



Exercice physique et artériopathie oblitérante des membres inférieurs



Rev Med Suisse 2010; 6: 278-81

**L. Calanca
M. Pellegrin
L. Mazzolai**

Drs Luca Calanca et Maxime Pellegrin
Pr Lucia Mazzolai
Service d'angiologie
CHUV, 1011 Lausanne
luca.calanca@chuv.ch

Physical activity and peripheral arterial obstructive disease

Intermittent claudication (IC) is the most common clinical manifestation of atherosclerotic peripheral arterial disease. Exercise training plays a major role in treating patients with IC. Regular exercise increases functional walking capacity, reduces cardiovascular mortality and improves quality of life. This seems to be achieved by: favorable effect on cardiovascular risk factors, anti-inflammatory effect, increased collateral blood flux, improved rheology profile, endothelial function, fibrinolysis, and muscular metabolism. However, exact mechanisms underlying beneficial effect of exercise remain largely unknown. Exercise modalities will be discussed in this article.

La claudication intermittente (CI) est la manifestation clinique la plus répandue de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs d'origine athéromateuse. L'exercice physique constitue une étape fondamentale dans la prise en charge des patients. L'exercice améliore la capacité de marche, réduit le risque de mortalité cardiovasculaire et améliore la qualité de vie du patient souffrant de CI. L'exercice induit des bénéfices cliniques chez le patient par différents mécanismes encore largement inconnus: effet favorable sur les facteurs de risque cardiovasculaire, effet anti-inflammatoire, augmentation du nombre de collatérales, amélioration hémorhéologique, amélioration de la fonction endothéliale, de la fibrinolyse et du métabolisme musculaire. Les modalités de l'entraînement seront discutées dans cet article.

INTRODUCTION

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est principalement une atteinte athéromateuse concernant environ 30% de la population de plus de 70 ans. L'AOMI est une pathologie en pleine expansion dans tous les pays industrialisés en raison du mode de vie et du vieillissement de la population. Les patients souffrant d'AOMI ont une qualité de vie diminuée et un risque coronarien ou cérébro-vasculaire augmenté. La claudication intermittente (CI), qui désigne une douleur musculaire survenant lors de la marche et imposant l'arrêt de l'effort, est la manifestation clinique la plus répandue de l'AOMI. La CI est le plus souvent consécutive à des lésions athéromateuses.

Pour le patient atteint d'une AOMI chronique d'origine athéromateuse, la stratégie thérapeutique vise à contrôler les facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV), à ralentir la progression de l'AOMI, à améliorer la qualité de vie (en améliorant la capacité à marcher) et à réduire le risque de mortalité et morbidité cardiovasculaires. La prise médicamenteuse et/ou l'exercice physique sont les deux types de traitements indiqués en première intention pour répondre à ces objectifs thérapeutiques. La prise en charge médicamenteuse de l'AOMI a été récemment décrite dans un article de la *Revue médicale suisse*.¹ Dans le présent article, nous discuterons du traitement de l'AOMI par l'exercice physique.

CLASSIFICATION ET DIAGNOSTIC DE L'ARTÉRIOPATHIE OBLITÉRANTE DES MEMBRES INFÉRIEURS

L'AOMI peut se manifester de différentes façons. La classification selon Fontaine est couramment utilisée :

- Stade I: lésions athéromateuses asymptomatiques.
- Stade II: ischémie d'effort, claudication intermittente.
- Stade III: ischémie de repos, douleur de décubitus.
- Stade IV: ischémie de repos, troubles trophiques.



Pour diagnostiquer une AOMI, le test le plus couramment utilisé est la mesure de l'index de pression cheville/bras (*Ankle Brachial Index: ABI*) : il s'agit du rapport entre les valeurs tensionnelles artérielles mesurées au trépied et la valeur humérale la plus haute. Une diminution de l'ABI (valeur <0,9) révèle la présence d'une AOMI.

EXERCICE PHYSIQUE: ENTRAÎNEMENT À LA MARCHE

Si l'approche interventionnelle est souvent indiscutable pour traiter les stades avancés de l'AOMI, le traitement conservateur (correction des FRCV et exercice physique) demeure une étape importante, mais souvent sous-estimée, dans le traitement de l'AOMI.

L'entraînement à la marche a toujours été le type d'exercices privilégié pour traiter le patient avec AOMI. Il est aussi fortement conseillé aux patients ayant bénéficié d'une intervention vasculaire périphérique. Les effets bénéfiques au niveau de la capacité de marche et de la mortalité sont bien connus.²⁻⁶ Une étude récente publiée dans la *Revue Cochrane* montre que l'exercice améliore le temps de marche de 50 à 200%, le temps de marche sans douleur de 100% et la distance maximale de marche d'au moins 100% chez le patient avec AOMI.⁴ L'exercice diminue aussi fortement la mortalité totale et cardiovasculaire chez le patient avec AOMI.^{3,6}

L'amélioration clinique du périmètre de marche en réponse à l'exercice ne s'associe pas nécessairement à une augmentation de l'ABI, qui dépend essentiellement de la perméabilité des axes principaux, souvent atteints en cas de CI.

Lors d'une claudication, les directives ACC/AHA (American college of cardiology/American heart association) proposent un programme supervisé d'entraînement à la marche en première intention.

Afin d'atteindre les buts d'une réhabilitation chez les patients avec AOMI, des critères de qualité doivent être remplis. La Société suisse d'angiologie a émis récemment un document décrivant ces critères, sur la base de recommandations et de directives internationales (www.angioweb.ch/fr/regelungen.php).

MODALITÉS DE L'ENTRAÎNEMENT CHEZ LES PATIENTS AVEC ARTÉRIOPATHIE OBLITÉRANTE DES MEMBRES INFÉRIEURS

La majorité des patients effectuent seuls l'entraînement, sans supervision, alors que les données de la littérature stipulent que les bénéfices cliniques les plus importants sont observés pour un entraînement supervisé réalisé dans un centre spécialisé.⁷ Néanmoins, l'expérience montre que, si le patient est informé correctement et en détail des différents aspects concernant sa pathologie et aussi des bénéfices cliniques que peut lui apporter la pratique d'un exercice, des résultats remarquables peuvent être atteints avec un entraînement bien conduit, même en l'absence d'une supervision.

Le programme d'exercice comporte en principe au minimum trois séances par semaine d'une durée initiale de 30 minutes, qui augmente ensuite progressivement jusqu'à 50 minutes. L'intensité de l'effort est telle à déclencher la

douleur en trois à cinq minutes. L'effort doit ensuite être poursuivi jusqu'à ce que la symptomatologie soit ressentie modérée à moyenne. Quelques minutes de repos suffisent en principe pour que la douleur disparaisse, permettant de recommencer l'effort. Des résultats appréciables sont souvent observés après seulement quelques semaines d'entraînement. Le plus souvent, une amélioration du périmètre de marche et de la tolérance à l'effort est visible dans un délai de trois à six mois. La qualité de vie du patient s'en trouve aussi améliorée. Toutefois, même si les bénéfices sont significatifs après trois à six mois, il est important d'encourager le patient à continuer son entraînement de manière régulière car, en cas d'arrêt de l'exercice, il perdrait les bénéfices acquis.

Pour les patients pour lesquels un entraînement à la marche est irréalisable, des exercices aux membres supérieurs peuvent être proposés.⁸

PRINCIPAUX MÉCANISMES À L'ORIGINE DES BÉNÉFICES DE L'ENTRAÎNEMENT CHEZ LE PATIENT AVEC ARTÉRIOPATHIE OBLITÉRANTE DES MEMBRES INFÉRIEURS⁹⁻¹¹

Les données de la littérature montrent irréfutablement que l'exercice joue un rôle clé dans la prévention primaire et secondaire de nombreuses maladies chroniques, en particulier les maladies cardiovasculaires.^{10,12-14} Plusieurs mécanismes protecteurs de l'exercice ont été rapportés chez l'homme sain, chez l'homme avec un ou plusieurs FRCV, et/ou atteint d'une pathologie cardiovasculaire. Par exemple, l'exercice produit des effets favorables sur les FRCV classiques (diminution du poids corporel, de la pression artérielle, du diabète, amélioration du profil lipidique) et aussi sur les «nouveaux» FRCV (correction de la fonction endothéliale, effet anti-inflammatoire, etc.).^{10,12-14} L'exercice peut également inhiber directement la progression des lésions athéromateuses.^{10,12-14} Si l'effet bénéfique de l'exercice dans la prévention cardiovasculaire est bien connu, les mécanismes précis à l'origine de ce bénéfice restent à découvrir, surtout chez le patient avec CI. En effet, les études sont limitées et souvent anciennes de sorte que les hypothèses avancées restent à confirmer et/ou à approfondir.

Stimulation de l'angiogenèse

Cette stimulation provoque la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants donnant ainsi lieu à la formation de collatérales. Les études expérimentales réalisées chez le modèle animal de l'AOMI ont montré que l'exercice augmente le flux sanguin au niveau des membres inférieurs ischémiques.¹⁵⁻¹⁷ La formation d'un réseau de collatérales est l'hypothèse souvent mentionnée pour expliquer cette augmentation du flux sanguin en réponse à l'exercice chez le modèle animal. Au niveau moléculaire, l'augmentation de collatérales se produit via une stimulation de facteurs angiogéniques tels qu'une augmentation des taux d'ARN (acide ribonucléique) et de protéines de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et/ou de son récepteur.¹⁵⁻¹⁷ L'augmentation de l'expression de VEGF par l'exercice implique de nombreux facteurs de transcrip-



tion tels que le HIF-1 (*hypoxia inducible factor-1*).¹⁵ Toutefois, s'il est bien démontré chez le modèle animal que l'exercice augmente le nombre de collatérales, cet effet n'a pas, à notre connaissance, été démontré chez l'homme.

Il est à noter que l'exercice peut améliorer la performance à l'effort du patient avec AOMI sans pour autant augmenter de manière significative le flux sanguin.^{18,19} Ceci suggère que d'autres mécanismes, autres que l'amélioration du flux sanguin, participeraient aux effets bénéfiques de l'exercice observés chez le patient avec AOMI.

Amélioration de la fonction endothéliale

Une atteinte de la fonction endothéliale, mise en évidence par une altération de la vasodilatation médieée par le flux au niveau de l'artère brachiale, a été observée chez le patient avec AOMI.²⁰ Plusieurs études ont montré que l'exercice normalise la fonction endothéliale chez l'homme avec AOMI.^{5,21} Ce bénéfice présente une forte relevance clinique puisque la dysfonction endothéliale est reconnue comme un mécanisme majeur dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires.

Effet anti-inflammatoire

Chez le patient avec AOMI, les concentrations sériques de protéine C-réactive et de protéine amyloïde A, marqueurs révélateurs d'un état inflammatoire systémique, sont augmentées par rapport à des patients sains.²² Tisi et coll. ont montré une baisse significative de ces deux marqueurs inflammatoires chez des patients avec AOMI suite à un entraînement.²³ Toutefois, d'autres investigations sont nécessaires pour confirmer l'effet anti-inflammatoire de l'exercice chez le patient avec AOMI.

Amélioration hémorhéologique

Des études, à vrai dire relativement anciennes et limitées, suggèrent une influence positive d'un entraînement régulier au niveau rhéologique chez le patient avec AOMI.^{24,25} Ernst et Matrai ont observé une amélioration de la viscosité sanguine et plasmatique, de la capacité de filtration des globules rouges autologues et de l'agrégation des globules rouges.²⁴ Ceci faciliterait la libération d'O₂ dans les tissus et donc permettrait d'améliorer les performances à la marche.

Amélioration du métabolisme musculaire

L'état d'ischémie chronique au niveau des membres inférieurs qui caractérise le patient avec AOMI conduit à une augmentation et accumulation dans le muscle de substances toxiques telles que le lactate et des dérivés du métabolisme oxydatif (par exemple : acylcarnitine). Lors d'un entraînement régulier à la marche, une diminution de la concentration plasmatique et musculaire d'acylcarnitine a été constatée.²⁶ Cette étude est aussi relativement ancienne, de ce fait, d'autres travaux sont encore nécessaires pour confirmer le réel impact de l'exercice sur le métabolisme musculaire chez le patient avec AOMI.

Amélioration de la fibrinolyse

La maladie artérielle périphérique est aussi associée avec une détérioration de l'activité fibrinolytique. Killewich

et coll. ont observé une amélioration du profil fibrinolytique suite à un exercice chez les patients avec AOMI caractérisée par une diminution de 23% de l'activité de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène et par une augmentation de 28% de l'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène.²⁷

Walking economy

Chez les patients avec AOMI, la consommation d'O₂ à une intensité d'exercice donnée est plus importante comparativement à des patients sains. A l'inverse, il a été montré que les patients avec AOMI entraînés utilisaient moins d'O₂ que les patients non entraînés pour un même exercice.²⁸ Les mécanismes précis par lesquels l'exercice intervient dans la *walking economy* restent à découvrir.

Effets favorables sur les facteurs de risque cardiovasculaire

Izquierdo-Porrera et coll. ont rapporté que l'exercice diminuait les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol respectivement de 5,2 et 8% chez le patient avec AOMI.²⁹ De plus, les auteurs ont également observé une baisse de la pression artérielle systolique de 5,7%.²⁹ Récemment, Leosco et coll. ont montré, chez le modèle animal d'AOMI, une baisse significative du poids corporel et de la pression artérielle systolique chez les animaux entraînés par rapport aux animaux non entraînés.¹⁶

Afin d'identifier et de comprendre plus précisément les mécanismes, une recherche clinique et fondamentale de qualité est nécessaire. Dans ce contexte, le Service d'angiologie du CHUV a mis sur pied un programme de recherche fondamentale ayant comme but l'étude des mécanismes responsables de l'effet bénéfique de l'exercice dans l'AOMI. Le travail repose sur l'utilisation d'un modèle animal d'AOMI. En collaboration avec le laboratoire d'imagerie fonctionnelle et métabolique de l'UNIL/EPFL, nous avons adapté à la souris des techniques d'imagerie par résonance magnétique et tomographie par émission de positons qui nous permettront d'étudier le profil métabolique et biochimique des tissus musculaires ischémiques entraînés avec, à la clé, d'éventuelles nouvelles découvertes mécanistiques.

CONCLUSIONS

L'exercice trouve sa place, en première intention, dans la prise en charge du patient avec AOMI.

L'exercice améliore sensiblement les capacités fonctionnelles et la qualité de vie du patient. Un entraînement d'au minimum trois (à cinq) séances par semaine est recommandé, d'une durée initiale de trente minutes, à augmenter de séance en séance. L'intensité de l'effort est telle à déclencher des douleurs après trois à cinq minutes, avec reprise de l'effort dès la régression de la symptomatologie, qui survient en général en quelques minutes.

L'entraînement supervisé donne en principe de meilleurs résultats. Le rôle des professionnels de la santé est fondamental, et consiste à informer correctement et à motiver le patient qui ne peut accéder à un programme supervisé, afin d'obtenir les meilleurs résultats.



Concernant les mécanismes par lesquels l'exercice engendre des bénéfices cliniques chez le patient avec AOMI, différentes hypothèses sont proposées dans la littérature. La recherche fondamentale pourra amener à des réponses plus précises.

Implications pratiques

- L'exercice est à proposer comme traitement thérapeutique lors d'une claudication intermittente
- L'amélioration du périmètre de marche et de la tolérance à l'effort faisant suite à un entraînement de marche n'est pas nécessairement associée à une amélioration de l'ABI (*ankle Brachial Index*)

Bibliographie

- 1** * Périard D, Hayoz D, Mazzolai L. Traitement médicamenteux de l'artériopathie périphérique. *Rev Med Suisse* 2009;5:312-5.
- 2** Regensteiner JG. Exercise in the treatment of claudication: Assessment and treatment of functional impairment. *Vasc Med* 1997;2:238-42.
- 3** Gardner AW, Montgomery PS, Parker DE. Physical activity is a predictor of all-cause mortality in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2008;47:117-22.
- 4** Watson L, Ellis B, Leng CG. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;8:CD000990.
- 5** McDermott MM, Ades P, Guralnik JM, et al. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: A randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:165-74.
- 6** Sakamoto S, Yokoyama N, Tamori Y, et al. Patients with peripheral artery disease who complete 12-week supervised exercise training program show reduced cardiovascular mortality and morbidity. *Circ J* 2009;73:167-73.
- 7** Bendermacher BL, Willigendaal EM, Teijink JA, et al. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD005263.
- 8** Walker RD, Nawas S, Wilkinson CH, et al. Influence of upper- and lower-limb exercise training on cardiovascular function and walking distances in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2000;31:662-9.
- 9** * Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, et al. Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002;347:1941-51.
- 10** * Casillas JM, Gremiaux V, Damak S, et al. Exercise training for patients with cardiovascular disease. *Ann Readapt Med Phys* 2007;50:403-42.
- 11** Lumsden AB, Rice TW, Chen C, et al. Peripheral arterial occlusive disease: Magnetic resonance imaging and the role of aggressive medical management. *World J Surg* 2007;31:695-704.
- 12** Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: The evidence. *CMAJ* 2006;174:801-9.
- 13** Gaesser GA. Exercise for prevention and treatment of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2007;7:14-9.
- 14** Boraita Pérez A. Exercise as the cornerstone of cardiovascular prevention. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:514-28.
- 15** Prior BM, Lloyd PG, Ren J, et al. Time course of changes in collateral blood flow and isolated vessel size and gene expression after femoral artery occlusion in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H2434-47.
- 16** Leosco D, Rengo G, Iaccarino G, et al. Prior exercise improves age-dependent vascular endothelial growth factor downregulation and angiogenesis responses to hind-limb ischemia in old rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:471-80.
- 17** Willmann JK, Chen K, Wang H, et al. Monitoring of the biological response to murine hindlimb ischemia with 64Cu-labeled vascular endothelial growth factor-121 positron emission tomography. *Circulation* 2008;117:915-22.
- 18** Johnson EC, Voyles WF, Atterbom HA, et al. Effects of exercise training on common femoral artery blood flow in patients with intermittent claudication. *Circulation* 1989;80:III59-III72.
- 19** Lundgren F, Dahllof AG, Schersten T, et al. Muscle enzyme adaptation in patients with peripheral arterial insufficiency: Spontaneous adaptation, effect of different treatments and consequences on walking performance. *Clin Sci (Lond)* 1989;77:485-93.
- 20** Yataco AR, Corretti MC, Gardner AW, et al. Endothelial reactivity and cardiac risk factors in older patients with peripheral artery disease. *AM J Cardiol* 1999;83:754-8.
- 21** Brendle DC, Joseph LJ, Corretti MC, et al. Effects of exercise rehabilitation on endothelial reactivity in older patients with peripheral artery disease. *Am J Cardiol* 2001;87:324-9.
- 22** McDermott M, Greenland P, Green D, et al. D-dimer, inflammatory markers, and lower extremity functioning in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107:3191-8.
- 23** Tisi PV, Hulse M, Chulakadabba A, et al. Exercise training for intermittent claudication: Does it adversely affect biochemical markers of the exercise-induced inflammatory response? *Eur J Vasc Endovasc* 1997;14:344-50.
- 24** Ernst EE, Matrai A. Intermittent claudication, exercise, and blood rheology. *Circulation* 1987;76:1110-4.
- 25** Capecchi PL, Pasini FL, Cati G, et al. Experimental model of short-time exercise-induced preconditioning in POAD patients. *Angiology* 1997;48:469-80.
- 26** Hiatt WR, Wolfel EE, Regensteiner JG, et al. Skeletal muscle carnitine metabolism in patients with unilateral peripheral arterial disease. *J Appl Physiol* 1992;73:346-53.
- 27** Kilweich LA, Macko RF, Montgomery PS, et al. Exercise training enhances endogenous fibrinolysis in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2004;40:741-5.
- 28** Womack CJ, Sieminski DJ, Katzel LI, et al. Improved walking economy in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Med Sci Sports Exer* 1997;29:1286-90.
- 29** Izquierdo-Porrera AM, Gardner AW, Powell CC, et al. Effects of exercise rehabilitation on cardiovascular risk factors in older patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2000;31:670-7.

* à lire

** à lire absolument