volontaires peuvent conduire à sous-estimer la FMV, et par conséquent, la charge de travail demandée. Cependant, le manque d'étude employant des méthodes de stimulation musculaire auprès de cette population aurait entraîné des réticences du comité de protection des personnes. C'est pourquoi les études menées étaient des préalables nécessaires à la poursuite vers des méthodes plus ciblées. Toutefois, malgré les potentielles limitations centrales chez ces patients, le protocole a été suffisant pour permettre de souligner la plus grande fatigabilité neuromusculaire des patients, spécifiquement lors des contractions explosives. À la vue des résultats de ce travail de doctorat, il est nécessaire de mettre en place des stimulations surimposées afin de quantifier ces potentiels biais. Comme ça a déjà été fait (ou en cours d'inclusion ; Chartogne *et al.*, 2021a) chez des patients avec un cancer (Yavuzsen *et al.*, 2009), il est possible de quantifier le déficit d'activation volontaire (voir la partie suivante).

7. PERSPECTIVES

7.1 DE RECHERCHE

Les recherches concernant les étiologies du symptôme de fatigue et de la fatigabilité neuromusculaire, pour la plupart chez des personnes dialysées, ont souligné l'importance de l'équilibre de certains composés plasmatiques tels que l'albumine (Jhamb *et al.*, 2013), les cytokines inflammatoires ou l'hémoglobine (Artom *et al.*, 2014). Cependant, très peu de travaux se sont ciblés aux personnes souffrant d'IRCa sans nécessité de soins de suppléances. Pour cela, un travail a été initié en collaboration le Centre National de la Recherche Scientifique afin de mettre en lumière si des paramètres biochimiques sont associés à la fatigabilité neuromusculaire. L'hypothèse testée dans cette investigation est qu'il existe une association entre certaines données biochimiques et la fatigabilité neuromusculaire. Bien que l'hémoglobine ait été ajustée dans les modèles statistiques utilisés, aucune hypothèse directe sur ces paramètres n'avait pu être entreprise. Ainsi, une approche en analyse en composante principale a été utilisée, nous permettant une analyse exploratoire et d'obtenir une répartition des individus suivant leur "profil de fatigabilité neuromusculaire". Ce profil était construit comme la concaténation des 100 premières millisecondes (i.e., la partie du signal force considérée comme le RFD précoce) des 7 contractions explosives (i.e., Repos suivi de la 1^{ère} à la 6^{ème} de la période de fatigabilité ; Figure 35). Ainsi, un vecteur était assigné à chaque participant permettant de mettre en exergue l'évolution des capacités de force initiales au cours de la tâche.

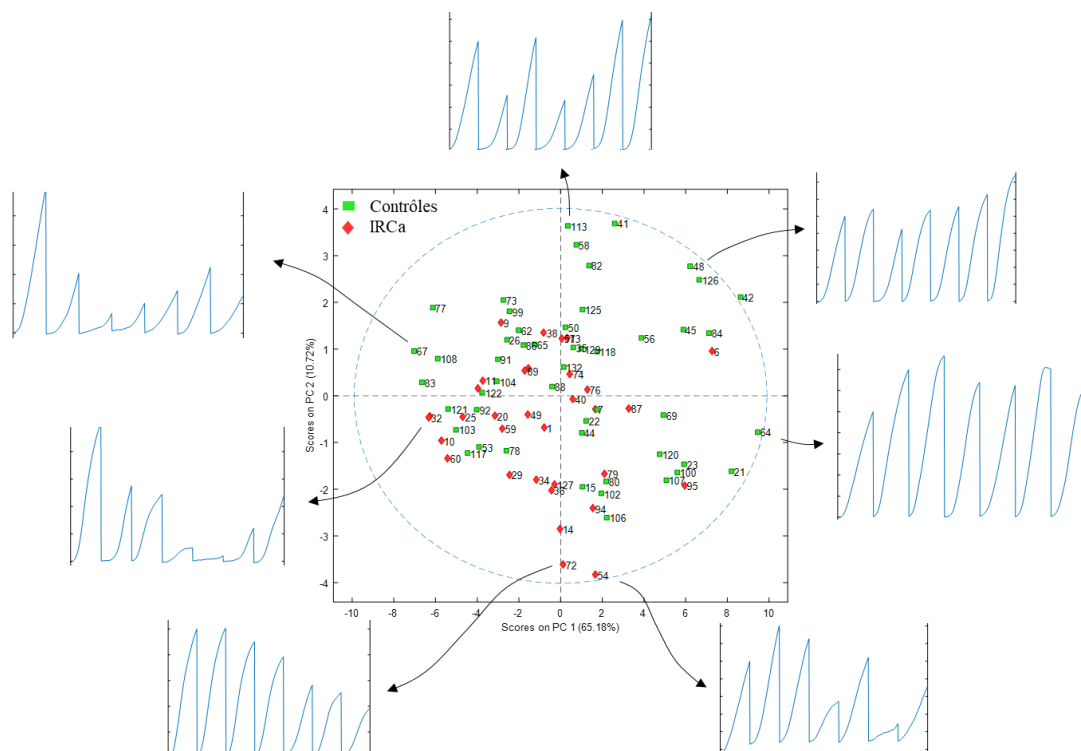


FIGURE 35. ANALYSE EN COMPOSANTE PRINCIPALE DES INITIATIONS DE CONTRACTIONS. À GAUCHE LES INDIVIDUS MONTRENT UNE GRANDE FATIGABILITÉ NEUROMUSCULAIRE, À DROITE ILS N'EN MONTRENT QUE TRÈS PEU, OU AUCUNE.

Ces profils étaient implémentés dans une analyse en composante principale permettant d'organiser dans un espace multidimensionnel les différents profils ainsi composés. L'avantage de cette analyse repose sur le fait qu'elle ne se base pas sur la différence de valeurs pre-post telle que le fait l'IF, mais elle utilise l'ensemble du vecteur reconstruit de force, permettant d'inclure de façon intégrative l'évolution des capacités de force dans le score de fatigabilité neuromusculaire. Comme le montre la Figure 35, l'axe horizontal de l'analyse en composante principale explique plus de 65% de la variance de la force, et dissociait bien les individus avec une grande et une faible fatigabilité neuromusculaire. En effet, cet axe comprenait des valeurs entre -7 et +9 unités arbitraires, là où la seconde dimension n'expliquait qu'environ 10% de la variance de la force et concentrait les données entre -4 et +4.

Par conséquent, la projection sur l'axe horizontal de la position des individus a été sélectionnée comme un descripteur intégratif de la fatigabilité neuromusculaire. Par la suite, ce descripteur a été corrélé un-à-un à toutes les données biochimiques disponibles pour chaque groupe de patients (i.e., Tous, IRCa, contrôles) : hémoglobine, urée, sodium, potassium, calcium, créatinine et le DFGe aSC, phosphore, acide urique, albumine, protéine *C-reactive*, Cholestérol total, coefficient de saturation de la transferrine, protides, ferritine, parathormone et vitamine-D. Seules deux variables ressortent significativement corrélées au descripteur de fatigabilité : le DFGe aSC chez les patients avec une IRCa ($p=0,030$), l'acide urique sur la population totale ($p=0,004$) et seulement chez les patients avec une IRCa ($p=0,012$) comme illustré en Figure 36. Néanmoins, lorsqu'ajusté sur l'âge, le sexe et les comorbidités, seul l'acide urique reste un prédicteur de la fatigabilité neuromusculaire.

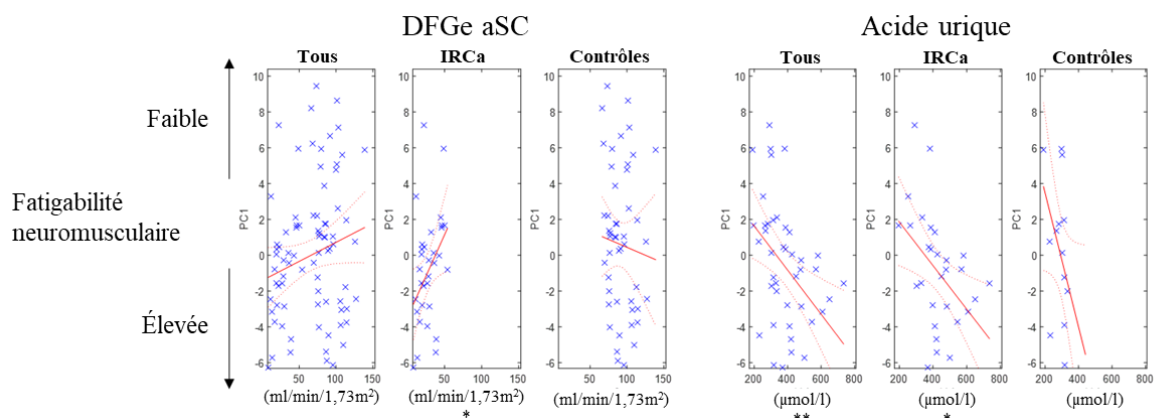


FIGURE 36. CORRÉLATION ENTRE LES DONNÉES BIOCHIMIQUES ET LE DESCRIPTEUR DE FATIGABILITÉ NEUROMUSCULAIRE AU SEIN DE LA POPULATION TOTALE, CHEZ LES PATIENTS AVEC UNE IRCa ET LES CONTRÔLES.

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

Bien que cette approche doive être élargie et précisée, cette analyse intermédiaire souligne déjà une relation très intéressante entre la fatigabilité neuromusculaire et un taux élevé d'acide urique (uricémie), qui est une complication courante de l'IRCa. En effet, une corrélation négative existe entre le DFGe aSC et le taux d'acide urique ($R^2= 0,324$, $p<0,001$). D'un point de vue clinique, cela suggère qu'une attention particulière doit être apportée à l'uricémie, spécifiquement chez les patients qui

reportent une fatigabilité. Du côté de la recherche, le dosage de ce composé chez ces patients semble être un facteur intéressant de la description des déterminants de la fatigabilité neuromusculaire.

Une seconde perspective pourrait être de quantifier l'évolution des capacités neuromusculaires au décours de la dégradation de la fonction rénale. En effet, l'aggravation de la MRC est quasiment inéluctable dès lors qu'un individu voit sa fonction rénale réduite en dessous de 60 ml/min/1,73m² (Figure 10 ; Levey *et al.*, 2011). Une seule étude s'est intéressée à la cinétique d'évolution des capacités physiques avec la dégradation de la fonction rénale (Leikis *et al.*, 2006), mais cette dernière s'est principalement intéressée aux capacités cardio-pulmonaires et peu d'informations est disponible concernant le fonctionnement de la fonction neuromusculaire à l'effort.

Dans ce contexte, il faudrait proposer un nouveau protocole afin de quantifier 1) l'excitabilité musculaire et 2) les déficits d'activation volontaire chez ces patients lors d'un exercice fatiguant. En effet, tant une déficience de l'excitabilité du sarcolemme musculaire que des limitations centrales sont des étiologies possibles à la fatigabilité neuromusculaire mesurée dans ce rapport. Comme décrit dans la section précédente, la méthode de stimulation musculaire artificielle est un moyen efficace de mettre en lumière des phénomènes de fatigue centraux ou périphériques (Gandevia, 2001).

Ainsi, il est raisonnable d'imaginer un protocole longitudinal, en suivant et évaluant les patients à l'initiation du stade 4 de la MRC, à l'initiation de la dialyse et à 1 an après l'initiation, à travers une analyse en *per protocol*. Ces trois temps de mesure permettront d'apprécier l'évolution naturelle de l'IRCa sur les capacités neuromusculaires. La fatigue doit continuer à être évaluée avec le FACIT-F et le MFI-20 qui ont montré une très bonne complémentarité. L'Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh pourra être utilisé comme auto-évaluation de la qualité du sommeil (Buysse *et al.*, 1989) et la dépression avec le questionnaire de Beck (Beck *et al.*, 1988). Un indicateur de la masse maigre à travers une analyse échographique semble être un choix judicieux. En effet, elle permet une inclusion directe de cette mesure dans le service de soin, permet de mesurer une surface de section musculaire et, comme l'IRCa est connue pour induire une myostéatose et une fibrose, elle permet une mesure de la qualité musculaire par le biais d'une analyse de texture (Wilkinson *et al.*, 2021a). Cette technique est déjà appliquée chez les patients avec une MRC (Wu *et al.*, 2022).

La fatigabilité neuromusculaire devra continuer d'être mesurée par le moyen de l'évolution de la FMV et du RFD au cours de contractions sous-maximales. Les membres supérieurs doivent être également considérés pour des raisons de complications neuropathiques et vasculaires. Comme la stimulation des chefs du *Biceps Brachii* induit des activations fréquentes des antagonistes en cas de stimulation excessive (Millet *et al.*, 2012), l'évaluation de l'*Adductor Pollicis* est un meilleur choix. Dans l'idéal, les mesures des performances neuromusculaires devront être standardisées avec une stimulation musculaire artificielle (Martin *et al.*, 2008 ; McComas *et al.*, 1995). Une méthode utilisant une salve de stimulations surimposée d'octets (i.e., 8 impulsions à 300 Hz) est spécifiquement efficace dans la quantification du RFD, mais la douleur évoquée est difficilement acceptable sur une population

fragile (30% d'abandon chez les étudiants ; Tillin *et al.*, 2012). Une méthode par stimulation magnétique nerveuse a été montrée comme moins douloureuse par rapport à une stimulation électrique nerveuse ou musculaire (échelle visuelle analogique de douleur entre 0 pour "aucune douleur" et 10 "douleur insupportable" : $1,5 \pm 1,4$, $5,5 \pm 1,9$ et $4,2 \pm 2,6$, respectivement ; $p < 0,001$) tout en offrant les mêmes capacités de recrutement des unités motrices (Neyroud *et al.*, 2015). Une méthode de stimulation magnétique nerveuse sur l'*Adductor Pollicis* a déjà été utilisée avec succès dans une unité de soin intensif, dont la méthodologie est détaillée dans l'article de Harris et collaborateurs (2000), là où la méthode de stimulation nerveuse électrique a été abandonnée car trop douloureuse pour les patients. Pour cela, il faut préalablement définir l'intensité supra-maximale par le biais d'un protocole incrémental de stimulations musculaire au repos. Quand la production de force stagne, alors l'intensité de stimulation nerveuse est multipliée par 20% et considérée comme l'intensité supra-maximale de référence (Chartogne *et al.*, 2021a). Premièrement, un doublet 100 Hz surimposé doit être effectué, permettant de quantifier la réponse musculaire supplémentaire à une contraction maximale volontaire (B). Deuxièmement, immédiatement après, sur le muscle au repos, un doublet 100 Hz (A) suivi d'une stimulation simple doit être effectué. L'activation volontaire relative est par la suite calculée avec la formule suivante (Gandevia, 2001) : $100 - 100 (A / B)$, permettant de quantifier les déficits d'activation du système nerveux central au cours d'un effort. La réponse EMG du muscle agoniste à cette stimulation nerveuse simple, calculé comme l'amplitude EMG pic-à-pic, est appelé l'onde M. Elle est considérée comme une estimation de l'activité/excitabilité du muscle testé (tout en étant dépendante du nombre d'unité motrice actives ; Araújo *et al.*, 2015). L'activité EMG du pourra être ensuite normalisée sur l'onde M permettant de traduire plus fidèlement l'activation neurale en limitant la variabilité induite par les changements d'excitabilité du sarcolemme musculaire (Millet *et al.*, 2012 ; Tillin *et al.*, 2011). Bien que la précision de la stimulation magnétique soit débattue, les stimulateurs à 8 cônes offrent une précision similaire aux méthodes électriques (Harris *et al.*, 2000 ; Sun *et al.*, 1998).

Ainsi, ce protocole permettrait de démontrer l'évolution des déficits induits par la dégradation de l'IRC, tout en objectivant l'impact de l'initiation de la dialyse et de sa chronicité sur la quantité et les étiologies de la fatigabilité neuromusculaire. Les implications dans la compréhension de la fatigabilité de ces patients sont nombreuses et permettraient de mieux appréhender les programmes de réhabilitation et l'individualisation des prises en charge.

7.2 EN ACTIVITÉ PHYSIQUE ADAPTÉE

Tout d'abord, le programme initial de ce projet de doctorat était de mettre en place un programme d'activités physiques adaptées et ciblées sur l'amélioration de la fatigabilité neuromusculaire après les études initiales de caractérisation, afin d'observer la possible amélioration des paramètres neuromusculaires impactés par l'IRCa. Cependant, la réalisation de l'ensemble des

inclusions et des expérimentations de ce travail se sont déroulées dans un contexte sanitaire restrictif, limitant de façon importante le taux d'inclusion des volontaires et allongeant drastiquement le temps de réalisation des études initiales. Ainsi, le programme d'activité physique adaptée n'a pas pu être mis en place. C'est pourquoi, la discussion concernant les effets de l'activité physique sur la fatigabilité neuromusculaire seront tirés de la littérature dans cette partie de perspectives.

Néanmoins les résultats de ce rapport de doctorat ont permis de mettre en lumière le déficit de RFD à l'effort chez les patients avec une IRCa ainsi que le lien entre la fatigabilité neuromusculaire évaluée avec la FMV et la fatigue subjective. Les conséquences fonctionnelles d'un faible RFD ont déjà été montrées chez les patients avec une IRCa (Gollie *et al.*, 2021), et les retentissements d'une FMV diminuée sur la fatigue supportent la nécessité clinique d'améliorer les capacités neuromusculaires, spécifiquement à l'effort. L'amélioration de cet aspect permettra aux patients de potentiellement mieux vivre avec les symptômes induits (i.e., les "PROs" de PROMIS) avec la MRC, ou du moins d'atténuer leurs retentissements à mesure qu'ils s'aggravent. Cependant, les recommandations des modalités d'activité physique restent incertaines chez ces patients (Wilkinson *et al.*, 2019).

Modalités bénéfiques sur la fatigabilité neuromusculaire. L'activité physique chez les patients avec une IRCa a été montrée comme bénéfique dans une revue Cochrane, où 3 mois de renforcement musculaire supervisé suffit à induire une amélioration de la force musculaire et de la qualité de vie (Heiwe et Jacobson, 2011). Plus récemment, un renforcement musculaire dynamique a montré une supériorité par rapport à un renforcement musculaire isométrique chez des patients dialysés (Rosa *et al.*, 2021). Pour les patients sans nécessité de dialyse, toute forme d'activité physique est bénéfique sur la force musculaire, mais aussi sur la capacité maximale d'exercice (Gould *et al.*, 2014). Précisément, un programme de renforcement musculaire adapté et individualisé, cumulé à des exercices à réaliser à domicile, améliore les capacités fonctionnelles et les performances musculaires lors des tests assis-debout pendant 60 secondes (+19,8%, $p < 0,001$; Greenwood *et al.*, 2012), lors du test *Timed-up and go* (-18,2 à -29,5%, $p \leq 0,004$; Greenwood *et al.*, 2012 ; Heiwe *et al.*, 2001) ou lors de la descente de marche d'escaliers (-31,9%, $p < 0,001$ Greenwood *et al.*, 2012). De plus, la fatigabilité neuromusculaire, mesurée à travers le nombre maximum de répétitions à 60% de la FMV, est significativement améliorée chez les patients avec une IRCa suite à un renforcement musculaire de 12 semaines (Heiwe *et al.*, 2001), mais cette amélioration n'est pas retrouvée dans une étude ultérieure (Heiwe *et al.*, 2005). Récemment, Gollie et collaborateurs (2020) ont montré qu'un programme de renforcement musculaire basé sur des exercices iso-inertiels offrent des effets positifs sur la fatigabilité neuromusculaire. Un mouvement à travers une tâche iso-inertielle se compose d'une phase concentrique (engendrant la rotation d'un volant, *flywheel*) qui redistribue la force emmagasinée dans l'inertie du volant au sein de la phase excentrique du mouvement. Cette modalité génère une résistance musculaire plus importante dans la phase excentrique que la phase concentrique (Martinez-Aranda et Fernandez-Gonzalo, 2017). Cette méthode semble être applicable, tolérée et sans événements indésirables chez les

patients âgés souffrant d'IRCa engagés dans un programme individualisé et adapté de 24 séances, composées de 12 répétitions de squats, élévations verticales (i.e., développé militaire), rameurs et flexions de bras (Gollie *et al.*, 2020). Ainsi, le renforcement musculaire à travers un appareil iso-inertiel semble être un axe intéressant d'entraînement musculaire car il permet une amélioration de la force et de la puissance musculaire, de l'hypertrophie, des capacités de saut et de vitesse supérieure au renforcement musculaire traditionnel (Maroto-Izquierdo *et al.*, 2017), dont des résultats similaires et une bonne faisabilité sont obtenus chez des personnes de ~60 ans avec des séquelles d'accidents vasculaires cérébraux. Ces derniers réalisaient un réentraînement des membres inférieurs avec ce matériel composé de 4 séries de 7 répétitions à un effort maximum avec une charge sous-maximale. Les bénéfices de ce programme ont été démontrés sur les capacités fonctionnelles, la force, la masse musculaire et sur certains aspects cognitifs (Fernandez-Gonzalo *et al.*, 2014, 2016). La charge sous-maximale est mieux tolérée par les personnes âgées car elle permet de réduire la perception d'effort tout en permettant, de surcroît, une potentialisation des effets bénéfiques sur la fonction neuromusculaire comparativement à une charge plus lourde (Piqueras-Sanchiz *et al.*, 2019).

Ainsi, le renforcement musculaire à travers un exercice iso-inertiel sous-maximal comporte plusieurs avantages : 1) il est bien toléré chez les personnes âgées et chez les patients souffrant d'IRCa (Gollie *et al.*, 2020) ; 2) la charge sous-maximale réduit l'inconfort, la fatigue et potentialise les effets bénéfiques par rapport à une charge plus lourde (Piqueras-Sanchiz *et al.*, 2019) ; 3) il montre de meilleures adaptations neuromusculaires que du renforcement musculaire traditionnel (Martinez-Aranda et Fernandez-Gonzalo, 2017) ; 4) permet l'amélioration de la fatigabilité neuromusculaire chez les patients souffrant d'IRCa (Gollie *et al.*, 2020). Néanmoins, aucune étude n'a quantifié l'effet d'un réentraînement à l'effort sur la fatigabilité neuromusculaire mesurée à travers le RFD.

Modalités bénéfiques sur le RFD. Toutefois, des modalités d'entraînement musculaire permettent d'améliorer les performances du RFD. Aagaard et collaborateurs (2002) ont fait réaliser à 15 jeunes hommes un renforcement musculaire des membres inférieurs pendant 14 semaines (total de 38 sessions). Les séances étaient composées d'exercices ciblés sur les extenseurs et fléchisseurs du genou, dont la programmation était évolutive (10-12 répétitions maximales au début pour finir entre 4 à 6 répétitions maximales). Les résultats montrent une amélioration du RFD absolu, mais également du NRFD dans la phase initiale de la contraction. Ces améliorations sont associées à une amélioration du RER, sans impliquer d'amélioration de l'EMG pic (Aagaard *et al.*, 2002). Ces résultats n'ont cependant pas été retrouvés dans une première étude de Tillin et collaborateurs (2011). Malgré une amélioration de la FMV et de l'activation neurale (%EMG_{max} / onde M), le NRFD n'a pas été amélioré après 4 semaines (4 sessions par semaine) de renforcement musculaire centré sur 4 séries de 10 contractions isométriques à plus de 75% de la FMV (Tillin *et al.*, 2011). Basé sur ces résultats, les auteurs ont ciblé leurs investigations suivantes sur l'effet, non pas d'un renforcement musculaire hypertrophique, mais sur des tâches explosives. L'entraînement de 4 semaines comprenait 4 sessions par semaine composées

de 4 séries de 10 contractions explosives où les participants devaient atteindre plus de 90% de leur FMV le plus rapidement possible. Les résultats montrent une amélioration du NRFD précoce (+ 37%), associée à une amélioration de l'EMG à 50 ms normalisée sur l'onde M, soulignant l'intérêt de ce genre de consignes pour générer spécifiquement des adaptations neurophysiologiques ciblées à la génération explosive de force. De plus, ces consignes ont l'avantage de réduire le volume d'exercice ce qui permet de réduire l'inconfort et la fatigue engendrée par rapport à un renforcement musculaire traditionnel (Tillin *et al.*, 2012). La comparaison directe entre un renforcement musculaire hypertrophique par rapport à un renforcement musculaire explosif montre que les bénéfices sont spécifiques au type d'entraînement, si bien que les adaptations neuromusculaires engendrés lors d'exercices hypertrophiques ne se transfèrent pas (ou très peu) aux capacités explosives (Tillin et Folland, 2014).

Proposition d'une modalité d'entraînement. D'après l'état de l'art, le renforcement musculaire ciblé sur des contractions explosives semble être un moyen efficace d'améliorer les capacités neuromusculaires liées au déploiement rapide d'une force musculaire, là où les patients souffrant d'IRCa montrent une défaillance à l'effort. De plus, les modalités iso-inertielles sont bien tolérées chez les patients âgés souffrant d'IRCa, tout en permettant d'améliorer la fatigabilité neuromusculaire.

Dans l'objectif d'améliorer la fatigabilité neuromusculaire spécifiquement liée aux capacités explosives, les recommandations en activités physiques adaptées doivent se baser sur les *guidelines* largement utilisées de l'*American College of Sport Medicine* détaillant les principes d'exercice sous les termes de Fréquence (e.g., tous les combien de jours), Intensité (e.g., à quelle difficulté), Temps (e.g., quelle durée d'activité), Type (e.g., quelle modalité), Volume (e.g., quelle quantité) et Progression (e.g., quelle augmentation de la difficulté), résumés avec l'acronyme FITT-VP (ACSM, 2018).

Il est raisonnable d'imaginer des séries d'exercices iso-inertiels tels que des squats, élévations verticales, rameurs et flexions de bras (Gollie *et al.*, 2020) dont les consignes seraient de réaliser la contraction le plus rapidement possible afin de stimuler spécifiquement les adaptations neuromusculaires liées au RFD (Tillin *et al.*, 2012 ; Tillin et Folland, 2014).

Ainsi, le programme optimal pourra être composé des principes suivants :

Fréquence : 2 fois par semaine,

Intensité : La charge inertielle de perception modérée choisie par le participant pour réaliser 10 répétitions (e.g., 0,030 kg·m² pour commencer), mais avec la volonté de générer le mouvement le plus rapidement possible.

Temps : Le temps requis pour réaliser 4 exercices, avec 1,5 minute de pause entre chaque série et 3 minutes de pause entre chaque exercice,

Type : Mouvement complet iso-inertiel (combinaison des phases concentriques et excentriques subséquentes), avec les exercices de squats, élévations verticales, rameurs et flexions de bras,

Le volume sera quantifié et la progression sera adaptée à l'individu et cette dernière pourra être modulée en fonction du nombre de répétitions, la fréquence des séances et la charge afin d'augmenter l'intensité de l'exercice explosif.

Pour finir, des évidences montrent que du renforcement musculaire avec un appareil iso-inertiel peut être utilisé chez des patients âgés souffrant d'IRCa, et que les bénéfices attendus répondent aux problématiques soulevées dans ce rapport de doctorat, qui sont de réduire la fatigabilité neuromusculaire spécifique aux aspects de génération explosif de force.

Concernant la fatigue, les étiologies de cette dernière étant potentiellement multiples et propre l'individu (et non pas spécifique à une pathologie), les recommandations ne peuvent pas simplement se cantonner aux abords neuromusculaires. En effet, la fatigue lors d'une IRC peut être associée à des facteurs sociodémographiques (e.g., âge, sexe, ethnie, diplôme, aides sociales), psychologiques (e.g., dépression, anxiété, troubles du sommeil, limitations cognitives), cliniques (e.g., comorbidités, traitements, type de maladie rénale) et physiologiques (e.g., inflammation, anémie, malnutrition ; Artom *et al.*, 2014). C'est pourquoi, les interventions visant à réduire la sévérité du symptôme de fatigue doivent être composées d'une évaluation individualisée et multidimensionnelle abordant l'ensemble des dimensions précédemment cités, tout en investissant spécifiquement dans les programmes de réhabilitation à la vue de l'implication du domaine physique dans la sévérité de la fatigue (Brownstein *et al.*, 2022b).

RÉFÉRENCES

- Aagaard, P., Simonsen, E.B., Andersen, J.L., Magnusson, P., Dyhre-Poulsen, P., 2002. Increased rate of force development and neural drive of human skeletal muscle following resistance training. *J Appl Physiol* (1985) 93, 1318–1326.
- Abdel-Kader, K., Unruh, M.L., Weisbord, S.D., 2009. Symptom Burden, Depression, and Quality of Life in Chronic and End-Stage Kidney Disease. *CJASN* 4, 1057–1064.
- Ackil, A.A., Shahani, B.T., Young, R.R., Rubin, N.E., 1981. Late response and sural conduction studies. Usefulness in patients with chronic renal failure. *Arch Neurol* 38, 482–485.
- Adams, G.R., Vaziri, N.D., 2006. Skeletal muscle dysfunction in chronic renal failure: effects of exercise. *Am J Physiol Renal Physiol* 290, F753–761.
- Adey, D., Kumar, R., McCarthy, J.T., Nair, K.S., 2000. Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278, E219–225.
- Aggarwal, H.K., Sood, S., Jain, D., Kaverappa, V., Yadav, S., 2013. Evaluation of spectrum of peripheral neuropathy in predialysis patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 35, 1323–1329.
- Ahonen, R.E., 1980. Light microscopic study of striated muscle in uremia. *Acta Neuropathol* 49, 51–55.
- Alicic, R.Z., Rooney, M.T., Tuttle, K.R., 2017. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *CJASN* 12, 2032–2045.
- Allen, D.G., Lamb, G.D., Westerblad, H., 2008. Skeletal Muscle Fatigue: Cellular Mechanisms. *Physiological Reviews* 88, 287–332.
- Almutary, H., Bonner, A., Douglas, C., 2013. Symptom Burden in Chronic Kidney Disease: A Review of Recent Literature. *Journal of Renal Care* 39, 140–150.
- Almutary, H., Bonner, A., Douglas, C., 2016a. Which patients with chronic kidney disease have the greatest symptom burden? A comparative study of advanced ckd stage and dialysis modality. *J Ren Care* 42, 73–82.
- Almutary, H., Douglas, C., Bonner, A., 2016b. Multidimensional symptom clusters: an exploratory factor analysis in advanced chronic kidney disease. *Journal of Advanced Nursing* 72, 2389–2400.
- Alonso, A.C., Ribeiro, S.M., Luna, N.M.S., Peterson, M.D., Bocalini, D.S., Serra, M.M., Brech, G.C., Greve, J.M.D., Garcez-Leme, L.E., 2018. Association between handgrip strength, balance, and knee flexion/extension strength in older adults. *PLOS ONE* 13, e0198185.
- Amann, M., Sidhu, S.K., McNeil, C.J., Gandevia, S.C., 2022. Critical considerations of the contribution of the corticomotoneuronal pathway to central fatigue. *J Physiol*.
- American College of Sport Medicine, 2018. ACSM’s Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Wolters Kluwer.
- Amparo, F.C., Kamimura, M.A., Molnar, M.Z., Cuppari, L., Lindholm, B., Amodeo, C., Carrero, J.J., Cordeiro, A.C., 2015. Diagnostic validation and prognostic significance of the Malnutrition-Inflammation Score in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 30, 821–828.
- Andersen, L.L., Aagaard, P., 2006. Influence of maximal muscle strength and intrinsic muscle contractile properties on contractile rate of force development. *Eur J Appl Physiol* 96, 46–52.
- Araújo, T., Candeias, R., Nunes, N., Gamboa, H., 2015. Evaluation of Motor Neuron Excitability by CMAP Scanning with Electric Modulated Current. *Neurosci J* 2015, 360648.
- Arnold, R., Issar, T., Krishnan, A.V., Pussell, B.A., 2016. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis* 5, 2048004016677687.
- Arnold, R., Pianta, T.J., Issar, T., Kirby, A., Scales, C.M.K., Kwai, N.C.G., Endre, Z., Krishnan, A.V., 2022. Peripheral neuropathy: an important contributor to physical limitation and morbidity in stages 3 and 4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 37, 713–719.
- Arnold, R., Pussell, B.A., Howells, J., Grinius, V., Kiernan, M.C., Lin, C.S.-Y., Krishnan, A.V., 2014. Evidence for a causal relationship between hyperkalaemia and axonal dysfunction in end-stage kidney disease. *Clinical Neurophysiology* 125, 179–185.

- Artom, M., Moss-Morris, R., Caskey, F., Chilcot, J., 2014. Fatigue in advanced kidney disease. *Kidney International* 86, 497–505.
- Atkinson, G., Nevill, A.M., 1998. Statistical Methods For Assessing Measurement Error (Reliability) in Variables Relevant to Sports Medicine. *Sports Med* 26, 217–238.
- Avin, K.G., Moorthi, R.N., 2015. Bone is Not Alone: the Effects of Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Curr Osteoporos Rep* 13, 173–179.
- Avram, M.M., Feinfeld, D.A., Huatuco, A.H., 1978. Search for the Uremic Toxin. *N Engl J Med* 298, 1000–1003.
- Bairey Merz, C.N., Dember, L.M., Ingelfinger, J.R., Vinson, A., Neugarten, J., Sandberg, K.L., Sullivan, J.C., Maric-Bilkan, C., Rankin, T.L., Kimmel, P.L., *et al.*, 2019. Sex and the kidneys: current understanding and research opportunities. *Nat Rev Nephrol* 15, 776–783.
- Ball, N., Scurr, J., 2010. An assessment of the reliability and standardisation of tests used to elicit reference muscular actions for electromyographical normalisation. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 20, 81–88.
- Balshaw, T.G., Fry, A., Maden-Wilkinson, T.M., Kong, P.W., Folland, J.P., 2017. Reliability of quadriceps surface electromyography measurements is improved by two vs. single site recordings. *Eur J Appl Physiol* 117, 1085–1094.
- Barnes, W.S., 1980. The relationship between maximum isometric strength and intramuscular circulatory occlusion. *Ergonomics* 23, 351–357.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Garbin, M.G., 1988. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 8, 77–100.
- Beck, G.J., Berg, R.L., Coggins, C.H., Gassman, J.J., Hunsicker, L.G., Schluchter, M.D., Williams, G.W., 1991. The modification of diet in renal disease study group. *Controlled Clinical Trials* 12, 566–586.
- Benghanem Gharbi, M., Elseviers, M., Zamd, M., Belghiti Alaoui, A., Benahadi, N., Trabelssi, E.H., Bayahia, R., Ramdani, B., De Broe, M.E., 2016. Chronic kidney disease, hypertension, diabetes, and obesity in the adult population of Morocco: how to avoid “over”- and “under”-diagnosis of CKD. *Kidney International* 89, 1363–1371.
- Benton, M.J., Spicher, J.M., Silva-Smith, A.L., 2022. Validity and reliability of handgrip dynamometry in older adults: A comparison of two widely used dynamometers. *PLOS ONE* 17, e0270132.
- Bigland-Ritchie, B., Woods, J.J., 1984. Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle & Nerve* 7, 691–699.
- Bigland-Ritchie, B.R., Dawson, N.J., Johansson, R.S., Lippold, O.C., 1986. Reflex origin for the slowing of motoneurone firing rates in fatigue of human voluntary contractions. *J Physiol* 379, 451–459.
- Bikbov, B., Purcell, C.A., Levey, A.S., Smith, M., Abdoli, A., Abebe, M., Adebayo, O.M., Afarideh, M., Agarwal, S.K., Agudelo-Botero, M., *et al.*, 2020. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 395, 709–733.
- Boccia, G., Dardanillo, D., Tarperi, C., Rosso, V., Festa, L., La Torre, A., Pellegrini, B., Schena, F., Rainoldi, A., 2017. Decrease of muscle fiber conduction velocity correlates with strength loss after an endurance run. *Physiol Meas* 38, 233–240.
- Bongers, C.C.W.G., Alsady, M., Nijenhuis, T., Tulp, A.D.M., Eijsvogels, T.M.H., Deen, P.M.T., Hopman, M.T.E., 2018. Impact of acute versus prolonged exercise and dehydration on kidney function and injury. *Physiol Rep* 6, e13734.
- Bonner, A., Wellard, S., Caltabiano, M., 2010. The impact of fatigue on daily activity in people with chronic kidney disease. *J Clin Nurs* 19, 3006–3015.
- Borsook, H., Dubnoff, J.W., 1947. The hydrolysis of phosphocreatine and the origin of urinary creatinine. *J Biol Chem* 168, 493–510.
- Bosch, J.P., Saccaggi, A., Lauer, A., Ronco, C., Belledonne, M., Glabman, S., 1983. Renal functional reserve in humans: Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *The American Journal of Medicine* 75, 943–950.

- Bright, R., 1836. Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine. Guy's Hospital reports. 1.
- Brown, R., Ollerstam, A., Persson, A.E.G., 2004. Neuronal nitric oxide synthase inhibition sensitizes the tubuloglomerular feedback mechanism after volume expansion. *Kidney Int* 65, 1349–1356.
- Brown, S.A., Tyrer, F.C., Clarke, A.L., Lloyd-Davies, L.H., Stein, A.G., Tarrant, C., Burton, J.O., Smith, A.C., 2017. Symptom burden in patients with chronic kidney disease not requiring renal replacement therapy. *Clin Kidney J* 10, 788–796.
- Brownstein, C.G., Twomey, R., Temesi, J., Medysky, M.E., Culos-Reed, S.N., Millet, G.Y., 2022a. Mechanisms of Neuromuscular Fatigability in People with Cancer-Related Fatigue. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 54, 1355–1363.
- Brownstein, C.G., Twomey, R., Temesi, J., Wrightson, J.G., Martin, T., Medysky, M.E., Culos-Reed, S.N., Millet, G.Y., 2022b. Physiological and psychosocial correlates of cancer-related fatigue. *J Cancer Surviv* 16, 1339–1354.
- Buckthorpe, M., Roi, G.S., 2017. The time has come to incorporate a greater focus on rate of force development training in the sports injury rehabilitation process. *Muscles Ligaments Tendons J* 7, 435–441.
- Buckthorpe, M.W., Hannah, R., Pain, T. g., Folland, J.P., 2012. Reliability of neuromuscular measurements during explosive isometric contractions, with special reference to electromyography normalization techniques. *Muscle & Nerve* 46, 566–576.
- Buffart, L.M., Sweegers, M.G., de Ruijter, C.J., Konings, I.R., Verheul, H.M.W., van Zweeken, A.A., Grootsholten, C., Chinapaw, M.J., Altenburg, T.M., 2020. Muscle contractile properties of cancer patients receiving chemotherapy: Assessment of feasibility and exercise effects. *Scand J Med Sci Sports* 30, 1918–1929.
- Burnley, M., Vanhatalo, A., Jones, A.M., 2012. Distinct profiles of neuromuscular fatigue during muscle contractions below and above the critical torque in humans. *Journal of Applied Physiology* 113, 215–223.
- Butt, Z., Lai, J.-S., Rao, D., Heinemann, A.W., Bill, A., Cella, D., 2013. Measurement of fatigue in cancer, stroke, and HIV using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) scale. *J Psychosom Res* 74, 64–68.
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J., 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28, 193–213.
- Carrero, J.J., Johansen, K.L., Lindholm, B., Stenvinkel, P., Cuppari, L., Avesani, C.M., 2016. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 90, 53–66.
- Cella, D., Lai, J.-S., Chang, C.-H., Peterman, A., Slavin, M., 2002. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer* 94, 528–538.
- Cella, D., Lai, J.-S., Stone, A., 2011. Self-reported fatigue: one dimension or more? Lessons from the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy--Fatigue (FACIT-F) questionnaire. *Support Care Cancer* 19, 1441–1450.
- Cella, D., Riley, W., Stone, A., Rothrock, N., Reeve, B., Yount, S., Amtmann, D., Bode, R., Buysse, D., Choi, S., *et al.*, 2010. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. *J Clin Epidemiol* 63, 1179–1194.
- Cella, D., Sarda, S.P., Hsieh, R., Fishman, J., Hakimi, Z., Hoffman, K., Al-Adhami, M., Nazir, J., Cutts, K., Lenderking, W.R., 2022. Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study. *Ann Hematol* 101, 1905–1914.
- Chalupsky, M., Goodson, D.A., Gamboa, J.L., Roshanravan, B., 2021. New insights into muscle function in chronic kidney disease and metabolic acidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 30, 369–376.

- Chandran, V., Bhella, S., Schentag, C., Gladman, D.D., 2007. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 66, 936–939.
- Chao, C.-T., Huang, J.-W., Chiang, C.-K., COGENT (COhort of GERiatric Nephrology in NTUH) study group, 2016. Functional assessment of chronic illness therapy—the fatigue scale exhibits stronger associations with clinical parameters in chronic dialysis patients compared to other fatigue-assessing instruments. *PeerJ* 4, e1818.
- Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., MacKenzie, C.R., 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40, 373–383.
- Chartogne, M., Leclercq, A., Beaune, B., Boyas, S., Forestier, C., Martin, T., Thomas-Ollivier, V., Landry, S., Bourgeois, H., Cojocarasu, O., *et al.*, 2021a. Building a biopsychosocial model of cancer-related fatigue: the BIO CARE FACTORY cohort study protocol. *BMC Cancer* 21, 1140.
- Chartogne, M., Rahmani, A., Landry, S., Bourgeois, H., Peyrot, N., Morel, B., 2021b. Neuromuscular, Psychological, and Sleep Predictors of Cancer-Related Fatigue in Cancer Patients. *Clin Breast Cancer* 21, 425–432.
- Chartogne, M., Rahmani, A., Nicolon, L., Jubeau, M., Morel, B., 2020. Neuromuscular fatigability amplitude and aetiology are interrelated across muscles. *Experimental Physiology* 105, 1758–1766.
- Chatreinet, A., Beaune, B., Audebrand, J.-M., Torreggiani, M., Piccoli, G.B., Morel, B., 2021. Pedobarographic Statistical Parametric Mapping may identify specific plantar pressure patterns in patients with diabetes mellitus among different degrees of peripheral neuropathy: A pilot study. *Diabet Med* e14572.
- Chatreinet, A., Beaune, B., Fois, A., Pouliquen, C., Audebrand, J.-M., Torreggiani, M., Paris, D., Durand, S., Piccoli, G.B., 2020. PhysIOpathology of NEuromuscular function rELated to fatigue in chronic Renal disease in the elderly (PIONEER): study protocol. *BMC Nephrol* 21, 305.
- Chauveau, P., Moreau, K., Lasseur, C., Fouque, D., Combe, C., Aparicio, M., 2016. Sarcopénie et myopathie urémique : similitudes et différences. *Néphrologie & Thérapeutique* 12, 71–75.
- Chilcot, J., Guirguis, A., Friedli, K., Almond, M., Davenport, A., Day, C., Wellsted, D., Farrington, K., 2017. Measuring Fatigue Using the Multidimensional Fatigue Inventory-20: A Questionable Factor Structure in Haemodialysis Patients. *NEF* 136, 121–126.
- Christ, C.B., Boileau, R.A., Slaughter, M.H., Stillman, R.J., Cameron, J., 1993. The effect of test protocol instructions on the measurement of muscle function in adult women. *J Orthop Sports Phys Ther* 18, 502–510.
- Cifrek, M., Medved, V., Tonković, S., Ostojić, S., 2009. Surface EMG based muscle fatigue evaluation in biomechanics. *Clinical Biomechanics* 24, 327–340.
- Cirillo, M., Zingone, F., Lombardi, C., Cavallo, P., Zanchetti, A., Bilancio, G., 2015. Population-based dose-response curve of glomerular filtration rate to dietary protein intake. *Nephrol Dial Transplant* 30, 1156–1162.
- Clyne, N., Ekholm, J., Jogestrand, T., Lins, L.E., Pehrsson, S.K., 1991. Effects of exercise training in predialytic uremic patients. *Nephron* 59, 84–89.
- Cockcroft, D.W., Gault, M.H., 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16, 31–41.
- Coresh, J., Stevens, L.A., 2006. Kidney function estimating equations: where do we stand? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 15, 276–284.
- Cossich, V., Maffiuletti, N.A., 2020. Early vs. late rate of torque development: Relation with maximal strength and influencing factors. *J Electromyogr Kinesiol* 55, 102486.
- Cotton, J.R., Woodard, T., Carter, N.W., Knochel, J.P., 1979. Resting Skeletal Muscle Membrane Potential as an Index of Uremic Toxicity. *J Clin Invest* 63, 501–506.
- Cronin, J., Lawton, T., Harris, N., Kilding, A., McMaster, D.T., 2017. A Brief Review of Handgrip Strength and Sport Performance. *The Journal of Strength & Conditioning Research* 31, 3187–3217.

- Cupisti, A., Licitra, R., Chisari, C., Stampacchia, G., D'Alessandro, C., Galetta, F., Rossi, B., Barsotti, G., 2004. Skeletal muscle and nutritional assessment in chronic renal failure patients on a protein-restricted diet. *Journal of Internal Medicine* 255, 115–124.
- Daehn, I.S., Duffield, J.S., 2021. The glomerular filtration barrier: a structural target for novel kidney therapies. *Nat Rev Drug Discov* 20, 770–788.
- Dai, C., Hu, X., 2019. Extracting and Classifying Spatial Muscle Activation Patterns in Forearm Flexor Muscles Using High-Density Electromyogram Recordings. *Int J Neural Syst* 29, 1850025.
- Dantas, J.L., Camata, T.V., Brunetto, M.A.C., Moraes, A.C., Abrão, T., Altimari, L.R., 2010. Fourier and wavelet spectral analysis of EMG signals in isometric and dynamic maximal effort exercise. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2010, 5979–5982.
- Davies, D.F., Shock, N.W., 1950. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 29, 496–507.
- De Luca, C.J., 1997. The Use of Surface Electromyography in Biomechanics. *Journal of Applied Biomechanics* 13, 135–163.
- de Ruiter, C.J., Kooistra, R.D., Paalman, M.I., de Haan, A., 2004. Initial phase of maximal voluntary and electrically stimulated knee extension torque development at different knee angles. *J Appl Physiol* (1985) 97, 1693–1701.
- Decherchi, P., Dousset, E., 2003. Le rôle joué par les fibres afférentes métabosensibles dans les mécanismes adaptatifs neuromusculaires. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 30, 91–97.
- Del Vecchio, A., Negro, F., Holobar, A., Casolo, A., Folland, J.P., Felici, F., Farina, D., 2019. You are as fast as your motor neurons: speed of recruitment and maximal discharge of motor neurons determine the maximal rate of force development in humans. *J Physiol* 597, 2445–2456.
- Delanaye, P., Krzesinski, J.-M., 2011. Indexing of Renal Function Parameters by Body Surface Area: Intelligence or Folly? *NEC* 119, c289–c292.
- D'Emanuele, S., Maffiuletti, N.A., Tarperi, C., Rainoldi, A., Schena, F., Boccia, G., 2021. Rate of Force Development as an Indicator of Neuromuscular Fatigue: A Scoping Review. *Frontiers in Human Neuroscience* 15, 387.
- D'Emanuele, S., Tarperi, C., Rainoldi, A., Schena, F., Boccia, G., 2022. Neural and contractile determinants of burst-like explosive isometric contractions of the knee extensors. *Scand J Med Sci Sports*.
- Dembele, M., Delafosse, M., Yousfi, N., Debiec, H., Ngo, K., Plaisier, E., Ronco, P., Perry, G., 2021. Modélisation de la barrière de filtration glomérulaire - Nouvelles avancées. *Med Sci (Paris)* 37, 242–248.
- Deschenes, M.R., 2004. Effects of Aging on Muscle Fibre Type and Size. *Sports Med* 34, 809–824.
- Dharnidharka, V.R., Kwon, C., Stevens, G., 2002. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40, 221–226.
- Di Nardo, F., Basili, T., Meletani, S., Scaradozzi, D., 2022. Wavelet-Based Assessment of the Muscle-Activation Frequency Range by EMG Analysis. *IEEE Access* 10, 9793–9805.
- Dittner, A.J., Wessely, S.C., Brown, R.G., 2004. The assessment of fatigue: A practical guide for clinicians and researchers. *Journal of Psychosomatic Research* 56, 157–170.
- Doshi, S., Moorthi, R.N., Fried, L.F., Sarnak, M.J., Satterfield, S., Shlipak, M., Lange-Maia, B.S., Newman, A.B., Strotmeyer, E.S., 2020. Chronic kidney disease as a risk factor for peripheral nerve impairment in older adults: A longitudinal analysis of Health, Aging and Body Composition (Health ABC) study. *PLoS One* 15, e0242406.
- Dowling, T.C., Frye, R.F., Fraley, D.S., Matzke, G.R., 1999. Comparison of Iothalamate Clearance Methods for Measuring GFR. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 19, 943–950.
- Dozio, E., Vettoretti, S., Lungarella, G., Messa, P., Corsi Romanelli, M.M., 2021. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Focus on Advanced Glycation End Products as Mediators and Markers of Oxidative Stress. *Biomedicines* 9, 405.

- Du Bois, D., Du Bois, E.F., 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 5, 303–311; discussion 312–313.
- Duchateau, J., Baudry, S., 2014. Maximal discharge rate of motor units determines the maximal rate of force development during ballistic contractions in human. *Front. Hum. Neurosci.* 8.
- Eckardt, K.-U., Coresh, J., Devuyst, O., Johnson, R.J., Köttgen, A., Levey, A.S., Levin, A., 2013. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet* 382, 158–169.
- Edwards, K.D., Whyte, H.M., 1959. Plasma creatinine level and creatinine clearance as tests of renal function. *Australas Ann Med* 8, 218–224.
- Edwards, R.H., Hill, D.K., Jones, D.A., Merton, P.A., 1977. Fatigue of long duration in human skeletal muscle after exercise. *The Journal of Physiology* 272, 769–778.
- Elbers, R.G., van Wegen, E.E.H., Verhoef, J., Kwakkel, G., 2012. Reliability and structural validity of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 18, 532–536.
- Ema, R., Kawaguchi, E., Suzuki, M., Akagi, R., 2020. Plantar flexor strength at different knee positions in older and young males and females. *Experimental Gerontology* 142, 111148.
- Enoka, R.M., 2008. Comments on Point:Counterpoint: Spectral properties of the surface EMG can characterize/do not provide information about motor unit recruitment strategies and muscle fiber type. *Journal of Applied Physiology* 105, 1676–1676.
- Enoka, R.M., Almklass, A.M., Alenazy, M., Alvarez, E., Duchateau, J., 2021. Distinguishing between Fatigue and Fatigability in Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 35, 960–973.
- Enoka, R.M., Duchateau, J., 2008. Muscle fatigue: what, why and how it influences muscle function. *The Journal of Physiology* 586, 11–23.
- Enoka, R.M., Duchateau, J., 2016. Translating Fatigue to Human Performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 48, 2228–2238.
- Enoka, R.M., Stuart, D.G., 1992. Neurobiology of muscle fatigue. *J. Appl. Physiol.* 72, 1631–1648.
- Espeit, L., Rimaud, D., Le Mat, F., Cudel, C., Micol, I., Bertolotti, L., Chaigneau, C., Millet, G.Y., Lapole, T., 2022. Fatigue, physical activity and quality of life in people self-reporting symptoms of chronic venous disease. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*.
- Evans, W.J., Morley, J.E., Argilés, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, K., Lochs, H., Mantovani, G., *et al.*, 2008. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 27, 793–799.
- Fahal, I.H., 2014. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrology Dialysis Transplantation* 29, 1655–1665.
- Farina, D., 2008. Counterpoint: Spectral properties of the surface emg do not provide information about motor unit recruitment and muscle fiber type. *Journal of Applied Physiology* 105, 1673–1674.
- Fauth, M.L., Petushek, E.J., Feldmann, C.R., Hsu, B.E., Garceau, L.R., Lutsch, B.N., Ebben, W.P., 2010. Reliability of Surface Electromyography During Maximal Voluntary Isometric Contractions, Jump Landings, and Cutting. *The Journal of Strength & Conditioning Research* 24, 1131–1137.
- Fernandez-Gonzalo, R., Fernandez-Gonzalo, S., Turon, M., Prieto, C., Tesch, P.A., García-Carreira, M. del C., 2016. Muscle, functional and cognitive adaptations after flywheel resistance training in stroke patients: a pilot randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil* 13, 37.
- Fernandez-Gonzalo, R., Nissemark, C., Åslund, B., Tesch, P.A., Sojka, P., 2014. Chronic stroke patients show early and robust improvements in muscle and functional performance in response to eccentric-overload flywheel resistance training: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil* 11, 150.
- Field, A., Miles, J., Field, Z., 2012. *Discovering Statistics Using R*, 1er édition. ed. SAGE Publications Ltd, Los Angeles, CA, USA.
- Fletcher, B.R., Damery, S., Aiyegbusi, O.L., Anderson, N., Calvert, M., Cockwell, P., Ferguson, J., Horton, M., Paap, M.C.S., Sidey-Gibbons, C., *et al.*, 2022. Symptom burden and health-related quality of life in chronic kidney disease: A global systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine* 19, e1003954.

- Flisinski, M., Brymora, A., Elminowska-Wenda, G., Bogucka, J., Walasik, K., Stefanska, A., Strozecki, P., Manitiuis, J., 2014. Morphometric analysis of muscle fibre types in rat locomotor and postural skeletal muscles in different stages of chronic kidney disease. *J Physiol Pharmacol* 65, 567–576.
- Fois, A., Chatrenet, A., Cataldo, E., Lippi, F., Kaniassi, A., Vigreux, J., Froger, L., Mongilardi, E., Capizzi, I., Biolcati, M., *et al.*, 2019. Moderate Protein Restriction in Advanced CKD: A Feasible Option in An Elderly, High-Comorbidity Population. A Stepwise Multiple-Choice System Approach. *Nutrients* 11, 36.
- Fois, A., Torreggiani, M., Trabace, T., Chatrenet, A., Longhitano, E., Mazé, B., Lippi, F., Vigreux, J., Beaumont, C., Moio, M.R., *et al.*, 2021. Quality of Life in CKD Patients on Low-Protein Diets in a Multiple-Choice Diet System. Comparison between a French and an Italian Experience. *Nutrients* 13, 1354.
- Foley, R.N., Wang, C., Ishani, A., Collins, A.J., Murray, A.M., 2007. Kidney Function and Sarcopenia in the United States General Population: NHANES III. *AJN* 27, 279–286.
- Folland, J.P., Buckthorpe, M.W., Hannah, R., 2014. Human capacity for explosive force production: neural and contractile determinants. *Scand J Med Sci Sports* 24, 894–906.
- Fouque, D., Kalantar-Zadeh, K., Kopple, J., Cano, N., Chauveau, P., Cuppari, L., Franch, H., Guarnieri, G., Ikizler, T.A., Kaysen, G., *et al.*, 2008. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 73, 391–398.
- Fraser, C.L., Arieff, A.I., 1988. Nervous system complications in uremia. *Ann Intern Med* 109, 143–153.
- Gandevia, S.C., 2001. Spinal and Supraspinal Factors in Human Muscle Fatigue. *Physiological Reviews* 81, 1725–1789.
- Garland, S.J., Kaufman, M.P., 1995. Role of muscle afferents in the inhibition of motoneurons during fatigue. *Adv Exp Med Biol* 384, 271–278.
- Gentile, S., Delarozzière, J.C., Favre, F., Sambuc, R., San Marco, J.L., 2003. Validation of the French “multidimensional fatigue inventory” (MFI 20). *Eur J Cancer Care (Engl)* 12, 58–64.
- Glasscock, R.J., Winearls, C., 2009. Ageing and the Glomerular Filtration Rate: Truths and Consequences. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 120, 419–428.
- Gollie, J.M., Harris-Love, M.O., Patel, S.S., Shara, N.M., Blackman, M.R., 2021. Rate of Force Development Is Related to Maximal Force and Sit-to-Stand Performance in Men With Stages 3b and 4 Chronic Kidney Disease. *Frontiers in Rehabilitation Sciences* 2.
- Gollie, J.M., Patel, S.S., Harris-Love, M.O., Cohen, S.D., Blackman, M.R., 2022. Fatigability and the Role of Neuromuscular Impairments in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 1–11.
- Gollie, J.M., Patel, S.S., Scholten, J.D., Harris-Love, M.O., 2020. Preliminary Study of the Effects of Eccentric-Overload Resistance Exercise on Physical Function and Torque Capacity in Chronic Kidney Disease. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology* 5, 97.
- Gould, D.W., Graham-Brown, M.P.M., Watson, E.L., Viana, J.L., Smith, A.C., 2014. Physiological benefits of exercise in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 19, 519–527.
- Greenwood, S.A., Lindup, H., Taylor, K., Koufaki, P., Rush, R., Macdougall, I.C., Mercer, T.H., 2012. Evaluation of a pragmatic exercise rehabilitation programme in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 27 Suppl 3, iii126-134.
- Gregg, L.P., Bossola, M., Ostrosky-Frid, M., Hedayati, S.S., 2021. Fatigue in CKD: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *CJASN* 16, 1445–1455.
- Gregg, L.P., Jain, N., Carmody, T., Minhajuddin, A.T., Rush, A.J., Trivedi, M.H., Hedayati, S.S., 2019. Fatigue in Nondialysis Chronic Kidney Disease: Correlates and Association with Kidney Outcomes. *Am J Nephrol* 50, 37–47.
- Griep, R.J., Nelp, W.B., 1969. Mechanism of Excretion of Radioiodinated Sodium Iothalamate. *Radiology*.
- Groothof, D., Post, A., Polinder-Bos, H.A., Erler, N.S., Flores-Guerrero, J.L., Kootstra-Ros, J.E., Pol, R.A., de Borst, M.H., Gansevoort, R.T., Gans, R.O.B., *et al.*, 2022. Muscle mass and estimates of renal function: a longitudinal cohort study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.

- Grubb, A., 1992. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 38 Suppl 1, S20-27.
- Grubb, A., Simonsen, O., Sturfelt, G., Truedsson, L., Thysell, H., 1985. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 218, 499–503.
- Gutiérrez, O.M., Sang, Y., Grams, M.E., Ballew, S.H., Surapaneni, A., Matsushita, K., Go, A.S., Shlipak, M.G., Inker, L.A., Eneanya, N.D., *et al.*, 2022. Association of Estimated GFR Calculated Using Race-Free Equations With Kidney Failure and Mortality by Black vs Non-Black Race. *JAMA* 327, 2306–2316.
- Habas, E., Habas, E., Khan, F.Y., Rayani, A., Habas, A., Errayes, M., Farfar, K.L., Elzouki, A.-N.Y., 2022. Blood Pressure and Chronic Kidney Disease Progression: An Updated Review. *Cureus* 14, e24244.
- Hagell, P., Höglund, A., Reimer, J., Eriksson, B., Knutsson, I., Widner, H., Cella, D., 2006. Measuring Fatigue in Parkinson's Disease: A Psychometric Study of Two Brief Generic Fatigue Questionnaires. *Journal of Pain and Symptom Management* 32, 420–432.
- Hamrahan, S.M., Falkner, B., 2017. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol* 956, 307–325.
- Hanna, R.M., Ghobry, L., Wassef, O., Rhee, C.M., Kalantar-Zadeh, K., 2020. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *BPU* 49, 202–211.
- Harridge, S.D., Bottinelli, R., Canepari, M., Pellegrino, M.A., Reggiani, C., Esbjörnsson, M., Saltin, B., 1996. Whole-muscle and single-fibre contractile properties and myosin heavy chain isoforms in humans. *Pflugers Arch* 432, 913–920.
- Harris, M.L., Luo, Y.M., Watson, A.C., Rafferty, G.F., Polkey, M.I., Green, M., Moxham, J., 2000. Adductor Pollicis Twitch Tension Assessed by Magnetic Stimulation of the Ulnar Nerve. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 240–245.
- Haute Autorité de Santé, 2021a. Guide du parcours de soins - Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). Haute Autorité de Santé.
- Haute Autorité de Santé, 2021b. Diagnostic de la dénutrition chez la personne de 70 ans et plus. Saint-Denis La Plaine.
- Haycock, G.B., Schwartz, G.J., Wisotsky, D.H., 1978. Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children, and adults. *The Journal of Pediatrics* 93, 62–66.
- Heiwe, S., Clyne, N., Tollbäck, A., Borg, K., 2005. Effects of regular resistance training on muscle histopathology and morphometry in elderly patients with chronic kidney disease. *Am J Phys Med Rehabil* 84, 865–874.
- Heiwe, S., Jacobson, S.H., 2011. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Heiwe, S., Tollbäck, A., Clyne, N., 2001. Twelve weeks of exercise training increases muscle function and walking capacity in elderly predialysis patients and healthy subjects. *Nephron* 88, 48–56.
- Hernández-Davó, J.L., Sabido, R., 2014. Rate of force development: reliability, improvements and influence on performance. A review. *European Journal of Human Movement* 33, 46–69.
- Heymsfield, S.B., Arteaga, C., McManus, C., Smith, J., Moffitt, S., 1983. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 37, 478–494.
- Hill, C.J., Cardwell, C.R., Patterson, C.C., Maxwell, A.P., Magee, G.M., Young, R.J., Matthews, B., O'Donoghue, D.J., Fogarty, D.G., 2014. Chronic kidney disease and diabetes in the national health service: a cross-sectional survey of the U.K. national diabetes audit. *Diabet Med* 31, 448–454.
- Hill, N.R., Fatoba, S.T., Oke, J.L., Hirst, J.A., O'Callaghan, C.A., Lasserson, D.S., Hobbs, F.D.R., 2016. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 11.

- Ho, D., Imai, K., King, G., Stuart, E.A., 2011. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *Journal of Statistical Software* 42, 1–28.
- Hopkins, W.G., 2000. Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med* 30, 1–15.
- Ingebrigtsen, J., Holtermann, A., Roeleveld, K., 2009. Effects of Load and Contraction Velocity During Three-Week Biceps Curls Training on Isometric and Isokinetic Performance. *The Journal of Strength & Conditioning Research* 23, 1670–1676.
- Inker, L.A., Eneanya, N.D., Coresh, J., Tighiouart, H., Wang, D., Sang, Y., Crews, D.C., Doria, A., Estrella, M.M., Froissart, M., *et al.*, 2021. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *New England Journal of Medicine* 385, 1737–1749.
- Isaacs, H., 1969. Electromyographic study of muscular weakness in chronic renal failure. *South African Medical Journal* 43.
- Isaka, Y., Fujiwara, Y., Yamamoto, S., Ochi, S., Shin, S., Inoue, T., Tagawa, K., Kamada, T., Ueda, N., 1992. Modified plasma clearance technique using nonradioactive iothalamate for measuring GFR. *Kidney Int* 42, 1006–1011.
- Jager, K.J., Kovesdy, C., Langham, R., Rosenberg, M., Jha, V., Zoccali, C., 2019. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney International* 96, 1048–1050.
- James, G., Nyman, E., Fitz-Randolph, M., Niklasson, A., Hedman, K., Hedberg, J., Wittbrodt, E.T., Medin, J., Moreno Quinn, C., Allum, A.M., *et al.*, 2020. Characteristics, Symptom Severity, and Experiences of Patients Reporting Chronic Kidney Disease in the PatientsLikeMe Online Health Community: Retrospective and Qualitative Study. *J Med Internet Res* 22, e18548.
- Jelliffe, R.W., 1971. Estimation of creatinine clearance when urine cannot be collected. *Lancet* 1, 975–976.
- Jelliffe, R.W., 1973. Letter: Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med* 79, 604–605.
- Jenkins, N.D.M., Buckner, S.L., Bergstrom, H.C., Cochrane, K.C., Goldsmith, J.A., Housh, T.J., Johnson, G.O., Schmidt, R.J., Cramer, J.T., 2014. Reliability and relationships among handgrip strength, leg extensor strength and power, and balance in older men. *Experimental Gerontology* 58, 47–50.
- Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., Saran, R., Wang, A.Y.-M., Yang, C.-W., 2013. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet* 382, 260–272.
- Jhamb, M., Liang, K., Yabes, J., Steel, J.L., Dew, M.A., Shah, N., Unruh, M., 2013. Prevalence and correlates of fatigue in chronic kidney disease and end-stage renal disease: are sleep disorders a key to understanding fatigue? *Am. J. Nephrol.* 38, 489–495.
- Johansen, K.L., Doyle, J., Sakkas, G.K., Kent-Braun, J.A., 2005. Neural and metabolic mechanisms of excessive muscle fatigue in maintenance hemodialysis patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289, R805-813.
- Joly, F., Pasquier, D., Levy, C., Mousseau, M., D’Almeida, M.-C., Noal, S., Le Tinier, F., Geffrelet, J., Ciais, C., Szymczak, V., *et al.*, 2022. Impact of creative art therapy on fatigue and quality of life in patients treated for localized breast cancer: A randomized study. *Psychooncology*.
- Ju, A., Unruh, M.L., Davison, S.N., Daputo, J., Dew, M.A., Fluck, R., Germain, M., Jassal, S.V., Obrador, G., O’Donoghue, D., *et al.*, 2018. Patient-Reported Outcome Measures for Fatigue in Patients on Hemodialysis: A Systematic Review. *American Journal of Kidney Diseases* 71, 327–343.
- Kalantar-Zadeh, K., Jafar, T.H., Nitsch, D., Neuen, B.L., Perkovic, V., 2021. Chronic kidney disease. *The Lancet* 398, 786–802.
- Kassirer, J.P., 1971. Clinical Evaluation of Kidney Function. *N Engl J Med* 285, 385–389.
- Katsiaras, A., Newman, A.B., Kriska, A., Brach, J., Krishnaswami, S., Feingold, E., Kritchevsky, S.B., Li, R., Harris, T.B., Schwartz, A., *et al.*, 2005. Skeletal muscle fatigue, strength, and quality in the elderly: the Health ABC Study. *J Appl Physiol* (1985) 99, 210–216.

- Kiernan, M.C., Kaji, R., 2013. Chapter 4 - Physiology and pathophysiology of myelinated nerve fibers. In: Said, G., Krarup, C. (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology, Peripheral Nerve Disorders*. Elsevier, pp. 43–53.
- Kiernan, M.C., Walters, R.J.L., Andersen, K.V., Taube, D., Murray, N.M.F., Bostock, H., 2002. Nerve excitability changes in chronic renal failure indicate membrane depolarization due to hyperkalaemia. *Brain* 125, 1366–1378.
- King, A.J., Levey, A.S., 1993. Dietary protein and renal function. *JASN* 3, 1723–1737.
- Kisiel-Sajewicz, K., Davis, M.P., Siemionow, V., Seyidova-Khoshknabi, D., Wyant, A., Walsh, D., Hou, J., Yue, G.H., 2012. Lack of Muscle Contractile Property Changes at the Time of Perceived Physical Exhaustion Suggests Central Mechanisms Contributing to Early Motor Task Failure in Patients With Cancer-Related Fatigue. *Journal of Pain and Symptom Management* 44, 351–361.
- Kisiel-Sajewicz, K., Siemionow, V., Seyidova-Khoshknabi, D., Davis, M.P., Wyant, A., Ranganathan, V.K., Walsh, D., Yan, J.H., Hou, J., Yue, G.H., 2013. Myoelectrical Manifestation of Fatigue Less Prominent in Patients with Cancer Related Fatigue. *PLoS One* 8.
- Kluger, B.M., Krupp, L.B., Enoka, R.M., 2013. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 80, 409–416.
- Knaflitz, M., Bonato, P., 1999. Time-frequency methods applied to muscle fatigue assessment during dynamic contractions. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 9, 337–350.
- Konrad, P., 2006. *A Practical Introduction to Kinesiological Electromyography* 61.
- Koo, T.K., Li, M.Y., 2016. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 15, 155–163.
- Koppe, L., Fouque, D., Kalantar-Zadeh, K., 2019. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 10, 479–484.
- Kosters, C.M., van den Berg, M.G.A., van Hamersvelt, H.W., 2020. Sensitive and practical screening instrument for malnutrition in patients with chronic kidney disease. *Nutrition* 72, 110643.
- Kottler, M.-L., 2013. Is vitamin D a key factor in muscle health? *Endocrinology* 154, 3963–3964.
- Kovesdy, C.P., 2022. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements, Aldosterone and the Mineralocorticoid Receptor: Emerging Therapeutic Paradigms for Cardiorenal Protection* 12, 7–11.
- Krishnan, A.V., Phoon, R.K.S., Pussell, B.A., Charlesworth, J.A., Bostock, H., Kiernan, M.C., 2005. Altered motor nerve excitability in end-stage kidney disease. *Brain* 128, 2164–2174.
- Kwakkenbos, L., Willems, L.M., Baron, M., Hudson, M., Cella, D., van den Ende, C.H.M., Thombs, B.D., 2014. The Comparability of English, French and Dutch Scores on the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F): An Assessment of Differential Item Functioning in Patients with Systemic Sclerosis. *PLoS One* 9.
- Leal, V.O., Mafra, D., Fouque, D., Anjos, L.A., 2011. Use of handgrip strength in the assessment of the muscle function of chronic kidney disease patients on dialysis: a systematic review. *Nephrol. Dial. Transplant.* 26, 1354–1360.
- Leikis, M.J., McKenna, M.J., Petersen, A.C., Kent, A.B., Murphy, K.T., Leppik, J.A., Gong, X., McMahon, L.P., 2006. Exercise Performance Falls over Time in Patients with Chronic Kidney Disease Despite Maintenance of Hemoglobin Concentration. *CJASN* 1, 488–495.
- Levey, A., Bosch, J., Lewis, J., Reza, S., Rogers, N., Roth, D., 2000. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *undefined*.
- Levey, A.S., Bosch, J.P., Lewis, J.B., Greene, T., Rogers, N., Roth, D., 1999. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130, 461–470.
- Levey, A.S., Coresh, J., Greene, T., Marsh, J., Stevens, L.A., Kusek, J.W., Van Lente, F., Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2007. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 53, 766–772.

- Levey, A.S., de Jong, P.E., Coresh, J., El Nahas, M., Astor, B.C., Matsushita, K., Gansevoort, R.T., Kasiske, B.L., Eckardt, K.-U., 2011. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80, 17–28.
- Levey, A.S., Eckardt, K.-U., Dorman, N.M., Christiansen, S.L., Hoorn, E.J., Ingelfinger, J.R., Inker, L.A., Levin, A., Mehrotra, R., Palevsky, P.M., *et al.*, 2020. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International* 97, 1117–1129.
- Levey, A.S., Levin, A., Kellum, J.A., 2013. Definition and Classification of Kidney Diseases. *American Journal of Kidney Diseases* 61, 686–688.
- Levey, A.S., Perrone, R.D., Madias, N.E., 1988. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med* 39, 465–490.
- Levey, A.S., Stevens, L.A., Schmid, C.H., Zhang, Y. (Lucy), Castro, A.F., Feldman, H.I., Kusek, J.W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., *et al.*, 2009. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 150, 604–612.
- Levin, A., Stevens, P.E., Bilous, R.W., Coresh, J., Francisco, A.L.M.D., Jong, P.E.D., Griffith, K.E., Hemmelgarn, B.R., Iseki, K., Lamb, E.J., *et al.*, 2013. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 3, 1–150.
- Levinsky, N.G., Lieberthal, W., 1973. Clearance Techniques. In: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 227–247.
- Lewis, M.I., Fournier, M., Wang, H., Storer, T.W., Casaburi, R., Cohen, A.H., Kopple, J.D., 2012. Metabolic and morphometric profile of muscle fibers in chronic hemodialysis patients. *J Appl Physiol* (1985) 112, 72–78.
- Lilly, J.M., Olhede, S.C., 2012. Generalized Morse Wavelets as a Superfamily of Analytic Wavelets. *IEEE Transactions on Signal Processing* 60, 6036–6041.
- Lin, Y.-L., Chen, S.-Y., Lai, Y.-H., Wang, C.-H., Kuo, C.-H., Liou, H.-H., Hsu, B.-G., 2020. Serum creatinine to cystatin C ratio predicts skeletal muscle mass and strength in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Clinical Nutrition* 39, 2435–2441.
- Lindeman, R.D., Tobin, J., Shock, N.W., 1985. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 33, 278–285.
- Lippi, G., Schena, F., Salvagno, G.L., Tarperi, C., Montagnana, M., Gelati, M., Banfi, G., Guidi, G.C., 2008. Acute variation of estimated glomerular filtration rate following a half-marathon run. *Int J Sports Med* 29, 948–951.
- Lüdecke, D., Ben-Shachar, M.S., Patil, I., Waggoner, P., Makowski, D., 2021. performance: An R Package for Assessment, Comparison and Testing of Statistical Models. *Journal of Open Source Software* 6, 3139.
- Macdonald, J.H., Fearn, L., Jibani, M., Marcora, S.M., 2012. Exertional Fatigue in Patients With CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 60, 930–939.
- Maffiuletti, N.A., Aagaard, P., Blazevich, A.J., Folland, J., Tillin, N., Duchateau, J., 2016. Rate of force development: physiological and methodological considerations. *Eur. J. Appl. Physiol.* 116, 1091–1116.
- Mannion, A., Jakeman, P., Willan, P., 1995. Skeletal muscle buffer value, fibre type distribution and high intensity exercise performance in man. *Experimental Physiology* 80, 89–101.
- Manns, B., Hemmelgarn, B., Lillie, E., Dip, S.C.P.G., Cyr, A., Gladish, M., Large, C., Silverman, H., Toth, B., Wolfs, W., *et al.*, 2014. Setting Research Priorities for Patients on or Nearing Dialysis. *CJASN* 9, 1813–1821.
- Marcel-Millet, P., Gimenez, P., Gros Lambert, A., Ravier, G., Grospretre, S., 2021. The type of visual biofeedback influences maximal handgrip strength and activation strategies. *Eur J Appl Physiol* 121, 1607–1616.
- Maroto-Izquierdo, S., García-López, D., Fernandez-Gonzalo, R., Moreira, O.C., González-Gallego, J., Paz, J.A. de, 2017. Skeletal muscle functional and structural adaptations after eccentric overload

- flywheel resistance training: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport* 20, 943–951.
- Martin, P.G., Smith, J.L., Butler, J.E., Gandevia, S.C., Taylor, J.L., 2006. Fatigue-sensitive afferents inhibit extensor but not flexor motoneurons in humans. *J Neurosci* 26, 4796–4802.
- Martin, P.G., Weerakkody, N., Gandevia, S.C., Taylor, J.L., 2008. Group III and IV muscle afferents differentially affect the motor cortex and motoneurons in humans. *J Physiol* 586, 1277–1289.
- Martinez-Aranda, L.M., Fernandez-Gonzalo, R., 2017. Effects of Inertial Setting on Power, Force, Work, and Eccentric Overload During Flywheel Resistance Exercise in Women and Men. *J Strength Cond Res* 31, 1653–1661.
- Massy, Z.A., Barreto, D.V., Barreto, F.C., Vanholder, R., 2010. Uraemic toxins for consideration by the cardiologist—Beyond traditional and non-traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 211, 381–383.
- Massy, Z.A., Chesnaye, N.C., Larabi, I.A., Dekker, F.W., Evans, M., Caskey, F.J., Torino, C., Porto, G., Szymczak, M., Drechsler, C., *et al.*, 2022. The relationship between uremic toxins and symptoms in older men and women with advanced chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 15, 798–807.
- May, S.E., Keir, P.J., 2018. Effect of wrist posture, rate of force development/relaxation, and isotonic contractions on finger force independence. *J Electromyogr Kinesiol* 38, 215–223.
- McAllister, R.M., 1998. Adaptations in control of blood flow with training: splanchnic and renal blood flows. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 30, 375–381.
- McComas, A.J., Miller, R.G., Gandevia, S.C., 1995. Fatigue brought on by malfunction of the central and peripheral nervous systems. *Adv Exp Med Biol* 384, 495–512.
- McGrath, R., 2021. Are we maximizing the utility of handgrip strength assessments for evaluating muscle function? *Aging Clin Exp Res* 33, 1721–1723.
- Menting, J., Tack, C.J., Bleijenberg, G., Donders, R., Droogleever Fortuyn, H.A., Fransen, J., Goedendorp, M.M., Kalkman, J.S., Strik-Albers, R., van Alfen, N., *et al.*, 2018. Is fatigue a disease-specific or generic symptom in chronic medical conditions? *Health Psychol* 37, 530–543.
- Meyer, T.W., Hostetter, T.H., 2007. Uremia. *New England Journal of Medicine* 357, 1316–1325.
- Miaskowski, C., Barsevick, A., Berger, A., Casagrande, R., Grady, P.A., Jacobsen, P., Kutner, J., Patrick, D., Zimmerman, L., Xiao, C., *et al.*, 2017. Advancing Symptom Science Through Symptom Cluster Research: Expert Panel Proceedings and Recommendations. *J Natl Cancer Inst* 109.
- Miller, B.F., Winkler, A.W., 1938. The renal excretion of endogenous creatinine in man. Comparison with exogenous creatinine and inulin. *J Clin Invest* 17, 31–40.
- Millet, G.Y., Bachasson, D., Temesi, J., Wuyam, B., Féasson, L., Vergès, S., Lévy, P., 2012. Potential interests and limits of magnetic and electrical stimulation techniques to assess neuromuscular fatigue. *Neuromuscul Disord* 22 Suppl 3, S181-186.
- Mills, K.T., Bundy, J.D., Kelly, T.N., Reed, J.E., Kearney, P.M., Reynolds, K., Chen, J., He, J., 2016. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control. *Circulation*.
- Mills, K.T., Xu, Y., Zhang, W., Bundy, J.D., Chen, C.-S., Kelly, T.N., Chen, J., He, J., 2015. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int* 88, 950–957.
- Molina, R., Denadai, B.S., 2012. Dissociated time course recovery between rate of force development and peak torque after eccentric exercise. *Clin Physiol Funct Imaging* 32, 179–184.
- Montan, I., Löwe, B., Cella, D., Mehnert, A., Hinz, A., 2018. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value Health* 21, 1313–1321.
- Moore, C., Santhakumaran, S., Martin, G.P., Wilkinson, T.J., Caskey, F.J., Magadi, W., Gair, R., Smith, A.C., Wellsted, D., Veer, S.N. van der, 2022. Symptom clusters in chronic kidney disease and their association with people’s ability to perform usual activities. *PLOS ONE* 17, e0264312.

- Morel, B., Rouffet, D.M., Saboul, D., Rota, S., Cléménçon, M., Hautier, C.A., 2015. Peak torque and rate of torque development influence on repeated maximal exercise performance: contractile and neural contributions. *PLoS One* 10, e0119719.
- Murray, I., Paolini, M.A., 2022. *Histology, Kidney and Glomerulus*. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Myers, O.B., Pankratz, V.S., Norris, K.C., Vassalotti, J.A., Unruh, M.L., Argyropoulos, C., 2018. Surveillance of CKD epidemiology in the US – a joint analysis of NHANES and KEEP. *Sci Rep* 8, 15900.
- Nakamura, M., Kiyono, R., Sato, S., Yahata, K., Fukaya, T., Nishishita, S., Konrad, A., 2021. The Associations between Rapid Strength Development and Muscle Stiffness in Older Population. *Healthcare (Basel)* 9, 80.
- Neyroud, D., Temesi, J., Millet, G.Y., Verges, S., Maffiuletti, N.A., Kayser, B., Place, N., 2015. Comparison of electrical nerve stimulation, electrical muscle stimulation and magnetic nerve stimulation to assess the neuromuscular function of the plantar flexor muscles. *Eur J Appl Physiol* 115, 1429–1439.
- Nichols, T.E., Holmes, A.P., 2002. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 15, 1–25.
- Nielsen, V.K., 1973. The peripheral nerve function in chronic renal failure. V. Sensory and motor conduction velocity. *Acta Med Scand* 194, 445–454.
- Nielsen, V.K., 1974. The peripheral nerve function in chronic renal failure. X. Decremental nerve conduction in uremia? *Acta Med Scand* 196, 83–86.
- Oba, R., Kanzaki, G., Sasaki, T., Okabayashi, Y., Haruhara, K., Koike, K., Kobayashi, A., Yamamoto, I., Tsuboi, N., Yokoo, T., 2020. Dietary Protein Intake and Single-Nephron Glomerular Filtration Rate. *Nutrients* 12, 2549.
- Odlind, B., Hällgren, R., Sohtell, M., Lindström, B., 1985. Is ¹²⁵I iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? *Kidney Int* 27, 9–16.
- Olmos, A.A., Stratton, M.T., Ha, P.L., Dalton, B.E., VanDusseldorp, T.A., Mangine, G.T., Feito, Y., Poisal, M.J., Jones, J.A., Smith, T.M., *et al.*, 2020. Early and late rapid torque characteristics and select physiological correlates in middle-aged and older males. *PLoS One* 15, e0231907.
- Olmos, A.A., Stratton, M.T., Ha, P.L., VanDusseldorp, T.A., Bailly, A.R., Feito, Y., Mangine, G.T., Poisal, M.J., Jones, J.A., Dalton, B.E., *et al.*, 2019. Neuromuscular function of the plantar flexors and predictors of peak power in middle-aged and older males. *Exp Gerontol* 125, 110677.
- Opplert, J., Babault, N., 2018. Acute Effects of Dynamic Stretching on Muscle Flexibility and Performance: An Analysis of the Current Literature. *Sports Med* 48, 299–325.
- Pataky, T.C., Robinson, M.A., Vanrenterghem, J., 2013. Vector field statistical analysis of kinematic and force trajectories. *J Biomech* 46, 2394–2401.
- Peralta, C.A., Lin, F., Shlipak, M.G., Siscovick, D., Lewis, C., Jacobs, D.R., Bibbins-Domingo, K., 2010. Race differences in prevalence of chronic kidney disease among young adults using creatinine-based glomerular filtration rate-estimating equations. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25, 3934–3939.
- Perrone, R.D., Madias, N.E., Levey, A.S., 1992. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38, 1933–1953.
- Petersen, A.C., Leikis, M.J., McMahon, L.P., Kent, A.B., Murphy, K.T., Gong, X., McKenna, M.J., 2012. Impaired exercise performance and muscle Na(+),K(+)-pump activity in renal transplantation and haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 27, 2036–2043.
- Piqueras-Sanchiz, F., Martín-Rodríguez, S., Martínez-Aranda, L.M., Lopes, T.R., Raya-González, J., García-García, Ó., Nakamura, F.Y., 2019. Effects of moderate vs. high iso-inertial loads on power, velocity, work and hamstring contractile function after flywheel resistance exercise. *PLoS One* 14, e0211700.
- Pirson, Y., 2019. *Petite anthologie de l'histoire de la Néphrologie* - Yves Pirson.

- Poole, D., Burnley, M., Vanhatalo, A., Rossiter, H., Jones, A., 2016. Critical Power: An Important Fatigue Threshold in Exercise Physiology. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 48, 2320–2334.
- Prieske, O., Wick, D., Granacher, U., 2014. Intrasession and Intersession Reliability in Maximal and Explosive Isometric Torque Production of the Elbow Flexors. *The Journal of Strength & Conditioning Research* 28, 1771–1777.
- Pruthy, S., 2022. Chronic kidney disease - Symptoms and causes [WWW Document]. Mayo Clinic. URL <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-kidney-disease/symptoms-causes/syc-20354521> (accessed 7.20.22).
- Riedel, B.W., Lichstein, K.L., 1998. Objective sleep measures and subjective sleep satisfaction: How do older adults with insomnia define a good night's sleep? *Psychology and Aging* 13, 159–163.
- Rodríguez-Rosell, D., Pareja-Blanco, F., Aagaard, P., González-Badillo, J.J., 2017. Physiological and methodological aspects of rate of force development assessment in human skeletal muscle. *Clin Physiol Funct Imaging* 38, 743–762.
- Rosa, T.S., Corrêa, H.L., Deus, L.A., Stone, W., Reis, A.L., Gadelha, A.B., de Araújo, T.B., Silva Junior, P.R., Moraes, M.R., Silva, J.A.B., *et al.*, 2021. Effects of dynamic and isometric resistance training protocols on metabolic profile in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Appl Physiol Nutr Metab* 46, 1029–1037.
- Roshanravan, B., Kestenbaum, B., Gamboa, J., Jubrias, S.A., Ayers, E., Curtin, L., Himmelfarb, J., de Boer, I.H., Conley, K.E., 2016. CKD and Muscle Mitochondrial Energetics. *American Journal of Kidney Diseases* 68, 658–659.
- Roshanravan, B., Patel, K.V., Robinson-Cohen, C., de Boer, I.H., O'Hare, A.M., Ferrucci, L., Himmelfarb, J., Kestenbaum, B., 2015. Creatinine clearance, walking speed, and muscle atrophy: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 65, 737–747.
- Rovin, B.H., Adler, S.G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdige, K.A., Chan, T.M., Cook, H.T., Fervenza, F.C., Gibson, K.L., Glassock, R.J., *et al.*, 2021. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International* 100, S1–S276.
- Rubin, D.B., 1973. The Use of Matched Sampling and Regression Adjustment to Remove Bias in Observational Studies. *Biometrics* 29, 185–203.
- Sanei, K., Keir, P.J., 2013. Independence and control of the fingers depend on direction and contraction mode. *Hum Mov Sci* 32, 457–471.
- Schrier, R.W. (Ed.), 2010. *Renal and Electrolyte Disorders*, 7th edition. ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Schwingshackl, L., Hoffmann, G., 2014. Comparison of High vs. Normal/Low Protein Diets on Renal Function in Subjects without Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* 9, e97656.
- Seifter, J.L., Samuels, M.A., 2011. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Semin Neurol* 31, 139–143.
- Serratrice, G., Toga, M., Roux, H., Murisasco, A., de Bisschop, G., 1967. Neuropathies, myopathies and neuromyopathies in chronic uremic patients. *Presse Med (1893)* 75, 1835–1838.
- Shannon, J.A., Smith, H.W., 1935. The excretion of inulin, xylose and urea by normal and phlorizinized man. *J Clin Invest* 14, 393–401.
- Shrout, P., Fleiss, J., 1979. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological bulletin*.
- Siegler, J.C., Marshall, P., 2015. The effect of metabolic alkalosis on central and peripheral mechanisms associated with exercise-induced muscle fatigue in humans. *Exp Physiol* 100, 519–530.
- Signorovitch, J., Brainsky, A., Grotzinger, K.M., 2011. Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Qual Life Res* 20, 1737–1744.
- Singh, P., Thomson, S.C., 2010. Renal homeostasis and tubuloglomerular feedback. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19, 59–64.

- Skorecki, K., Chertow, G.M., Marsden, P.A., Taal, M.W., Yu, A.S.L., 2016. Brenner & Rector's the kidney.
- Smets, E.M., Garssen, B., Bonke, B., De Haes, J.C., 1995. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 39, 315–325.
- Smets, E.M., Garssen, B., Cull, A., de Haes, J.C., 1996. Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. *Br J Cancer* 73, 241–245.
- Sobh, M.A., El-Tantawy, A.E.-H., Said, E., Atta, M.G., Refaie, A., Nagati, M., Ghoneim, M., 1992. Effect of Treatment of Anaemia with Erythropoietin on Neuromuscular Function in Patients on Long Term Haemodialysis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 26, 65–69.
- Soda, P., Mazzoleni, S., Cavallo, G., Guglielmelli, E., Iannello, G., 2010. Human movement onset detection from isometric force and torque measurements: a supervised pattern recognition approach. *Artif Intell Med* 50, 55–61.
- Soveri, I., Berg, U.B., Björk, J., Elinder, C.-G., Grubb, A., Mejare, I., Sterner, G., Bäck, S.-E., 2014. Measuring GFR: A Systematic Review. *American Journal of Kidney Diseases* 64, 411–424.
- Soysal, P., Hurst, C., Demurtas, J., Firth, J., Howden, R., Yang, L., Tully, M.A., Koyanagi, A., Ilie, P.C., López-Sánchez, G.F., *et al.*, 2021. Handgrip strength and health outcomes: Umbrella review of systematic reviews with meta-analyses of observational studies. *Journal of Sport and Health Science* 10, 290–295.
- Stevens, L.A., Coresh, J., Greene, T., Levey, A.S., 2006. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *New England Journal of Medicine* 354, 2473–2483.
- Sun, S.-J., Tobimatsu, S., Kato, M., 1998. The effect of magnetic coil orientation on the excitation of the median nerve. *Acta Neurologica Scandinavica* 97, 328–335.
- Thompson, B.J., Ryan, E.D., Herda, T.J., Costa, P.B., Herda, A.A., Cramer, J.T., 2014. Age-related changes in the rate of muscle activation and rapid force characteristics. *Age (Dordr)* 36, 839–849.
- Thong, M.S.Y., van Noorden, C.J.F., Steindorf, K., Arndt, V., 2020. Cancer-Related Fatigue: Causes and Current Treatment Options. *Curr Treat Options Oncol* 21, 17.
- Tillin, N.A., Folland, J.P., 2014. Maximal and explosive strength training elicit distinct neuromuscular adaptations, specific to the training stimulus. *Eur J Appl Physiol* 114, 365–374.
- Tillin, N.A., Jimenez-Reyes, P., Pain, M.T.G., Folland, J.P., 2010. Neuromuscular Performance of Explosive Power Athletes versus Untrained Individuals. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 42, 781–790.
- Tillin, N.A., Pain, M.T.G., Folland, J.P., 2011. Short-term unilateral resistance training affects the agonist–antagonist but not the force–agonist activation relationship. *Muscle & Nerve* 43, 375–384.
- Tillin, N.A., Pain, M.T.G., Folland, J.P., 2012. Short-term training for explosive strength causes neural and mechanical adaptations. *Exp Physiol* 97, 630–641.
- Tillin, N.A., Pain, M.T.G., Folland, J.P., 2013. Identification of contraction onset during explosive contractions. Response to Thompson *et al.* “Consistency of rapid muscle force characteristics: Influence of muscle contraction onset detection methodology” [*J Electromyogr Kinesiol* 2012;22(6):893–900]. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 23, 991–994.
- Torreggiani, M., Chatrenet, A., Fois, A., Moio, M.R., Mazé, B., Coindre, J.P., Crochette, R., Sigogne, M., Wacrenier, S., Lecointre, L., *et al.*, 2021. Elderly Patients in a Large Nephrology Unit: Who Are Our Old, Old-Old and Oldest-Old Patients? *Journal of Clinical Medicine* 10, 1168.
- Torreggiani, M., Fois, A., Chatrenet, A., Nielsen, L., Gendrot, L., Longhitano, E., Lecointre, L., Garcia, C., Breuer, C., Mazé, B., *et al.*, 2022. Incremental and Personalized Hemodialysis Start: A New Standard of Care. *Kidney International Reports* 7, 1049–1061.
- Traynor, J., Mactier, R., Geddes, C.C., Fox, J.G., 2006. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ* 333, 733–737.
- Tuttle, K.R., Bakris, G.L., Bilous, R.W., Chiang, J.L., Boer, I.H. de, Goldstein-Fuchs, J., Hirsch, I.B., Kalantar-Zadeh, K., Narva, A.S., Navaneethan, S.D., *et al.*, 2014. Diabetic Kidney Disease: A

- Report From an ADA Consensus Conference. *American Journal of Kidney Diseases* 64, 510–533.
- Twomey, R., Aboodarda, S.J., Kruger, R., Culos-Reed, S.N., Temesi, J., Millet, G.Y., 2017. Neuromuscular fatigue during exercise: Methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. *Neurophysiol Clin* 47, 95–110.
- Ünal, G., Boer, J.B. de, Borsboom, G.J.J.M., Brouwer, J.T., Essink-Bot, M.-L., Man, R.A. de, 2001. A psychometric comparison of health-related quality of life measures in chronic liver disease. *Journal of Clinical Epidemiology* 54, 587–596.
- Vanholder, R., De Smet, R., Glorieux, G., Argilés, A., Baurmeister, U., Brunet, P., Clark, W., Cohen, G., De Deyn, P.P., Deppisch, R., *et al.*, 2003. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 63, 1934–1943.
- Vanholder, R., Pletinck, A., Schepers, E., Glorieux, G., 2018. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins (Basel)* 10, E33.
- Veni, T., Boyas, S., Beaune, B., Bourgeois, H., Rahmani, A., Landry, S., Bochereau, A., Durand, S., Morel, B., 2018. Handgrip fatiguing exercise can provide objective assessment of cancer-related fatigue: a pilot study. *Support Care Cancer*.
- von Tscharner, V., 2000. Intensity analysis in time-frequency space of surface myoelectric signals by wavelets of specified resolution. *J Electromyogr Kinesiol* 10, 433–445.
- von Tscharner, V., Nigg, B.M., 2008. Point:Counterpoint: Spectral properties of the surface EMG can characterize/do not provide information about motor unit recruitment strategies and muscle fiber type. *Journal of Applied Physiology* 105, 1671–1673.
- Vos, T., Lim, S.S., Abbafati, C., Abbas, K.M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., *et al.*, 2020. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 396, 1204–1222.
- Wakeling, J.M., 2009. Patterns of motor recruitment can be determined using surface EMG. *J Electromyogr Kinesiol* 19, 199–207.
- Wakeling, J.M., Kaya, M., Temple, G.K., Johnston, I.A., Herzog, W., 2002. Determining patterns of motor recruitment during locomotion. *J Exp Biol* 205, 359–369.
- Wang, S.-Y., Zang, X.-Y., Liu, J.-D., Gao, M., Cheng, M., Zhao, Y., 2015. Psychometric properties of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) in Chinese patients receiving maintenance dialysis. *J Pain Symptom Manage* 49, 135–143.
- Watanabe, K., Sakai, T., Kato, S., Hashizume, N., Horii, N., Yoshikawa, M., Hasegawa, N., Iemitsu, K., Tsuji, K., Uchida, M., *et al.*, 2020. Conduction Velocity of Muscle Action Potential of Knee Extensor Muscle During Evoked and Voluntary Contractions After Exhaustive Leg Pedaling Exercise. *Front Physiol* 11, 546.
- Webster, A.C., Nagler, E.V., Morton, R.L., Masson, P., 2017. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 389, 1238–1252.
- Wilkinson, T.J., Ashman, J., Baker, L.A., Watson, E.L., Smith, A.C., 2021a. Quantitative Muscle Ultrasonography Using 2D Textural Analysis: A Novel Approach to Assess Skeletal Muscle Structure and Quality in Chronic Kidney Disease. *Ultrason Imaging* 43, 139–148.
- Wilkinson, T.J., Gabrys, I., Lightfoot, C.J., Lambert, K., Baker, L.A., Billany, R.E., Kanavaki, A., Palmer, J., Robinson, K.A., Nixon, D., *et al.*, 2021b. A Systematic Review of Handgrip Strength Measurement in Clinical and Epidemiological Studies of Kidney Disease: Toward a Standardized Approach. *J Ren Nutr* S1051-2276(21)00163–1.
- Wilkinson, T.J., Miksza, J., Yates, T., Lightfoot, C.J., Baker, L.A., Watson, E.L., Zaccardi, F., Smith, A.C., 2021c. Association of sarcopenia with mortality and end-stage renal disease in those with chronic kidney disease: a UK Biobank study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*.
- Wilkinson, T.J., Nixon, D.G.D., Palmer, J., Lightfoot, C.J., Smith, A.C., 2021d. Differences in physical symptoms between those with and without kidney disease: a comparative study across disease stages in a UK population. *BMC Nephrol* 22, 147.

- Wilkinson, T.J., Watson, E.L., Gould, D.W., Xenophontos, S., Clarke, A.L., Vogt, B.P., Viana, J.L., Smith, A.C., 2019. Twelve weeks of supervised exercise improves self-reported symptom burden and fatigue in chronic kidney disease: a secondary analysis of the 'ExTra CKD' trial. *Clinical Kidney Journal* 12, 113–121.
- Wills, M.R., Savory, J., 1981. Biochemistry of renal failure. *Ann Clin Lab Sci* 11, 292–299.
- Winocour, P.H., 2018. Diabetes and chronic kidney disease: an increasingly common multi-morbid disease in need of a paradigm shift in care. *Diabetic Medicine* 35, 300–305.
- World Health Organization, 2013. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013 (No. WHO/DCO/WHD/2013.2). World Health Organization.
- Wu, J., Luo, H., Ren, S., Shen, L., Cheng, D., Wang, N., 2022. Enhanced echo intensity of skeletal muscle is associated with poor physical function in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrology* 23, 186.
- Yavuzsen, T., Davis, M.P., Ranganathan, V.K., Walsh, D., Siemionow, V., Kirkova, J., Khoshknabi, D., Lagman, R., LeGrand, S., Yue, G.H., 2009. Cancer-related fatigue: central or peripheral? *J Pain Symptom Manage* 38, 587–596.
- Yellen, S.B., Cella, D.F., Webster, K., Blendowski, C., Kaplan, E., 1997. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 13, 63–74.
- Yoon, S.S.S., Carroll, M.D., Fryar, C.D., 2015. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief* 1–8.
- Yoshida, T., Galvez, S., Tiwari, S., Rezk, B.M., Semprun-Prieto, L., Higashi, Y., Sukhanov, S., Yablonka-Reuveni, Z., Delafontaine, P., 2013. Angiotensin II Inhibits Satellite Cell Proliferation and Prevents Skeletal Muscle Regeneration. *J Biol Chem* 288, 23823–23832.
- Zhou, W., Zhou, H., Zhao, S., Li, Y., Shi, Y., Ding, X., 2021. Association Between Muscle Strength and Cystatin C-Based Estimated Glomerular Filtration Rate Among Middle-Aged and Elderly Population: Findings Based on the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS), 2015. *Int J Gen Med* 14, 3059–3067.
- Zhou, Y., Hellberg, M., Svensson, P., Höglund, P., Clyne, N., 2018. Sarcopenia and relationships between muscle mass, measured glomerular filtration rate and physical function in patients with chronic kidney disease stages 3-5. *Nephrol. Dial. Transplant.* 33, 342–348.
- Zwarts, M.J., Arendt-Nielsen, L., 1988. The influence of force and circulation on average muscle fibre conduction velocity during local muscle fatigue. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 58, 278–283.

ANNEXES

TABLE DES ANNEXES

Affiche pour les inclusions	206
Study protocol (<i>BMC Nephrology</i>)	208
Questionnaire : MFI-20	218
Questionnaire : FACIT-F	222
Post-hoc de l'analyse SPM des hommes, étude n°1	224
Post-hoc de l'analyse SPM des femmes, étude n°1	225
Réponses au MFI-20, étude n°2	226
Réponses au FACIT-F, étude n°2	230

AFFICHE

Dans le cadre d'une étude scientifique évaluant les conséquences d'une maladie rénale sur la fonction neuromusculaire et sur la fatigue, menée par le **Centre Hospitalier du Mans** (Service de Néphrologie) et l'**Université du Mans** (Laboratoire MIP), nous cherchons des volontaires « témoins » :

Vous avez 60 ans ou plus ?



Nous vous proposons de tester vos aptitudes neuromusculaires

Prérequis :

- ❖ Avoir 60 ans ou plus,
- ❖ Avoir donné un accord écrit de participation à l'étude,
- ❖ Être en pleine possession de l'utilisation de ses bras,
- ❖ Avoir un bilan sanguin daté de moins de 6 mois.

L'étude : D'une durée **d'une heure**, vous devrez

- 1) Répondre à des questionnaires sur vos **symptômes de fatigue**,
- 2) Assis sur une chaise, vous **serrerez une poignée** en suivant un protocole précis (majoritairement à **40%** de votre force maximale).

Si vous êtes intéressé(e), parlez-en au médecin que vous allez voir en consultation !

STUDY PROTOCOL

STUDY PROTOCOL

Open Access

Physiopathology of Neuromuscular function related to fatigue in chronic renal disease in the elderly (PIONEER): study protocol



Antoine Chatrenet^{1,2*}, Bruno Beaune^{2†}, Antioco Fois^{1†}, Camille Pouliquen^{2†}, Jean-Michel Audebrand³, Massimo Torreggiani¹, Damien Paris^{1,2}, Sylvain Durand^{2†} and Giorgina Barbara Piccoli^{1,4†}

Abstract

Background: Chronic Kidney Disease (CKD) is associated with reduced muscular strength resulting in profound fatigue. The physiopathology of these changes, their prevalence and evolution are still debated. Moreover, we have little data on elderly CKD patients. The present study protocol aims to 1) quantify the prevalence of low muscle strength (dynapenia) in a cohort of elderly patients with advanced CKD and to 2) characterize their force production coupled with electromyographic features and the symptoms of fatigue compared to a matched control group.

Methods: This is a case-control, prospective, interventional study. Inclusion criteria: age ≥ 60 years; CKD Stage 3b-5; clinical stability (i.e. no hospitalization and $\leq 25\%$ in creatinine increase in the previous 3 months). Controls with normal kidney function will be matched in terms of age, gender and diabetes mellitus (requisite: estimated glomerular filtration rate ≥ 60 ml/min/1.73m² available in the last 6 months). Exclusion criteria for cases and controls: neuromuscular disease, life expectancy < 3 months.

The handgrip strength protocol is an intermittent test consisting in 6 series of 9 repetitions of 3-s sub-maximum contractions at 40% of the maximum voluntary contraction (MVC) and 2 s of resting time between contractions. Each series is separated by one fast sub-maximum contraction and one MVC. Strength is assessed with a high-frequency handgrip dynamometer paired with surface electromyography. Symptoms of fatigue are assessed using MFI-20 and FACIT-F questionnaires. In order to reach a statistical power of 96%, we plan to enroll 110 subjects in each group.

(Continued on next page)

* Correspondence: antoine.chatrenet@gmail.com

[†]Bruno Beaune, Antioco Fois, Camille Pouliquen, Sylvain Durand and Giorgina Barbara Piccoli contributed equally to this work.

¹Nephrology, Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France

²Laboratory "Movement, Interactions, Performance" (EA 4334), Le Mans University, Le Mans, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

(Continued from previous page)

Discussion: The novelty of this study resides in the application of an already validated set of tests in a population in which this combination (dynamometer, electromyography and questionnaires) has not previously been explored. We expect a high prevalence of dynapenia and a higher fatigability in CKD patients. A positive correlation is expected between reported fatigue and fatigability.

Better appreciation of the prevalence and the relationship between fatigability and a sensation of fatigue can help us target interventions in CKD patients to improve quality of life and survival.

Trial registration: The study was approved by Ethical Committee EST III n°20.03.01 and was recorded as a Clinical Trial ([NCT04330807](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04330807)) on April 2, 2020.

Keywords: Muscle fatigue, Tiredness, Electromyographic features, Pre-dialysis

Background

Chronic kidney disease (CKD) is defined as a structural or functional abnormality of the kidneys that has lasted at least 3 months and has implications for health [1]. The kidneys have a major role in the maintenance of homeostasis, ensuring water and electrolyte balance that directly determines the functioning of vital organs. It is for this reason that a decline in kidney function induces a number of systemic metabolic alterations, especially in the most advanced stages i.e., glomerular filtration rate (GFR): ≤ 45 ml/min/1.73m² [2].

Among the symptoms associated with advanced CKD, fatigue is often reported by patients, with a prevalence ranging between 50 and 70% [3]. Fatigue is defined as a subjective sensation of weakness, increasing sense of effort, mismatch between exerted and actual effort [4]. Fatigue, which has a remarkable impact on a patient's everyday activities and quality of life, can be subjectively evaluated using validated questionnaires.

The pathogenesis of fatigue is complex. Fatigue can arise from disease-related issues (e.g., diffuse vascular disease, anemia, changes in lifestyle habits), psychological conditions (e.g., stress, depression, sleep disorders) and pathophysiological changes (e.g., decline in aerobic capacity or muscle strength) [5]. These problems are common in other chronic diseases, such as the consequences of stroke [6], cancer [7, 8], multiple sclerosis [9], rheumatoid arthritis [10, 11] and diabetes mellitus [12–15]. In all of them, observed neuromuscular changes are associated with fatigue [16].

Neuromuscular fatigability is defined as a reduction in the patient's muscular ability to perform a standardized task [17]. In general, inability to exert the desired force is not restricted to muscle-mass decline. Several factors concur to determine muscle function: fiber type (i.e., slow or fast twitches), metabolism (i.e., aerobic or anaerobic), presence of fat infiltration or fibrosis and interactions at the neuromuscular junction [18]. CKD induces chronic muscle function changes [19–21]: this is relatively well documented for dialysis patients [22, 23], but

we still have little data about the loss of muscle strength (dynapenia [24]) in CKD patients.

In the course of chronic dialysis, the loss of muscle function is worsened by several factors, such as acidosis, loss of amino acids (up to 12 g per hemodialysis session or 4 to 6 g per day on peritoneal dialysis) and/or the presence of anorexia. In this context, the loss of strength is mainly attributable to a decrease in muscle-mass, characterized by the loss, or a decrease in size, of the contractile units [25–27]. Conversely, changes in the excitation-contraction coupling system have been little explored and are poorly understood, especially in patients with advanced CKD.

The grip isometric analysis (i.e., handgrip) is the most commonly used test to assess strength in patients who have advanced CKD [28]. The handgrip test is simple and rapidly performed; it yields reproducible results and can easily be integrated into routine clinical practice. In CKD patients, this test demonstrates a close correlation with survival, nutritional status and quality of life [29–33]. Moreover, an isometric contraction is less traumatic than a dynamic contraction [34]. Finally, a handgrip is a simple routine gesture and does not usually cause pain.

Thus, the aim of the study is to assess the neuromuscular features of elderly patients with advanced CKD and symptoms of fatigue coupled with dynapenia. To our knowledge, this is the first study to apply a complex set of validated tests to a large population of elderly patients who have advanced CKD but are not on dialysis, with respect to an age, sex and diabetes matched control group. The research will highlight neuromuscular features associated with dynapenia in elderly CKD patients. In addition, the relationship between dynapenia and subjective fatigue will be analyzed to identify novel therapeutic interventions. These findings will be rapidly translated into clinical practice, with a view to adapting physical activity programs to improve neuromuscular function in the management of CKD symptoms.

Methods

Aims

The primary objective of this trial is to define the prevalence of dynapenia in elderly CKD Stage 3b-5 patients. This will be achieved through the analysis of handgrip strength.

The secondary objective is to define the characteristics of dynapenia in elderly patients with advanced CKD during a standardized task considering:

- a) the evolution of MVC;
- b) the evolution of the discharge frequency of motor units;
- c) motor-unit recruitment ability;
- d) the evolution of the delay between the nervous stimulus and contraction;
- e) the relationship between dynapenia and subjective fatigue.

Clinical implications

By shedding light on the specific characteristics of dynapenia and its link with a patient’s sense of fatigue and fatigability [4], the PIONEER study intends to guide the

management of adapted physical activities recommended by academic associations.

Study design

A case-control, interventional, prospective study.

Setting of study

The study will be carried out in Le Mans hospital (France), in the outpatient unit for the care of advanced kidney disease (UIRAV, Unité pour l’Insuffisance Rénale chronique AVancée). The UIRAV unit follows about 210 patients which are not on dialysis (90% over the age of 60), whose mean age is 74 years; 60% are males and diabetes mellitus prevalence is approximately 50%. Of these, 180 patients are followed for CKD Stage 3b-5. As previously described by Fois et al. [35], UIRAV’s main objective is to offer frequent follow-up and to delay the start of dialysis. The frequency of controls is based on CKD stage and overall clinical stability. For example, patients with stable kidney disease Stage 3b are seen every 8 to 12 weeks, while patients with CKD Stage 5 are seen at least once a month. Study proceedings is described in Fig. 1.

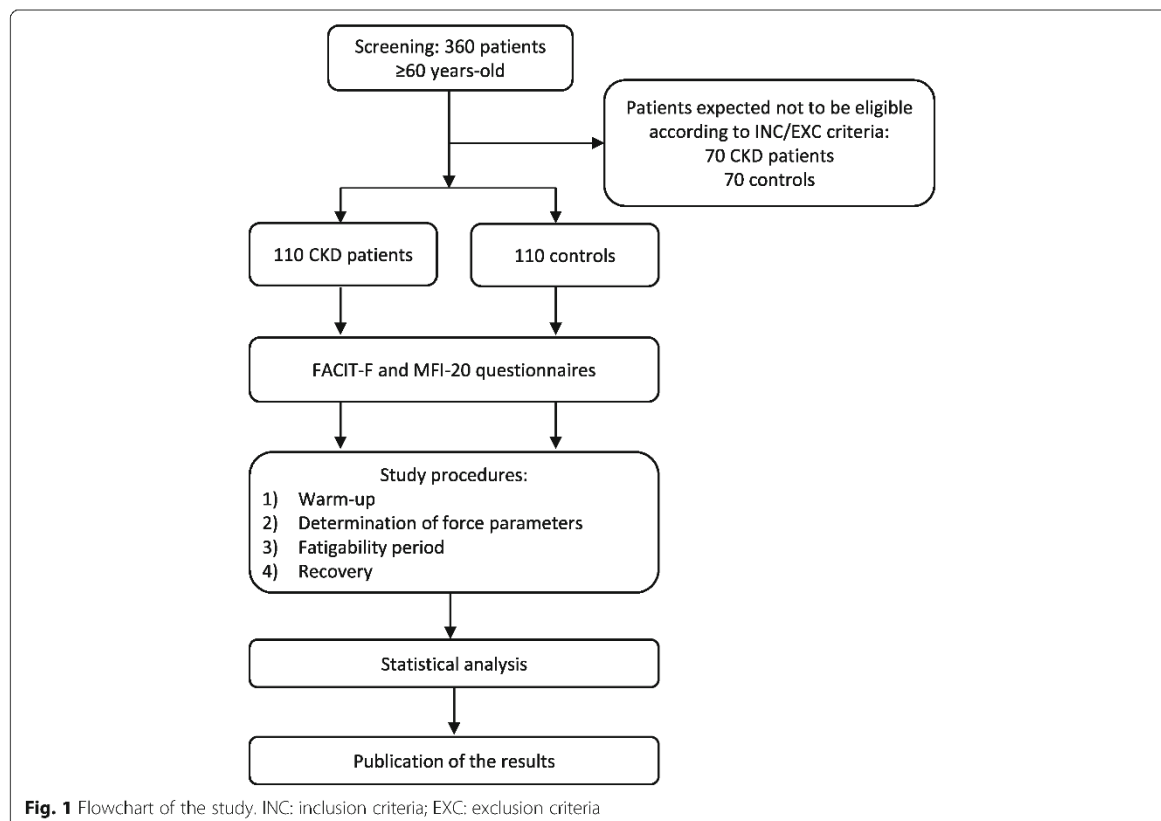


Fig. 1 Flowchart of the study. INC: inclusion criteria; EXC: exclusion criteria

Definition and measures

Dynapenia

Dynapenia is an age-associated loss of muscle strength that is not caused by neurologic or muscle diseases [24]. In our study, dynapenia will be diagnosed if the mean of three MVC after a brief warm up, is lower than the reference value matched for age and sex. The study by Ramírez-Vélez et al. [36] will provide reference values for elderly patients.

Fatigability

Fatigability is defined as a reduction in the patient’s muscle performance on a standardized task [17]. Fatigability, which is an indicator of objective fatigue, is evaluated by measuring critical force (F_{crit}) during a standardized task. The F_{crit} value corresponds to the asymptotic value of the last stable part of the MVC evolution curve (Fig. 2) [37]. F_{crit} is the maximum exercise intensity that a subject can produce in a given metabolic environment, in other words, it identifies the threshold at which fatigability develops [38].

Fatigue

The perception of fatigue is defined as a subjective sensation of weariness, increasing sense of effort, mismatch

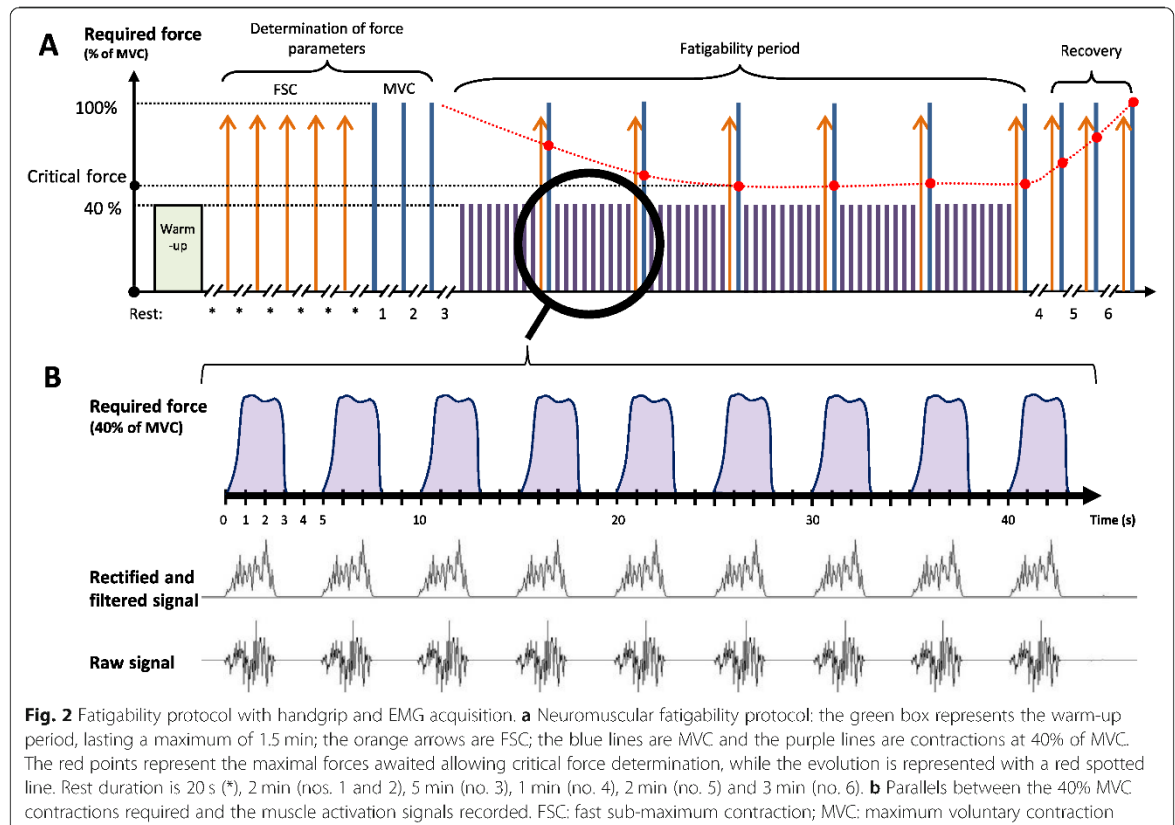
between expended and actual effort [4]. We will use two questionnaires to assess fatigue: the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) and the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20).

FACIT-F is a brief validated French-language questionnaire [39] consisting in 13 simple pragmatic statements (e.g., I am too tired to eat) accompanied by the Likert scale (0: “never or almost never” to 4: “always or almost always”). The final score ranges from 0 to 52, with an inverse relationship between the score and fatigue.

MFI-20 is also a validated French-language version of a widely-used questionnaire [40], focusing on fatigue. It is composed of statements covering self-perception, ranging from extremely positive (e.g., physically I feel/I am in excellent condition) to extremely negative (e.g., physically I feel/I am able to do very little). In the case of the MFI-20, there is a direct relationship between the patient’s score and perceived fatigue while exploring 4 topics: general fatigue, mental fatigue, reduced activity and motivation.

Anthropometric, clinical, nutritional and biochemical data

Relevant data will be collected from medical records. They will include age, body mass index, gender, presence



of diabetes mellitus (defined as glycemia > 126 mg/dl while fasting or using oral hypoglycemic medications or insulin) and kidney disease (i.e., cause and creatinine, urea and proteinuria values), time of follow-up, Charlson Comorbidity Index (CCI) [41], Malnutrition Inflammation Score (MIS) [42], albumin, total cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, triglycerides, uric acid, calcium, phosphorus, parathyroid-hormone, vitamin D, bicarbonate, sodium and potassium values. The most recent available data will be recorded within 3 months for CKD patients and 6 months for control volunteers.

Inclusion criteria

Cases

- Age ≥ 60
- Estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation ≤ 45 ml/min/1.73m² for at least 3 months
- Stable clinical condition: no hospitalization; serum creatinine increased by a maximum of 25% in the previous 3 months

Controls

- Age ≥ 60
- Available blood tests within 6 months showing normal renal function (estimated GFR > 60 ml/min/1.73m²) and glycated hemoglobin values for diabetic controls
- Stable clinical condition: no hospitalization in the previous 6 months

Exclusion criteria

- Inability to give informed consent, if under guardianship or a minor
- Neuromuscular disease
- Dementia
- History of upper limb surgery or pathologies that would make it impossible to fit electromyography (EMG) electrodes and measure handgrip force
- Estimated life expectancy of less than 3 months
- Hospitalization in the 3 months prior to the test
- Participation in another clinical interventional trial
- Acute kidney disease
- Waitlisted for renal replacement therapy or expected to start dialysis within 3 months
- History or evidence of any other clinically significant disorder, condition or disease that in the investigator's opinion could pose a risk to a

participant's safety or interfere with the study's evaluation, procedures or completion

Inclusion modalities

Participants will be informed about the study with a poster displayed in hospital or during medical consultations. Elderly CKD patients will be enrolled via the UIRAV unit. Control subjects will be enrolled through endocrinology, diabetology and dermatology units or during out-patient consultations with patients' escorts.

Materials

The handgrip and EMG evaluations will be synchronized using Labview v19 software (National Instruments Corp., Austin TX, USA) that makes it possible to simultaneously display feedback on strength and EMG activity. The handgrip dynamometer used will be the K-Force GRIP (K-Invent Inc., Montpellier, France), with 1000 Hz acquisition frequency and an accuracy of 100 g. The EMG signal will be recorded using the Trigno Wireless Biofeedback System (DelSys Inc., Boston MA, USA) with the Trigno Avanti™ electrodes, which are composed of a 4 silver bar contacts, 10 mm interelectrode, a 1926 Hz acquisition frequency per channel and with a second-order band-pass Butterworth filter set at 20–450 Hz and a second-order low-pass filter set at 100 Hz.

Intervention

The patient being tested will be seated, with his back in a straight position, and elbow bent at 90° close to his chest. The patient's humerus will be vertical and his forearm will be parallel to a height-adjustable support (Fig. 3). The patient's dominant arm will be chosen.

Preparing the arm for placement of the electrodes will include shaving the skin and cleaning the area hosting the four recording electrodes [43, 44] with a sponge and alcoholic disinfectant to reduce impedance. Electrodes will be placed over the flexor digitorum superficialis muscle belly along the fiber direction while following international SENIAM recommendations and the four electrode positions previously described [43–45].

The exercise, illustrated in Fig. 2, will begin with a warm-up, to familiarize the person with the instruments and situation, at a slow and comfortable pace not exceeding 1 min and 30 sec. The warm-up will consist of dynamic extensions of the hand and fingers: an extension at maximum speed, and a slow and constant flexion of the wrist and fingers. Dynamic stretches have been shown to prepare the nervous system, increase muscle temperature and improve the sensitivity of the connecting bridges between actin and myosin [46] compared to passive stretches, which can be somewhat deleterious in terms of muscle performance [47].

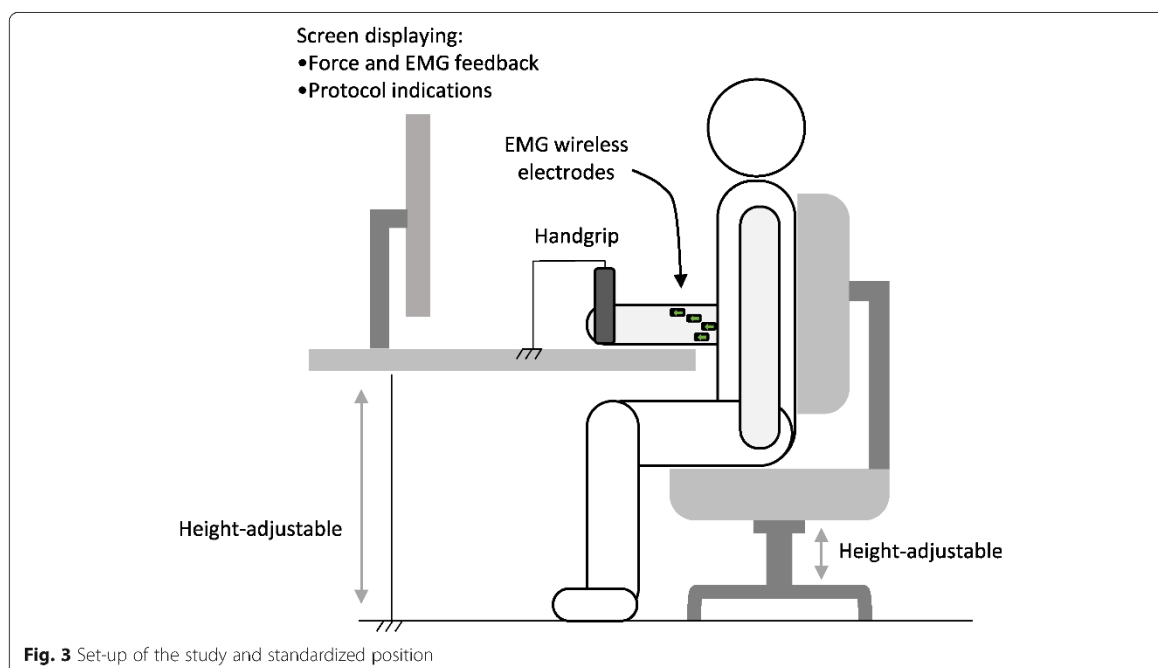


Fig. 3 Set-up of the study and standardized position

According to the recommendations of Maffiuletti et al. [48], fast sub-maximum contractions (FSC) should be separated from MVC to limit central inhibition. Thus, to determine the baseline FSC, five contractions at maximum speed will be performed with a twenty-second rest interval between them. The objective of these contractions is to determine the rate of force development.

As recommended by De Luca [49], patients will perform three MVC interspersed by a two-minute rest and the mean of the three contractions will be calculated. Each MVC has to be reached progressively in less than 3 sec and least 5 sec [50]. A five-minute break is scheduled after the MVC because the subsequent part of the trial is the beginning of the fatigability protocol.

The fatigability assessment phase begins with nine contractions at 40% of MVC [51], each lasting 3 sec, followed by an FSC and an MVC. All the contractions are exerted at two-second intervals. This cycle of eleven contractions will be repeated six times. If a patient cannot maintain the 40% required force, the threshold time will be recorded without stopping the test. At the end of these cycles, the patient will rest for 1 min. Then, in order to assess their recovery capacities, the last part of the test will be administered, consisting in three series of one FSC and one MVC, separated by two- and three-minute intervals, respectively.

Statistical analysis

Sample size calculation was based on the results of the handgrip strength test of Lin et al. [52], who analyzed a

relatively large cohort of elderly patients suffering from CKD in 2019, and the handgrip strength reference values of Ramírez-Vélez et al. [36], who analyzed a larger population of elderly patients without CKD, stratified by age and sex. With an 8% ($\pm 16\%$) difference, accepting a 5% alpha risk, 96% statistical power will be reached by enrolling 110 CKD patients and 110 control subjects. Considering the number of patients followed in the UIRAV unit (i.e., approximately 180 older than 60), we should be able to enroll the participants within 1 year.

Signal filtering and analysis will be performed with Matlab 2018a v9.4 (The MathWorks Inc., Natick MA, USA) and statistical analysis will be performed with SPSS v14 (IBM Corp., Armonk NY, USA). Group comparison for normally distributed variables will be assessed by means of the analysis of variance (ANOVA) or the unpaired Student T-Test. For non-normally distributed variables the Kruskal-Wallis or the Mann-Whitney Test will be used. In addition, the chronological variables (e.g., evolution of the MVC during the test) will be analyzed by mixed models with fixed effect or ANOVA with repeated measures if the test prerequisites are satisfied (normality, homoscedasticity and sphericity).

Qualitative data will be compared with the χ^2 or the McNemar Test.

Correlation analyses will be performed with the Pearson Test. Logistic or multiple regressions will be performed to assess the effect of different variables on the outcomes: age, sex, body mass index, stage of renal

disease, diabetes mellitus, MIS and CCI (either continuous or dichotomized) as well as biochemical data. A $p < 0.05$ will be considered statistically significant.

Discussion

This study aims to quantify the prevalence of force decline in elderly patients affected by advanced CKD and to identify alterations at the level of the neuromuscular junction. The strength of this study is that it will be, to our knowledge, the first study to assess, in this “pre-dialysis” population, the prevalence of dynapenia coupled with an EMG recording to objectivate electromyographic fatigability features. It will also be the first trial combining an objective (i.e., F_{crit}) and a subjective (i.e., FACIT-F and MFI-20) approach to assess fatigue in this population. The link between neuromuscular alterations and greater fatigue is in fact poorly understood [16], especially for CKD patients.

A higher prevalence of dynapenia is expected in the CKD population compared to the control group, with the highest prevalence in those with diabetes mellitus. Patients with diabetes appear to have decreased muscle functions [53, 54], but this result has been questioned [55]. We expect different neuromuscular features in CKD patients, specifically for F_{crit} . CKD has been associated with difficulty in performing a standardized task but the origin of this disturbance (e.g., difficulty adapting the motor-unit discharge or difficulty recruiting the motor unit) is far less clear [48]. Our study will allow us to investigate these issues and clarify the underlying pathophysiological mechanisms. The temporal difference between the onset of the EMG signal and force production, i.e. the electromechanical delay, will be assessed during the FSC. We expect an increase in this delay, highlighting an alteration between the electrochemical process (i.e., synaptic transmission, propagation of the action potential, excitation-contraction coupling) and contractile and structural elements. A positive correlation is expected between subjective fatigue and objective fatigability.

The frailty of the elderly CKD population demands careful attention to the methodology employed, explaining the choice of this sub-maximum protocol to reduce as far as possible causing pain while inducing sufficient fatigue in this fragile population.

Better comprehension of the neuromuscular features of dynapenia and a deeper understanding of the relationship between fatigability and fatigue can help us guide interventions for elderly patients suffering from advanced CKD, with the final goal of targeting interventions to effectively improve quality of life and reduce morbidity.

Abbreviations

ANOVA: ANalysis Of VAriance; CCI: Charlson Comorbidity Index; CKD: Chronic Kidney Disease; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease EPIdemiology Collaboration; EMG: ElectroMyoGraphy; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; Fcrit: critical Force; FSC: Fast Sub-maximum Contraction; GFR: Glomerular Filtration Rate; MFI: Multifactorial Fatigue Inventory; MIS: Malnutrition Inflammation Score; MVC: Maximum Voluntary Contraction; UIRAV: Unité pour l'Insuffisance Rénale AVancée

Acknowledgments

The authors would like to thank S. Finnel for careful language correction of the text and C. Jadeau, A. Le Cam and C. Perreto for ethical, organizational and administrative help.

Authors' contributions

AC designed the research protocol; AC and GBP defined inclusion/exclusion criteria for patients and controls and submitted the protocol to the Ethics Committee. AF was responsible for the description and adaptation of the organization; CP contributed to signal analysis and interpretation and JMA and DP carried out preliminary experiments; AC, MT, SD, BB and GBP wrote the text of this protocol, whose final draft was reviewed and approved by all the authors.

Funding

The PIONEER study is a PhD thesis-project conducted in the Le Mans Hospital and Le Mans University. The research project is promoted by the Le Mans Hospital and partially financed by the French Ministry of Training and Research via the National Association for Research and Technology by means of the Convention Industrielle de Formation par la Recherche (CIFRE) grant (n°2018/1255). Half of the Ph.D. student's salary is paid through this grant and the other half by the hospital. The founding source has no role in the study design, data collection, results interpretation or manuscript writing.

Availability of data and materials

The details, location and accessibility of the results collected during this study will be reported in a peer-reviewed report, referencing this protocol article.

Ethics approval and consent to participate

The present study was approved by Ethical Committee Est-III of Nancy University Hospital Center n°20.03.01, and was recorded (reference: ID-RCB: 2020-A00109-30) as a Clinical Trial (NCT: 04330807) on April 2, 2020. It will be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All volunteers will receive an information letter, will have the possibility to discuss any questions they have with medical personnel and, if willing to participate, will sign an informed consent before being enrolled in the study. This protocol complies with the SPIRIT checklist.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that there are no competing interests.

Author details

¹Nephrology, Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France. ²Laboratory “Movement, Interactions, Performance” (EA 4334), Le Mans University, Le Mans, France. ³Endocrinology and diabetology, Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France. ⁴Department of clinical and biological sciences, University of Torino, Torino, Italy.

Received: 15 July 2020 Accepted: 22 July 2020

Published online: 25 July 2020

References

- Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney Int.* 2020;97(6):1117–29.
- Chmielewski M, Carrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm B. Metabolic abnormalities in chronic kidney disease that contribute t cardiovascular

- disease, and nutritional initiatives that may diminish the risk. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20:3–9.
3. Murtagh FEM, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14:82–99.
 4. Klüger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology.* 2013;80:409–16.
 5. Sawant A, Garland SJ, House AA, Overend TJ. Morphological, electrophysiological, and metabolic characteristics of skeletal muscle in people with end-stage renal disease: a critical review. *Physiother Can.* 2011; 63:355–76.
 6. Knorr S, Rice CL, Garland SJ. Perspective on neuromuscular factors in poststroke fatigue. *Disabil Rehabil.* 2012;34:2291–9.
 7. Prinsen H, van Dijk JP, Zwarts MJ, Leer JWH, Bleijenberg G, van Laarhoven HWM. The role of central and peripheral muscle fatigue in postcancer fatigue: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manag.* 2015;49:173–82.
 8. Yavuzsen T, Davis MP, Ranganathan VK, Walsh D, Siemionow V, Kirkova J, et al. Cancer-related fatigue: central or peripheral? *J Pain Symptom Manag.* 2009;38:587–96.
 9. Krupp LB, Serafin DJ, Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:1437–47.
 10. Staud R. Peripheral and central mechanisms of fatigue in inflammatory and noninflammatory rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:539–48.
 11. Wartolowska K, Hough MG, Jenkinson M, Andersson J, Wordsworth BP, Tracey I. Structural changes of the brain in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism.* 2012;64:371–9.
 12. Akashi PMH, Sacco ICN, Watari R, Hennig E. The effect of diabetic neuropathy and previous foot ulceration in EMG and ground reaction forces during gait. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2008;23:584–92.
 13. Allen MD, Major B, Kimpinski K, Doherty TJ, Rice CL. Skeletal muscle morphology and contractile function in relation to muscle denervation in diabetic neuropathy. *J Appl Physiol.* 2014;116:545–52.
 14. Goedendorp MM, Tack CJ, Stegink E, Bloot L, Bazelmans E, Knoop H. Chronic fatigue in type 1 diabetes: highly prevalent but not explained by hyperglycemia or glucose variability. *Diabetes Care.* 2014;37:73–80.
 15. Singh R, Kluding PM. Fatigue and related factors in people with type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2013;39:320–6.
 16. Twomey R, Aboodarda SJ, Krüger R, Culos-Reed SN, Temesi J, Millet GY. Neuromuscular fatigue during exercise: methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. *Neurophysiol Clin.* 2017;47: 95–110.
 17. Bigland-Hitchie B, Woods JJ. Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle Nerve.* 1984;7:691–9.
 18. 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 Healthspan.* 2014;3:9.
 19. Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and physical inactivity in patients with chronic kidney disease. *Nephrourol Mon.* 2016;8:e37443.
 20. O'Sullivan TF, Smith AC, Watson EL. Satellite cell function, intramuscular inflammation and exercise in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2018;11: 810–21.
 21. Wilkinson TJ, Gould DW, Nixon DGD, Watson EL, Smith AC. Quality over quantity? Association of skeletal muscle myosteatosis and myofibrosis on physical function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 34:1344–54.
 22. Cheema B, Abas H, Smith B, O'Sullivan AJ, Chan M, Patwardhan A, et al. Investigation of skeletal muscle quantity and quality in end-stage renal disease. *Nephrology (Carlton).* 2010;15:454–63.
 23. Fahal IH, Bell GM, Bone JM, Edwards RH. Physiological abnormalities of skeletal muscle in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:119–27.
 24. Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutrition.* 2012;28:195–203.
 25. 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.
 26. Johansen KL, Kaysen GA, Young BS, Hung AM, da Silva M, Chertow GM. Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:842–6.
 27. Raj DSC, Sun Y, Izamaloukas AH. Hypercatabolism in dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17:589–94.
 28. Leal VO, Mafrá D, Fouque D, Anjos LA. Use of handgrip strength in the assessment of the muscle function of chronic kidney disease patients on dialysis: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1354–60.
 29. Fried LF, Lee JS, Shlipak M, Chertow GM, Green C, Ding J, et al. Chronic kidney disease and functional limitation in older people: health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:750–6.
 30. Gracia-Iguacel C, González-Parra C, Pérez-Gómez MV, Mahillo I, Egido J, Ortiz A, et al. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a Centre in Spain. *Nefrología.* 2013;33:495–505.
 31. Pagels AA, Söderkvist BK, Medin C, Hylander B, Heiwe S. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:71.
 32. Pedone C, Corsonello A, Bandinelli S, Pizzarelli F, Ferrucci L, Incalzi RA. Relationship between renal function and functional decline: role of the estimating equation. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13:81.e11–4.
 33. Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1128S–32S.
 34. Devrome AN, MacIntosh BR. Force-velocity relationship during isometric and isotonic fatiguing contractions. *J Appl Physiol.* 2018;125: 706–14.
 35. Fois A, Chatrenet A, Cataldo E, Lippi F, Kaniassi A, Vigreux J, et al. Moderate protein restriction in advanced CKD: a feasible option in an elderly, High-Comorbidity Population A Stepwise Multiple-Choice System Approach. *Nutrients.* 2019;11:36.
 36. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, García-Hermoso A, Cano CA, Izquierdo M. Reference values for handgrip strength and their association with intrinsic capacity domains among older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10:278–86.
 37. Veni T, Boyas S, Beaune B, Bourgeois H, Rahmani A, Landry S, et al. Handgrip fatiguing exercise can provide objective assessment of cancer-related fatigue: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2018;27:229–38.
 38. Poole DC, Burnley M, Vanhatalo A, Rossiter HB, Jones AM. Critical power: an important fatigue threshold in exercise physiology. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48:2320–34.
 39. Kwakkenbos L, Willems LM, Baron M, Hudson M, Cella D, van den Ende CHM, et al. The comparability of English, French and Dutch scores on the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F): an assessment of differential item functioning in patients with systemic sclerosis. *PLoS One.* 2014;9:e91979.
 40. Gentile S, Delarozzière JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL. Validation of the French “multidimensional fatigue inventory” (MFI 20). *Eur J Cancer Care (Engl).* 2003;12:58–64.
 41. 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;40:373–83.
 42. Borges MCC, Vogt BP, Martin LC, Caramori JCT. Malnutrition inflammation score cut-off predicting mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;17:63–7.
 43. May SE, Keir PJ. Effect of wrist posture, rate of force development/relaxation, and isotonic contractions on finger force independence. *J Electromyogr Kinesiol.* 2018;38:215–23.
 44. Sanei K, Keir PJ. Independence and control of the fingers depend on direction and contraction mode. *Hum Mov Sci.* 2013;32:457–71.
 45. Dai C, Hu X. Extracting and classifying spatial muscle activation patterns in forearm flexor muscles using high-density electromyogram recordings. *Int J Neural Syst.* 2019;29:1850025.
 46. Opplert J, Babault N. Acute effects of dynamic stretching on muscle flexibility and performance: an analysis of the current literature. *Sports Med.* 2018;48:299–325.
 47. Simic L, Sarabon N, Markovic G. Does pre-exercise static stretching inhibit maximal muscular performance? A meta-analytical review. *Scand J Med Sci Sports.* 2013;23:131–48.
 48. Maffiuletti NA, Aagaard P, Blazevich AJ, Folland J, Tillin N, Duchateau J. Rate of force development: physiological and methodological considerations. *Eur J Appl Physiol.* 2016;116:1091–116.
 49. De Luca CJ. The use of surface electromyography in biomechanics. *J Appl Biomech.* 1997;13:135–63.
 50. Konrad P. A Practical Introduction to Kinesiological Electromyography; 2006. p. 61.

51. Burnley M, Vanhatalo A, Jones AM. Distinct profiles of neuromuscular fatigue during muscle contractions below and above the critical torque in humans. *J Appl Physiol*. 2012;113:215–23.
52. Lin M-Y, Chiu Y-W, Lee C-H, Yu H-Y, Chen H-C, Wu M-T, et al. Factors associated with CKD in the elderly and nonelderly population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:33–40.
53. Almurthi MM, Reeves ND, Bowling FL, Boulton AJM, Jeziorska M, Malik RA. Reduced lower-limb muscle strength and volume in patients with type 2 diabetes in relation to neuropathy, intramuscular fat, and vitamin D levels. *Diabetes Care*. 2016;39:441–7.
54. Orlando G, Balducci S, Bazucchi I, Pugliese G, Sacchetti M. Neuromuscular dysfunction in type 2 diabetes: underlying mechanisms and effect of resistance training. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:40–50.
55. Giglio BM, Mota JF, Wall BT, Pimentel GD. Low handgrip strength is not associated with type 2 diabetes mellitus and hyperglycemia: a population-based study. *Clin Nutr Res*. 2018;7:112–6.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



QUESTIONNAIRE : MFI-20

Identification Patient

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

1ere lettre/Nom 1ere lettre prenom Numero inclusion

Multidimensional Fatigue Inventory
****MFI-20****
Version française

Version n°1, Décembre 2018

Instructions :

Par la participation à ce questionnaire, nous aimerions avoir une idée de comment vous vous sentez ces derniers temps.

Un exemple pour vous guider :

« Je me sens relaxé »

Si vous pensez que la phrase est entièrement vraie, s'il vous plait, placez un « X » à l'extrême gauche comme cela :

Oui c'est entièrement vrai

X									
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 Non c'est entièrement faux

Plus vous être en désaccord avec la phrase, plus vous placerez le « X » à droite, en direction de « Non c'est entièrement faux »

S'il vous plait, n'oubliez pas de répondre à **toutes les questions** l'une après l'autre, même si certaines se ressemblent.

La réponse à ce questionnaire sera traitée de façon **anonyme**.

1. Je me sens en forme.

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

Non c'est entièrement faux

2. Physiquement, je ne me sens pas capable de faire de grande chose

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

Non c'est entièrement faux

3. Je me sens très actif

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

Non c'est entièrement faux

4. J'ai envie de faire des tas de choses agréables

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

Non c'est entièrement faux

5. Je me sens fatigué(e)

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

Non c'est entièrement faux

6. Je pense que je fais beaucoup de chose dans une journée

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

Non c'est entièrement faux

7. Quand je fais quelque chose, je peux me concentrer dessus

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

Non c'est entièrement faux

8. Physiquement, je peux faire beaucoup

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

Non c'est entièrement faux

9. Je redoute d'avoir des choses à faire

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

Non c'est entièrement faux

10. Je pense que je ne fais pas grand-chose dans une journée

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

 Non c'est entièrement faux

11. J'arrive bien à me concentrer

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

 Non c'est entièrement faux

12. Je me sens reposé(e)

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

 Non c'est entièrement faux

13. Me concentrer sur quelque chose me demande beaucoup d'effort

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

 Non c'est entièrement faux

14. Physiquement je me sens en mauvais état

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

 Non c'est entièrement faux

15. J'ai un tas de projets

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

 Non c'est entièrement faux

16. Je me fatigue facilement

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

 Non c'est entièrement faux

17. Je mène peu de choses à bien

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

 Non c'est entièrement faux

18. Je n'ai rien envie de faire

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

 Non c'est entièrement faux

19. Mes pensées s'égarer facilement

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

 Non c'est entièrement faux

20. Physiquement je me sens en parfait état

Oui c'est entièrement vrai

--	--	--	--	--	--	--	--

 Non c'est entièrement faux

QUESTIONNAIRE : FACIT-F

Identification Patient

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

1ère lettre/Nom 1ère lettre prénom/Numéro inclusion

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F).

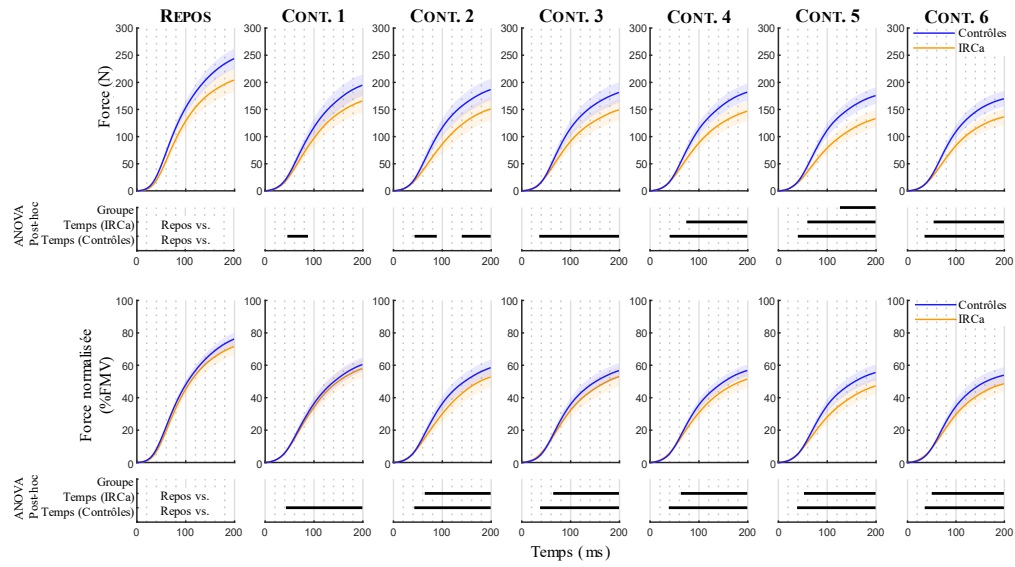
Vous trouverez ci-dessous une liste de commentaires que d'autres personnes atteintes de la même maladie que vous ont jugés importants.

Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et **en tenant compte des 7 derniers jours**.

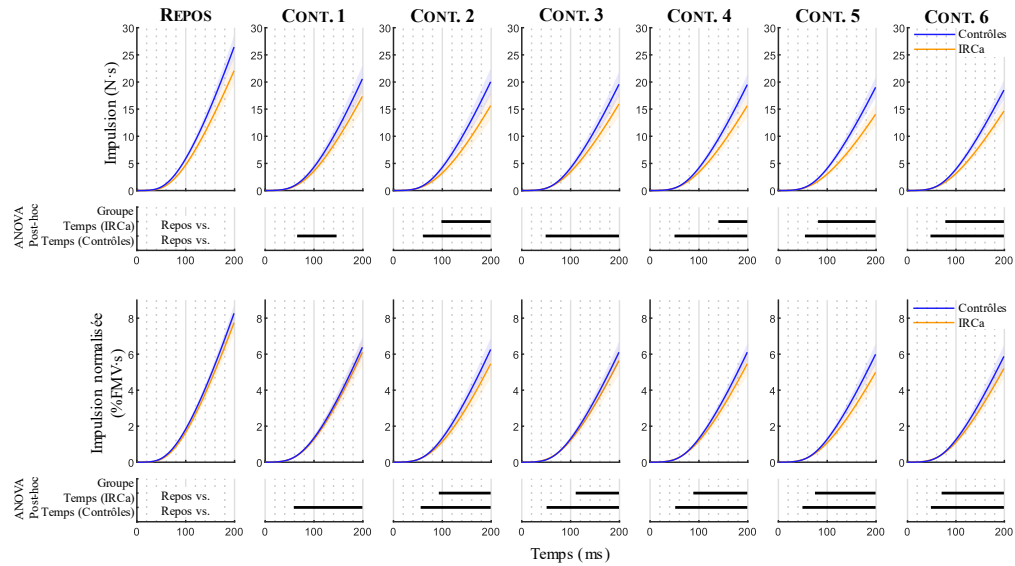
		Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
HI7	Je me sens épuisé(e)	0	1	2	3	4
HI12	Je ressens une faiblesse générale	0	1	2	3	4
An1	Je suis sans énergie [lessivé(e)]	0	1	2	3	4
An2	Je me sens fatigué(e)	0	1	2	3	4
An3	J'ai du mal à <u>commencer</u> les choses parce que je suis fatigué(e)	0	1	2	3	4
An4	J'ai du mal à <u>terminer</u> les choses parce que je suis fatigué(e)	0	1	2	3	4
An5	J'ai de l'énergie	0	1	2	3	4
An7	Je suis capable de faire ce que je fais d'habitude	0	1	2	3	4
An8	J'ai besoin de dormir dans la journée	0	1	2	3	4
An12	Je suis trop fatigué(e) pour manger	0	1	2	3	4
An14	J'ai besoin d'aide pour faire mes activités habituelles	0	1	2	3	4
An15	Je suis frustré(e) d'être trop fatigué(e) pour pouvoir faire ce que je veux	0	1	2	3	4
An16	Je dois limiter mes activités sociales parce que je suis fatigué(e)	0	1	2	3	4

POST-HOC DE L'ANALYSE SPM DES HOMMES

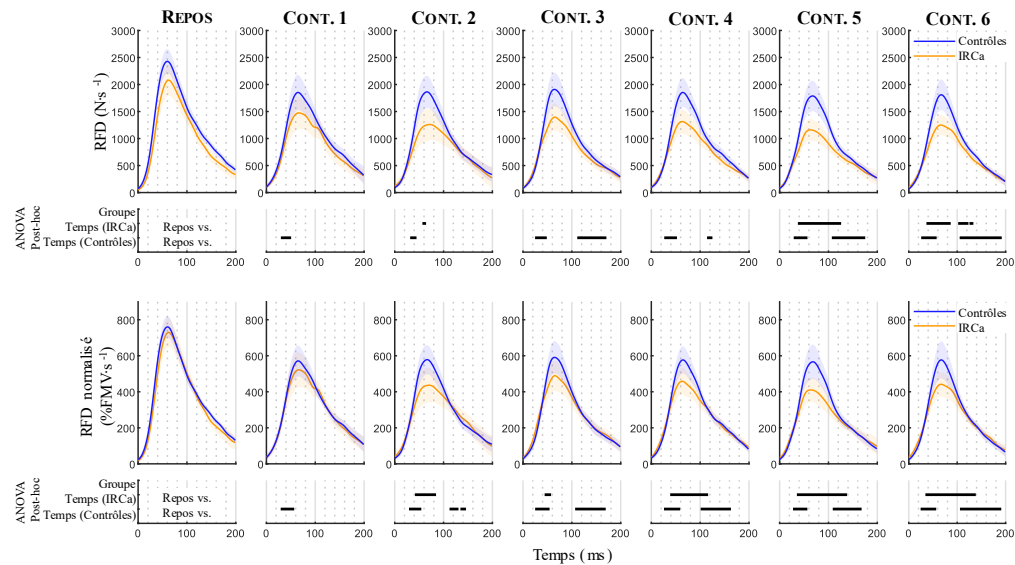
a



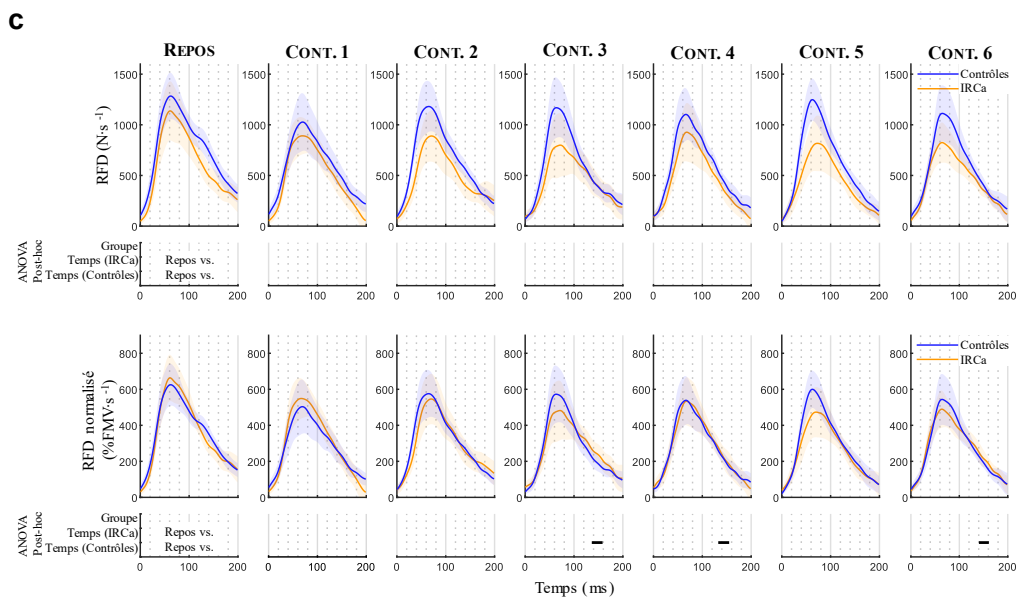
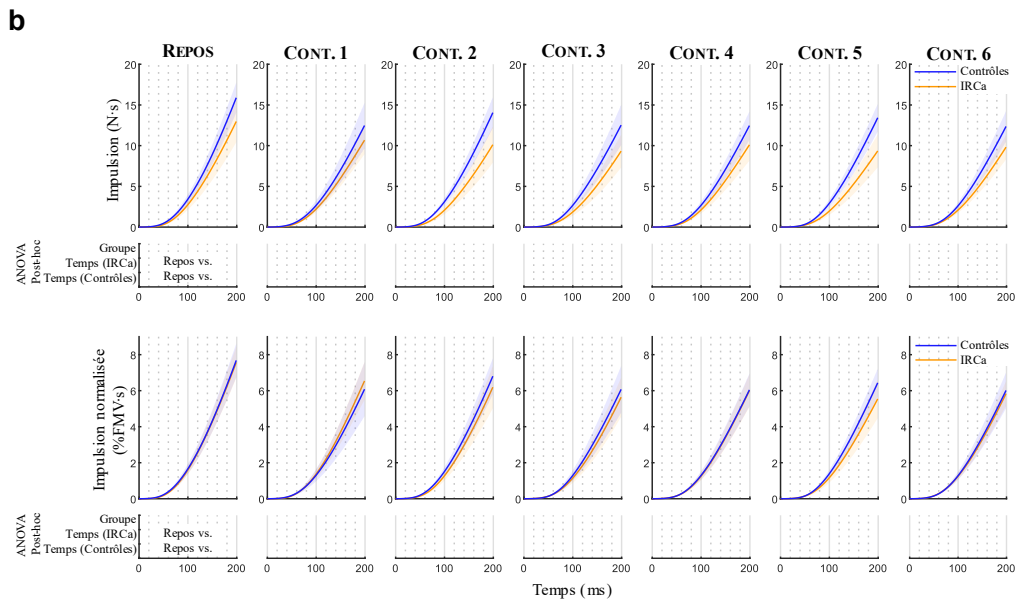
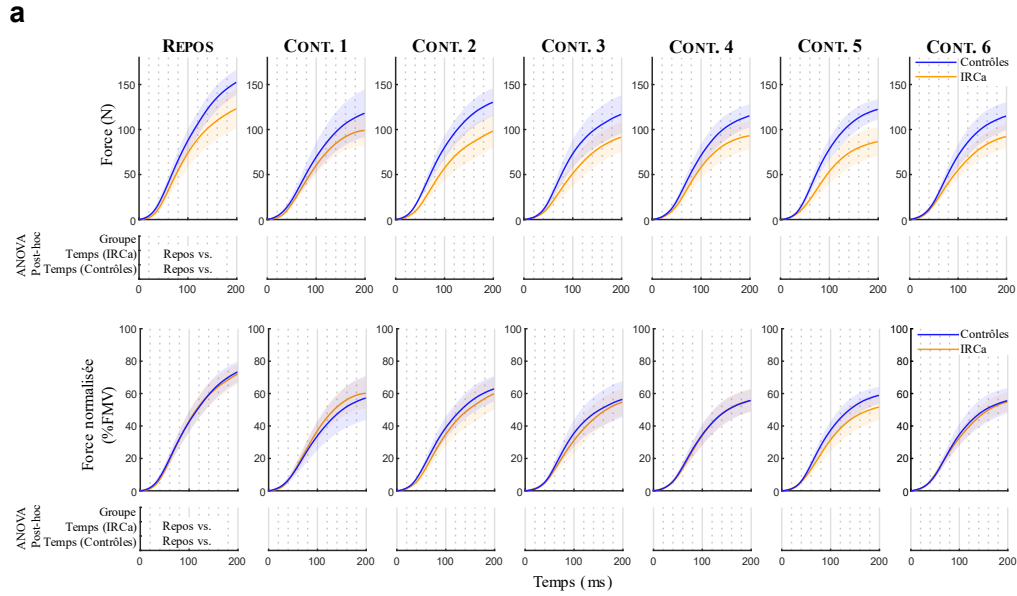
b



c

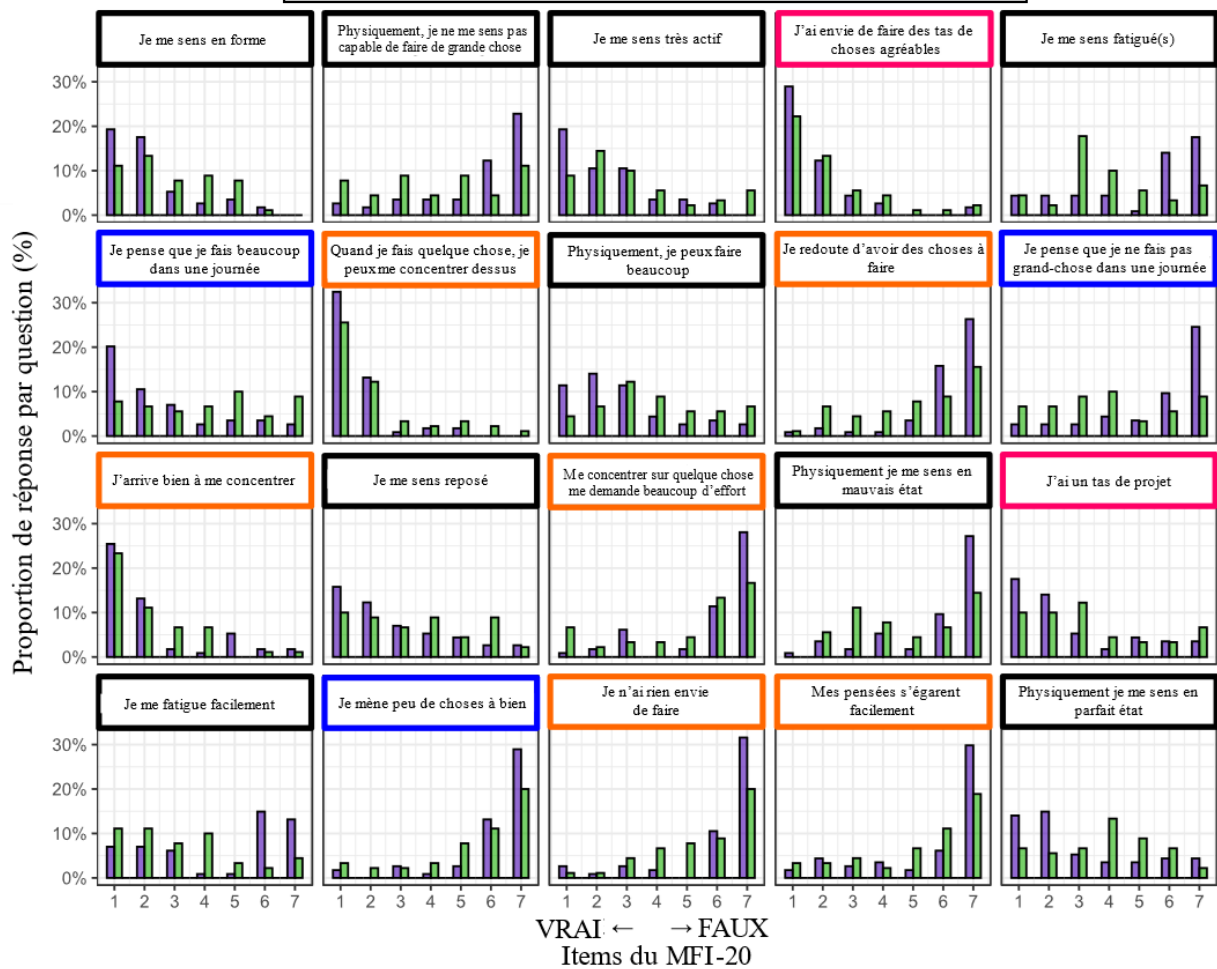
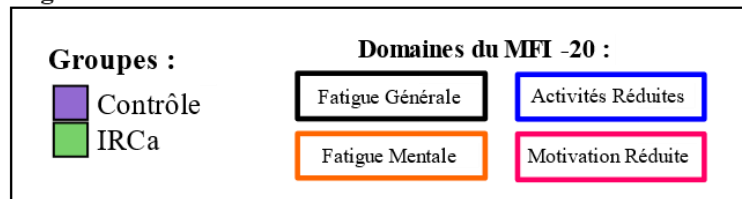


POST-HOC DE L'ANALYSE SPM DES FEMMES

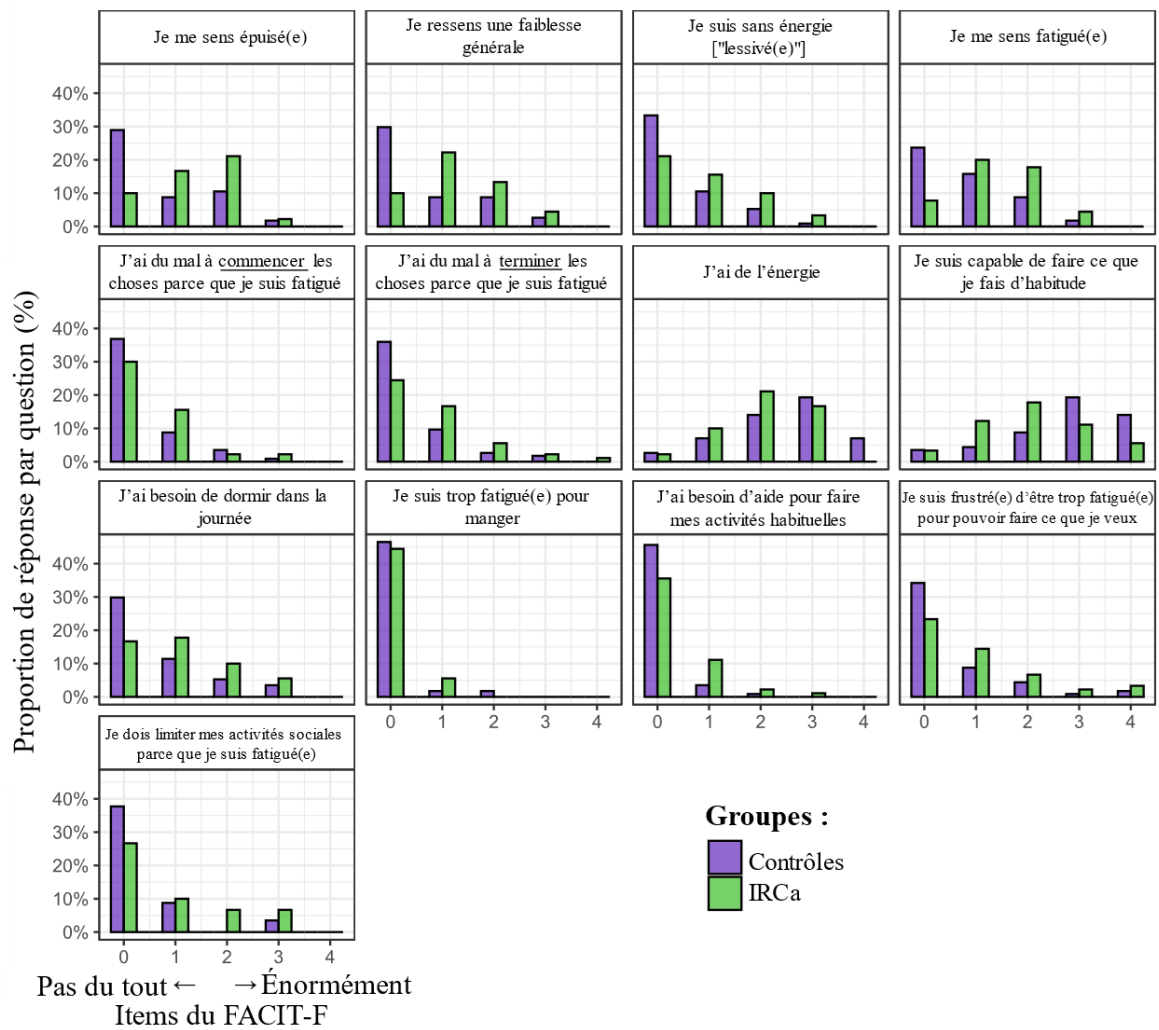


RÉPONSES AU MFI-20

Légende



RÉPONSES AU FACIT-F



Titre : Caractérisation physiopathologique de la fonction neuromusculaire de patients à comorbidités multiples atteints d'insuffisance rénale chronique avancée, pour l'implémentation d'une activité physique adaptée

Mots clés : Fatigue musculaire, symptomatologie, taux de montré en force, cachexie de la maladie rénale

Résumé : Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique avancée (IRCa) ont une diminution de la masse et de la force musculaire, souvent cumulée à une profonde fatigue. Il a été récemment reconnu que la quantification du lien entre fatigue et fatigabilité neuromusculaire permet d'améliorer la compréhension du symptôme de fatigue chez ces patients, tout en permettant de renforcer l'arsenal thérapeutique non-médicamenteux par le biais d'interventions en activité physique adaptée. Des résultats divisés concernant la fatigabilité neuromusculaire ressortent de la littérature. Les patients avec une IRCa ont des limitations à l'effort liées à une perturbation de l'homéostasie musculaire, mais aucune autre cause n'a été reportée et le lien avec le symptôme de fatigue n'a jamais été étudié.

Dans ce contexte, ce travail de doctorat a cherché à quantifier la fatigabilité neuromusculaire, tout en mesurant

sa contribution au symptôme de fatigue, chez des patients avec une IRCa par rapport un des individus contrôlés de même âge, sexe et prévalence de diabète.

Les résultats montrent que les patients avec une IRCa ont une fatigabilité neuromusculaire plus importante que les contrôlés, spécifiquement lorsqu'elle est évaluée à travers le taux de montée en force, mais pas avec la force maximale. De plus, les patients avec une IRCa souffrent d'une fatigue plus importante qui est associée à une perturbation du recrutement musculaire et à la fatigabilité neuromusculaire. Ces résultats suggèrent que les patients avec une IRCa développent potentiellement des phénomènes centraux à l'effort. De plus, la fatigabilité neuromusculaire évaluée avec la force maximale contribue à la description de la fatigue, indiquant qu'une activité physique adaptée pourrait permettre d'améliorer le symptôme de fatigue et la qualité de vie.

Title: Physiopathology of the neuromuscular function in multiple comorbidity patients with chronic kidney disease, in order to implement an adapted physical activity program

Keywords: Muscle fatigue, patient reported outcome, rate of force development, kidney disease cachexia

Abstract: Patients suffering from chronic kidney disease (CKD) have a reduced muscle mass and strength, often associated with profound fatigue. It has recently been recognized that the characterisation of the relationship between fatigue and neuromuscular fatigability makes it possible to improve our understanding of the fatigue symptom in these patients. The comprehension of this relationship allows to reinforce non-pharmaceutical therapeutic approaches using adapted physical activity interventions. There are conflicting results concerning neuromuscular fatigability in the literature. CKD patients display exercise limitations related to a disturbance of muscle homeostasis, but no other cause has been reported and the relationship with the fatigue symptom has never been studied.

In this context, this work sought to shed light on the mechanisms of neuromuscular fatigability and its potential

contribution to fatigue symptom in elderly patients suffering from CKD, compared to a control group matched for age, sex and diabetes status.

The results show that CKD patients have greater neuromuscular fatigability than controls, specifically when it is quantified using the rate of force development, but not when assessed using maximal strength.

Furthermore, CKD patients suffer from greater fatigue than controls, which is associated with a greater neuromuscular fatigability and a slower muscle recruitment. These results suggest that CKD patients may manifest central impairment during exercise. In addition, the significant contribution of neuromuscular fatigability in the description of fatigue highlights the clinical usefulness of implementing adapted physical activity interventions in these patients to reduce fatigue and improve quality of life.