

Mémoire de Maîtrise en médecine humaine
Faculté de biologie et de médecine, École de médecine,
Université de Lausanne

**Les bénéfices d'un programme d'exercice physique sur
la capacité de marche des patients avec claudication
intermittente peuvent-ils perdurer six mois après la fin
du programme?
Données préliminaires**

Etudiant

Kevin Mattsson

Tuteur

Prof. Lucia Mazzolai
Service d'angiologie, CHUV

Co-tuteur

Dr. Maxime Pellegrin
Service d'angiologie, CHUV

Expert

Dr. Matteo Monti
Service de médecine interne, CHUV

Lausanne, décembre 2014

Résumé

Introduction. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs d'origine athéromateuse, principale cause de claudication intermittente, est un problème de santé publique en Suisse. Typiquement, les patients avec claudication intermittente manifestent des douleurs à l'effort qui limitent leur capacité de marche. L'exercice physique est la pierre angulaire du traitement de la claudication intermittente avec des effets bénéfiques sur la capacité de marche largement démontrés dans la littérature. Cependant, peu d'études ont examiné la persistance à long terme des bénéfices de l'exercice physique.

Objectif. Déterminer si l'augmentation de la capacité de marche des patients avec claudication intermittente observée en réponse à un programme d'exercice peut perdurer 6 mois après la fin du programme.

Méthodes. Dix patients avec une claudication intermittente et ayant suivi un programme d'exercice supervisé de 3 mois ont été inclus dans cette étude. Avant le début du programme, à la fin du programme, et 6 mois après la fin du programme, les distances de marche asymptomatique et maximale ont été déterminées par un test d'effort sur tapis roulant tandis que la distance totale de marche parcourue en 6 minutes a été évaluée par le test de marche de 6 minutes. L'index de pression cheville/bras (ABI) et l'index de pression orteil/bras (TBI) ont également été mesurés à ces différents temps.

Résultats. Comme attendu, la distance de marche maximale et la distance totale parcourue en 6 minutes ont été significativement augmentées respectivement de 118% et 22% à la fin du programme d'exercice ($p < 0.05$ versus avant le programme), tandis qu'une tendance à l'augmentation a été observée pour la distance de marche asymptomatique. Six mois après la fin du programme, la distance totale de marche parcourue en 6 minutes est toujours significativement augmentée comparé à avant le programme ($p < 0.05$). La distance maximale de marche à 6 mois après la fin du programme est supérieure à celle obtenue après le programme (773 ± 578 m versus 613 ± 511 , $p < 0.05$). Les valeurs d'ABI et TBI ne sont pas significativement différentes aux différents temps de l'étude.

Conclusion. Ce travail démontre qu'un exercice supervisé de 3 mois est efficace pour générer sur le long terme des bénéfices sur la capacité de marche des patients avec claudication intermittente. D'autres études sont néanmoins nécessaires pour confirmer ce résultat et déterminer les mécanismes responsables de ces bénéfices. Ce travail confirme la relevance clinique de l'exercice supervisé pour le traitement à long terme de la claudication intermittente.

Mots clés. Claudication intermittente; capacité de marche; index de pression cheville/ bras; index de pression orteil/bras; bénéfices à long terme.

Remerciements

Mes remerciements vont avant tout à mon co-tuteur, le Dr. Maxime Pellegrin du Service d'angiologie-CHUV, pour toute sa patience, sa présence, son perfectionnisme, ainsi que son excellent coaching. Je tiens à remercier la Prof. Lucia Mazzolai, cheffe du Service d'angiologie-CHUV pour sa supervision, son tutorat et pour m'avoir accueilli dans son service. Merci également à la Dresse Caroline Krieger, du service d'angiologie, pour son accueil lors d'une consultation angiologique. Finalement, mes remerciements vont au Dr. Matteo Monti, du service de médecine interne-CHUV, pour avoir accepté d'expertiser ce mémoire de maîtrise.

Table des matières

1. Introduction.....	1
2. Revue de la littérature.....	1
2.1. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).....	1
2.1.1 <i>Définition et données épidémiologiques.....</i>	<i>1</i>
2.1.2 <i>Tableau clinique.....</i>	<i>3</i>
2.1.3 <i>Diagnostic.....</i>	<i>4</i>
2.1.3.1 <i>ABI et TBI.....</i>	<i>4</i>
2.1.3.2 <i>Test d'effort sur tapis roulant et test de marche de 6 minutes.....</i>	<i>5</i>
2.1.4 <i>Traitement.....</i>	<i>6</i>
2.2. L'exercice physique comme traitement de première intention de la claudication intermittente.....	7
3. Objectif et hypothèse de l'étude.....	8
4. Méthode	9
4.1. Patients.....	9
4.2. Programme d'exercice physique.....	11
4.3. Paramètres mesurés.....	11
4.4. Analyse statistique.....	12
5. Résultats.....	12
5.1. Distances de marche.....	12
5.1.1 <i>Distance asymptotique.....</i>	<i>12</i>
5.1.2 <i>Distance maximale.....</i>	<i>13</i>
5.1.3 <i>Distance totale parcourue en 6 minutes.....</i>	<i>13</i>
5.2. ABI et TBI.....	14
6. Discussion.....	15
6.1. Perspectives.....	17
6.2. Limites de l'étude.....	18
7. Conclusion générale.....	20
8. Bibliographie.....	20

1. Introduction

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est un problème de santé publique majeur qui touche 202 millions de personnes dans le monde et environ une personne de plus de 70 ans sur cinq(1). La claudication intermittente (CI) est la manifestation symptomatique caractéristique de l'AOMI. Elle est la conséquence du rétrécissement progressif des artères des membres inférieurs par l'athérosclérose. Typiquement, les patients avec CI manifestent des douleurs à la jambe au moment de l'exercice qui disparaissent au repos. Ces douleurs limitent la capacité de marche et altèrent la qualité de vie des patients. En plus de limiter considérablement les capacités fonctionnelles des patients, la CI est associée à un risque accru de morbidité et mortalité cardiovasculaire.

L'exercice physique, complémentaire au traitement des facteurs de risque cardiovasculaire, est la pierre angulaire du traitement en première intention de l'AOMI avec CI selon les recommandations internationales actuelles(2,3).

L'exercice physique permet d'améliorer les distances de marche et la qualité de vie des patients tout en réduisant leur risque cardiovasculaire(4–9). Cependant, à ce jour, peu d'études ont investigué si les effets bénéfiques de l'exercice physique sur la capacité de marche des patients peuvent se prolonger après l'arrêt de l'exercice.

2. Revue de la littérature

2.1. *L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)*

2.1.1 *Définition et données épidémiologiques*

L'AOMI se caractérise par le dépôt de plaques athérosclérotiques dans les artères des membres inférieurs conduisant à une sténose et/ou occlusion de ces dernières avec pour conséquence une diminution partielle ou totale du flux sanguin et de la perfusion des

membres incriminés(2).

L'athérosclérose et ses plaques athéromateuses caractéristiques est une pathologie complexe, chronique et multifactorielle dont les mécanismes physiopathologiques ont fait l'objet de nombreuses revues ces dernières années(10,11). Brièvement, l'athérosclérose résulte de deux composantes principales dont la première est une lésion/fragilisation de la paroi artérielle initiée par les facteurs de risque cardiovasculaire décrits ci-après. La deuxième composante est une réponse inflammatoire chronique locale qui fait suite à cette lésion/fragilisation artérielle et qui est marquée par le recrutement et l'infiltration des leucocytes sanguins dans l'intima des artères. Ces mécanismes initient le développement et favorisent la progression de la plaque d'athérosclérose qui se compose principalement de lipides, de cellules inflammatoires, de matrice extracellulaire et de tissus fibreux(10–13).

L'AOMI est aujourd'hui reconnue comme un problème de santé publique majeur dans les pays développés, notamment en Suisse, au même titre que toutes les autres pathologies cardiovasculaires que sont la maladie coronarienne et la maladie cérébrovasculaire(2).

Une revue systématique parue récemment dans le journal Lancet (2013) montre que le nombre d'individus atteints d'AOMI était de 202 millions en 2010, dont 40,5 millions en Europe(1). Entre les années 2000 et 2010, le nombre d'individus avec AOMI a augmenté de 23.5%, principalement en raison du vieillissement de la population mondiale. La prévalence de l'AOMI augmente avec l'âge. En effet, dans les pays à haut revenu par habitant, la prévalence chez les hommes est de 2.76% pour la tranche d'âge 25-29 ans, 10.33% pour la tranche d'âge 65-69 ans et atteint 18.83% pour la tranche d'âge 85-89 ans. La prévalence de l'AOMI est sensiblement la même entre les hommes et les femmes(1).

Les facteurs de risque modifiables principaux sont les mêmes que pour toute maladie

athérosclérotique à savoir le tabagisme, la sédentarité, le diabète, la dyslipidémie ou encore l'hypertension artérielle. Les facteurs de risques non-modifiables incluent notamment l'âge ainsi que l'existence d'antécédents personnels et familiaux de maladies vasculaires.

2.1.2 *Tableau clinique*

Les symptômes de l'AOMI peuvent être classés en 4 stades correspondant à des degrés croissants de gravité. Cette classification par stade, majoritairement utilisée en Suisse, est appelée classification de Leriche et Fontaine (**Tableau 1**). Celle-ci va de l'absence de symptôme clinique (stade I), à l'existence d'une claudication intermittente (CI) (stade II), à la présence de douleurs de décubitus (stade III) et à la constatation de troubles trophiques (stade IV). Le stade I concerne 20 à 50% des patients avec AOMI, le stade II 40 à 50% des patients, le stade III 10 à 35% des patients alors que le stade IV concerne 1 à 2% des patients(14). A noter que le stade II est séparé en a et b, selon que la claudication intermittente apparaisse avant 200 mètres de marche (stade IIa) ou après (stade IIb).

La claudication intermittente est la symptomatologie clinique classique. Typiquement, les patients avec CI manifestent une douleur au membre affecté qui survient lors d'un effort physique, tel que la marche, et qui disparaît rapidement au repos, généralement en moins de 10 minutes(2).

Tableau 1. Classification de Leriche et Fontaine

Stade	Symptômes
I	Asymptomatique
II	Claudication intermittente (IIa > 200m / IIb < 200m)
III	Douleur au repos (position allongée)
IV	Douleurs trophiques des extrémités (ulcère, gangrène)

Ces douleurs, généralement de type crampe musculaire, traduisent l'état ischémique du muscle à l'effort résultant du déséquilibre entre ses besoins en oxygène et nutriments augmentés à l'effort et les apports limités en raison de la sténose ou occlusion artérielle. L'intensité des douleurs varie en fonction du degré de la sténose/occlusion artérielle et leurs localisations dépendent du segment artériel touché. Ainsi, une douleur au niveau des fesses ou de la hanche reflète une atteinte aortoiliaque, une douleur de la cuisse reflète une atteinte de l'artère fémorale commune, une douleur au mollet reflète une atteinte de l'artère fémorale superficielle ou poplitée, tandis qu'une douleur au niveau du pied indique une atteinte de l'artère tibiale ou péronière(15).

En conséquence, les patients avec CI ont une atteinte sévère de la capacité fonctionnelle de marche avec principalement une diminution du périmètre/distance et de la vitesse de marche, ainsi qu'une qualité de vie altérée(5,16).

L'athérosclérose étant une maladie systémique, les patients avec AOMI sont très souvent atteints d'une maladie vasculaire concomitante (maladie coronarienne et/ou cérébrovasculaire) avec pour conséquence, une mortalité 1.4 à 3.8 fois supérieure comparée à celle de la population générale(7). Concernant plus spécifiquement les patients avec CI, leur survie est de 70% à 5 ans et 50% à 10 ans(17).

2.1.3 Diagnostic

Le diagnostic positif d'une AOMI repose sur l'interrogatoire, non explicitement décrit dans ce travail, et l'examen clinique. L'examen clinique s'appuie sur de nombreux tests, mais le calcul de l'ABI et du TBI ainsi que les tests d'effort sont les plus importants(2).

2.1.3.1 ABI et TBI

Classiquement, c'est la mesure non invasive de l'index de pression cheville/bras ou Ankle-Brachial Index (ABI) chez le patient au repos qui est utilisée en routine pour le diagnostic

de l'AOMI (classe de recommandation I et niveau d'évidence B)(2). Concrètement, l'ABI consiste à mesurer la pression artérielle humérale aux deux bras (la valeur la plus élevée servant de valeur de référence) ainsi que la pression artérielle au niveau de l'artère tibiale postérieure et pédieuse, ceci pour les deux jambes. Le rapport entre la valeur la plus haute à la cheville (artère tibiale postérieure versus artère pédieuse) et la valeur référence au bras est alors calculé.

Une valeur inférieure à 0.90 permet de poser le diagnostic d'AOMI. A noter que la valeur d'ABI est corrélée avec la sévérité de l'AOMI. L'ABI est un examen fiable avec une sensibilité et spécificité respectivement de 79% et 96%(2).

Chez les patients symptomatiques ayant un ABI normal au repos, une mesure de l'ABI après l'effort (i.e. à la suite du test d'effort sur tapis roulant décrit dans le sous-chapitre suivant) est utile pour diagnostiquer la maladie. Dans ce cas, l'ABI chute à l'effort d'au moins 20%(2).

Chez les patients ayant des artères calcifiées incompressibles, notamment chez le patient âgé et/ou diabétique, la fiabilité de l'ABI est moindre. Dans ce cas, l'index de pression orteil/bras ou Toe-Brachial Index (TBI) peut être une bonne alternative(2). Le TBI repose sur le même principe que la mesure de l'ABI mais utilise la pression systolique au niveau du gros orteil (les artères des orteils échappant souvent à la calcification) au lieu de celle à la cheville. Une valeur <0.70 indique la présence d'une AOMI(2).

2.1.3.2 Test d'effort sur tapis roulant et test de marche de 6 minutes

Le test d'effort sur tapis roulant est un excellent outil pour évaluer objectivement l'atteinte fonctionnelle du patient ou encore pour déterminer l'efficacité d'un traitement (classe de recommandation I et niveau d'évidence B)(2). Concrètement, le test d'effort consiste en un exercice de marche standardisé sur tapis roulant généralement avec une vitesse de 3.2

km/h et une pente de 10%. La distance de marche asymptomatique, définie comme la distance parcourue par le patient jusqu'à l'apparition des douleurs, et la distance de marche maximale symptomatique, définie comme la distance maximale parcourue jusqu'à ce que l'intensité des douleurs impose l'arrêt de l'effort, sont déterminées.

Le test de marche de 6 minutes est une méthode alternative au test sur tapis roulant pour déterminer le statut fonctionnel du patient (classe de recommandation IIb et niveau d'évidence B)(2). Ce test est recommandé principalement pour le patient âgé ou chez les patients pour lesquels le test sur tapis roulant est contre-indiqué ou difficilement réalisable. Ce test consiste à mesurer la distance totale parcourue par le sujet en 6 minutes, dans un corridor, selon une vitesse de marche auto-déterminée.

D'autres méthodes de diagnostic non décrites dans ce travail existent, notamment l'ultrasonographie, l'angiographie, l'IRM ou encore la mesure de la pression transcutanée d'oxygène (Tc-PO₂)(2).

2.1.4 Traitement

Notre étude portant sur des patients avec CI comme nous le verrons au chapitre 4.1, seul le traitement spécifique recommandé pour ces patients est décrit dans ce paragraphe.

Pour le patient avec CI, les objectifs thérapeutiques visent premièrement à réduire le risque cardiovasculaire par la correction des facteurs de risque cardiovasculaire et deuxièmement, à améliorer les symptômes, sous-entendu améliorer la capacité de marche. Le traitement conservateur recommandé pour améliorer la capacité de marche repose sur deux stratégies qui sont l'exercice physique supervisé et la pharmacothérapie(2).

Dans ce travail, nous nous sommes focalisés sur l'exercice physique qui demeure le gold standard du traitement conservateur de la CI (classe de recommandation I et niveau

d'évidence A)(2,3).

2.2. L'exercice physique comme traitement de première intention de la claudication intermittente

Les données de la littérature montrent très clairement que l'exercice, en particulier l'exercice supervisé, permet une amélioration significative des performances de marche et de la qualité de vie des patients avec CI(4,6,8,18–20).

Par exemple, une revue systématique et méta-analyse Cochrane de Watson L et al. (2008), incluant un total de 1200 patients avec CI, montre que l'exercice permet d'augmenter les distances de marche asymptomatique et maximale respectivement de 82.2 mètres et 113.20 mètres. Dans cette étude, il s'agissait principalement d'exercice supervisé de force et d'endurance, réalisé en moyenne 3 fois par semaine et d'une durée comprise entre 3 et 12 mois(9).

L'essai randomisé et contrôlé de McDermott et al. (2013) rapporte une augmentation significative de la distance totale de marche au test de 6 minutes de 357.4 mètres à 399.8 mètres suite à un programme de marche de 6 mois, soit une augmentation d'environ 12% contrairement au groupe contrôle (non entraîné) ou aucune amélioration n'a été observée(21).

Plus récemment, une autre revue systématique et méta-analyse Cochrane incluant 30 études randomisées et contrôlées confirme les données de celle de 2008 préalablement citée avec une augmentation moyenne de la distance de marche asymptomatique de 82.3 mètres et de la distance de marche maximale de 109 mètres en réponse à l'exercice de marche entre autres(22).

Dans l'étude de Pilz et al. (2014), il apparaît que les bénéfices d'un exercice supervisé combinant un exercice de marche et des exercices de force des membres inférieurs 2 fois

par semaine sont similaires que la durée de l'exercice soit de 6 mois (augmentation de la distance maximale de marche de 27.5% (+123 mètres)) ou de 12 mois (augmentation de 29.5% (+148 mètres))(23).

Enfin, une revue systématique et méta-analyse de 41 études publiée très récemment, montre une augmentation de 41 mètres pour la distance de marche maximale, de 53 mètres pour la distance de marche asymptotique et enfin de 34.9 mètres pour la distance totale parcourue en 6 minutes(24).

3. Objectif et hypothèse de l'étude

Au regard de la littérature, il est aujourd'hui bien établi que l'exercice physique est un traitement efficace pour améliorer la capacité de marche des patients avec CI. Cependant, à notre connaissance, peu de données sont disponibles quant à une possible persistance de ces bénéfices après l'arrêt de l'exercice.

L'objectif principal de ce travail a donc été d'examiner les effets d'un programme d'exercice physique sur la capacité de marche des patients avec CI six mois après la fin du programme.

Notre hypothèse est que les bénéfices cliniques en réponse à l'exercice peuvent perdurer jusqu'à six mois après la fin de l'exercice.

4. Méthode

4.1. Patients

Pour ce travail, 10 patients avec une claudication intermittente artérielle et une artériopathie de stade IIa-IIb selon la classification de Leriche et Fontaine et ayant suivi le programme d'exercice physique du service d'angiologie du CHUV (voir description au chapitre suivant) ont été inclus. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le **Tableau 2**. Chez la grande majorité des patients, la CI est la conséquence d'une AOMI athéromateuse comme mis en évidence par un $ABI < 0.9$ (2 patients) et/ou une chute de l'ABI après l'effort (9 patients) et/ou un $TBI < 0.7$ (5 patients). Un patient présente une CI avec pour étiologie la maladie de Buerger.

Tableau 2. Caractéristiques des patients avant le début du programme d'exercice

Nombre de patients (%)	
Sexe	
Hommes	5 (50)
Femmes	5 (50)
Age	65.6 ± 12.9
Poids (kg)	81.7 ± 19.4
Taille (cm)	170.2 ± 10.9
IMC (kg/m ²)	28 ± 5
Stade AOMI IIa	7 (70)
Stade AOMI IIb	3 (30)
Atteinte unilatérale	6 (60)
Atteinte bilatérale	4 (40)
ABI	1.00 ± 0.12
TBI	0.67 ± 0.19
Facteurs de risque cardiovasculaire	
Tabac actif	5 (50)
Hypertension artérielle	7 (70)
Diabète sucré	3 (30)
Dyslipidémie	9 (90)
Antécédents cardiovasculaires ^a	5 (50)
Revascularisation ^b	8 (80)
Amputation	0
Traitement médicamenteux	
Antiagrégant ^c	9 (90)
Anticoagulant	3 (30)
Hypolipémiants ^d	10 (100)
Anti-diabétique ^e	3 (30)
Anti-hypertenseurs ^f	9 (90)

a: Antécédents cardiovasculaires: cardiaques, cérébrovasculaires ou autres

b: Revascularisations par angioplastie, stenting ou chirurgie

c: Aspirine ou clopidogrel

d: Statines et autres anti-cholestérol

e: Insuline et anti-diabétiques oraux

f: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, bêta-bloquant, anticalcique, diurétique

4.2. Programme d'exercice physique

Le programme du service d'angiologie du CHUV a consisté en 36 séances d'exercice physique supervisé de groupe de 50 minutes, avec une fréquence de 3 séances par semaine durant 3 mois, auxquelles ont été ajoutés plusieurs ateliers d'éducation thérapeutique. Deux séances sur trois ont été dédiées à l'exercice de marche, avec ou sans bâtons de Nordic Walking. En guise de modalité d'entraînement complémentaire, les autres séances ont été dédiées notamment au renforcement musculaire des membres inférieurs. Dans ces dernières, le renforcement a été effectué typiquement avec le poids du corps et des bandes élastiques destinées. Lors des séances de marche, l'atteinte de symptômes légers à moyens au niveau des membres inférieurs a été recherchée en 3 à 5 minutes. Lors des séances de marche, le patient avait la possibilité de se reposer en position assise ou debout. Lors des séances extérieures, un médecin angiologue et au minimum un physiothérapeute ou maître de sport spécialisé ont été présents. Lors des séances intérieures, deux thérapeutes formés à la réanimation cardio-pulmonaire ont été présents.

4.3. Paramètres mesurés

Avant le programme d'exercice, à la fin des 3 mois de programme et 6 mois après la fin du programme, les distances de marche asymptotique et maximale, évaluées grâce au test d'effort sur tapis roulant, ainsi que la distance totale de marche parcourue en 6 minutes, évaluée grâce au test de marche de 6 min, ont été déterminées pour chaque patient. Les distances de marche sont exprimées en mètres. L'ABI et le TBI ont également été mesurés avant le programme d'exercice, à la fin des 3 mois de programme et 6 mois après la fin du programme pour chaque patient.

A noter que de nombreux autres paramètres ont été mesurés chez ces mêmes patients au cours de l'étude (évaluation de la qualité de vie, Tc-PO₂, profil lipidique entre autres), mais

que ceux-ci n'ont pas été présentés dans ce travail.

4.4. Analyse statistique

Les résultats sont présentés en moyenne \pm écart-type. Les résultats obtenus aux différents temps de l'étude ont été comparés selon une analyse de variance (ANOVA) à mesures répétées à un facteur, avec un test post-hoc Newman-keuls pour les comparaisons multiples. Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0.05$. L'analyse statistique a été effectuée grâce au logiciel GraphPad Prism (version 6.04).

5. Résultats

Tableau 3. Distances de marche

n=10	Avant le programme [m]	A la fin du programme [m]	6 mois après la fin du programme [m]
Distance asymptotique	88 \pm 49	317 \pm 360	525 \pm 576
Distance maximale	281 \pm 161	613 \pm 511*	773 \pm 578*#
Distance totale parcourue en 6 minutes	420 \pm 50	512 \pm 87*	482 \pm 71*

*: $p < 0.05$ versus avant le programme d'exercice #: $p < 0.05$ versus à la fin du programme d'exercice

5.1. Distances de marche

Les différentes distances de marche déterminées dans ce travail (distances asymptotique et maximale sur tapis roulant et distance totale parcourue en 6 minutes au test de 6 minutes) sont reportées dans le **Tableau 3**.

5.1.1 Distance asymptotique

A la fin des 3 mois du programme d'exercice, la distance de marche asymptotique est augmentée de 260% comparativement à avant le début du programme; toutefois cette différence n'atteint pas le seuil de significativité ($p > 0.05$).

Six mois après la fin du programme d'exercice, la distance de marche asymptotique

n'est pas significativement différente ($p>0.05$) que ce soit par rapport à avant le programme, ou par rapport à après les 3 mois de programme (**Tableau 3**).

5.1.2 Distance maximale

La distance maximale de marche des patients est significativement améliorée de 118% avec le programme d'exercice ($p<0.05$ versus avant le programme).

Six mois après la fin du programme, la distance maximale de marche est toujours significativement améliorée comparée à avant le programme (+ 175%, $p<0.05$).

La distance maximale de marche mesurée à 6 mois après la fin du programme est significativement plus importante que celle mesurée à la fin du programme ($p<0.05$) (**Tableau 3**).

5.1.3 Distance totale parcourue en 6 minutes

La distance totale de marche parcourue en 6 minutes est significativement augmentée de 22% avec le programme d'exercice ($p<0.05$ versus avant le programme).

A 6 mois après la fin du programme, la distance totale de marche est toujours significativement améliorée (+15%) comparativement à avant le début du programme ($p<0.05$). Il n'existe pas de différence significative entre la distance totale de marche mesurée à la fin du programme d'exercice et celle mesurée à 6 mois après la fin du programme ($p>0.05$) (**Tableau 3**).

5.2. ABI et TBI

Comme le montrent les **Figures 1A** et **1B**, ni les valeurs d'ABI, ni les valeurs de TBI ne sont significativement différentes entre les différents temps de l'étude (ABI : 1.00 ± 0.12 avant le programme d'exercice versus 0.90 ± 0.16 après le programme d'exercice versus 0.93 ± 0.14 à 6 mois après la fin du programme ; TBI : 0.67 ± 0.19 avant le programme d'exercice versus 0.68 ± 0.13 après le programme d'exercice versus 0.73 ± 0.18 à 6 mois après la fin du programme; $p > 0.05$).

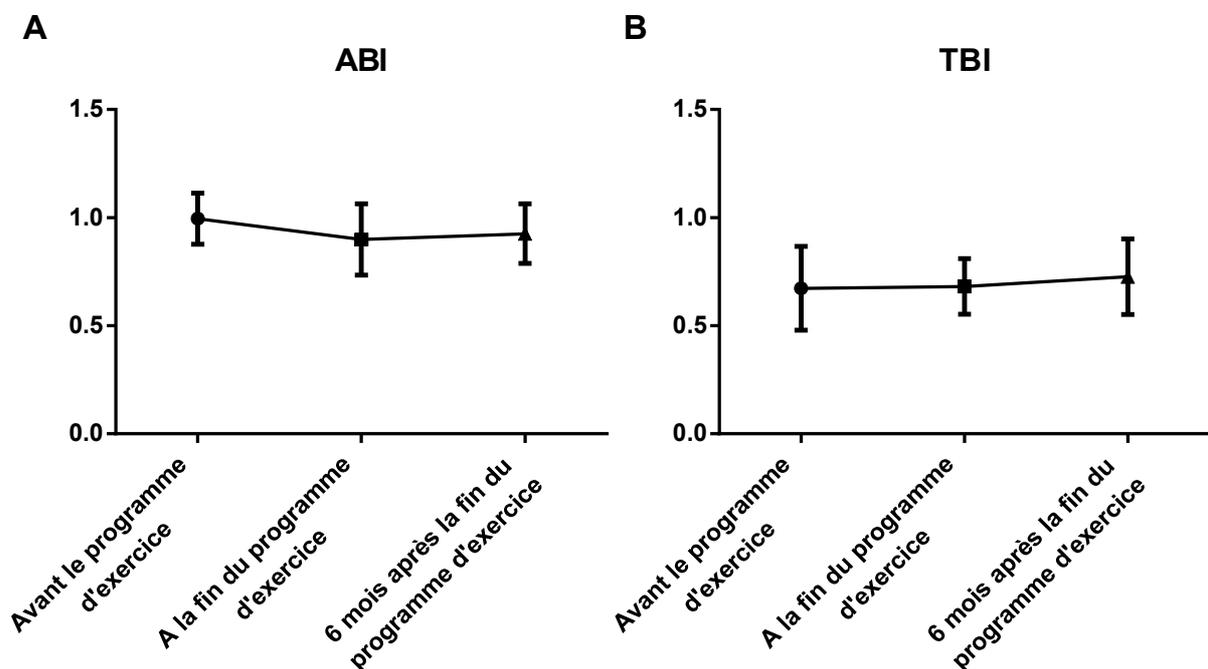


Figure 1. ABI (A) et TBI (B) aux différents temps de l'étude.

6. Discussion

L'objectif de ce travail a été de déterminer si les bénéfices d'un programme d'exercice sur la capacité fonctionnelle des patients avec CI pouvaient perdurer jusqu'à 6 mois après la fin de l'exercice.

Nos résultats montrent que les améliorations significatives de la distance maximale de marche et de la distance totale de marche parcourue en 6 minutes observées après les 3 mois du programme d'exercice, persistent 6 mois après la fin du programme. Les valeurs d'ABI et de TBI sont quant à elles inchangées en réponse au programme d'exercice et à 6 mois après la fin du programme.

Comme préalablement reporté(25), le programme d'exercice d'une durée de trois mois proposé par le service d'angiologie du CHUV utilisé dans cette étude s'est montré efficace pour améliorer la distance maximale sur tapis roulant (+118%) et la distance totale parcourue en 6 min (+22%). Ces bénéfices sont en accord avec ceux observés dans les précédentes études à la suite d'un exercice supervisé de 3 mois démontrant une amélioration comprise entre 61-91% pour la distance maximale de marche et entre 21-31% pour la distance totale en 6 minutes(26–30).

Bien que non significative, nous avons également reporté une amélioration de la distance de marche asymptotique. La variabilité intra-groupe observée pour ce paramètre (écarts-types de 49.2 mètres avant le programme, 360.1 mètres après le programme et 575.5 mètres 6 mois après le programme) pourrait expliquer l'absence de résultat significatif.

Très peu d'études, à notre connaissance, ont exploré une possible persistance à long terme des bénéfices de l'exercice physique chez le patient avec CI. Cheetham et al. (2004) ont reporté que l'amélioration de la distance maximale de marche obtenue à la suite d'un exercice supervisé de 6 mois (+129% versus avant l'exercice) était aussi

maintenue 6 mois après l'arrêt de l'exercice (+131% versus avant l'exercice)(26). La maintenance des bénéfices à 6 mois d'un exercice supervisé d'une durée de 6 mois a été aussi démontrée plus récemment par l'étude de Fakhry et al. (2011)(31). Dans notre étude, nous mettons en évidence pour la première fois des bénéfices à long terme d'un exercice supervisé d'une durée de 3 mois seulement. D'autre part, si notre travail confirme une maintenance de l'amélioration de la distance maximale de marche 6 mois après l'exercice comme préalablement reportée dans les études de Cheetham et al.(26) et Fakhry et al.(31), il est le premier à montrer un bénéfice à long terme significativement supérieur (+26%) à celui observé à la fin de l'exercice.

Pour donner une explication mécanistique à nos observations, nous avons mesuré l'ABI et le TBI. A la fin du programme d'exercice, aucune amélioration n'est observée quant à ces deux paramètres. Ces résultats vont de pair avec la majorité des données de la littérature montrant un ABI inchangé avec l'exercice(9,24,32). A notre connaissance, il n'existe pas d'études ayant examiné l'impact de l'exercice sur le TBI à long terme. A 6 mois après la fin de l'exercice, aucun changement de ces deux paramètres n'a pu être également mis en évidence, ce qui nous semble être un résultat logique et compréhensible vu les résultats négatifs observés à la fin du programme. Les bénéfices à long terme de l'exercice observés dans l'étude de Fakhry et al. (2011) citée ci-dessus ne s'accompagnent également pas de changement notable de l'ABI au repos. Nos résultats démontrent que l'exercice produit des bénéfices cliniques à long terme sans re-perméabiliser la ou les artères sténosées/occluses du membre inférieur. L'amélioration de la capacité de marche à long terme observée chez nos patients s'expliquerait donc par d'autres mécanismes qui restent à disséquer.

Il est aujourd'hui admis que la physiopathologie de l'AOMI est complexe et que des mécanismes indépendants des facteurs hémodynamiques, en particulier intrinsèques au

muscle et aussi systémiques, jouent un rôle important(33). Ainsi, plusieurs pistes mécanistiques non hémodynamiques ont été proposées ces dernières années pour expliquer les effets bénéfiques de l'exercice sur la capacité de marche du patient avec AOMI(18,34). Parmi elles, l'exercice pourrait avoir des effets bénéfiques sur la fonction endothéliale et la vasodilatation dépendante du monoxyde d'azote, sur le métabolisme énergétique du muscle avec notamment une augmentation du nombre de mitochondries ou encore sur l'état inflammatoire systémique(18,34). Toutefois, ces mécanismes demeurent hypothétiques et largement inexplorés.

6.1. Perspectives

Une première perspective de ce travail serait d'explorer sur quelle durée maximale (un an, deux ans ou plus) les bénéfices en réponse à notre programme d'exercice peuvent être maintenus. Le service d'angiologie du CHUV a prévu un suivi à un an des patients enrôlés dans le programme d'exercice, ce qui nous permettra d'apporter des premiers éléments de réponse à cette question et peut-être aussi de compléter les résultats d'une récente étude montrant une maintenance jusqu'à un an de l'amélioration de la qualité de vie suite à un exercice supervisé de 3 mois(4).

D'autre part, si l'exercice supervisé proposé dans cette étude s'avère bénéfique jusqu'à 6 mois après la fin de l'exercice, nous ne savons pas si les caractéristiques/modalités de celui-ci, notamment en termes d'intensité de l'effort, de durée et de fréquence des séances d'exercice, sont optimales.

Qui plus est, une question reste ouverte quant à savoir si notre programme d'exercice permettrait, en plus d'améliorer les distances de marche et de les maintenir, des bénéfices semblables sur la qualité de vie des patients. Un questionnaire permettant de mesurer spécifiquement ce paramètre (questionnaire Short-Form 36(5,9,22,35,36)) a été complété

par les patients et une évaluation de ces résultats est en cours dans le service d'angiologie.

Enfin, pour compléter notre étude, nous souhaiterions apporter une explication mécanistique à nos observations. Comme nous l'avons mentionné auparavant, il est suggéré que l'exercice aurait un effet anti-inflammatoire potentiellement positif pour le patient avec CI(18,34). Dans ce sens, nos récents travaux de recherche conduits au laboratoire du service d'angiologie ont montré, chez un modèle animal d'AOMI, une diminution du nombre de macrophages pro-inflammatoires aux effets délétères au niveau du muscle ischémique du membre inférieur, et aussi au niveau systémique (i.e. circulation périphérique) (Pellegrin et al. données non encore publiées). Cette hypothèse mécanistique nouvelle sera testée chez les patients prochainement enrôlés dans le programme d'exercice. Le protocole est aujourd'hui soumis à la commission cantonale (VD) d'éthique et de la recherche sur l'être humain (Faculté de Biologie et de Médecine).

6.2. Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites. La principale limite est le faible nombre de patients inclus dans l'analyse, ce qui rend nos résultats et conclusions difficilement généralisables à l'ensemble des patients avec CI. A noter que le service d'angiologie enrôle hebdomadairement de nouveaux patients dans le programme d'exercice et de ce fait une étude plus aboutie sera prochainement réalisée.

Une deuxième limite pourrait être l'absence d'un groupe contrôle. L'utilisation d'un groupe contrôle trouve sa pertinence dans une étude où l'objectif serait de démontrer l'efficacité de l'exercice comme option thérapeutique pour améliorer la capacité de marche des patients avec CI ; or, ces effets bénéfiques de l'exercice sont largement démontrés dans la littérature et l'efficacité de l'exercice n'est donc plus à démontrer(23,29,32,37,38). D'autre

part, l'utilité d'un groupe contrôle dans notre travail est questionnable au regard de l'objectif principal qui a été d'explorer une possible persistance de bénéfices de l'exercice et les patients sont comparés à eux-mêmes.

Troisièmement, dans ce travail, nous n'avons pas mesuré la quantité d'activité/d'exercice physique non supervisé pratiquée par chaque patient en dehors des 3 mois du programme d'exercice tout comme la quantité pratiquée au cours des 6 mois qui ont suivi la fin du programme ce qui pourrait constituer un facteur confondant.

Quatrièmement, nous ne pouvons exclure un effet potentiel des facteurs confondants connus (cf. Tableau 2 : caractéristiques cliniques des patients) ou inconnus sur les résultats obtenus.

Cinquièmement, le mode de vie et plus particulièrement le niveau d'activité physique/d'exercice des patients n'a pas été évalué au cours de l'étude. Néanmoins, tous les patients ont été encouragés à marcher en dehors du programme d'exercice. Le niveau d'activité physique/d'exercice est un paramètre difficile à mesurer, toutefois il serait important de le prendre en compte dans l'analyse des résultats et dans de futures études.

Enfin, il est à remarquer que la majorité des patients inclus dans cette étude présentaient au commencement du programme d'exercice, une valeur d'ABI au repos supérieure à 0.9. Trois raisons expliquent ces valeurs d'ABI au repos normales : la présence d'un diabète, le fait que certains patients ont bénéficiés d'une revascularisation antérieure des membres inférieurs et enfin du fait qu'un des patients présentait une CI avec pour étiologie la maladie de Buerger (cf. Tableau 2). Néanmoins, si l'on fait abstraction du patient atteint de la maladie de Buerger, les 9 autres présentaient bel et bien une AOMI avec une valeur de TBI diagnostique pour une AOMI et/ou une chute importante de l'ABI après l'effort. Une confirmation des résultats obtenus dans ce travail chez des patients avec une AOMI de stade IIa-IIb et présentant des valeurs d'ABI au repos strictement inférieurs à 0.9 s'avère

donc nécessaire.

7. Conclusion générale

Ce travail montre que les bénéfices d'un exercice supervisé de 3 mois sur la capacité de marche du patient avec CI persistent à long terme après la fin de l'exercice.

Nos résultats mettent en lumière la relevance clinique de l'exercice supervisé dans le traitement à long terme de l'AOMI et de la CI.

D'autres études incluant un plus grand nombre de patients sont néanmoins nécessaires d'une part pour confirmer ces résultats et d'autre part, pour déterminer les mécanismes à l'origine des bénéfices cliniques de l'exercice physique. Un programme d'exercice supervisé devrait être proposé et généralisé à l'ensemble des patients diagnostiqués pour une AOMI.

8. Bibliographie

1. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 19 oct 2013;382(9901):1329-40.
2. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. nov 2011;32(22):2851-906.
3. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss L, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 9 avr 2013;61(14):1555-70.
4. Guidon M, McGee H. One-year effect of a supervised exercise programme on

- functional capacity and quality of life in peripheral arterial disease. *Disabil Rehabil. mars 2013;35(5):397-404.*
5. Spronk S, White JV, Bosch JL, Hunink MGM. Impact of claudication and its treatment on quality of life. *Semin Vasc Surg. mars 2007;20(1):3-9.*
 6. Lee HLD, Mehta T, Ray B, Heng MST, McCollum PT, Chetter IC. A non-randomised controlled trial of the clinical and cost effectiveness of a Supervised Exercise Programme for claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg. févr 2007;33(2):202-7.*
 7. Gardner AW, Montgomery PS, Parker DE. Physical activity is a predictor of all-cause mortality in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg. janv 2008;47(1):117-22.*
 8. Sakamoto S, Yokoyama N, Tamori Y, Akutsu K, Hashimoto H, Takeshita S. Patients with peripheral artery disease who complete 12-week supervised exercise training program show reduced cardiovascular mortality and morbidity. *Circ J Off J Jpn Circ Soc. janv 2009;73(1):167-73.*
 9. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD000990.*
 10. Ketelhuth DFJ, Hansson GK. Cellular immunity, low-density lipoprotein and atherosclerosis: break of tolerance in the artery wall. *Thromb Haemost. nov 2011;106(5):779-86.*
 11. Bui QT, Prempeh M, Wilensky RL. Atherosclerotic plaque development. *Int J Biochem Cell Biol. nov 2009;41(11):2109-13.*
 12. Dennis L Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S Fauci, Stephen L Hauser. *Harrison : Principes de Médecine Interne. Harrison: Principes de Médecine Interne. Flammarion; p. 1425-30.*
 13. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease 8th edition. p. 496-503.*
 14. Shanmugasundaram M, Ram VK, Luft UC, Szerlip M, Alpert JS. Peripheral arterial disease--what do we need to know? *Clin Cardiol. août 2011;34(8):478-82.*
 15. David G Neschis, Michael A Golden. Clinical features and diagnosis of lower extremity peripheral artery disease [Internet]. UpToDate; 2014. Disponible sur: [http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search_result&search=peripheral arterial&selectedTitle=1%7E150#](http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?source=search_result&search=peripheral%20arterial&selectedTitle=1%7E150#)
 16. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA J Am Med Assoc. 3 oct 2001;286(13):1599-606.*
 17. Dennis L Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S Fauci, Stephen L Hauser. *Harrison : Principes de Médecine Interne. Harrison: Principes de Médecine Interne.*

Flammarion; p. 1486-7.

18. Hamburg NM, Balady GJ. Exercise Rehabilitation in Peripheral Artery Disease: Functional Impact and Mechanisms of Benefits. *Circulation*. 4 janv 2011;123(1):87-97.
19. Crowther RG, Leicht AS, Spinks WL, Sangla K, Quigley F, Golledge J. Effects of a 6-month exercise program pilot study on walking economy, peak physiological characteristics, and walking performance in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:225-32.
20. McDermott MM, Ades P, Guralnik JM, Dyer A, Ferrucci L, Liu K, et al. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 14 janv 2009;301(2):165-74.
21. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Spring B, Tian L, et al. Home-based walking exercise intervention in peripheral artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 3 juill 2013;310(1):57-65.
22. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD000990.
23. Pilz M, Kandioler-Honetz E, Wenkstetten-Holub A, Doerrscheidt W, Mueller R, Kurz RW. Evaluation of 6- and 12-month supervised exercise training on strength and endurance parameters in patients with peripheral arterial disease. *Wien Klin Wochenschr*. juin 2014;126(11-12):383-9.
24. Parmenter BJ, Dieberg G, Smart NA. Exercise Training for Management of Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med Auckl NZ*. 18 sept 2014;
25. Erard Y. Mémoire de Maîtrise en médecine: Exercice physique et artériopathie oblitérante des membres inférieurs. 2013.
26. Cheetham DR, Burgess L, Ellis M, Williams A, Greenhalgh RM, Davies AH. Does Supervised Exercise Offer Adjuvant Benefit Over Exercise Advice Alone for the Treatment of Intermittent Claudication? A Randomised Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. janv 2004;27(1):17-23.
27. Hodges LD, Sandercock GRH, Das SK, Brodie DA. Randomized controlled trial of supervised exercise to evaluate changes in cardiac function in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clin Physiol Funct Imaging*. janv 2008;28(1):32-7.
28. Bronas UG, Treat-Jacobson D, Leon AS. Comparison of the effect of upper body-ergometry aerobic training vs treadmill training on central cardiorespiratory improvement and walking distance in patients with claudication. *J Vasc Surg*. juin 2011;53(6):1557-64.
29. Mockford KA, Gohil RA, Mazari F, Khan JA, Vanicek N, Coughlin PA, et al. Effect of supervised exercise on physical function and balance in patients with intermittent claudication. *Br J Surg*. mars 2014;101(4):356-62.

30. Tsai JC, Chan P, Wang CH, Jeng C, Hsieh MH, Kao PF, et al. The effects of exercise training on walking function and perception of health status in elderly patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Intern Med.* nov 2002;252(5):448-55.
31. Fakhry F, Spronk S, de Ridder M, den Hoed PT, Hunink MGM. Long-term effects of structured home-based exercise program on functional capacity and quality of life in patients with intermittent claudication. *Arch Phys Med Rehabil.* juill 2011;92(7):1066-73.
32. King S, Vanicek N, Mockford KA, Coughlin PA. The effect of a 3-month supervised exercise programme on gait parameters of patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication. *Clin Biomech Bristol Avon.* oct 2012;27(8):845-51.
33. Szuba A, Oka RK, Harada R, Cooke JP. Limb hemodynamics are not predictive of functional capacity in patients with PAD. *Vasc Med Lond Engl.* nov 2006;11(3):155-63.
34. Haas TL, Lloyd PG, Yang H-T, Terjung RL. Exercise training and peripheral arterial disease. *Compr Physiol.* oct 2012;2(4):2933-3017.
35. Bendermacher BLW, Willigendael EM, Tejjink JAW, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev Online.* 2006;(2):CD005263.
36. Nicolaï SPA, Tejjink JAW, Prins MH. Multicenter randomized clinical trial of supervised exercise therapy with or without feedback versus walking advice for intermittent claudication. *J Vasc Surg.* août 2010;52(2):348-55.
37. Nowak WN, Mika P, Nowobilski R, Kusinska K, Bukowska-Strakova K, Nizankowski R, et al. Exercise training in intermittent claudication: effects on antioxidant genes, inflammatory mediators and proangiogenic progenitor cells. *Thromb Haemost.* nov 2012;108(5):824-31.
38. Wenkstetten-Holub A, Kandioler-Honetz E, Kraus I, Müller R, Kurz RW. [Effect of supervised exercise training on walking speed, claudication distance and quality of life in peripheral arterial disease]. *Wien Med Wochenschr* 1946. août 2012;162(15-16):330-6.