

Ambition générale –

L'insuffisance rénale chronique (IRC) reste un problème de santé publique avec près de 3 millions de patients IRC. D'après le rapport REIN, en France 80 000 patients souffrent d'IRC terminale et 11 000 nouveaux patients par an sont pris en charge pour une IRC terminale. Le coût d'une année de traitement en hémodialyse (HD) est de 65 000 euros. Malgré l'amélioration continue des méthodes de dialyse, la morbi-mortalité des patients IRC reste très importante. Il semble donc important de trouver des pistes thérapeutiques innovantes afin d'améliorer l'état de santé de ces patients.

De récents travaux montrent que la dysfonction musculaire induite par l'insuffisance rénale est un facteur émergent indépendant de comorbidité chez le patient HD ^{1,2}. La perte de masse musculaire, évaluée soit par cinétique de la créatinine ^{3,4}, soit par impédancemétrie (⁵) est maintenant reconnue comme un facteur de mortalité notamment cardiovasculaire. Au-delà de la masse musculaire, des travaux récents montrent que la réduction de la force musculaire constitue un facteur indépendant de mortalité. La sarcopénie, associant diminution de la masse et de la force est le tableau clinique le plus souvent observé. Toutefois, une dynapénie, définie comme une diminution de force à masse conservée peut être observée en HD ^{6,7}. L'exploration conjointe de la masse et de la force musculaire est donc nécessaire en HD. La dysfonction musculaire en particulier la perte de force des membres inférieurs va altérer les capacités de marche, retentir sur l'autonomie des patients et leur qualité de vie et augmenter le risque de chute. **Maintenir ou restaurer la masse et la fonction musculaire apparaît donc comme une voie thérapeutique originale.**

La déplétion protéino-énergétique ou « Protein Energy Wasting » est une composante classique de la fonte musculaire en HD ^{8,9}. La perte d'appétit, l'augmentation de la ghréline et de la leptine liées à l'insuffisance rénale limitent les apports caloriques et protidiques. D'autre part, l'insulino-résistance, l'acidose métabolique, l'inflammation et les pertes d'acides aminés per dialytiques favorisent l'atrophie musculaire ⁸.

A côté du PEW, deux facteurs indépendants ont émergé, la dysrégulation des myokines et l'activité physique. En plus de leurs rôles dans la motricité et le métabolisme, les muscles squelettiques possèdent une activité autocrine et paracrine de signalisation, via la sécrétion de myokines. Ces myokines contrôlent l'homéostasie et l'intégrité du muscle mais aussi de différents organes (cœur, os, pancréas, système nerveux, ...). Lors de l'atrophie musculaire, ces voies de signalisation sont altérées et peuvent participer à une dysfonction multi-viscérale. Le niveau d'activité physique est aussi un facteur de risque indépendant de mortalité chez l'IRC, dès les stades précoces ¹⁰⁻¹². L'étude nationale multicentrique "PAS à PAS" a montré que 63% de la population est sédentaire ¹.

L'ambition de ce projet est d'établir un phénotypage fonctionnel et biologique des dysfonctions musculaires du dialysé et de proposer une réhabilitation personnalisée. Pour répondre à notre objectif de recherche translationnelle nous choisirons un critère de jugement principal intégrant les différentes composantes de la dysfonction musculaire, comme le « Short Physical Performance Battery ». En fonction du profil fonctionnel et du risque de chute, une réhabilitation musculaire per et/ou inter-dialytique basée sur une interface numérique en santé ou une prise en charge globale seront proposées et les effets de ces programmes seront mesurés sur le profil fonctionnel musculaire, l'incidence des chutes et la qualité de vie ainsi que sur les paramètres métaboliques et cardiovasculaires.