Évaluation clinique des difficultés à la marche et de paramètres bio-métaboliques au cours des tests d'oxymétrie à la marche

Wendsèndaté Yves Sempore

▶ **To cite this version:**

Wendsèndaté Yves Sempore. Évaluation clinique des difficultés à la marche et de paramètres bio-métaboliques au cours des tests d'oxymétrie à la marche. Médecine humaine et pathologie. Université d'Angers; Université Nazi Boni (Bobo-Dioulasso, Burkina Faso), 2022. Français. ⟨NNT : 2022ANGE0003⟩. ⟨tel-03722671⟩

HAL Id: tel-03722671

https://theses.hal.science/tel-03722671v1

Submitted on 13 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

HAL Authorization

UNIVERSITE BIOLOGIE BRETAGNE SANTE LOIRE

université angers

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE D'ANGERS

ÉCOLE DOCTORALE N° 605
Biologie Santé
Spécialité : « Physiologie, Physiopathologie, Biologie systématique médicale »

Par

Wendsèndaté Yves SEMPORE né le 29 avril 1988 à Poura (Burkina Faso)

Évaluation clinique des difficultés à la marche et de paramètres bio-métaboliques au cours des tests d'oxymétrie à la marche

Thèse présentée et soutenue à Angers, le 28 janvier 2022
Unité de recherche : Laboratoire Mitovasc « Physiopathologie cardiovasculaire et mitochondriale »
UMR CNRS 6015 - INSERM U1083.
Bâtiment IRIS 2, 3 Rue Roger Amsler, 49100 ANGERS

Thèse N° : 227689

Rapporteurs avant soutenance

Abdoulaye SAMB, Professeur Titulaire, Université Cheick Anta Diop - UCAD (Sénégal)
Fabrice IVANES, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université de Tours (France)

Composition du Jury

Président :
Abdoulaye SAMB, Professeur Titulaire, Université Cheick Anta Diop - UCAD (Sénégal)

Examinateurs :
Fabrice IVANES, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université de Tours (France)
Isabelle QUERE, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université de Montpelier (France)
Nafi OUEDRAOGO, Maître de Conférence Agrégé, Université Nazi BONI (Burkina Faso)
Samir HENNI, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université d'Angers (France)

Co-dir. de thèse :
Téné Marceline YAMEOGO, Professeur Titulaire, Université Nazi BONI (Burkina Faso)
Dir. de thèse :
Pierre ABRAHAM, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université d'Angers (France)

Université d'Angers

Laboratoire Mitovasc « Physiopathologie cardiovasculaire et mitochondriale »

UMR CNRS 6015 - INSERM U1083.

Bâtiment IRIS 2, 3 Rue Roger Amsler, 49100 ANGERS

ÉCOLE DOCTORALE N° 605 Biologie Santé

Thèse de Doctorat

Spécialité : « Physiologie, physiopathologie, biologie systémique médicale »

Évaluation clinique des difficultés à la marche et de paramètres bio-métaboliques au cours des tests d'oxymétrie à la marche

Par **Wendsèndaté Yves SEMPORE**

Thèse présentée et soutenue à Angers, le 28 janvier 2022

Thèse n° : **227689**

Rapporteurs avant soutenance :

Abdoulaye SAMB, Professeur Titulaire, Université Cheick Anta Diop - UCAD (Sénégal)

Fabrice IVANES, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université de Tours (France)

Composition du Jury :

Abdoulaye SAMB, Professeur Titulaire, Université Cheick Anta Diop - UCAD (Sénégal)

Fabrice IVANES, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université de Tours (France)

Isabelle QUERE, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université de Montpelier (France)

Nafi OUEDRAOGO, Maître de Conférence Agrégé, Université Nazi BONI (Burkina Faso)

Samir HENNI, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université d'Angers (France)

Co-dir. de thèse : Téné Marceline YAMEOGO, Professeur Titulaire, Université Nazi BONI (Burkina Faso)

Dir. de thèse : Pierre ABRAHAM, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université d'Angers (France)

L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :

- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :
http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.

REMERCIEMENTS

A Dieu Tout Puissant qui rend toute chose possible.

Je dédie cette thèse :

- **A mon père et à ma mère,** pour leur soutien sans faille et leurs bénédictions.
- **A ma tendre épouse Mariatou,** pour ta tendresse et ton amour. Merci d'accepter et de supporter mes longues absences.
- **A mes sœurs Hulda, Priscille, Judith et Pélagie** pour vos nombreuses marques d'attention et vos encouragements continus.
- **Au Pr Fallou CISSE** *in memorian* pour son immense investissent pour notre formation et d'avoir su nous partager sa passion pour la physiologie. Qu'il repose en paix !
- **A l'Université Nazi BONI et à l'Université d'Angers,** cette thèse est aussi le fruit de leur collaboration.

Mes remerciements

- **A mon Directeur de thèse le Pr Pierre ABRAHAM,**

  Merci pour votre accueil et encadrement depuis mon Master 1 à Angers. Vous êtes un grand homme de sciences et je suis particulièrement fier et honoré d'être à votre école. Durant ces années, j'ai appris la science et l'art de la science à vos côtés. Vous avez toujours été disponible malgré vos nombreuses occupations. Trouvez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mes remerciements pour votre contribution combien grande au développement de la physiologie au Burkina Faso.

- **A ma Directrice de thèse la Pr Téné Marceline YAMEOGO,**

  Merci d'avoir été de tous les combats avec moi pour l'aboutissement de ce travail et pour votre encadrement. Je vous suis infiniment reconnaissant pour votre écoute et votre disponibilité.

- **Au Pr Abdoulaye SAMB,**

  Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de rapporter ce travail de thèse et en participant à mon jury de thèse mais aussi pour tout ce que vous faites pour accompagner la jeune équipe de physiologie du Burkina Faso.

- **Au Pr Fabrice IVANES,**

  Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de rapporter ce travail de thèse et en participant à mon jury de thèse.

- **Au Pr Isabelle QUERE,**

  Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à mon jury de thèse.

- **Au Pr Samir HENNI,**

  Pour de m'avoir accueilli dans votre service, et accompagné dans mes travaux de recherche. Merci

REMERCIEMENTS

- **Au Pr Nafi OUEDRAOGO,**
  Pour l'opportunité offerte d'embrasser cette spécialité combien passionnante avec la perspective de la développer ensemble au Burkina Faso. Merci pour tout le soutien.
- **Au Pr Macaire S OUEDRAOGO,**
  Pour l'accompagnement institutionnel et votre investissement personnel pour l'aboutissement de ce projet. Je vous suis très reconnaissant pour l'attention et le soutien constant que vous m'accordez.
- **Au Pr Robert Tinga GUIGUEMDE,**
  Pour votre soutien constant à ma formation et vos précieux conseils.
- **Au Pr George Anicet OUEDRAOGO**
  Pour avoir soutenu ce projet.
- **Au Pr Carole Gilberte KYELEM,**
  Pour m'avoir accompagné tout au long de la thèse à travers mon comité de suivi de thèse et pour le soutien constant.
- **Au Pr Syvain DURANT,**
  Pour m'avoir accompagné tout au long de la thèse à travers mon comité de suivi de thèse.
- **Au Pr Nazinigouba OUEDRAOGO,**
  Pour votre encadrement et vos précieux conseils.
- **A mon ami le Dr Idrissa ZAMPALIGRE,** Pour ta grande disponibilité, je te souhaite le meilleur.
- **Au Dr Ky Marcel,** pour son soutien constant.
- **A mes ainés le Dr Arnaud TIENDREBEOGO et le Dr Valentin YAMEOGO,** pour vos conseils.
- **Aux familles SAWADOGO, OUATTARA, KGUIPA, EMEIL,** pour votre accueil et votre amitié.
- **A Christ, Kossi, Germain, Alain, Ingrid, Ulrick, Isabelle, Eli, Jean Noel, Fabrice, Moussa, Hamidou, Phillipe, François, Tiphaine, Antoine** merci pour votre amitié et vos nombreuses marques d'attention.
- A l'ensemble personnel du service de médecine du sport et du service des explorations fonctionnelles vasculaires du CHU d'Angers : Antoine BRUNEAU, Sandrine BICKERT, Isabelle LAPORTE, Marine MAUBOUSSIN, Patricia ROUCHOU. Merci pour l'accueil et la bonne ambiance de travail.
- A l'ensemble du personnel du Centre MURAZ.
- A l'ensemble des personnes qui ont volontairement participés à nos différents protocoles de recherche.
- A tous mes parents, amis et tous ceux que je n'ai pas cité, merci infiniment.

SOMMAIRE

PRODUCTION SCIENTIFIQUE SUPPORT A LA THESE III

PRODUCTION SCIENTIFIQUE ASSOCIEE COMPLEMENTAIRE V

ABREVIATIONS VI

INTRODUCTION GENERALE 1

CADRE THEORIQUE 4

1. Diagnostic de l'AOMI et ses conséquences sur la marche 5

2. Évaluation clinique des difficultés à la marche avec les questionnaires 8

2.1. Évaluation objective de la capacité de marche 8

2.1.1. Test de marche sur tapis roulant motorisé 8

2.1.2. Test de marche de six minutes (Tm6) 9

2.1.3. Évaluation de la marche par géo-positionnement satellitaire (GPS) 10

2.2. Évaluation de la difficulté à la marche par questionnaire 11

2.2.1. Interrogatoire simple 11

2.2.2. Walking Impairment Questionnaire (WIQ) 11

2.2.3. Questionnaire « Vascular Quality of Life » (VascuQOL) 12

2.2.4. Questionnaire "Walking Estimated Limitation Calculated by History" (WELCH) 12

3. Évaluation de l'ischémie chez l'artériopathe par l'oxymétrie transcutanée ($TcPO_2$) 15

4. Évaluation des conséquences biologiques de l'ischémie au cours des oxymétries à la marche chez l'artériopathe 17

PROBLEMATIQUE 23

1. Problématique de l'évaluation clinique des difficultés à la marche 24

2. Problématique de l'évaluation paraclinique des difficultés à la marche 25

3. Problématique de l'évaluation biologique des difficultés à la marche 25

TRAVAIL PERSONNEL 27

1. Évaluation clinique des difficultés à la marche 28

1.1. Étude 1 : Dépistage de l'AOMI chez les diabétiques de Bobo 28

1.1.1. Question 28

1.1.2. Méthode 28

1.1.3. Principaux résultats 28

1.1.4. Conclusion 28

1.1.5. Tiré à part 29

1.2. Étude 2 : Conception et faisabilité du questionnaire « Walking Estimated Limitation Stated by History (WELSH) » 35

1.2.1. Question 35

1.2.2. Méthode 35

a) La conception du questionnaire WELSH 35

b) L'étude 40

1.2.3. Principaux résultats 40

1.2.4. Conclusion 40

1.2.5. Tiré à part 41

1.3. Étude 3 : Applicabilité du questionnaire WELSH (Walking Estimated Limitation Stated by History) à large échelle 47

1.3.1. Question 47
1.3.2. Méthode 47
1.3.3. Principaux résultats 47
1.3.4. Conclusion 48
1.3.5. Tiré à part 48
1.4. Étude 4 : L'influence de l'intensité de l'effort sur l'ischémie mesurée chez l'artériopathe mesurée par la TcPO2 49
1.4.1. Question 49
1.4.2. Méthode 49
1.4.3. Principaux résultats 50
1.4.4. Conclusion 50
1.4.5. Tiré à part 51

2. Évaluation de paramètres bio-métaboliques au cours des tests d'oxymétrie à la marche chez l'artériopathe 57
2.1. Étude 5 : Approche simple par dosage de la lactatémie au cours des test de $TcPO_2$ d'effort chez les artériopathes 57
2.1.1. Question 57
2.1.2. Méthode 58
2.1.3. Résultats principaux 59
2.1.4. Conclusion 60
2.1.5. Tiré à part 60
2.2. Étude 6 : Exploration des conséquences biologiques induites par l'effort dans l'AOMI par une approche métabolomique. Protocole « BIOR Réponse biologique à l'exercice : Analyse métabolomique chez l'artériopathe ». 61
2.2.1. Question 61
2.2.2. Méthode 61
a) Population d'étude 61
b) Le test d'oxymétrie à la marche (TcPO2) 61
c) Biologie : Métabolomique 62
d) Analyses statistiques 62
2.2.3. Résultats principaux 62
2.2.4. Conclusion 63
2.2.5. Tiré à part 63

DISCUSSION GENERALE & PERSPECTIVES 78

1. Évaluation clinique des difficultés à la marche 79
1.1. Limites des études 81
1.2. Perspectives 82

2. Évaluation biologique de l'AOMI 83
2.1. Limites des études 85
2.2. Perspectives 85

CONCLUSION 86

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 88

ANNEXES 99

TABLE DES TABLEAUX 110

TABLE DES ILLUSTRATIONS 111

PRODUCTION SCIENTIFIQUE SUPPORT A LA THESE

Articles publiés

- **WY Semporé**, GC Kyélem, A Ilboudo, N Ouédraogo, E K Ilboudo, TM Yaméogo, P Abraham. Dépistage de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs chez les diabétiques suivis au CHU de Bobo Dioulasso par la mesure de l'index de pression systolique de cheville. *Revue Africaine de Médecine Interne* 2019 ; 6 (1-2) : 13-18.

- **W Y Semporé,** A Ilboudo, S Henni, J Hersant, M Ammi, AA Yaméogo, N Ouédraogo, TM Yaméogo, P Abraham. The walking estimated limitation stated by history (WELSH): a visual tool to self-reported walking impairment in a predominantly illiterate population. *Cardiovasc J Afr*. 2019 Aug 30; 30:1-6. doi: 10.5830/CVJA-2019-032. PMID: 31469386.

- **WY Semporé**, P Ramondou, J Hersant, M Feuilloy, C Guiilleron, S Henni, P Abraham. Specific slow tests are not mandatory in patients with extremely short standard (3.2 km/hr 10% slope) test durations during exercise oximetry. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2020 Jul;40(4):232-237. doi: 10.1111/cpf.12626. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32108414.

- **WY Semporé**, J M Chao de la barca, J Hersant, N Ouedraogo, TM Yaméogo, S Henni, P Reynier, PAbraham, Exercise-Induced Plasma Metabolomic Profiles in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Frontiers in Physiology.* 2021 Nov;12: 758085 doi: 10.3389/fphys.2021.758085. PMID: 34867463.

- **WY Semporé**, N Ouedraogo, S Gandema, A Ilboudo, TM Yaméogo, P Abraham. The "Walking Estimated Limitation Stated by History" (WELSH) visual tool is applicable and accurate to determine walking capacity, even in people with low literacy level. *PLoS One*. 2022 Jan 13;17(1):e0260875. doi: 10.1371/journal.pone.0260875. PMID: 35025876; PMCID: PMC8757989.

Articles soumis dans des revues scientifiques

- **WY Semporé**, J Hersant, P Ramondou, JF Hamel, P Abraham, S Henni. Exercise oximetry better correlates with exercise-induced lactate increase, than ankle brachial index or walking time, in vascular claudicants (*en cours de soumission).*

Communications orales ou affichées

- **Wendsèndaté Yves Semporé**, Antoine BRUNEAU, Nafi OUEDRAOGO, Jean François Hamel HAMEL, Samir HENNI, Pierre ABRAHAM. L'oxymétrie à l'effort est corrélée à l'augmentation de la lactatémie induite par l'effort chez les patients artériopathes. *Communication orale, 14ème congres commun SFMES & SFTS. Paris, Montrouge, France, septembre 2021.*

- **Wendsèndaté Yves Semporé,** Pierre Ramondou, Jeanne Hersant, Samir Henni, Pierre Abraham. Au cours des test d'oxymétrie d'effort, le protocole lent n'est pas obligatoire chez les patients ayant une durée de marche extrêmement courte avec le protocole standard (3,2 km/h, pente de 10 %). *Communication Flash, journée thématique de la SFR ICAT « Facteurs environnementaux et Santé humaine », Angers, France Juin 2021.*

- **Wendsèndaté Yves Semporé**, Nafi Ouedraogo, Salifou Gandema, Alassane Ilboudo, Téné Marceline Yaméogo, Pierre Abraham. Le questionnaire WELSH (Walking Estimated Limitation Stated by History), un outil visuel applicable et valide pour l'évaluation la capacité de marche dans une population majoritairement analphabète. *Communication orale, 4ème Congrès International de la Société Africaine de Physiologie et Physiopathologie (SA2P), Cotonou, Benin, Juin 2021.*

- **Wendsèndaté Yves Semporé**, Alassane Ilboudo, Aimé Arsène Yaméogo Nafi Ouedraogo Téné Marceline Yaméogo, Pierre Abraham. Le questionnaire WELSH « Walking Estimated Limitation Stated by History » : un nouvel outil visuel d'évaluation des difficultés à la marche dans une population majoritairement analphabète. *Communication orale, 20ème Journées des Sciences de la Santé de Bobo, Bobo Dioulasso, Burkina Faso, Décembre 2020.*

- **Wendsèndaté Yves Semporé,** Téné Marceline Yaméogo, Pierre Abraham. Variation de la lactatémie au cours des oxymétries à la marche chez l'artériopathe. *Communication affichée, Journée Recherche Biomédicale Tours-Angers, Tours, France, Décembre 2019.*

- **Wendsèndaté Yves Semporé**, Alassane Ilboudo, Samir Henni, Jeanne Hersant, Myriam Ammi, Aimé Arsène Yaméogo, Nafi Ouedraogo, Pierre Abraham. The Walking Estimated Limitation Stated by History (WELSH): A visual tool to self-report walking impairment from a predominantly illiterate population. *Communication affichée, journée thématique de la SFR ICAT « Nutrition-Alimentation-Métabolisme-Santé », Angers, France, Juin 2019.*

Distinctions

- **Prix de la meilleure communication orale** du *14ème congres commun SFMES & SFTS. Paris, Montrouge, France, septembre 2021.*

Wendsèndaté Yves Semporé, Antoine BRUNEAU, Nafi OUEDRAOGO, Jean François Hamel HAMEL, Samir HENNI, Pierre ABRAHAM. L'oxymétrie à l'effort est corrélée à l'augmentation de la lactatémie induite par l'effort chez les patients artériopathes. *Communication orale, 14ème congres commun SFMES & SFTS. Paris, Montrouge, France, septembre 2021.*

PRODUCTION SCIENTIFIQUE ASSOCIEE COMPLEMENTAIRE

Articles publiés

- P Ramondou, **W Y Semporé**, C Guilleron, J Hersant, N Ouedraogo, P Abraham, S Henni. The hidden side of calf claudication: Hemodynamic and clinical results of treadmill testing in 584 patients complaining of isolated exertional calf pain. Atherosclerosis. 2020 Dec; 314:41-47. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.891. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33160245.

- M Gahier, J Hersant, J.F Hamel, **Y Sempore**, A Bruneau, S Henni, P Abraham. A Simple Scale for Screening Lower-Extremity Arterial Disease as a Possible Cause of Low Back Pain: a Cross-sectional Study Among 542 Subjects. J Gen Intern Med. 2020 Jul;35(7):1963-1970. doi: 10.1007/s11606-020-05670-z. Epub 2020 May 4. PMID: 32367389; PMCID: PMC7351938.

- P Abraham, P Ramondou, J Hersant, **WY Sempore,** M Feuilloy, S Henni. Investigation of arterial claudication with transcutaneous oxygen pressure at exercise: Interests and limits. Trends Cardiovasc Med. 2021 May;31(4):218-223. doi: 10.1016/j.tcm.2020.03.003. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32234333.

- S Henni, M Ammi, **W Y Sempore**, J Hersant, G Zegar, A-S Gourdier, J Piquet, P Abraham. Treadmill Measured vs. Questionnaire Estimated Changes in Walking Ability in Patients with Peripheral Artery Disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019 May;57(5):676-684. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.11.015. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30982731.

- S Henni, **YW Sempore**, T Le Meliner, N Ouedraogo, J.-F Hamel, P Abraham. Intra-test and test-retest reliability of exercise oximetry in arterial claudication. Microvasc Res. 2018 May; 117:44-49. doi: 10.1016/j.mvr.2018.01.003. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29325705.

ABREVIATIONS

ACDH	:	3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase
ALS	:	Acid Labile Subunit
AOMI	:	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
CHU	:	Centre Hospitalier Universitaire d'Angers
CHUSS	:	Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou
CS	:	Citrate Synthétase
Cyt-ox	:	Cytochrome-c oxydase
DMM	:	Distance Maximale de Marche
DMM6t	:	Distance maximale de marche théorique au test de marche de six minutes
DROP	:	Decrease from Rest of Oxygen Pressure
DROPmin	:	Somme des "decrease from rest of oxygen pressure" minimaux
ET-1	:	Endothelin-1
GPS	:	Géo-Positionnement Satellitaire
HGF	:	Hepatocyte Growth Factor
IGF-1	:	Insulin-like Growth Factor-1
IGFBP-3	:	IGF binding protein-3
IL-1ß	:	Interleukin-1ß
IL-6	:	Interleukin-6
IMA	:	Ischemia-modified albumin
IPSC	:	Index de Pression Systolique de Chevilles
Km/h	:	Kilomètre par heure
m	:	Mètre
PAI	:	Plasminogen Activator Inhibitor
PaO_2	:	Pression partielle en Oxygène
PAS	:	Pression Artérielle Systolique
PASC	:	Pression Artérielle Systolique aux Chevilles
$TcPO_2$	:	Oxymétrie Transcutanée
Tm6	:	Test de marche de six minutes
TNF-α	:	Tumor Necrosis Factor α
tPa	:	Tissue-type Plasminogen Activator
VascuQOL	:	Vascular Quality of Life Questionnaire
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor
vWf	:	Von Willebrand factor
WELCH	:	Walking Limitation Calculated by History
WELSH	:	Walking Limitation Stated by History
WIQ	:	Walking Impairment Questionnaire

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION

La marche est le premier moyen de déplacement de l'être l'humain qu'il acquiert au cours de sa première année de vie. Il la perfectionne durant sa croissance, suivant un long processus d'apprentissage fait d'essais et d'erreurs. La marche est capitale, voire indispensable pour une certaine autonomie de l'individu dans la société et participe de manière générale à une bonne qualité de vie. La marche est un processus automatique complexe dont la bonne qualité exige une bonne coordination et une intégrité structurale et fonctionnelle des appareils et systèmes locomoteur, respiratoire, cardiovasculaire et neurologique (neurosensoriel et moteur). Le cycle de la marche est constitué d'une alternance d'appui simple et d'appui double des deux pieds (1).

La difficulté à la marche ou la limitation de capacité fonctionnelle de marche regroupe toutes les situations cliniques où l'on peut observer une altération de la capacité fonctionnelle de marche d'un individu (2). En échelle de sévérité, elle va de la plus petite gêne à l'occasion de la marche à l'incapacité totale à la marche. La difficulté à la marche est réputée accompagner le processus physiologique du vieillissement qui entraine une diminution avec le temps des capacités physiques de l'individu (1). Ainsi, la fréquence de la difficulté à la marche est plus importante dans la population âgée et plus d'un quart des sujets de 80 ans et plus recourent à des accessoires supplémentaires pour marcher (3). En dehors du processus physiologique du vieillissement, de nombreuses pathologies notamment ostéoarticulaires (arthroses, arthrites, compression médullaire), pulmonaires, cardiaques (insuffisance cardiaque), neurologiques et vasculaires sont pourvoyeuses de difficultés à la marche (1,4). Ces pathologies touchent aussi bien le sujet jeune que le sujet âgé (5). Chez le sujet âgé, l'apparition d'une difficulté à la marche augmente considérablement la probabilité de chute (6). La chute est un évènement péjoratif pour cette catégorie de patients car elle est l'une des premières causes de décès par blessure de la personne âgée (7). Chez le patient plus jeune, la difficulté à la marche va, d'une part, entrainer une réduction de l'activité physique et une tendance à la sédentarité, ce qui est délétère pour la santé, et d'autre part, entrainer une baisse de la qualité de vie, de la productivité et un coût supplémentaire pour la santé.

La connaissance de la physiopathologie de la difficulté à la marche ainsi que son évaluation clinique sont indispensables pour classer les patients selon la sévérité et suivre leur évolution durant la prise en charge médicale. Une partie du travail de la présente thèse est consacrée à l'évaluation clinique de la limitation de la capacité fonctionnelle par une approche nouvelle et innovante.

Dans la composante des pathologies vasculaires pourvoyeuses de difficulté à la marche, l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) est la plus importante. La difficulté à la marche dans l'AOMI a donné le célèbre concept de la « claudication intermittente de l'artériopathe ». L'AOMI touche aujourd'hui plus de 200 millions de personnes dans le monde, répartie sur tous les continents, ce qui en fait un problème majeur de santé publique (8,9).

Le service des explorations fonctionnelles vasculaires du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers (CHU) dans lequel nous avons mené une bonne partie de nos travaux de thèse jouit d'une renommée et d'une expertise dans l'exploration clinique de l'AOMI (10). Les travaux de recherche sur l'AOMI ont notamment permis de développer et de perfectionner de nombreux outils (questionnaires cliniques) (11–14) et techniques (protocoles de tests d'effort, oxymétrie transcutanée) (15–17). Cela a largement contribué à une meilleure compréhension des phénomènes ischémiques au cours de l'effort dans l'AOMI. Partant de cette

solide base du service et des techniques d'exploration vasculaire de pointe dont il dispose, nous avons, dans le cadre de la présente thèse, évalué et exploré les conséquences biologiques objectives de l'ischémie induite par l'effort chez les patients artériopathes.

Pour tenir compte de la cotutelle dans laquelle s'inscrit cette thèse, le propos général a aussi consisté à réaliser une partie du travail dans le contexte de la prise en charge médicale au Burkina Faso, en développant une partie des expérimentations adaptées au contexte socio-économique local.

En somme, pour l'évaluation clinique non instrumentale (questionnaire) et instrumentale (oxymétrie transcutanée), nous avons procédé par une approche générale des difficultés à la marche ; l'évaluation biologique et bio métabolique quant à elles, étaient centrées sur l'ischémie induite par l'effort dans l'AOMI.

CADRE THEORIQUE

CADRE THEORIQUE

1. Diagnostic de l'AOMI et ses conséquences sur la marche

L'AOMI est une pathologie vasculaire due à une obstruction partielle ou totale des artères des membres inférieurs. Elle est intimement liée au processus d'athérosclérose. L'athérosclérose avec une atteinte artérielle systémique, une installation progressive et insidieuse pose le défi de son diagnostic précoce. L'âge, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète et le tabac sont reconnus comme des facteurs de risque majeurs de l'AOMI (18). La proportion des patients artériopathes augmente avec celle des personnes âgées ; les personnes atteintes d'AOMI sont ainsi estimées à plus de 200 millions dans le monde (19). Si les pathologies cardiovasculaires étaient autrefois l'apanage des pays développés, l'évolution de leurs incidence et prévalence dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, notamment en Afrique subsaharienne, est de plus en plus préoccupante (20). En effet, ces pays vivent une transition épidémiologique des maladies infectieuses aux maladies chroniques non-transmissibles (21,22). Entre l'année 2000 et l'année 2010, les pays à revenus faibles ou intermédiaires ont présenté les plus importantes augmentations de la prévalence de l'AOMI (Figure 1) (19).

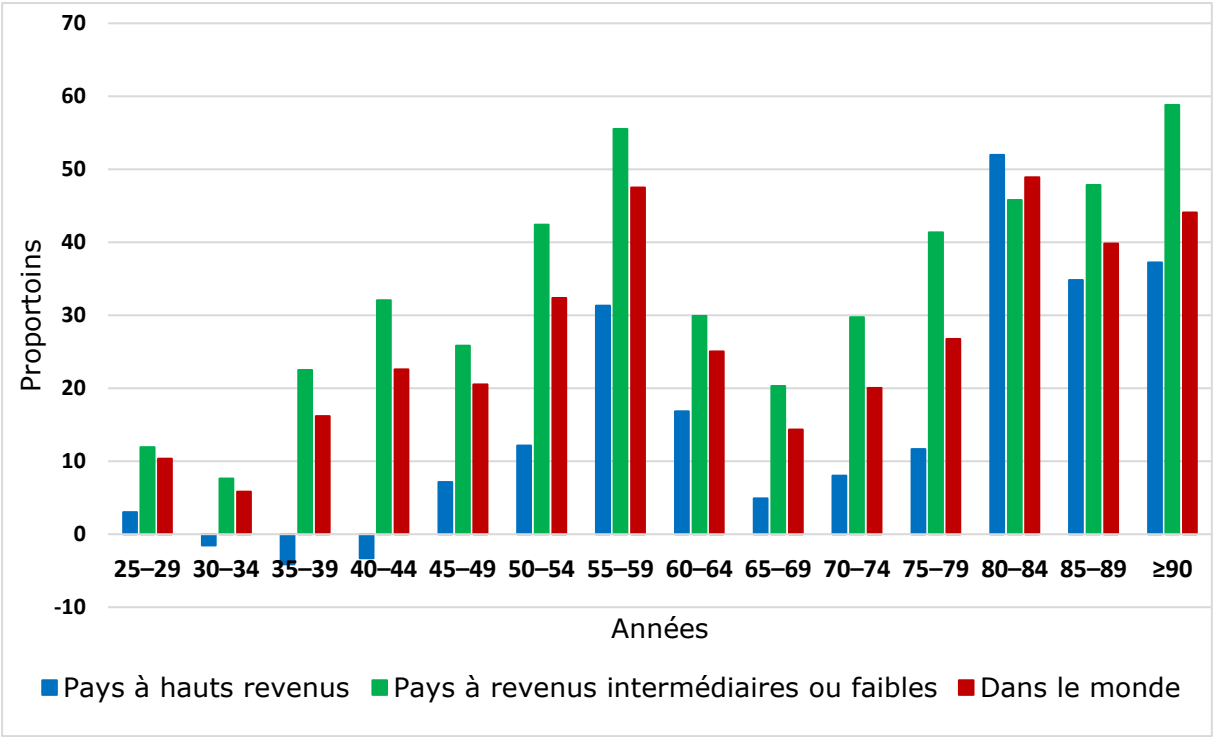


Figure 1 : Estimation de la variation de la proportion de l'AOMI dans les pays à haut revenu, à revenu intermédiaire ou faible et dans le monde entre 2000 et 2010 *(19)*

La sévérité de l'AOMI va du patient strictement asymptomatique à celui ayant une ischémie de repos avec douleurs au repos et/ou des troubles trophiques des membres inférieurs. En clinique, deux principales classifications de l'AOMI sont les plus utilisées : celle de Leriche et Fontaine (23) (Tableau 1) et celle de Rutherford (Tableau 2) (24).

La classification de Leriche et Fontaine (Tableau 1) est plus courte et classe les patients artériopathes en 4 classes de sévérité. Elle classe notamment les patients symptomatiques suivant la distance maximale de marche (DMM) déclarée.

Tableau 1 : Classification des stades de sévérité de l'AOMI selon Leriche et Fontaine (23)

Stade de l'AOMI	**Caractéristiques**
Stade I	Lésions athéromateuses asymptomatiques
Stade II II a II b	Ischémie d'effort, claudication intermittente Claudication faible, DMM> 200 mètres. Claudication modérée à sévère, DMM < 200 mètres.
Stade III	Ischémie de repos, douleur de décubitus
Stade IV	Ischémie de repos, troubles trophiques

La classification de Rutherford (24) est plus détaillée. Elle classe les patients artériopathes en six catégories regroupées en 4 grades. Aussi, cette classification prend en compte la DMM mesurée par un test de marche sur tapis roulant et la pression artérielle systolique aux chevilles (PASC) (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification de la sévérité de l'AOMI selon Rutherford *(24)*

Grade	**Catégorie**	**Description clinique**	**Critère de classification**
0	0	Asymptomatique, pas d'obstruction hémodynamique significative	Test normal sur tapis roulant ou test d'hyperémie normo-réactive.
	1	Claudication faible	Test sur tapis roulant (vitesse : 3,2 Km.h-1, pente : 12%) ≈ 5 minutes. PASC en post effort > 50 mm Hg mais inférieure d'au moins 20 mm Hg à la valeur au repos
I	2	Claudication modérée	Entre les catégories 1 et 3.
	3	Claudication sévère	Incapacité à réaliser un test standard sur tapis roulant et PASC en post effort < 50 mm Hg
II	4	Douleur ischémique de repos.	PASC au repos < 40 mm Hg, absence de pouls ou à peine pulsatile au niveau de la cheville ou du métatarse ; pression d'orteil <30 mm Hg
III	5	Perte de tissus mineure : ulcère non cicatrisant, gangrène localisée avec une ischémie diffuse du pied.	PASC au repos <60 mm Hg, absence de pouls ou à peine pulsatile ; pression d'orteil <40 mm Hg
	6	Perte de tissu majeure s'étendant au-delà des métatarses, gangrène.	Identique à la catégorie 5.

*Les grades II et III, les catégories 4, 5 et 6 sont englobées par le terme d'ischémie critique chronique.

Au cours de l'effort de marche, les douleurs aux membres inférieurs de l'artériopathe sont dues à une inadéquation entre la demande en sang des muscles et le débit sanguin artériel. Cela est la conséquence hémodynamique de l'obstruction de la lumière artérielle par la plaque d'athérome (Figure 2).

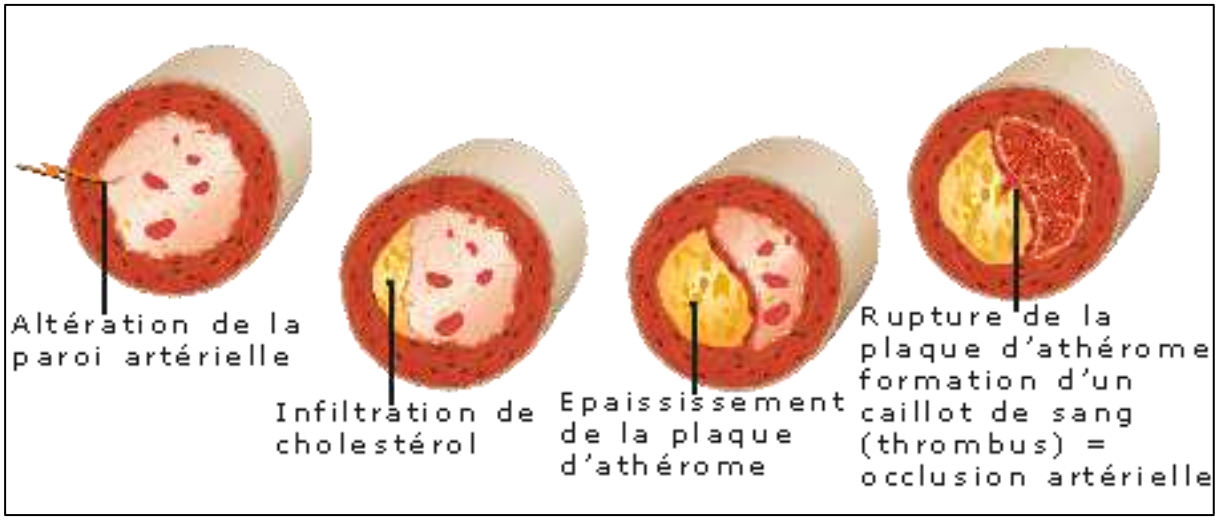


Figure 2 : Pathogénèse de l'athérosclérose (25)

La méthode la plus simple et fiable pour le diagnostic de l'AOMI est l'Index de Pression Systolique de Chevilles (IPSC). L'IPSC est le rapport entre la pression artérielle systolique mesurée à la cheville et celle mesurée au bras (26–28). Il requiert un appareil mini doppler vasculaire et un tensiomètre à brassard. Cette technique est relativement simple, elle nécessite peu de moyens techniques et est donc accessible.

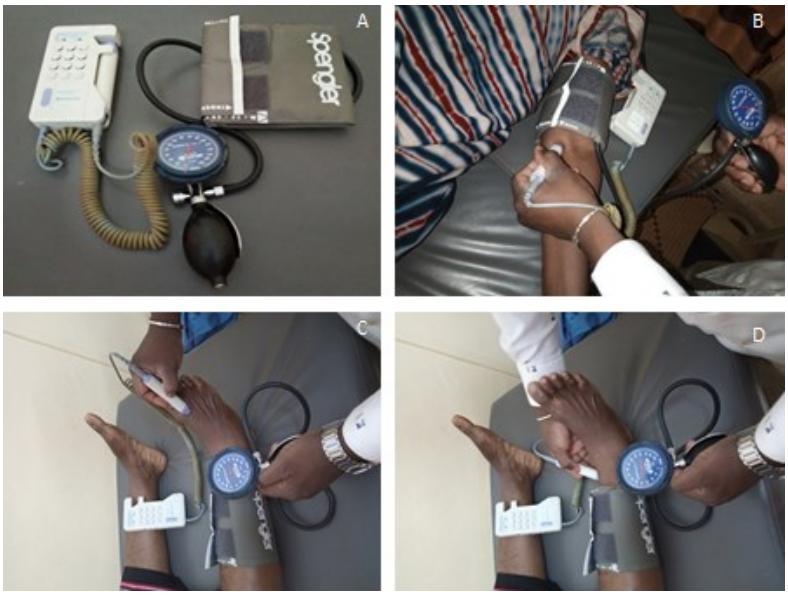


Figure 3 : Aperçu sur la technique de mesure de l'Index de Pression Systolique de Cheville avec une sonde Doppler et un tensiomètre. Appareil mini-doppler vasculaire + tensiomètre (A). Mesure de la pression artérielle systolique (PAS) sur : l'artère humérale au bras (B), l'artère dorsale du pied (C) et l'artère tibiale postérieure (D).

L'IPSC est calculé selon la formule suivante :

$$IPSC = Maximale \text{ de } PAS\ chevilles \ / \ Maximale \text{ de } PAS\ humérales$$

La valeur normale de l'IPSC est comprise entre 0,9 et 1,4 ; inférieur à 0,9, elle signe la présence d'une AOMI. Une valeur inférieure à 0,5 évoque une ischémie critique et celle supérieure à 1,4 évoque une rigidité artérielle excessive (médiacalcose) (29).

Il l'existe une relation entre les valeurs de l'IPSC et la mortalité. Les valeurs basses ou élevées de l'IPSC sont associées à une mortalité globale et une mortalité cardiovasculaire plus importante (Figure 4).

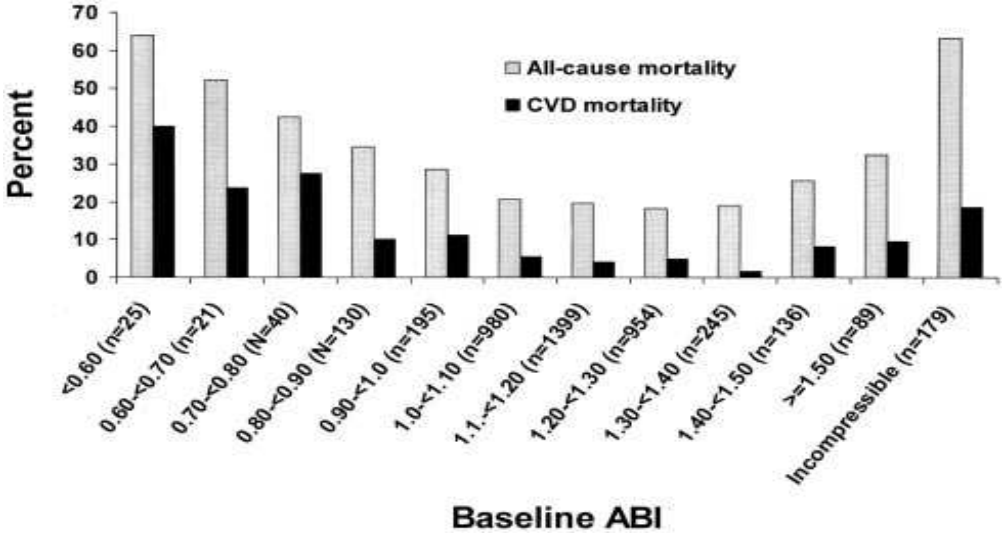


Figure 4 : Répartition de la mortalité cardiovasculaire et toute cause en fonction de la valeur de l'IPSC (30)

2. Évaluation clinique des difficultés à la marche avec les questionnaires

Comme nous l'avons signifié plus haut, la difficulté à la marche au-delà de l'AOMI accompagne de nombreuses situations pathologiques et le processus physiologique du vieillissement. À titre d'exemples la difficulté à la marche peut survenir au décours :

- D'une insuffisance cardiaque quelle que soit l'étiologie ;
- D'une insuffisance respiratoire quelle que soit l'étiologie ;
- Une pathologie ostéoarticulaire ou rhumatologique touchant les membres inférieurs ;
- Une atteinte neurologique centrale ou périphérique au niveau des membres inférieurs.

Dans toutes ces situations il est indispensable dans le cadre de la prise en charge du patient de pouvoir évaluer de manière fiable et reproductible sa capacité fonctionnelle de marche. Plusieurs techniques d'évaluation de la capacité de marche ont été développées. Certaines procèdent par des tests objectifs et d'autres par une approche subjective.

2.1. Évaluation objective de la capacité de marche

2.1.1. Test de marche sur tapis roulant motorisé

C'est un test en laboratoire standardisé. Il est objectif et reproductible pour l'évaluation de la capacité de marche. Il se fait suivant plusieurs protocoles standardisé (31–33). Le protocole utilisé dans le service des explorations fonctionnelles vasculaires d'Angers est celui de Strandness et Bell (33). Il consiste à une accélération progressive du tapis roulant jusqu' à 3,2 km/h avec une pente constante à 10%. Le tapis roulant démarre à la vitesse de 1 km/h avec une pente de 0, puis une incrémentation (vitesse et pente) à chaque quinzaine de seconds pour atteindre 3,2km/h et 12% de pente en une minute. Un protocole plus lent est utilisé pour les patients très limités, où la vitesse maximale est limitée 2 km/h avec une pente à 10% (34). À la fin du test on arrive à déterminer entre autres :

- La distance de début de la gêne (distance de marche sans gêne / douleur) ;

- La distance maximale de marche ;
- Le temps maximal de marche.

Ce type de test a l'inconvénient d'être chronophage et exigeant en équipement notamment le tapis roulant. Aussi, l'existence de nombreux protocoles de test de marche sur tapis roulant fait que la distance maximale de marche d'un patient varie d'un protocole de marche à l'autre (35–37).

2.1.2. Test de marche de six minutes (Tm6)

C'est un test d'évaluation objective de terrain. Il se fait sur un terrain plat avec un circuit de marche long de 30 m délimité par des cônes en plastique et d'un chronomètre (38). Le départ est indiqué par l'examinateur qui met simultanément en marche son chronomètre. Le patient marche en faisant des allers-retours au tour du circuit. L'examinateur compte progressivement le nombre de tours ; encourage le patient tout en lui indiquant le temps restant sur les six minutes. Le patient peut marquer un arrêt à tout moment pour se reposer avant l'écoulement des six minutes. Dans ce cas, l'examinateur n'arrête pas le chronomètre et l'encourage à repartir dès qu'il peut. Au bout des six minutes, il demande au patient de s'arrêter et évalue à partir de son point d'arrêt et du nombre de tours notés la distance maximale de marche en 6 minutes. L'interprétation du test peut se faire par rapport à la distance maximale de marche théorique d'un sujet sain ayant les mêmes paramètres anthropométriques à l'aide de formules.

- Formule 1 (39) :

$$DMM6_t = 218 + (5.146 \times taille) - (5.326 \times âge) - (1.806 \times poids) + (51.316 \times Genre)$$ avec un écart type résiduel = 56 m

- Formule 2 (40) :

$$DMM6_t = 586.254 + 0.622\,(poids) - 0{,}265\,(taille) - 63.343\,(Genre) + 0.117\,(âge)$$

  - DMM6t= Distance maximale de marche théorique au test de marche de six minutes
  - Taille (en centimètre)
  - Age (en années)
  - Poids (en Kilogramme)
  - Genre : 1 = homme ; 0 = femme

Dans l'AOMI les meilleurs DMM6t sont retrouvées chez les patients ayants des valeurs d'IPSC dans les limites de la normale (Figure 5).

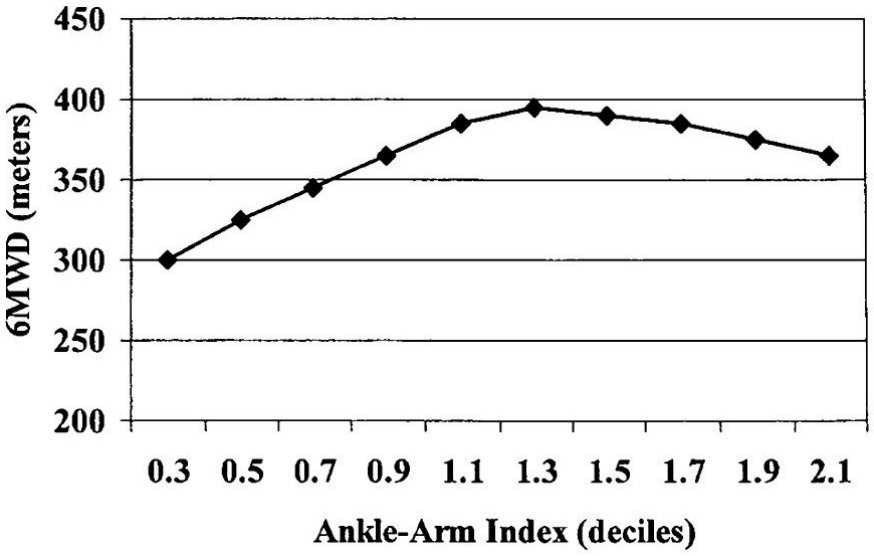


Figure 5 : Relation entre l'IPSC et la DMM mesurée par le test de marche de 6 minutes (41)

Le Tm6 bien qu'objectif et pas très exigeant en équipement, il demeure assez contraignant à réaliser. Il est difficile de l'insérer dans une activité de routine clinique (42).

2.1.3. Évaluation de la marche par géo-positionnement satellitaire (GPS)

Le GPS est un système de géo-positionnement satellitaire. Il détermine avec une bonne précision la position sur la terre et permet une mesure de la distance entre deux points. Technologie militaire au départ, il a été ouvert pour une utilisation civile avec le temps (43). Il a ensuite été utilisé dans l'exploration et l'évaluation des déplacements humains, notamment dans le domaine du sport (43–46). Dans les années 2000, l'équipe de recherche de physiologie de l'effort d'Angers a suggéré et appliqué cette technique dans l'évaluation de la capacité fonctionnelle de marche des patients artériopathes (47–49). L'appareil GPS est un petit appareil portatif qui est porté par le patient au cours de ses activités ou en randonné dans un espace défini tout comme un « holter ». L'appareil est récupéré plus tard par l'examinateur pour en extraire et analyser les données. Cette technique permet de déterminer la distance de marche du patient entre deux arrêts mais et surtout, sa vitesse de marche. Ainsi, on a pu montrer que la DMM du patient artériopathe variait d'une marche à l'autre et est très influencée par le temps de repos qui a précédé la marche (48,50).

Figure 6 : Appareils GPS Garmin®

Les tests d'évaluation objective de la capacité de marche présentent donc de nombreuses contraintes techniques (matériels et temps) qui font qu'ils ne sont pas aisés à mettre en place. Aussi, ces tests ne permettent pas de prendre en compte le ressenti subjectif du patient dans l'évaluation. Ces différentes contraintes ont conduit au développement de l'évaluation subjective avec les questionnaires cliniques auto-administrés.

2.2. Évaluation de la difficulté à la marche par questionnaire

2.2.1. Interrogatoire simple

La manière la plus simple de procéder serait par exemple de demander au patient d'estimer sa distance maximale de marche. Les réponses des patients sont réputées imprécises, variables d'une consultation à une autre. Il était nécessaire de développer une autre approche à travers des questionnaires standardisés auto-administrés d'évaluation de la capacité de marche.

2.2.2. Walking Impairment Questionnaire (WIQ)

L'un des premiers questionnaires les plus utilisés dans le monde est le WIQ (51,52). Le WIQ compte au total 14 questions standardisées dont 7 portants sur la distance de marche, 4 sur la vitesse de marche et 3 sur la montée des escaliers. Pour chaque question, cinq niveaux de difficulté sont proposés au patient, allant de « pas de difficulté » à « impossible / infaisable ». La validation du WIQ a consisté à comparer le score du WIQ à la technique de référence qui est le test sur tapis roulant motorisé. Le WIQ s'est montré fiable dans l'évaluation subjective de la capacité de marche (53,54). La version initiale du WIQ étant en anglais, il a fait l'objet de traductions dans plusieurs langues (français, chinois, Coréen, espagnol, brésilien,…) (55–61) et a été largement et longtemps utilisé pour l'évaluation de la capacité de marche. La version française du WIQ est présentée en Annexe 1.

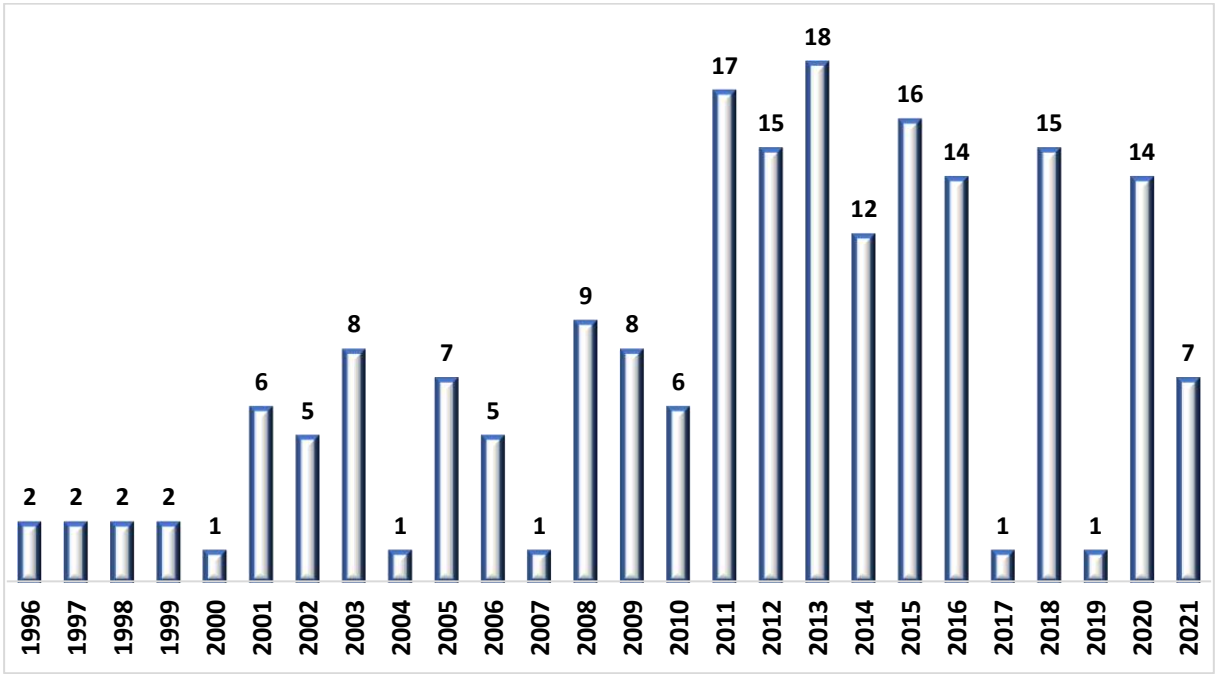


Figure 7 : Nombre de publications sur le questionnaire WIQ par année sur Pubmed de 1996 à 2021

Le questionnaire WIQ, bien qu'il soit fiable, présente cependant un certain nombre de limites qui rendent relativement difficile son appropriation tant par les patients que par le praticien (13):

- Sa longueur : le questionnaire WIQ compte 14 items avec 5 propositions réponses, ce qui donne un total de 70 cases. Cela est fastidieux pour les patients et la cause de nombreuses erreurs à l'auto-remplissage, toute chose qui rend difficile son exploitation (Annexe 1).
- Son contenu : certains items ne sont pas communs pour tous les patients notamment ceux concernant la montée des étages. Bon nombre de personnes n'utilisent pas ou peu ce type d'infrastructure et disposent *de facto* d'un faible retour d'expérience pour répondre à ces questions.
- Le calcul du score : le calcul du score est assez complexe et il est impossible de le faire par un calcul mental (Annexe 2).

2.2.3. Questionnaire « Vascular Quality of Life » (VascuQOL)

Développé depuis 2001, le VascuQol est un questionnaire qui prend beaucoup en compte la qualité de vie liée à l'état de santé des patients artériopathes (Annexe 3) (62). Il est constitué de 25 items répartis en cinq sous-catégories (8 sur l'activité, 4 sur le fardeau des symptômes, 4 sur la douleur, 7 sur l'émotion et 3 items sur les conséquences sociales). Chaque item est évalué sur une échelle de sept points, 1 représentant le pire score et 7 le meilleur. Le score du VascuQol est compris entre 1 et 7 (pire et meilleur). Il est obtenu en faisant la somme des scores des 25 items que l'on divise ensuite par 25. De cette même manière, on peut calculer un score par sous-catégorie du questionnaire. Ce questionnaire a l'avantage de surtout prendre en compte le ressenti subjectif de la maladie artérielle par le patient et son impact sur sa qualité de vie (62). De sa version initiale en anglais, il a été traduit et validé dans plusieurs autres langues (63–65). Cependant, il est très long à remplir (25 items) ce qui entraine des oublis de cases à cocher pour les patients ; par ailleurs, le calcul du score VascuQol n'est pas assez aisé.

Pour pallier à ces difficultés, il a été développé en Suède une version plus courte du VascuQol dénommée VascuQol-6 (Annexe 4) (66). Cette version est plus simple à administrer et le remplissage prend moins de temps. Il consiste en un résumé synthétique du VascuQol en 6 items avec des réponses dont le score va de 1 à 4, un score à 1 étant le pire et 4 le meilleur (Annexe 4) (66,67). Le score du VascuQol-6 est calculé en divisant la somme des 6 sous-scores par 6. Le score est ainsi compris entre 1 et 4. Le VascuQol-6 a été validé grâce à une très bonne corrélation avec le VascuQol avec r=0,88 (66). Ce questionnaire a aussi fait l'objet de traduction dans différentes langues (64,68).

Le VascuQol-6 a l'avantage d'être assez simple à remplir et à scorer. Cependant, il est très spécifique à l'AOMI et à son impact sur la qualité de vie ; il n'évalue pas la capacité fonctionnelle de marche.

2.2.4. Questionnaire "Walking Estimated Limitation Calculated by History" (WELCH)

Face aux nombreuses difficultés d'utilisation et limites des différents questionnaires, le questionnaire WELCH a été conçu et développé par l'équipe de physiologie d'Angers depuis 2013 (11,14). De conception empirique, le WELCH a été conçu sur l'hypothèse que les patients arrivent plus aisément à estimer leur temps de marche que leur distance de marche. Aussi l'un des objectifs des auteurs était de concevoir un questionnaire court, donc facile à administrer, mais aussi que le score soit simple à évaluer par un calcul mental et facile à interpréter.

Le WELCH comporte 4 items. Pour les 3 premiers items, il est demandé au patient d'estimer successivement son temps maximal de marche sur un terrain plat à différentes allures (lente, marche à vitesse

moyenne et marche rapide). Le patient coche pour chaque allure de marche une des 8 propositions (impossible, 30 seconds, 1 minute, 3 minutes, 10 minutes, 30 minutes, 1 heure et 3h et plus). Pour le quatrième et dernier item, il est demandé au patient d'estimer son allure habituelle de marche avec 5 propositions de réponse (Figure 8).

Pour chacune des 3 propositions suivantes, entourez obligatoire une et une seule des 8 réponses possibles

Sur terrain plat, combien de temps pouvez-vous (ou pensez-vous pouvoir) marcher **facilement et sans vous arrêtez pour vous reposer…**

…si vous devez **marcher lentement?**

(une vitesse plus lente que celle de vos proches, de vos amis ou des gens de votre âge),

Impossible / 30 seconds / 1 minute / 3 minutes / 10 minutes / 30 minutes / 1 heure / 3 heures et plus

…si vous devez **marcher à vitesse moyenne ?**

(la même vitesse que celle de vos proches, de vos amis ou des gens de votre âge),

Impossible / 30 seconds / 1 minute / 3 minutes / 10 minutes / 30 minutes / 1 heure / 3 heures et plus

…si vous devez **marcher rapidement ?**

(une vitesse plus rapide que celle de vos proches, de vos amis ou des gens de votre âge),

Impossible / 30 seconds / 1 minute / 3 minutes / 10 minutes / 30 minutes / 1 heure / 3 heures et plus

---

Pour la question suivante, cocher obligatoirement une et une seule des 5 valeurs possibles

Par rapport à la vitesse de marche moyenne de vos proches, de vos amis, ou des gens de votre âge, pensez vous marcher habituellement…

Beaucoup moins vite ❑

Moins vite ❑

Un peu moins vite ❑

A la même vitesse ❑

Plus vite ❑

Figure 8 : La version française du questionnaire WELCH (14)

Le codage du WELCH pour les trois premiers items est présenté dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Codage des trois premiers items du WELCH

	Impossible	**30 seconds**	**1 min**	**3 min**	**10 min**	**30 min**	**1 heure**	**3 heures**
Nombre de points	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**

La vitesse (allure) habituelle de marche du patient donne un coefficient compris entre 1 et 5 :

1 - Beaucoup moins vite

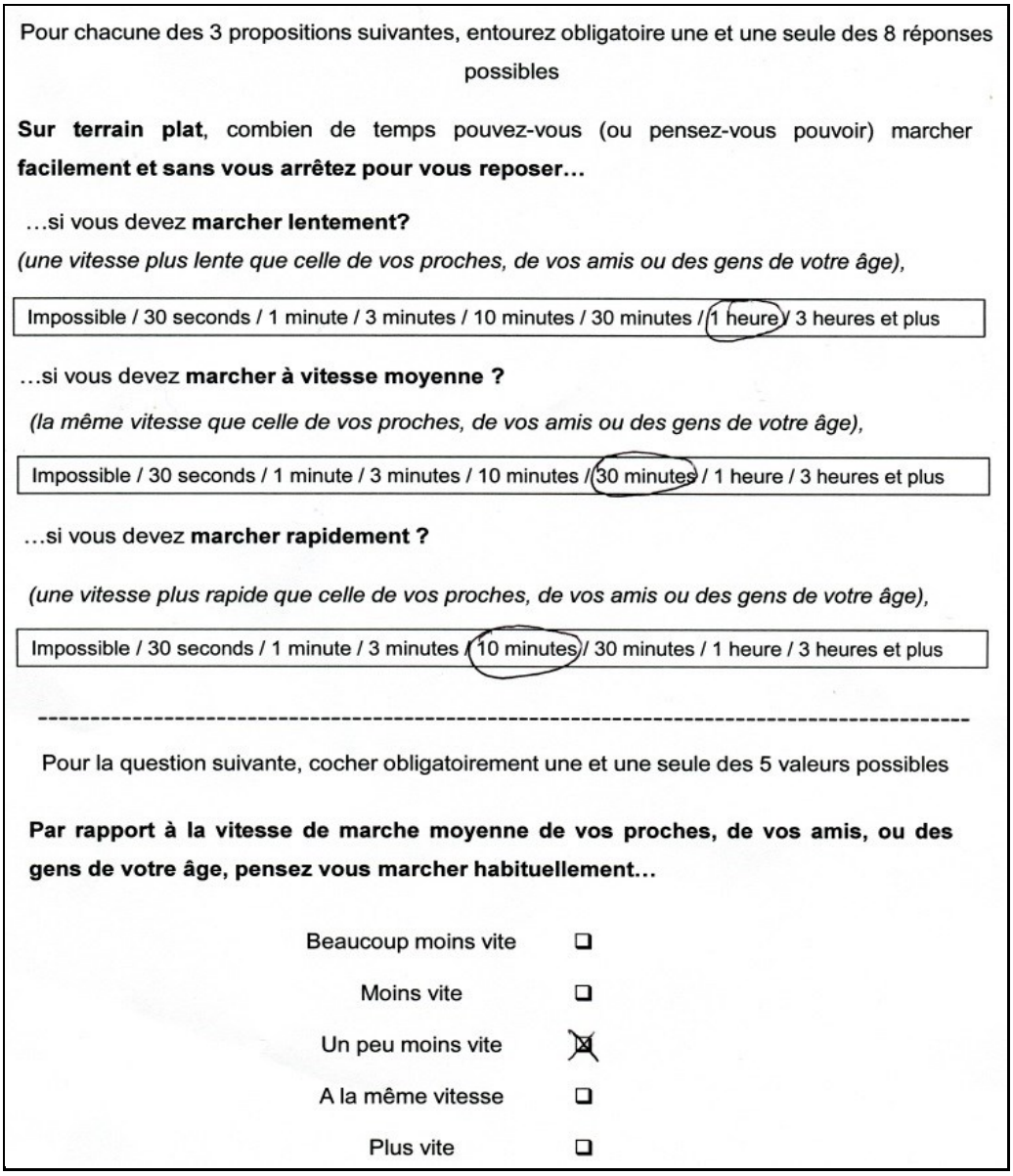
2 - Moins vite

3 - Un peu moins vite

4 - A la même vitesse

5 - Plus vite

Le score WELCH se calcule par un simple calcul mental en faisant la somme des scores des trois premiers items moins 1 (soit un nombre allant de 0 à 20), multiplié par le coefficient obtenu au quatrième item (soit un nombre allant de 1 à 5). Le score WELCH varie donc de 0 à 100 (69).



Pour chacune des 3 propositions suivantes, entourez obligatoire une et une seule des 8 réponses possibles

Sur terrain plat, combien de temps pouvez-vous (ou pensez-vous pouvoir) marcher **facilement et sans vous arrêtez pour vous reposer…**

…si vous devez **marcher lentement?**

(une vitesse plus lente que celle de vos proches, de vos amis ou des gens de votre âge),

Impossible / 30 seconds / 1 minute / 3 minutes / 10 minutes / 30 minutes / 1 heure / 3 heures et plus

…si vous devez **marcher à vitesse moyenne ?**

(la même vitesse que celle de vos proches, de vos amis ou des gens de votre âge),

Impossible / 30 seconds / 1 minute / 3 minutes / 10 minutes / 30 minutes / 1 heure / 3 heures et plus

…si vous devez **marcher rapidement ?**

(une vitesse plus rapide que celle de vos proches, de vos amis ou des gens de votre âge),

Impossible / 30 seconds / 1 minute / 3 minutes / 10 minutes / 30 minutes / 1 heure / 3 heures et plus

---

Pour la question suivante, cocher obligatoirement une et une seule des 5 valeurs possibles

Par rapport à la vitesse de marche moyenne de vos proches, de vos amis, ou des gens de votre âge, pensez vous marcher habituellement…

Beaucoup moins vite ☐

Moins vite ☐

Un peu moins vite ☒

A la même vitesse ☐

Plus vite ☐

Figure 9 : Un exemplaire du questionnaire WELCH auto-rempli par un patient

En exemple, pour ce patient (Figure 9) son score WELCH sera :

$$\boldsymbol{WELCH = [(6 + 5 + 4) - 1] \times 3 = 42}$$

Une étude comparative entre le WIQ et WELCH (14) a confirmé que le questionnaire WELCH est plus facile à remplir et à scorer que le WIQ et qu'il est aussi valide dans l'évaluation de la capacité fonctionnelle de marche des patients. Le questionnaire a fait l'objet de traduction et de validation dans de nombreuses langues (70,71).

3. Évaluation de l'ischémie chez l'artériopathe par l'oxymétrie transcutanée ($TcPO_2$)

Dans l'AOMI, la difficulté ou la limitation de la marche est due à l'ischémie des membres inférieurs induite par l'effort. En plus de mesurer objectivement et/ou d'évaluer de manière subjective la capacité fonctionnelle de marche, il est important de pouvoir mesurer de manière précise, exhaustive et reproductible, l'ischémie qui en est la principale cause. La $TcPO_2$ d'effort est aujourd'hui la seule technique valide de mesure chiffrée de l'ischémie au cours de l'effort chez l'artériopathe. La $TcPO_2$ a été développée depuis la décennie 1990 (72,73) et a été par la suite perfectionnée par l'équipe de physiologie angevine (15,74). Cette technique procède par une mesure indirecte et non invasive de l'oxygénation des tissus en mesurant l'oxygène qui diffuse à travers la peau en regard (73).

La sonde de $TcPO_2$ est une électrode de Clark (1954), qui contient une anode en platine et une cathode en argent, le tout recouvert d'une membrane. Cette sonde est placée au contact direct de la peau. Il y a en outre un dispositif de chauffage local, qui va chauffer la peau à 37 – 45° C par incrément de 0,5 ° C jusqu'à une vasodilatation complète afin d'obtenir les meilleures mesures de $TcPO_2$. Lors de la mesure, les molécules d'oxygène diffusent à travers la peau pour atteindre la membrane de la sonde puis la cathode où elles subissent une réduction suivant la formule :

$$O_2 + 2\ H_2O + 4\ e^- \Rightarrow 4\ OH$$

Les électrons de cette réaction sont apportés par l'anode avec la formation de Chlorure d'argent :

$$4Ag + 4\ Cl^- \Rightarrow 4AgCl^- + 4\ e^-$$

Ces réactions chimiques vont produire un courant mesurable entre l'anode et la cathode qui est proportionnel à la quantité d'O_2 qui diffuse à travers la peau. L'ampleur du courant détermine la pression partielle transcutanée d'O_2 ($TcPO_2$) grâce à un dispositif informatique relié à un ordinateur (75).

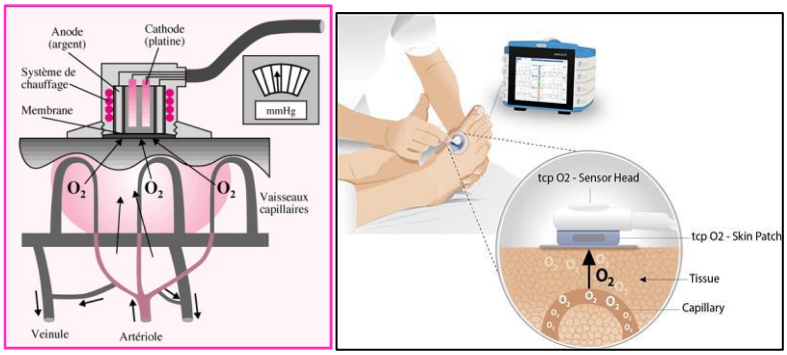


Figure 10 : Structure et fonctionnement de l'électrode et de la sonde de $TcPO_2$ (76)

L'examen de $TcPO_2$ d'effort est réalisé en laboratoire au cours d'un test de marche standardisé (3.2 km/h pour une pente de 10%) sur tapis roulant (16). Cependant, il existe un protocole plus lent à vitesse constante (2 km/h pour une pente de 10%). Un test de marche sur 10 mètres permet en règle de déterminer le protocole pour l'examen. Les patients qui ont un temps de marche sur 10 m supérieur ou égal à 12 secondes sont d'office soumis au protocole lent. Les derniers modèles d'appareils de $TcPO_2$ disposent de huit sondes, ce qui augmente considérable les zones d'exploration. Habituellement, il est placé une sonde thoracique en regard d'une scapula, une sonde sur chaque fesse, une sonde sur chaque cuisse et une

sonde sur chaque mollet, soit un total de sept sondes (Figure 11). Un code couleur permet de reconnaitre chaque sonde selon sa localisation sur le patient.

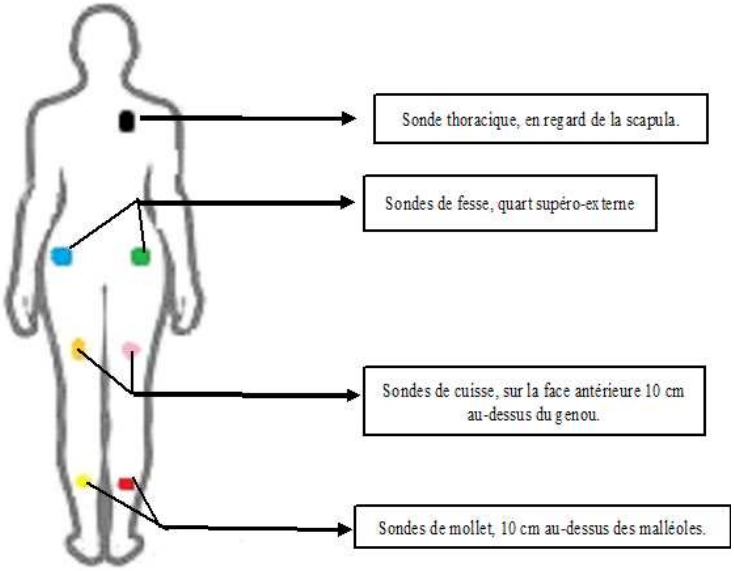


Figure 11 : Position anatomique des sondes pour test d'oxymétrie à la marche sur tapis roulant (77)

Les molécules d'oxygène diffusent à travers la peau suivant un gradient de diffusion qui n'est pas le même à tous les endroits du corps. De ce fait, on définit comme sonde de référence la sonde thoracique qui renseigne sur la pression partielle en oxygène PaO_2 systémique. Pour une bonne exploration de l'ischémie induit par l'effort au niveau des membres inférieurs, on ne se base pas sur les valeurs absolues de pression en oxygène mais sur les variations de pression par rapport au repos. Cela à travers le « decrease from rest of oxygen pressure » (DROP) ou indice de diminution, par rapport au repos, de la pression d'oxygène. Le DROP correspond à la soustraction des variations de valeurs de $TcPO_2$ thoracique de celles des membres inférieurs au cours du temps et cela pour chacune des sondes au niveau des membres inférieurs suivant la formule :

$$DROP\ en\ mmHg = (P(t)_{membre\ inf} - P(t_o)_{membre\ inf}) - (P(t)_{thoracique} - P(t_o)_{thoracique})$$

- $P(t)_{membre\ inf}$ = *Pression transcutanée en dioxygène à un instant t pour chaque site d'intérêt ;*
- $P(t_o)_{membre\ inf}$ = *Pression transcutanée en dioxygène à l'instant initial t_0 (au repos) pour chaque site d'intérêt ;*
- $P(t)_{thoracique}$ = *Pression transcutanée en dioxygène à instant t au niveau thoracique ;*
- $P(to)_{thoracique}$ = *Pression transcutanée en dioxygène à l'instant initial t_0 (au repos) au niveau thoracique.*

Le DROP est exprimé en millimètre de mercure (mmHg) et est en général un chiffre négatif car la pression en oxygène au niveau thoracique étant le reflet de la pression partielle d'oxygène dans le sang artériel (PaO_2) systémique, est en règle supérieure à celle des sondes des membres inférieurs dans l'AOMI. Le calcul de DROP permet de s'affranchir de l'erreur de mesure de la valeur absolue (qui est dépendante du gradient transcutané) en ne tenant compte que des variations en valeurs absolues qui (si on admet que le gradient transcutané est stable pour une position de sonde donnée) sont alors exactes et indépendantes du gradient transcutané. Lors d'un test d'oxymétrie à la marche, au seuil de -15mmHg, toutes valeurs de DROP inférieures signent la présence d'une ischémie avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 86% (74). Au cours du test de marche, les DROPs au niveau des membres inférieurs sont automatiquement calculés pour chaque sonde par l'ordinateur et traduit sous forme de courbes suivant le code couleur. En

plus de dire s'il y'a une ischémie d'effort ou pas, la TcpO2 renseigne sur la profondeur ou l'importance de l'ischémie suivant la valeur du DROP. Ainsi, plus la valeur du DROP est basse plus l'ischémie est profonde (Figure *12*). Grâce aux valeurs de la sonde thoracique (sonde de référence) on arrive à dépister une hypoxémie d'effort suivant l'allure de la courbe thoracique (Figure 13) (34). Aussi cette technique a permis de montrer que les ischémies limitant la marche dans l'AOMI ne concernent pas uniquement les jambes (mollets). Il a été diagnostiqué des ischémies de cuisses et de fesses causant la limitation de la marche (74,78,79). Cela a été une avancée majeure dans la compréhension des phénomènes ischémiques au cours de la marche chez l'artériopathe.

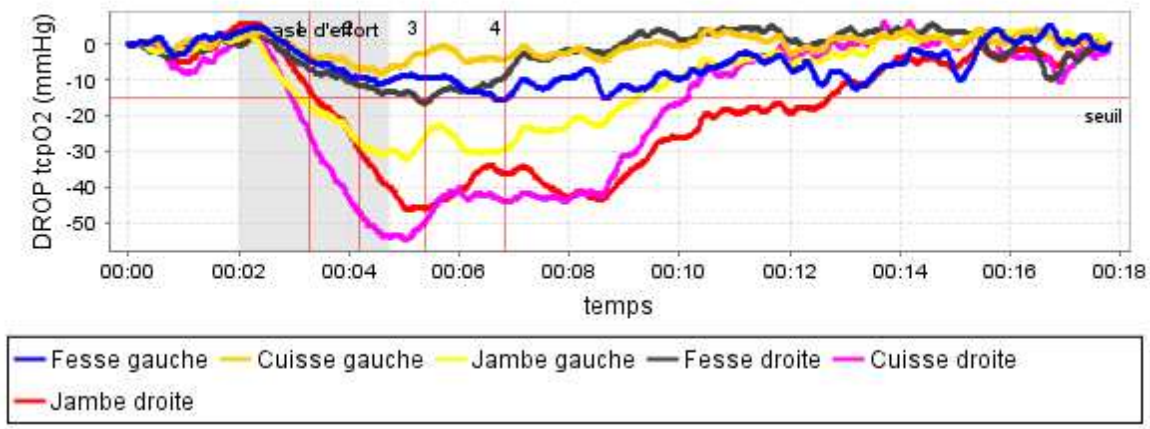


Figure 12 : Résultat d'un test d'oxymétrie à la marche d'un patient rapportant une ischémie à la jambe gauche, à la jambe droite et à la cuisse droite (la partie grise représente la période de la phase d'effort)

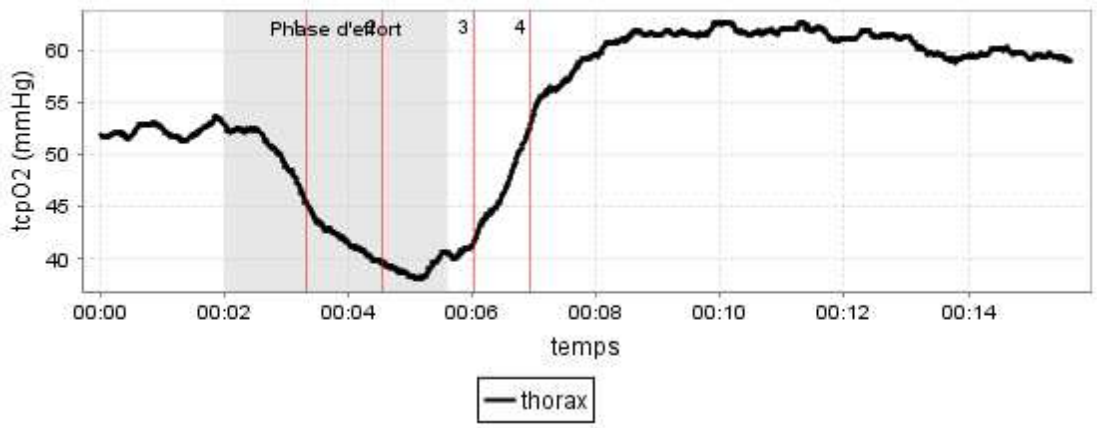


Figure 13 : Résultat d'un test d'oxymétrie à la marche d'un patient rapportant une hypoxémie d'effort avec une chute des valeurs de la TcpO2 au cours de l'effort (la partie grise représente la période de la phase d'effort).

4. Évaluation des conséquences biologiques de l'ischémie au cours des oxymétries à la marche chez l'artériopathe

En plus de l'évaluation des conséquences fonctionnelles de l'AOMI, il est indispensable d'explorer ses conséquences biologiques objectives afin de mieux comprendre sa physiopathologie. La majorité des approches sur la question ont consisté, d'une part, à identifier les marqueurs biologiques spécifiques de

l'AOMI, et d'autre part, à rechercher les biomarqueurs de sévérité ou ceux qui corrèlent bien avec les critères cliniques de sévérité qui sont bien connus.

Les approches les plus simples ont consisté à cibler un ou quelques marqueurs biologiques par un simple dosage notamment :

- Les marqueurs biologiques de l'inflammation. En effet, le phénomène inflammatoire joue un grand rôle, pouvant être la cause ou la conséquence du processus d'athérosclérose qui conduit à l'AOMI (80–83).
- Les marqueurs biologiques du stress oxydatif. Le stress oxydatif favorise la dysfonction endothéliale au niveau des artères et entraine l'apparition et la progression des plaques d'athéromes (84–86).
- Les marqueurs biologiques de la fonction endothéliale. La dysfonction endothéliale est le point de départ de la pathologie athéromateuse (86–90).
- Différents marqueurs biologiques du métabolisme. Les phénomènes ischémiques chez l'artériopathes entrainent nécessairement des modifications du métabolisme local et régional (91–93).

L'essor récent des sciences omiques notamment de la métabolomique, a permis une exploration plus complexe mais plus complète des marqueurs biologiques (94–96). Appliquée dans l'AOMI, elle a ouvert un nouveau pan dans l'exploration de ses conséquences biologiques (97,98). Cela contribue à une meilleure connaissance de la physiopathologie de l'AOMI. Les rares études de métabolomique dans l'AOMI ont déjà permis de mettre en évidence une signature différente d'une part, entre les patients artériopathes et les sujets sains (99) ; d'autre part, cette signature diffère pour le même patient au repos et à l'effort.

Le Tableau 4 présente une revue de synthèse de différentes études antérieures sur la biologie de l'AOMI.

Tableau 4 : Revue synthétique des études sur la biologie de l'ischémie d'effort chez l'artériopathe

Année et auteurs	Titre	Biomarqueurs	Approches	Nombre de participants	Principaux résultats
DT McGreevy et al 2019 (100)	Metabolic Response to Claudication in peripheral Arterial Disease: A Microdialysis Pilot Study.	Au niveau musculaire (glycerol, lactate,et pyruvate) Plasma : tumor necrosis factor α (TNF-α), Interleukin-6 (IL-6), interleukin-1ß (IL-1ß), hepatocyte growth factor,et vascular endothelial.	Dosage avant et après un test de marche sur tapis roulant de 10 minutes.	9 cas et 3 témoins	Concentration plus élévée au repos du TNF-α, IL-1ß, (IL-6), hepatocyte growth factor, et du vascular endothelial dans l'AOMI par rapport aux témoins.
SS Signorelli et al 2016 (101)	Plasma heme oxygenase-1 is decreased in peripheral artery disease patients.	Glutathione (GSH), lipid hydroperoxides (LOOH), isoprostanes, heme oxygenase-1 (HO-1) adiponectin et lactate	Dosage au repos	27 cas et 27 témoins	Concentration significativement plus basse de l'heme oxygenase-1 et du 1isoprostanes chez les artériopathes. Bonne corrélation des biomarqueurs entre eux. Faible corrélation entre les biomarqueurs et les critères cliniques de sévérité.
WR Hiatt et al 1992 (102)	Skeletal muscle carnitine metabolism in patients with unilateral peripheral arterial disease.	Lactate et carnitine musculaire	Dosage au repos et au cours d'un test de marche sur tapis.	10 cas et 6 témoins	Augmentation des lactates chaines courtes de carnitine à l'effort chez les artériopathes. Corrélation r=0.82 entre l'augmentation de carnitine musculaire et le temps de marche.
D Duprez et al **1992** (103)	Evaluation of the metabolic compensation after treadmill test in patients	Lactate, hypoxanthine, et arginine	Dosage au repos et après un test de marche de 12 minutes sur tapis roulant	21 cas d'AOMI stade II	Bonne corrélation des paramètres cliniques entre eux. Bonne corrélation des biomarqueurs entre eux.

	with peripheral occlusive arterial disease.				Pas de corrélation entre les paramètres cliniques et les biomarqueurs.
B Parr et al 2008 (104)	Factors predicting walking intolerance in patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication	Lactate	Dosage au repos et après un test de marche maximal (3,2Km/h ; 2% de pente) ou (1,7Km/h)	31 cas d'AOMI	Pas de corrélation entre les lactates et la distance de marche sans douleur (r=-0,08) ni la distance maximale de marche (r=-0,03)
MA Shaogang et al 2011 (105)	Ischemia-modified albumin in type 2 diabetic patients with and without peripheral arterial disease	Cholesterol-total, LDL-Cholesterol, homocysteine Ischemia-modified albumin	Dosage de repos	110 diabétiques avec une AOMI et 190 diabétiques sans AOMI.	Concentrations plus élevées chez les artériopathes. Faibles corrélations entre l'Ischemia-modified albumine et l'homocystéine, pas de corrélation avec l'IPSC
A Ismaeel et al 2019 (99)	Altered Metabolomic Profile in Patients with Peripheral Artery Disease	Métabolomique	Dosage de repos	26 cas de claudication intermittente / 26 cas d'ischémie critique / 26 témoins	Profil métabolomique altéré chez les patients avec une ischémie critique comparativement aux patients claudicants ou témoins.
E Laurenzano et al 2009 (106)	Relationship between insulin-like growth factor-1 system and exercise tolerance in patients with intermittent claudication.	Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), IGF binding protein-3 (IGFBP-3) et acid labile subunit (ALS).	Dosage au repos et après un test de marche sur tapis roulant	45 cas d'AOMI /45 témoins de même âge.	Valeurs plus élevées d'IGF-1, IGFBP-3 et ASL significativement plus importantes chez les artériopathes. Corrélation entre la distance au 1er symptôme et la variation d'IGF-1 (r=0,46) et la variation de l'ASL (r=0,62)
RE Wood et al 2006 (107)	Effect of training on the response of plasma vascular endothelial growth	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Dosage au repos et après un test de marche maximal sur tapis roulant	18 patients claudicants	Pas de variation significative du VEGF.

	factor to exercise in patients with peripheral arterial disease.				
D Roy et al 2004 (108)	Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia.	Ischemia-modified albumin (IMA)	Dosage sanguin au repos et après (immédiatement et à 1heure) un test de marche maximal sur tapis roulant	25 patients claudicants	Baisse du taux d'IMA immédiatement après l'effort et augmentation 1h après comparativement aux valeurs au repos. Corrélation inverse significative (r= 0,4) entre le taux d'IMA et l'IPSC post effort.
RA Mangiofico et al 2000 (109)	Treadmill exercise-induced release of endothelin-1 in patients with peripheral arterial occlusive disease at Fontaine stage IIb.	Endothelin-1 (ET-1)	Dosage sanguin au repos et 10 minutes après un test de marche sur tapis roulant (3km/h et 5% de pente).	16 patients claudicants / 10 témoins.	Concentration d'ET-1 au repos plus élevé dans l'AOMI. Augmentation de la concentration d'ET-1 induite par l'effort dans l'AOMI.
KR Woodburn et al 1997 (110)	Acute exercise and markers of endothelial injury in peripheral arterial disease.	Marqueurs de la disfonction endothéliale : Von Willebrand factor (vWf), tissue-type plasminogen activator (tPa), and plasminogen activator inhibitor (PAI)	Dosage sanguin au repos et 2 minutes après un test de marche sur tapis roulant	20 patients claudicants	Pas de variation significative de la concentration du vWf, ni du tPa, ni du PAI.
M Matsushita et al 1996 (111)	Urinary microalbumin as a marker for intermittent claudication.	Micro albumine urinaire	Dosage urinaire au repos et après un effort maximal sur tapis roulant	15 patients claudicants	Augmentation de la concentration urinaire après l'effort chez 47% des patients, pas de variation chez les 53% restants.

De l'analyse de ce tableau, il ressort une grande variabilité des résultats en fonction des études. Aussi on note une bonne corrélation des marqueurs biologiques de l'AOMI entre eux, mais une mauvaise corrélation entre la biologie et les critères classiques de sévérité clinique de l'AOMI (IPSC, temps maximal de marche, distance maximale de marche).

PROBLEMATIQUE

PROBLEMATIQUE

1. Problématique de l'évaluation clinique des difficultés à la marche

L'AOMI demeure un problème majeur de santé dans le monde. Cela n'est pas vrai seulement pour les pays développés. Les pays en développement ou à revenus intermédiaires ne sont pas en reste. Notamment en Afrique subsaharienne, l'incidence et la prévalence des maladies chroniques (obésité, diabète, maladies cardio-vasculaires, maladies rénales chroniques….) sont en constante progression avec des prévisions les plus alarmistes (21,112,113). Cependant, il existe des difficultés diagnostiques et une sous-évaluation notamment de l'AOMI dans ces pays. Particulièrement au Burkina Faso, nous n'avons pas trouvé de travaux sur l'AOMI. Le dépistage de l'AOMI est pourtant assez simple et peu exigeant en moyens comme vu plus haut. Un dépistage de l'AOMI ciblé sur les personnes à risque contribue à connaitre son importance (prévalence) et ainsi sa prise en compte dans le traitement des patients.

En plus de l'AOMI, de nombreuses autres maladies chroniques sont de grandes pourvoyeuses de difficultés à la marche ou de limitation de la capacité fonctionnelle de marche. Toutefois, tous les questionnaires cliniques d'évaluation de la capacité de marche nécessitent que le patient sache lire et écrire au moins dans une langue. Selon les statistiques de la banque mondiale, le taux d'alphabétisation moyen de la population burkinabè de plus de 15 ans était estimé à 41.2% en 2018 (114) (**Figure *14***). Quand on considère uniquement les plus de 65 ans ? ce taux chute à 10,1% (115) (Figure 15).

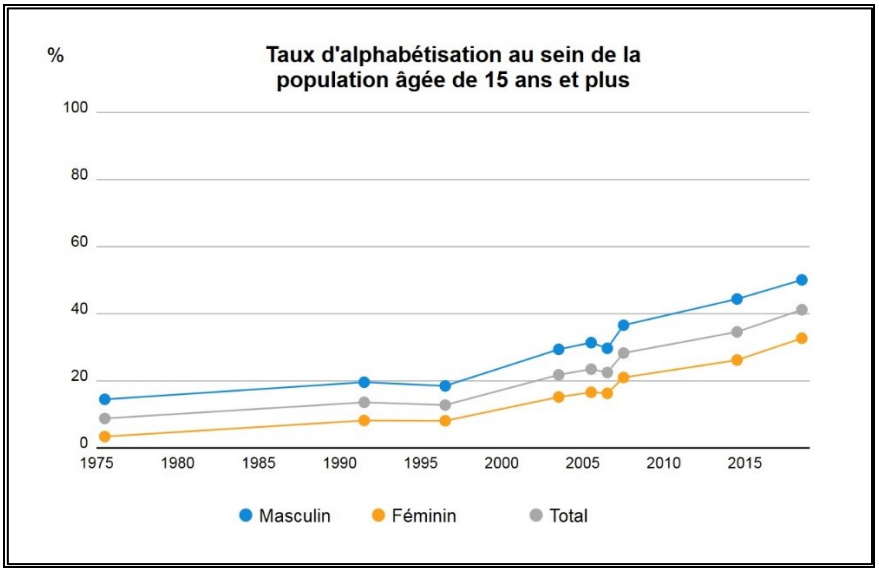


Figure 14 : Évolution du taux d'alphabétisation chez les plus de 15 ans de 1975 à 2018 au Burkina Faso *(115)*

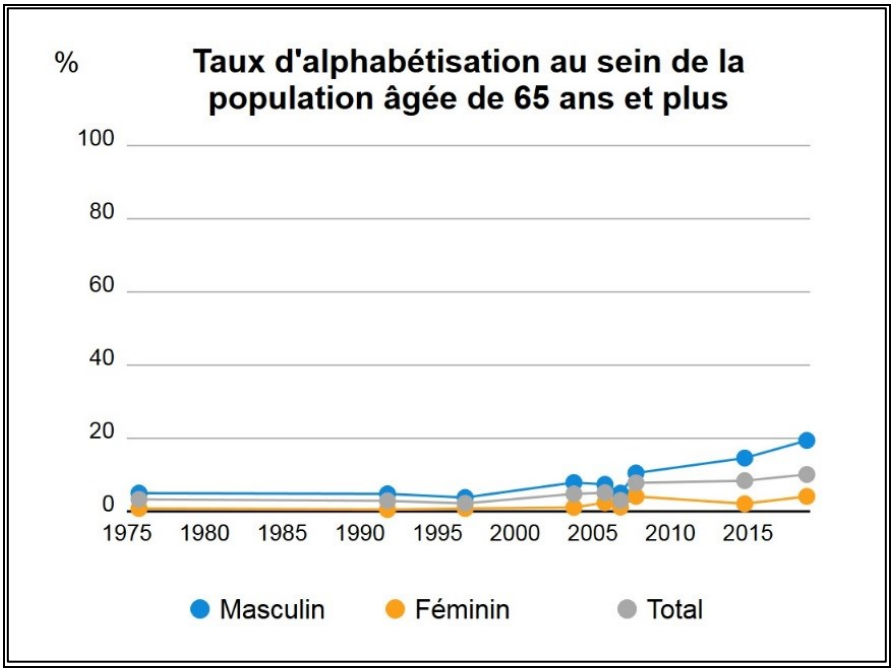


Figure 15 : Évolution du taux d'alphabétisation chez les plus de 65 ans de 1975 à 2018 au Burkina Faso *(115)*

Ces taux sont sensiblement les mêmes dans les autres pays d'Afrique subsaharienne (114,115). Les questionnaires d'évaluation de la capacité de marche connus à ce jour sont d'emblée difficilement voire non applicables dans ces contextes. Cette situation pose la problématique de l'adaptation des questionnaires existant ou du développement de nouveaux questionnaires d'évaluation de la capacité de marche accessibles aux personnes analphabètes ou peu lettrées.

2. Problématique de l'évaluation paraclinique des difficultés à la marche

La mesure de l'IPSC reste peu diffusée au Burkina Faso alors que cette méthode simple permet des études en population générale à peu de frais.

Concernant l'exploration de l'ischémie d'effort, la $TcPO_2$ est aujourd'hui une technique de référence qui permet la mesure temporo-spatiale et dynamique de l'ischémie induite par l'effort (10,34).

Cependant, l'existence de plusieurs protocoles de marche lors des tests d'oxymétrie à la marche rend les résultats difficilement comparables. En outre, les tests de $TcPO_2$ d'effort étant maximaux (conduits jusqu'à la capacité maximale d'effort du patient), on pourrait se demander si la vitesse et / ou la durée de l'effort ont un impact significatif sur les résultats des tests d'oxymétrie à la marche.

3. Problématique de l'évaluation biologique des difficultés à la marche

La biologie de l'AOMI est beaucoup moins connue et moins comprise par rapport à la clinique. Un biomarqueur répond idéalement à un certain nombre de critères, il doit notamment :

- être standardisé, reproductible, fiable et peu coûteux ;
- avoir une sensibilité et une bonne spécificité ;
- pouvoir prédire le risque cardiovasculaire indépendamment des facteurs de risque conventionnels ;

- évoluer avec les changements pathologiques et refléter la gravité de la maladie ;
- pouvoir être réduit avec la thérapie ;
- être significatif dans toute la population des malades, y compris les groupes minoritaires ;
- avoir un intervalle de valeurs de référence valides.

À ce jour, il n'existe aucun biomarqueur dans l'AOMI qui réponde à ces critères. De plus, il existe en règle une faible corrélation entre les différents biomarqueurs et les critères de sévérité cliniques classiques de l'AOMI (Tableau 4). Néanmoins, dans l'exploration de la biologie de l'AOMI, deux approches ont fait à ce jour l'objet de peu ou pas d'étude :

- les conséquences biologiques spécifiques de l'ischémie induite par l'effort chez l'artériopathe ;
- la corrélation entre ces conséquences biologiques et l'ischémie induite par l'effort mesurée par la technique de la $TcPO_2$.

Le développement de la métabolomique au CHU d'Angers couplée à l'expertise d'évaluation paraclinique par oxymétrie a permis d'envisager dans cette thèse la mise en place d'un travail original visant à déterminer la concordance de ces éléments entre eux.

TRAVAIL PERSONNEL

TRAVAIL PERSONNEL

1. Évaluation clinique des difficultés à la marche

1.1. Étude 1 : Dépistage de l'AOMI chez les diabétiques de Bobo

1.1.1. Question

L'incidence et la prévalence des maladies cardio-vasculaires et du diabète sont en nette progression ces dernières décennies en Afrique subsaharienne (22). Concernant le diabète, cette progression est la plus importante du monde, avec une prévision d'augmentation de près de 156% à l'orée 2045 si rien n'est fait (116). La prévalence du diabète au Burkina Faso dans la population adulte était de 4.9% en 2013 (117). L'AOMI est une des complications majeures du diabète qui compromet la capacité fonctionnelle de marche, altère la qualité de vie et de production. Pourtant, nous n'avons pas trouvé d'étude sur la prévalence de l'AOMI au Burkina Faso. D'où la présente étude au sein des patients diabétiques suivis au Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou de Bobo Dioulasso (CHUSS).

1.1.2. Méthode

Dans le cadre de cette première étude, nous avons inclus au total 105 patients diabétiques suivis dans le service de médecine interne et d'endocrinologie du CHUSS. Nous avons recueilli l'âge, le sexe, le poids, la taille, le tour de taille, la provenance, le niveau de scolarisation, l'ancienneté du diabète et la présence ou non d'une limitation à la marche à l'interrogation. En outre, nous avons mesuré à l'aide d'un tensiomètre à manomètre et d'un appareil mini doppler (Hi.dop, BT-200 Vascular Doppler, sonde de 8 mHz), les pressions systoliques de repos aux bras et aux jambes et calculer l'IPSC pour tous les patients.

1.1.3. Principaux résultats

L'âge moyen des patients était de 54,8 ± 11,4 ans, avec 65 patients soit 61,9% de plus de 50 ans. Il y avait 61 femmes soit 58,1%. La grande majorité des patients 73 soit 69,5% était peu ou pas scolarisée. La valeur de l'IPSC était pathologique pour 39 patients soit 37,1% dont deux cas de médiacalcose. Parmi les 105 patients, 52 soit 49,1% ont déclaré être limités dans la marche.

1.1.4. Conclusion

Cette étude montre une proportion importante de l'AOMI au sein des diabétiques suivis au CHUSS de Bobo Dioulasso avec un ressenti d'altération de la capacité à la marche pour bon nombre d'entre eux. Ce constat pose le problème de l'évaluation des conséquences fonctionnelles de l'AOMI sur la marche chez ces patients. Avec la forte proportion de patients peu ou pas scolarisés, les questionnaires auto-administrés et standardisés d'évaluation de la capacité de marche ne sont pas applicables. Cela nous a amené à imaginer un outil/questionnaire accessible aux patients peu ou pas du tout lettrés.

1.1.5. Tiré à part (118)

Revue Africaine de médecine Interne
(RAFMI)

Dépistage de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs chez les diabétiques suivis au CHU de Bobo Dioulasso par la mesure de l'index de pression systolique de cheville.

Screening of Peripheral Artery Disease by Systematic Measurement of Ankle-Brachial Index among Diabetic patients followed in Bobo Dioulasso University Hospital.

Semporé W Y[1,4], Kyélem G C[2], Ilboudo A[2], Ouédraogo N[3], Ilboudo E K[1], Yaméogo T M[2], Abraham P[4]

1. Centre MURAZ, Bobo Dioulasso, Burkina Faso.
2. Service de médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou de Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.
3. Laboratoire de Physiologie, Institut Supérieur des Sciences de la Santé, Université Nazi Boni, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.
4. Laboratoire d'explorations fonctionnelles vasculaires, CHU d'Angers, France.

Auteur correspondant : Semporé Wendsèndaté Yves

Résumé

Introduction : L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une complication fréquente du diabète dont l'incidence est en constante croissance au Burkina Faso. Le but de notre étude était d'en évaluer la prévalence dans une population de diabétiques à Bobo-Dioulasso.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, qui s'est déroulée d'avril à octobre 2017 dans le service de Médecine Interne du centre hospitalier universitaire Sourô Sanou de Bobo-Dioulasso auprès de diabétiques consentants. Le diagnostic d'AOMI était posé lorsque l'Index de Pression Systolique de Cheville (IPSC), qui est le rapport de la pression systolique jambière sur la pression systolique brachiale, était inférieur à 0,9. Les pressions systoliques ont été mesurées à l'aide d'un appareil mini doppler vasculaire et d'un tensiomètre

Résultats : Au total 106 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 54,8 +/- 11,4 ans. Le sex-ratio était de 0,72. Les patients non scolarisés représentaient 40,9% de l'effectif et 64 (61,0%) avaient un diabète diagnostiqué depuis moins de 5 ans. L'Index de Pression Systolique de Cheville (IPSC) moyen était de 0,95 +/- 0,2. Une artériopathie des membres inférieur a été retrouvé chez 39 (37,1%) dont 37 (35,2%) cas d'AOMI et 2 (1,9%) de médiacalcose.

Conclusion : Notre étude montre que la prévalence de l'AOMI est importante au sein des diabétiques du Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou de Bobo-Dioulasso. La recherche d'une AOMI devrait être systématique dans le suivi de tout diabétique.

Mots clés : Diabète, artériopathie, membres inférieurs, index de pression systolique.

Summary

Introduction: Peripheral artery disease (PAD) is a frequent complication of diabetes. Diabetes' incidence is constantly increasing in Burkina Faso. The aim of our study was to evaluate its prevalence in a sample of diabetics in Bobo-Dioulasso.

Material and methods: It was a prospective study, from April to October 2017 at the university hospital of Bobo-Dioulasso in internal medicine department with consenting diabetics' patients. Systolic pressures were measured using a vascular mini Doppler and a blood pressure monitor. The diagnosis of peripheral artery disease was determinated when the ankle brachial index (ABI) that is the ratio of ankle systolic pressure to brachial systolic pressure, was less than 0.9.

Results: One hundred and six patients were included. The mean age was 54.8 +/- 11.4 years old. The sex ratio was 0.72, 40.9% were out-of-school patients and 64 (61.0%) had diabetes diagnosed in the previous 5 years. The average of the ankle brachial index was 0.95 +/- 0.2. Peripheral artery disease was found in 39 (37.1%), including 37 cases (35.2%) of stenosis peripheral artery disease and 2 cases (1.9%) of mediacalcosis.

Conclusion: An important prevalence of peripheral artery disease was finally founded in diabetics patients followed at the University hospital of Bobo Dioulasso. Peripheral artery disease must be assessed systematically in the follow-up of any diabetic patient.

Key words: Diabetes mellitus, artery disease, lower limbs, ankle brachial index.

Introduction

Le diabète représente un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. D'incidence croissante [1, 2], sa prévalence est estimée à 4,9% au Burkina Faso [3]. La prévalence et l'incidence du diabète sont croissantes dans les pays d'Afrique subsaharienne avec la prévision de croissance la plus importante au monde, plus de 156% d'ici 2045 [2]. Il s'agit d'une affection redoutable, du fait notamment de ses complications chroniques micro et macro vasculaires.

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) résulte du processus d'athérosclérose qui obstrue la lumière des artères et compromet ainsi la vascularisation des membres inférieurs. L'AOMI est plus fréquente dans la population des diabétiques par rapport à celle des non diabétiques, avec un risque relatif de 2 à 4 [4,5]. Chez le sujet diabétique, au-delà de compromettre la fonction première du membre inférieur qu'est la locomotion, l'AOMI contribue énormément à l'altération de la qualité de vie et à l'augmentation de la mortalité [6–8]. Elle est volontiers plus précoce, plus sévère, plus diffuse et plus évolutive [9]. Aussi le risque d'amputation et de décès sont respectivement multipliés par 5 et par 10 chez le patient diabétique ayant une AOMI [10]. Une étude réalisé au Centre Hospitaier Universitaire Yalgado Ouedraogo (CHUYO) de Ouagadougou avait retrouvé 18,9% de lésions du pied chez les diabétiques avec 8,6% d'amputations [11].

Le calcul de l'index de pression systolique de cheville (IPSC) pour le diagnostic et le suivie de l'AOMI est largement validée dans la littérature et nécessite peu de moyens matériels [12–14].

Au Burkina Faso notre constat est qu'il existe des difficultés diagnostiques et une sous-évaluation de l'AOMI chez le diabétique, en effet nous n'avons retrouvé aucune étude consacrée au sujet.

Les objectifs de notre étude étaient donc d'étudier la prévalence de l'AOMI à travers la mesure systématique de l'IPSC et d'analyser quelques facteurs associés à l'AOMI au sein des diabétiques suivis au Centre Hospitalier Universitaire de Bobo-Dioulasso.

Patients et Méthode

Il s'agit d'une étude descriptive à collecte prospective des données, qui s'est déroulée d'avril à octobre 2017. Ont été recruté de façon systématique, les patients diabétiques, consentants, suivis en ambulatoire dans le service de Médecine Interne et d'Endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou (CHUSS) de Bobo-Dioulasso.

Après le recueil des données sociodémographiques, anamnestiques et anthropométriques, l'IPSC a été évalué chez tous les sujets de l'étude. Les mesures d'IPSC ont été réalisées par un médecin et une étudiante interne du service. L'IPSC correspond au rapport de la pression systolique à la cheville sur la pression systolique humérale (en retenant la valeur la plus élevée à chaque mesure et la valeur la plus basse au niveau des chevilles) [15]. La mesure de l'IPSC a été faite à l'aide d'un appareil mini doppler de poche (Hi.dop, BT-200 Vascular Doppler) muni d'une sonde de 8 mhz de fréquence et d'un tensiomètre à manomètre.

L'AOMI a été définie pour un IPSC inférieur à 0,9. Aussi les patients avec un IPSC < 0,9 ont été répartis en 3 groupes :

- Artériopathie bien compensée pour un IPSC compris entre 0,9 et 0,7
- Artériopathie moyennement compensée pour un IPSC compris entre 0,7 et 0,5
- Seuil d'ischémie critique pour un IPSC < 0,5.

Un IPSC au-delà de 1,3 définissait une médiacalcose.

Le pied diabétique a été défini par la présence d'une ulcération ou d'une destruction du tissu du pied, infecté ou non. La limitation ou non à la marche a été recueillie sur déclaration des patients.

Les données ont été saisies et analysées à l'aide des logiciels EPI data 3.1, Stata 13.0. L'analyse a consisté en la production de statistiques descriptives de la population d'étude. Les résultats sont présentés en moyenne et écart-type, effectif et/ou pourcentage. Le test du Chi2 de Pearson et le test de Fisher ont été utilisés pour la comparaison des proportions. Les tests étaient considérés comme significatifs au seuil de 5%.

L'étude a été conditionnée par une autorisation préalable du Chef du département de médecine du CHUSS. Le consentement éclairé des patients était recueilli avant l'inclusion dans l'étude et l'anonymat respecté lors du traitement des données. Les patients dépistés porteurs d'une AOMI ou d'une médiacalcose ont vu leurs traitements réajustés pour prendre en compte cette atteinte vasculaire.

Résultats

Cent cinq (105) patients au total ont été inclus dans l'étude. Le tableau I présente les caractéristiques de la population d'étude. Tous les 105 sujets inclus dans l'étude étaient des diabétiques de type 2 suivies au CHUSS. Parmi eux 64 soit 61,0% de l'effectif, avaient un diabète diagnostiqué depuis moins de cinq ans.

Tableau I : Variables démographiques et anthropométriques des sujets de l'étude: n=105 (%)

Variables	Caractéristiques
Age (années)	
< 50 ans	40 (38,1)
≥ 50 ans	65 (61,9)
Moyenne ± écart-type	54,8 ± 11,4 ans
Genre (n, pourcentage)	
Masculin	44 (41,9)
Féminin	61 (58,1)
Niveau de scolarisation (n, pourcentage)	
Non scolarisés	43 (40,9)
Primaire	30 (28,5)
Secondaire	28 (26,7)
Supérieur	04 (03,8)
Provenance (n, pourcentage)	
Urbaine	68 (64,8)
Semi-urbaine	31 (29,5)
Rurale	06 (05,7)
Poids (Kg)	76,9 ± 15,3
Taille (M)	1,7 ± 0,08
Tour de taille (Cm)	
Moyenne ± écart-type hommes	92,7 ± 11,9
Moyenne ± écart-type femmes	93,1 ± 12,0
Moyenne générale ± écart-type	92,9 ±11,9

Tableau II : Répartition des sujets selon l'IMC et le sexe (n=106)

Interprétation IMC	Hommes		Femmes		Total
(Kg/m²)	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	n (%)
Normal (18,5 – 2 4,9)	21	47,7	17	27,9	38 (36,2)
Maigreur (inf. à 18,5)	0	0	1	1,64	01 (0,9)
Surpoids (25 – 30)	16	36,4	19	31,1	35 (33,3)
Obésité (sup. à 30)	7	15,9	24	39,3	31 (29,5)
Moyenne ± écart-type			27,7 ± 5,9		

p = 0,059

L'IMC moyen était de 27,7±5,9 kg/m². Le surpoids et l'obésité étaient significativement plus marqués chez les femmes (70,5% obèses ou en surpoids) que chez les hommes (52,3%), p = 0,05. Au total, 62,9% des patients étaient soit obèses ou en surpoids. Le tableau II présente la répartition des patients selon l'IMC et le genre.

L'IPSC a été effectivement mesuré chez l'ensemble des 105 patients. La valeur moyenne de l'IPSC était de 0,95 ± 0,2. L'IPSC était normal chez 66 soit 62,8% des patients. La fréquence de l'AOMI dans notre échantillon était de 35,2% dont 24,78% d'AOMI bien compensée. L'AOMI était plus fréquente chez la femme (73,0%) que chez l'homme (27,0%) (p=0,023). La médiacalcose a été uniquement retrouvée chez des hommes. Le tableau III présente la répartition des patients selon la valeur de l'IPSC et le sexe.

L'AOMI était plus fréquente chez les patients âgés de plus de 50 ans (67,6%) et chez les patients obèses ou en surpoids (64,6%) sans que cette différence ne soit statistiquement significative (p=0,378 et p=0,753). Le tableau IV présente quelques facteurs associés à l'AOMI chez le diabétique suivi au CHUSS.

Dans notre série, 52 patients soit 49,1% de l'effectif, ont déclaré être limité dans la marche quotidienne. Un pied diabétique infectieux a été retrouvé chez 7 patients soit 6,7% des patients.

Tableau III : Répartition des patients en fonction de la classification de l'IPSC et le sexe (N=105)

Classification IPSC	Hommes (n=44)		Femmes (n=61)		Total (n, %)
	Effectif	%	Effectif	%	
Normal	**32**	**72,7**	**34**	**55,7**	**66 (62,9)**
AOMI					
Ischémie critique	**10**	**22,7**	**27**	**44,2**	**37 (35,2)**
AOMI moyennement compensée	**00**	**00**	**03**	**04,9**	**03 (02,7)**
AOMI bien compensée	**01**	**02,3**	**07**	**11,5**	**08 (07,6)**
	09	**20,4**	**17**	**27,9**	**26 (24,8)**
Médiacalcose	**02**	**04,5**	**00**	**00**	**02 (01,9)**

p = 0,049

Tableau IV : Facteurs liés à l'AOMI chez les diabétiques suivis au CHUSS (N=105)

Caractéristiques	**Présence AOMI (n=37)**	**Absence AOMI (n=68)**	**p**
Sexe			
Masculin	10 (27,0)	34 (50,0)	0,023
Féminin	27 (73,0)	34 (50,0)	
Age			
Inférieur à 50 ans	12 (32,4)	28 (41,2)	0,378
Supérieur à 50 ans	25 (67,6)	40 (58,8)	
IMC			
Poids normal ou maigre	13 (35,1)	26 (38,2)	0,753
Obésité ou surpoids	24 (64,9)	42 (61,8)	
Ancienneté du diabète			
< 5 ans	22 (59,5)	42(61,8)	0,817
>5ans	15 (40,5)	26 (38,2)	

Discussion

Notre population d'étude était constituée en majorité de sujets de sexe féminin (58,1%), non scolarisée (40,9%), résidant une zone urbaine de Bobo-Dioulasso (64,8%). La plupart des patients (62,8%) était obèse ou en surpoids. Ces résultats sont similaires à ceux de la littérature du Burkina Faso [7, 16, 17]. Le diabète était dépisté depuis moins de 5 ans chez environ 6 patients sur 10.

La fréquence de l'AOMI dans notre étude chez le diabétique suivi dans le service de médecine interne/ endocrinologie du CHUSS était de 35,2%. Bien que ne pouvant être extrapolée à la prévalence de l'AOMI dans la population générale du Burkina Faso cette valeur nous semble considérable. La fréquence de l'AOMI chez le diabétique dans une étude réalisée en Uganda en 2014 était proche de la nôtre 39%, avec un échantillon de 146 patients [18]. Elle était par contre de 22,07% en Côte-d'Ivoire et de 28,7% au Nigéria en 2012 et 29,92% en France en 2000 [19–21]. Ces études ont été menées sur des échantillons plus importants que le nôtre ce qui pourrait expliquer les proportions un peu plus faibles. Aussi le retard à la consultation, le diagnostic du diabète le plus souvent à un stade de complications [7, 17, 22], la non-recherche systématique de l'AOMI et sa prise en charge chez les patients [7], sont des facteurs pouvant expliquer cette forte proportion de l'AOMI chez le diabétique dans notre contexte.

De plus, les manifestations artérielles dont l'AOMI au cours du diabète surviendraient plus précocement chez le sujet noir [19], ce qui pourrait aussi expliquer les prévalences élevées observées dans notre série et dans la sous-région. La prévalence de l'AOMI reste donc élevée chez les diabétiques en Afrique sub-saharienne.

Dans notre série une faible proportion de médiacalcose a été retrouvée 2 (1,9%) tout comme dans de nombreuses autres études [18–20]. Cela est par contre en adéquation avec l'ancienneté du diabète qui dans la majorité de nos cas était dépisté depuis moins de cinq ans. La médiacalcose survient généralement après une assez longue période d'évolution du diabète. Une étude dans une population de diabétiques en

hospitalisation à Dakar avait retrouvé un IPSC élevé chez 15,3% des patients [23].

Dans notre série 73% des patients porteurs d'AOMI étaient de sexe féminin avec p=0,023. Ce résultat diffère de la majorité des autres études qui ne trouve pas le sexe comme un facteur déterminant de la survenue ou non de l'AOMI chez le diabète [19, 21, 24]. En effet en Uganda en 2014 les hommes représentaient 57,9% des porteurs d'AOMI [18]. Notre résultat pourrait s'expliquer par le visage féminin du diabète dans de nombreuses études sur le diabète au CHUSS [7, 16, 17, 22].

La moitié des patients déclarait être limité dans la marche sans qu'il n'y-ait pour autant un lien statistiquement significatif avec la présence ou non d'AOMI. Cette limitation de la marche ressentie par les patients pourrait s'expliquer par d'autres comorbidités liées au diabète telles que l'insuffisance cardiaque, l'arthrose et la lombo-sciatalgie, l'insuffisance respiratoire qui n'ont pas fait l'objet d'une recherche dans le cadre de ce travail constituant de ce fait une des limites de notre étude [17].

Notre étude présente d'autres limites. En effet, elle a été conduite dans le centre unique du CHUSS de Bobo Dioulasso en milieu hospitalier. Nos résultats ne sont donc pas extrapolables à l'ensemble des diabétiques. Aussi nous n'avons pas évalué de façon objective le retentissement fonctionnel de l'AOMI chez ces diabétiques ni rechercher particulièrement les comorbidités associées à l'AOMI. Cependant, ce travail a le mérite de donner un aperçu sur la prévalence de l'AOMI chez le diabétique suivi au CHUSS de Bobo Dioulasso. Au vu de nos résultats, il est utile de rendre disponible le mini doppler vasculaire et de former les cliniciens à son utilisation chez le diabétique. Notre travail ouvre donc la voie à d'autres études pour une meilleure évaluation et une prise en charge ciblée des complications vasculaires chez le diabétique au Burkina Faso.

Conclusion

La prévalence de l'AOMI est importante au sein des diabétiques suivis au CHUSS de Bobo Dioulasso. Elle est plus fréquente chez la femme et les patients âgés de plus de 50 ans. La recherche d'une AOMI devrait être systématique dans le suivi de tout diabétique.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. **Muyer MT, Muls E, Buntinx F, Mapatano MA, Bieleli EI, Okitolonda W. Diabetes mellitus in Sub-Saharan Africa: A systematic review of the literature. Le diabète sucré en Afrique Sub-Saharienne, une Rev Syst la Litt. 2008;127(01):153–65.**
2. **Karuranga S, Da Rocha Fernandes J, Huang Y, Malanda B. Atlas Du Diabète. 2017. 150 p.**
3. **Ministère de la Santé Burkina Faso. Rapport de l'enquête nationale sur la prévalence des principaux facteurs de risques communs aux maladies non transmissibles au Burkina Faso: Enquête STEPS 2013. 2014. 45-46 p.**
4. **Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, 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. 2013;6736(13):1–12. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0**
5. **Färnkvist LM, Lundman BM. Outcomes of diabetes care: A population-based study. Int Journal Qual Heal Care. 2003;15(4):301–7. Available from: https://doi.org/10.1093/intqhc/mzg047**
6. **Dia AA, Affangla DA, Dione J-M, et al. Apport de l'echo-doppler artériel des membres inférieurs dans la prise en charge du pied diabétique a l'hôpital Saint Jean de Dieu de Thiès (Sénégal). Pan Afr Med J. 2015;22(1):193.**
7. **Kyelem CG, Yaméogo TM, Ouédraogo MS, et al. Caractéristiques Thérapeutiques des Diabétiques Suivis au CHU de Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. Heal Sci Dis. 2014;15(2):2–6.**
8. **Malgrange D. Physiopathologie du pied diabétique Physiopathology of the diabetic foot. 2008;29:231–7.**
9. **Levy PJ. Epidemiology and pathophysiology of peripheral arterial disease. Clin Cornerstone. 2002;4(5):1–13. Available from: https://doi.org/10.1016/S1098-3597(02)90012-8**
10. **Aboyans V, Lacroix P, Laskar M. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in primary care patients. Atherosclerosis. 2004;175:183–4.**

11. Sanou A. Prise En Charge Du Pied Diabetique. Med Afr Noire. 1999;46(6):12–6.
12. Khan T, Farooqui F, Niazi K. Critical Review of the Ankle Brachial Index. Curr Cardiol Rev. 2008;4(2):101–6.
13. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index A Scientific Statement From the American Heart Association Rationale for Standardization of the ABI. Circulation. 2012;126:2890–909.
14. Aboyans V, Lacroix P, Ferrieres J, Laskar M. Ankle-brachial index: an essential component for the screening, diagnosis and management of peripheral arterial disease. Arch Mal Coeur Vaiss. 2004;97(2):132–8.
15. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MMG, et al. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: The Strong Heart Study. Circulation. 2004;109(6):733–9.
16. Yaméogo T M, Sombié I, Kyélem C G, Rouamba N et al. Diagnostic et prévalence du syndrome métabolique chez les diabétiques suivis dans un contexte de ressources limitées : cas du Burkina-Faso. Pan Afr Med J. 2014;19(364):1–5.
17. Bado J. Anomalies cardiovasculaires chez les diabétiques suivis au Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou (Bobo-Dioulasso). [Thèse de médecine]. Université Polytechnique de Bobo Dioulasso; 2014. 180.
18. Mwebaze RM, Kibirige D. Peripheral arterial disease among adult diabetic patients attending a large outpatient diabetic clinic at a national referral hospital in Uganda: A descriptive cross sectional study. PLoS One. 2014;9(8):e1052211.
19. Konin C, Essam N'loo A S, Adoubi A, et al. Peripheral arterial disease of the lower limbs in African diabetic patients: ultrasonography and determining factors. J Mal Vasc. 2014;39(6):373–81.
20. Oyelade BO, OlaOlorun AD, Odeigah LO, Amole IO, Adediran OS. The prevalence of peripheral arterial disease in diabetic subjects in south-west Nigeria. African J Prim Heal Care Fam Med. 2012;4(1):354. Available from: https://dx.doi.org/10.4102%2Fphcfm.v4i1.354
21. Boccalon H, Lehert P, Mosnier M. Assessment of the prevalence of atherosclerotic lower limb arteriopathy in France as a systolic index in a vascular risk population. J Mal Vasc. 2000;25(1):38–46.
22. Koevi KA, Millogo V, Ouedraogo M, Ouedraogo GA. Diagnostic des causes de complication du diabète et des méthodes de prévention à Bobo-Dioulasso, au Burkina Faso. Int J Biol Chem Sci. 2014;8(6):2709–20.
23. Leye A, Ndiaye N, Diack ND, et al. Screening of Peripheral Artery Disease by Systematic Measurement of Ankle-Brachial Index among Diabetic Patients in Dakar. J Diabetes Mellit. 2017;07(04):321–9.
24. Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD. The Prevalence, Detection, and Epidemiological Correlates of Peripheral Vascular Disease: A Comparison of Diabetic and Non-diabetic Subjects in an English Community. Diabet Med. 1992;9(8):710–5.

1.2. Étude 2 : Conception et faisabilité du questionnaire « Walking Estimated Limitation Stated by History (WELSH) »

1.2.1. Question

L'évaluation de la difficulté à la marche par des questionnaires cliniques, standardisés et auto- administrés est très développée. En effet, il existe plusieurs questionnaires valides dans diverses langues. L'ensemble de ces questionnaires nécessite que le patient sache lire et/ou écrire dans une langue donnée. Pour les pays en développement ayant des taux d'alphabétisation encore faibles, ces types de questionnaires demeurent difficilement applicables. Pourtant, ces pays connaissent une augmentation sans pareille des pathologies chroniques pourvoyeuses de difficultés ou limitation à la marche. Dans ce deuxième travail, nous avons conçu un questionnaire imagé inspiré du questionnaire WELCH (figures 8 et 9), afin qu'il soit accessible aux personnes analphabètes ou avec un faible niveau de scolarisation. Nous avons ensuite évalué l'applicabilité de ce nouveau questionnaire dans un groupe de patients majoritairement analphabètes ou peu lettrés.

1.2.2. Méthode

a) La conception du questionnaire WELSH

Le questionnaire WELSH est inspiré du questionnaire WELCH et conçu de manière empirique. Cela a consisté à remplacer le texte du questionnaire WELCH par une iconographie simple à comprendre afin de réaliser sa cotation dans une population à majorité analphabète. Nous sommes partis de deux constats. Le premier était qu'il est plus aisé d'estimer son temps maximal de marche que sa distance maximale de marche. Le second est le fait que bon nombre de personnes illettrées arrivent à lire l'heure sur une montre à aiguilles et ont une bonne notion sur la minute et l'heure. Ainsi, dans le questionnaire WELSH, nous avons substitué les propositions de temps maximal de marche du WELCH par le cadrant d'une montre à aiguilles. À l'aide d'un crayon, le patient peut ainsi marquer un simple trait ou une croix sur le cadrant correspondant à son temps maximal de marche. De plus, sur le cadrant nous avons marqué les minutes en chiffres arabes par intervalle de 5. Les chiffres arabes sont plus communs que les chiffres romains par exemple.

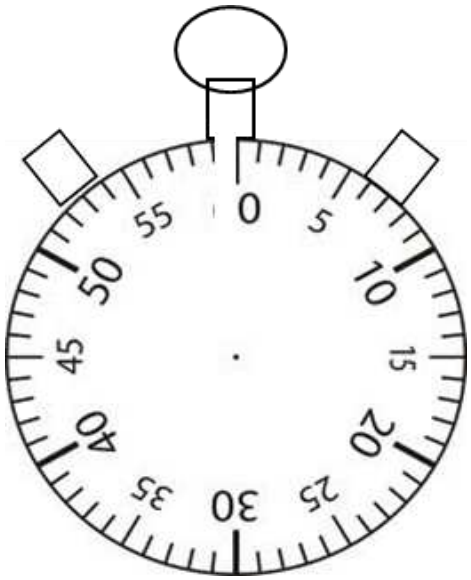


Figure 16 : Cadrant d'une montre à aiguilles utilisé dans le questionnaire WELSH

Pour imager les différentes allures de marche, nous nous sommes inspirés du monde animal en nous basant sur des espèces assez répandues dans le monde et très connues. La marche très lente est illustrée par un escargot, la marche lente par une tortue, la marche à vitesse normale par un petit bonhomme, et la marche rapide par un lièvre.

Le questionnaire WELSH est constitué de 3 premiers items concernant le temps maximal de marche estimé pour une marche lente, à vitesse normale et rapide. Il est demandé au patient de marquer à l'aide d'un crayon son temps maximal de marche sur le cadrant de montre en regard de chaque image. Ces items sont présentés sur la première page du questionnaire (Figure 17).

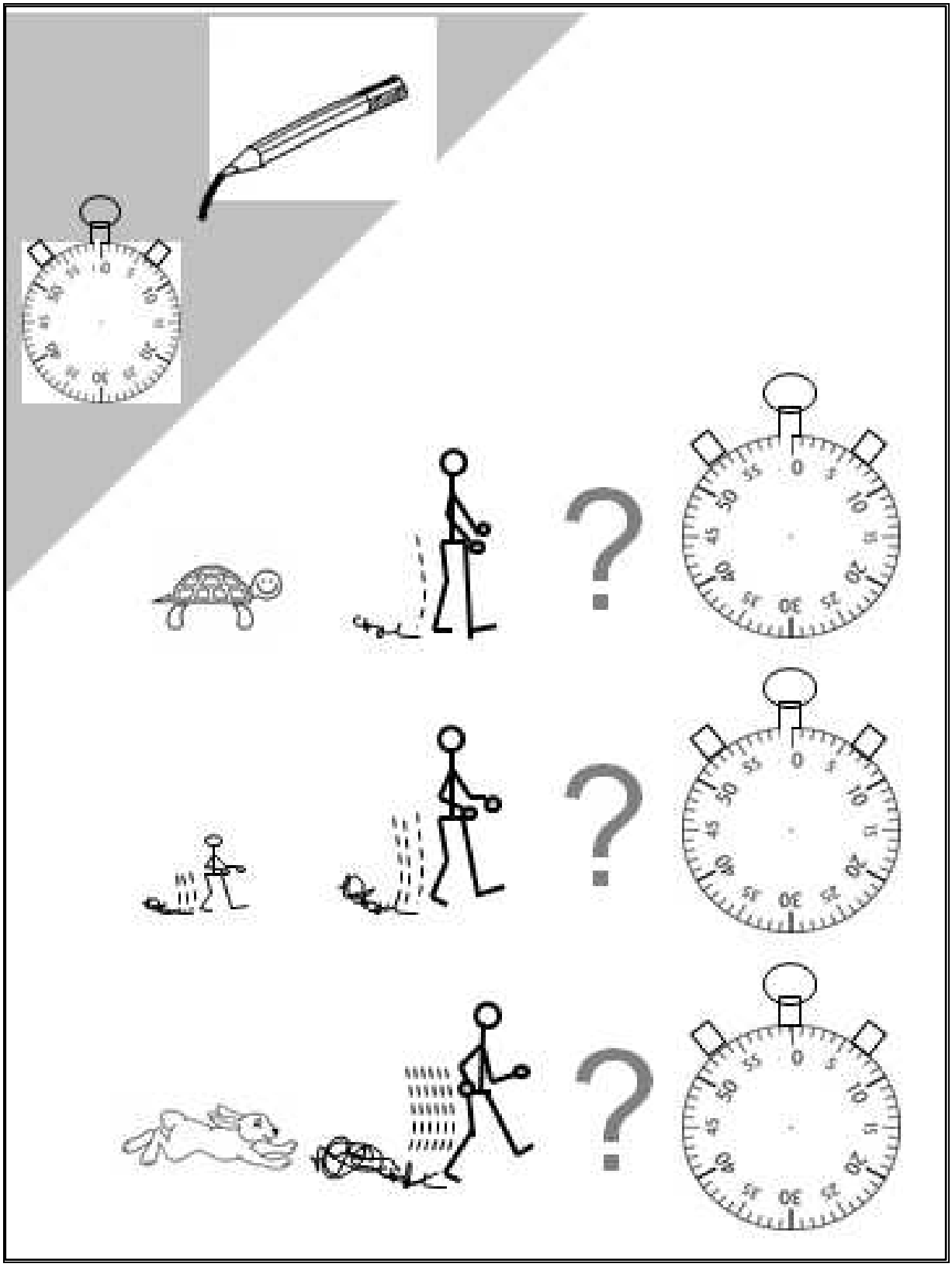


Figure 17 : Première page du questionnaire WELSH

Le dernier item concerne l'allure habituelle de la marche (très lente, lente, vitesse normale et rapide). Il est demandé au patient d'entourer ou simplement de marquer à l'aide d'un crayon l'image représentant son allure habituelle de marche. Cet item, avec les quatre propositions de réponse, est présenté sur la seconde page du questionnaire (Figure 18).

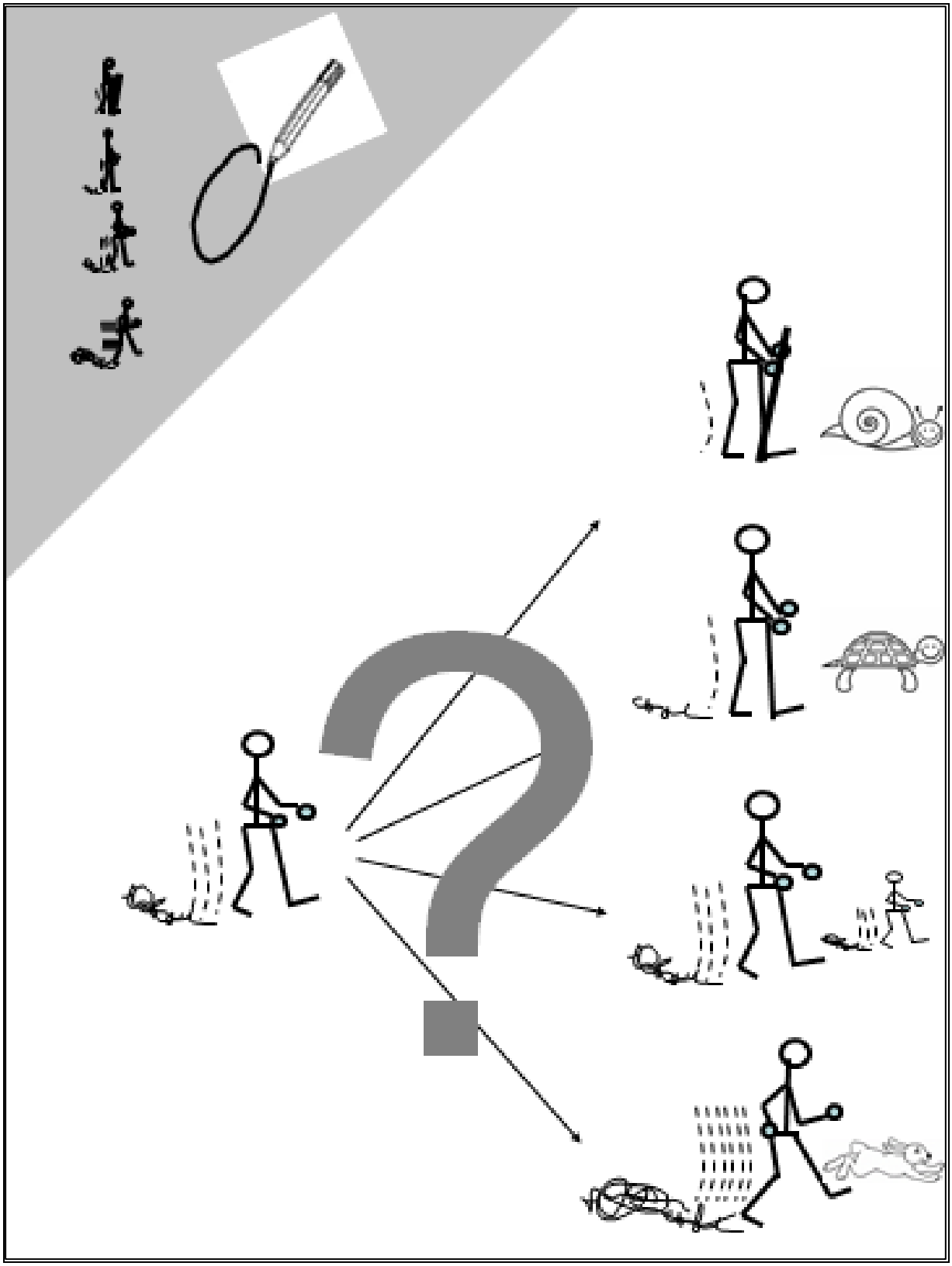


Figure 18 : Seconde page du questionnaire WELSH

Le calcul du score WELSH est présenté sur la Figure 19 ci-dessous.

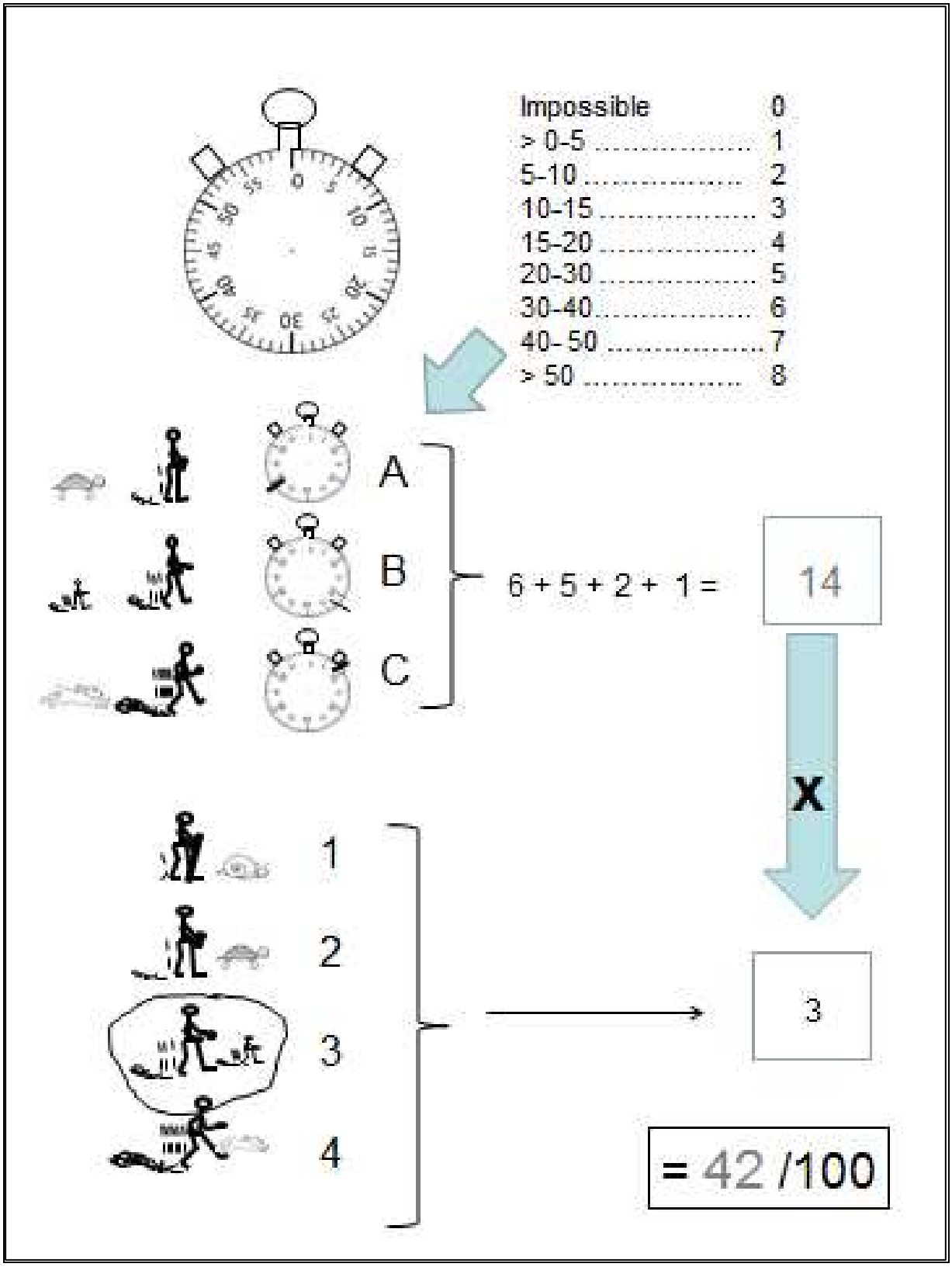


Figure 19 : Calcul du score WELSH. A = sous-score pour la durée maximale d'une marche lente. B = sous-score pour la durée maximale d'une marche à vitesse normale ou comparable aux gens de son âge. C= sous-score pour la durée maximale d'une marche rapide

Méthode de calcul du score WELSH

À chaque item A, B et C est affecté un score qui va de 0 à 8 en fonction du temps maximal indiqué par le patient. À chaque allure habituelle de marche est affecté un coefficient de 1 à 4 allant de l'allure très lente (escargot) à celle rapide (lièvre). Le score est calculé comme étant la somme des valeurs trouvées pour les éléments A, B et C plus 1 (un), soit un résultat allant de 0 à 25, multiplié par le coefficient obtenu pour le dernier item. En conséquence, le score WELSH varie de 1 à 100.

Score WELSH = (A + B + C + 1) x 1 à 4 variant de 1 à 100.

Pour l'exemple de la figure 17 le score WELSH :

Score WELSH *= (6 + 5 + 2 + 1) x 3 = 14 x 3 =* ***42***

b) L'étude

Nous avons réalisé une étude prospective chez des patients adultes consentants, consultant en cardiologie au CHUSS de Bobo Dioulasso, capables de lire l'heure sur une montre à aiguilles. N'ont pas été inclus les patients qui avaient une dyspnée de repos ou ceux qui avaient un angor instable ou un antécédent d'infarctus du myocarde de moins de trois mois. Le questionnaire WELSH a été auto-rempli par chaque patient sous la supervision d'un investigateur formé à l'administration du questionnaire. Un investigateur différent du premier et aveugle des résultats du WELSH a ensuite conduit pour chaque patient, un test de marche de 6 minutes. Nous avons analysé les fiches remplies et effectué une corrélation de Pearson entre le score WELSH et la distance maximale de marche en six minutes.

1.2.3. Principaux résultats

Au total, 50 patients ont été inclus dont 40 femmes soit 80%. La grande majorité des patients (34 soit 68%) étaient peu ou pas scolarisés dont 19 soit 38% qui n'ont jamais été scolarisés. Une sensation de limitation à la marche était rapportée par 33 patients soit 66% à l'interrogatoire simple. Seul un patient n'a pas réussi à remplir le questionnaire. La moyenne du score WELSH était 35 ± 17 et celle de la distance maximale de marche en six minutes de 292 ± 57 m. Le coefficient de corrélation entre le score WELSH et la DMM6t était bonne avec ($r = 0.68$, $p < 0.001$).

1.2.4. Conclusion

Cette première étude sur le questionnaire WELSH nous a permis de montrer qu'il est applicable à la population cible et assez fiable car il corrèle bien avec la mesure objective de la capacité de marche par le Tm6. Le questionnaire WELSH étant imagé, il ne peut être strictement auto-administré. Il nécessite une explication préalable et une supervision de l'investigateur. Ces résultats ouvrent la voie à l'évaluation de ce questionnaire dans une population large et diversifiée pour sa validation.

CVJAFRICA CARDIOVASCULAR JOURNAL OF AFRICA • Advance Online Publication, July 2019 1

Cardiovascular Topics

The walking estimated limitation stated by history (WELSH): a visual tool to self-reported walking impairment in a predominantly illiterate population

Wendsèndaté Yves Sempore, Alassane Ilboudo, Samir Henni, Jeanne Hersant, Myriam Ammi, Aimé Arsène Yameogo, Nafi Ouedraogo, Téné Marcéline Yameogo, Pierre Abraham

Abstract

Background: The prevalence of cardiovascular diseases is increasing in low-income countries. Various questionnaires to estimate walking capacity in patients are available in multiple languages but they are not suitable for illiterate patients.

Objective: The walking estimated limitation stated by history (WELSH) tool aims at rating individual walking disability using only drawings and four items.

Methods: A six-month prospective study was performed on new patients referred to the Department of Cardiology at the Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. We administered the WELSH tool after a short oral presentation in the patient's language or dialect. Thereafter, patients performed a six-minute walking test in the hospital corridor under the supervision of a nurse who was blinded to the results of the WELSH score. We performed a step-by-step multilinear regression analysis to determine the factors predicting maximal walking distance (MWD).

Results: There were 40 female and 10 male patients in this study. Their ages ranged from 54.8 ± 10.7 years. Only 32% of the patients had attended primary school. Most patients were classified as stage I to III of the New York Heart Association (NYHA) classification. The objective measurement of MWD during a six-minute walking test showed no association with the subjects' educational level, body mass index, NYHA stage or gender, but a significant correlation with the WELSH scores. The Spearman *r*-value for the WELSH score-to-MWD relationship was 0.605 ($p < 0.001$).

Conclusions: The WELSH tool is feasible and correlated with measured MWD in a population of predominantly illiterate patients.

Keywords: questionnaire, illiteracy, exercise, walking impairment, quality of life

Submitted 1/2/19, accepted 20/5/19
Cardiovasc J Afr 2019; **30**: online publication www.cvja.co.za

DOI: 10.5830/CVJA-2019-032

Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso
Wendsèndaté Yves Sempore, MD

Vascular Medicine, University Hospital Centre of Angers, Angers Cedex Angers, France
Wendsèndaté Yves Sempore, MD
Samir Henni, MD
Jeanne Hersant, BSc
Pierre Abraham, MD, PhD, piabraham@chu-angers.fr

Internal Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou, Bobo Dioulasso, Burkina Faso
Alassane Ilboudo, MD
Téné Marcéline Yameogo, MD, MPH

Vascular Surgery, University Hospital Centre of Angers, Angers, France
Myriam Ammi, MD

Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou, Bobo Dioulasso, Burkina Faso
Aimé Arsène Yameogo, MD

Physiology, Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou, Bobo Dioulasso, Burkina Faso
Nafi Ouedraogo, MD, PhD

UMR CNRS 6214, INSERM 1083, Mitovasc Institute, Angers, France
Pierre Abraham, MD, PhD

The prevalence of diabetes, hypertension and their cardiovascular complications is increasing in Africa.[1-3] Coronary artery disease is projected to be the leading cause of disability-adjusted life years lost in low-income countries by 2030.[4] Estimation of walking disability in routine medical practice is of major interest, specifically in cardiovascular diseases. Among other available questionnaires, the walking estimated limitation calculated by history (WELCH) tool and the walking impairment questionnaire (WIQ) have been validated in different languages.[5-10] The WELCH tool compares favourably with the WIQ in terms of ease of use and scoring.[5,11,12] Unfortunately, all available questionnaires require the patient and/or healthcare provider to be able to read. Therefore they are unsatisfactory in countries with a high prevalence of illiterate people.

To the best of our knowledge, to date no standard questionnaire to estimate walking impairment has ever been developed that could be used by healthcare providers (nurses or technicians) and/or proposed for patients (children or adults) who are uncomfortable with reading or unable to read. Since

illiteracy is still high in Burkina Faso, as in many sub-Saharan African countries,[13] we aimed to test an empirical new tool: the walking estimated limitation stated by history (WELSH). The WELSH tool is derived from the WELCH but is based on drawing (text-free). Furthermore, we wanted the WELSH score to be simple and calculable without the need for a computer.

The aim of this study was to estimate the applicability of the WELSH tool in a population of predominantly illiterate or low-literacy patients in Burkina Faso. The WELSH tool aims at evaluating walking impairment quickly by history. Although walking tests remain of interest, they are time consuming and do not necessarily reflect self-perceived impairment. Correlation of the New York Heart Association (NYHA) classification with walking capacity is very poor.[14] The WELSH tool would not replace the NYHA classification but, once validated as an applicable tool, it could be proposed as an easy method to analyse outcome under treatment in future studies.

Methods

A six-month prospective study was performed on new patients referred to the Department of Cardiology in the Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. The patients were referred for follow up of a confirmed cardiovascular disease.

Eligibility was age over 18 years, ability to read time on a clock/watch dial, ability to walk without physical assistance, and ability to understand the study goal and potential instructions. We did not include patients classified as NYHA stage IV[14] who had a recent history of unstable coronary syndrome or recent myocardial infarction.

In the context of the Burkina Faso healthcare system and due to the very low accessibility of investigative tools, most diagnoses remain unconfirmed. For this study we retrieved the diagnosis at referral and provided results for the few available functional investigations.

All investigators participating in the study were trained by the principal investigator on how to perform the investigations, complete the files and score the questionnaires. The questionnaire was first explained to the two technicians, who filled a minimum of 10 files and calculated the score with the principal investigator, before doing the tests alone.

For each included patient, we recorded general social and anthropometric characteristics. We used the NYHA classification as a descriptive tool of self-reported limitation.[15] This tool is commonly used as a method for functional classification in patients with heart disease.[14]

We used the concept of the WELCH questionnaire to build a new form based on only simple drawings. The original WELCH included four items. The first three items proposed various

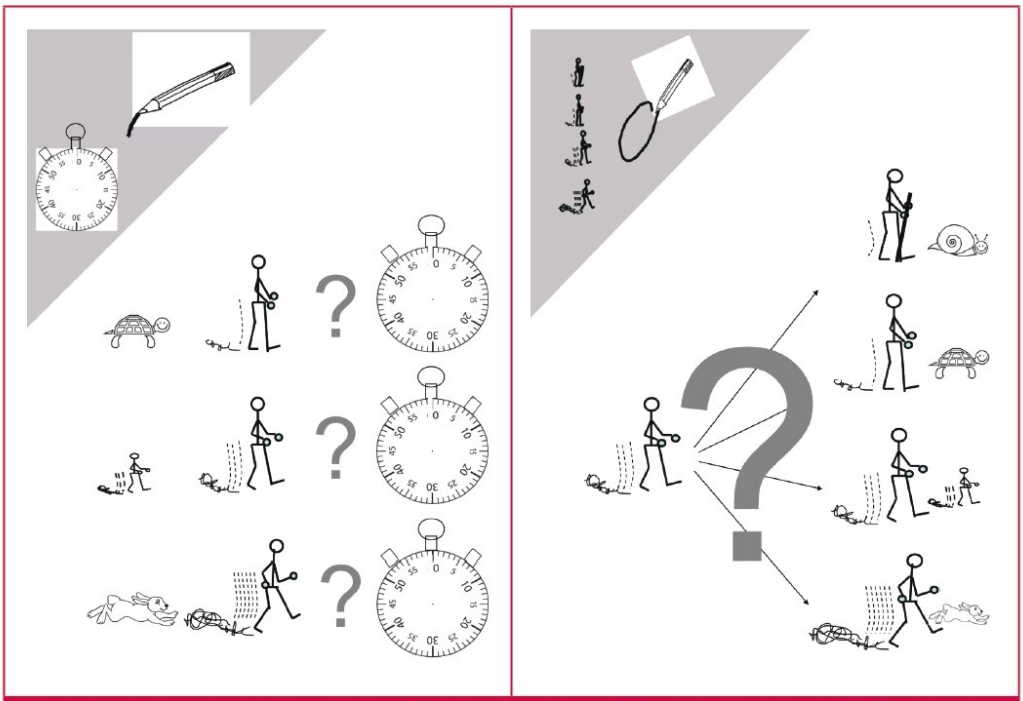


Fig. 1. The WELSH tool. On the first page the patient is asked to draw a line on the number of minutes corresponding to the duration sustainable without stopping for different tasks (see text for explanation). The second page requires the patient to estimate his/her usual walking pace.

durations that patients felt they were able to perform at different walking speeds without stopping, and the fourth item questioned the usual walking speed. We designed the WELSH tool on the same concept.

The WELSH tool requires the patients to estimate their walking time on an empty watch dial from zero to 59 minutes for three different walking speeds: slow (illustrated by the turtle), normal (illustrated by a human) and fast (illustrated by a rabbit). If unable to do the task (e.g. walk fast), they were instructed to put a cross on the watch screen. A fourth and last item requires the patient to estimate his/her usual pace: very slow (illustrated by a snail), slow (illustrated by a turtle), normal (illustrated by a human) or fast (illustrated by a rabbit). Illustrations of the WELSH tool are presented in Fig. 1.

Patients were provided a blue or black pen and reading glasses if needed, and received oral explanation of the protocol and on how to fill in the WELSH questionnaire in their native language or dialect. Patients were asked to self-complete each of the three watch dials and define whether they felt they walked at their usual pace. The two series of drawings (first three items about maximal duration at different paces and fourth item on usual pace) were printed on each side of the same sheet and were thereby submitted in a random order.

Once self-completed, the technician, nurse or physician checked the questionnaire and completed any incomplete questionnaires. For the WELSH tool, an error was defined as a missing answer, multiple answers to the same item or a reported increase in the duration of a task that was more difficult than the task of lower intensity (e.g. reported higher ability to walk fast than to walk at a normal speed). Errors were discussed with the patient and corrections or additions were made and written in red.

We empirically defined a method for scoring of the questionnaire that could easily be memorised and done by mental calculation and would result in a maximal score of 100. The number of points attributed to the possible durations ranged from zero points if the task was impossible, to eight points for 51 to 60 minutes. The number of points increased by one point for each interval of five minutes up to 20 minutes, and for each interval of 10 minutes from 20 minutes to one hour. Estimated usual walking speeds were attributed coefficients ranging from one for 'much slower – snail' to four for 'faster – rabbit'. The final score was the sum of the number of points obtained at each pace plus one, multiplied by the coefficient resulting from the estimation of walking speed. Therefore the minimum possible WELSH score is $1 = [(0 + 0 + 0) + 1] \times 1$, and the maximal score is $100 = [(8 + 8 + 8) + 1] \times 4$.

All patients had a six-minute walking test to objectively quantify their walking ability. This test was performed by a different physician, technician or nurse from the one who supervised the WELSH completion and blinded to the results of the WELSH score. The test was performed between two plastic cones positioned 30 m from each other in a corridor. Oral instruction in the patient's language or dialect was to: (1) walk (never run) back and forth as many times as possible, turning around the plastic cones; (2) cover as much distance as possible over six minutes; (3) slow down or stop if needed, and restart walking when possible. For all tests, we recorded the maximal walking distance performed at minute six (MWD).

The study was approved by the Institutional Review Board of the Ministry of Health of Burkina Faso in August 2017, and registered on ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03482869. It was performed according to the international ethics standards and conforms to the Helsinki Declaration. A signature confirming informed consent to participate in the study was obtained from all patients after oral (and written when possible) explanation of the study.

Statistical analyses

We analysed the number of incomplete questionnaires to estimate the questionnaire feasibility. The correlations of the WELSH scores with MWD were performed with step-by-step linear regression analysis to determine the factors associated with MWD. Then the Pearson *r*-coefficient of correlation between the WELSH score and MWD was calculated. Results are presented as mean ± standard deviation or number and percentages.

From previous studies, we estimated the *r*-coefficients of correlation between the objective measure of walking distance and the questionnaire to range from 0.35 to 0.66.[6,16-18] Assuming a coefficient of correlation between WELSH and MWD of at least 0.40, the minimum number of subjects to reach a power of 80% for two-tailed alpha equal to 0.05 was 47 subjects.

For organisational reasons, the protocol was scheduled over a series of periods starting in March 2018, in order to recruit 50 patients. Correlation from 0.40 to 0.59 was considered fair, from 0.60 to 0.75 was considered good, and above 0.75 was considered very good. Statistical analyses were performed with SPSS V15.0. For all tests, a two-tailed $p < 0.05$ was used to indicate statistical significance.

Results

Of the 50 patients, 29 (58.0%) were referred for the follow up of treatment for chronic hypertension, 10 (20.0%) were referred for apparent non-ischaemic cardiomyopathy, three (6.0%) had

Table 1. Characteristics of study patients

Characteristics	*Number (%)*
Age (years)	54.8 ± 10.7
Females	40 (80.0)
Residential area	
Urban	47 (94)
Suburban	1 (2)
Rural	2 (4)
School level	
Never been to school	19 (38.0)
Elementary	15 (30.0)
Primary	13 (26.0)
Secondary	3 (6.0)
Weight (kg)	74.9 ± 15.2
Height (cm)	163 ± 10
Body mass index (kg/m²)	28.6 ± 9.2
Waist circumference (cm)	92.5 ±11.8
Self-reported walking limitation	33 (66.0%)
Heart failure	34 (68.0%)
New York Heart Association classification	
No dyspnoea	18 (36)
I	13 (23)
II	15 (30)
III	4 (8)

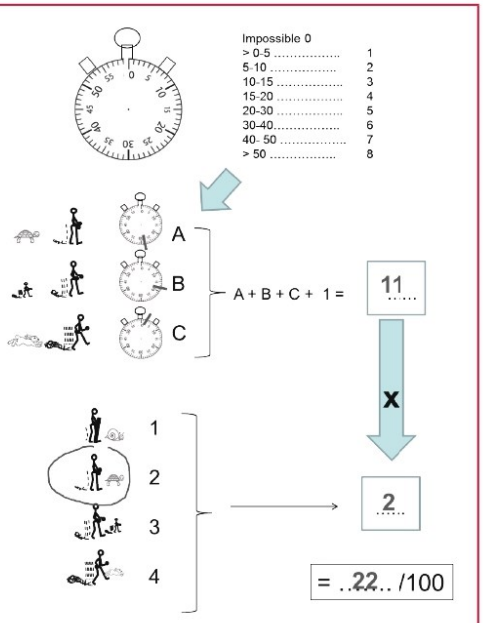


Fig. 2. Example of scoring sheet for the WELSH tool.

a clinical history of infarction and four patients (8.0%) were assumed to suffer from chronic valvular disease. Among all these patients, only four had an echocardiography and two had chest X-ray imaging to estimate the cardiothoracic index.

The characteristics of the 50 included patients are presented in Table 1. Notably, two-thirds of the patients stopped their education at elementary school. Among the 50 patients, one was unable to complete the WELSH questionnaire even under supervision. Among the other 49 patients, 33 patients completed the WELSH tool without errors and the other 16 patients (32.6%) made errors on one or more of the four items, with a median number of errors of two items, mainly in the first three items dealing with the duration of each task. Most of these errors related to a paradoxical increase in the duration that could be sustained for a walking speed with an increase in task difficulty, and were corrected after discussion with the patients.

The WELSH scores were calculated for all patients and the mean was 35 ± 17. An example of scoring is presented in Fig. 2. In this example, the subject reported he/she was able to walk for a maximum of approximately 23 minutes at a 'slow' speed (five points), approximately 17 minutes at a 'normal' speed (four points) and approximately three minutes at a 'fast' speed (one point) and reported he/she walked slower (turtle) than other people (coefficient = 2). The final score was 22 = [(5 + 4 + 1) +1] × 2 (Fig. 2).

No adverse event occurred during the six-minute walk test. The mean maximal walking distance was 292 ± 57 m.

The step-by-step multilinear regression analysis stopped at step one with the WELSH score being the sole predictor of MWD (r = 0.68, p < 0.001) and the model being MWD = 1.99 × score + 224 m. None of the other variables introduced in the model (gender, age, school level, body mass index, waist circumference, NYHA class) reached statistical significance for the association with MWD, as shown in Fig. 3.

Fig. 3. Scatterplot of WELSH score and maximal walking distance.

Discussion

This is the first ever reported standard tool developed to facilitate and standardise the estimation of walking disability in illiterate patients. The feasibility of the WELSH tool is relatively high, keeping in mind that half of the self-completed walking impairment questionnaires (the most widely used tool to estimate walking impairment) need correction.[19] The WELSH tool is easily scored and its correlation with objectively measured maximal symptom-limited walking distance and the six-minute maximal walking distance was good.

Beyond the obvious interest in a tool for non-literate children or illiterate adults, developing a tool to score walking disability based on only drawing could also be valuable to eliminate language differences in questionnaire translations. What is of particular interest is that the proportion of our patients attending primary and secondary school was in the range of literacy estimated for the Burkinabe population.[20] Indeed, using a questionnaire in a language that is different from the language in which it was initially developed is a complex process, requiring cross translation and validation in the new language.[9,10,21-23] Whether or not the WELSH tool can be used in a context other than the African population remains to be studied.

We underscore here that the drawings were chosen on purpose with animals that are present worldwide. Specifically, when developing the WELSH tool, the fast speed was initially suggested to be an antelope but these animals are not present in all countries (e.g. America or Australia).

Another issue to be solved was the representation and estimation of time. With digital watches, classic watch screens may gradually disappear, and the selection of patients able to read a classic clock/watch screen may have biased our results.[24] In fact very few patients, except those with cognitive disorders, were excluded because of their inability to read a watch. This might partly be due to the use of watches and clocks for religious purposes because of a high proportion of Islamic

patients in Burkina Faso.[20] A second question was whether or not numbers should be added on the clock. Adding Western type (Arabic) numbers may have facilitated the completion of the questionnaire, and these can easily be converted to other types (e.g. Roman or Chinese) with no ambiguity.

The WELSH tool can provide additional information to the six-minute walking test about the self-reported impairment in the community, keeping in mind that the six-minute test is performed at a forced pace,[25] and not at the usual pace of the patient. Furthermore, the WELSH tool should not replace the NYHA scoring by the physician but provide information on self-perceived impairment, which the NYHA does not do.[14]

Walking disability is observed in a wide variety of diseases. The WELCH tool (from which the WELSH was inspired) was validated in only patients with suspected peripheral artery disease (PAD). The WELSH tool was tested on a population of patients referred to the cardiology department for various conditions that unfortunately could not be confirmed.

In Burkina Faso, the prevalence of hypertension is estimated at 46%, with 27.4% of patients having a medical history of dilated cardiomyopathy.[26] From a thesis completed in 2014 in Bobo Dioulasso on 127 diabetic patients, the most represented cardiovascular pathologies were hypertension (60.3%), ischaemic heart disease (26.6%) and cardiomyopathy (3%).[27] It can be assumed that our population was similar. Testing the WELSH tool in more selected patients is necessary but we assume that the WELSH tool is not PAD-specific.

Limitations

There are limitations to this study and to the use of the WELSH tool. First, it is important to note that in the context of Burkina Faso medicine, information on and confirmation of the cardiovascular disease underlying the patient's symptoms is rarely possible. The university hospital in Bobo Dioulasso has only occasional access to ultrasound and radiology and diagnoses are based on clinical evidence in most cases. Besides, as no centralised data files and archives are available, patients are responsible for their own files and rarely bring them for repeat visits. This could appear to be a major limitation but the WELSH tool is not disease-specific and the fact that the population is likely to be heterogeneous and poorly defined on the basis of para-clinical confirmation is not, in our opinion, a major limitation.

Second, the WELSH tool cannot be considered a tool that can be self-completed because initial explanations are needed to understand how the drawings must be completed. However it allows for both a standardisation of the estimation of walking impairment and a simple scoring system.

Third, no validation against treadmill testing could be performed because no treadmill was available for routine use in the hospital of Bobo Dioulasso. The six-minute walking test is probably not the ideal reference tool because of the ceiling effect of the technique. Other methods of validation not requiring a treadmill could be used, such as the global positioning system (GPS).

Fourth, we arbitrarily predefined the WELSH scoring, which is possibly not optimal. It may be changed to improve the correlation between the WELSH score and objective measurement of walking impairment, such as the MWD, but the correlation was already quite high. Future studies are needed to confirm these results.

Conclusion

The WELSH tool is feasible for use in predominantly illiterate or low-literacy cardiac patients in Burkina Faso. There was a good correlation between the WELSH score and the six-minute walking test. Its applicability in other populations of patients remains to be tested. Test–retest reproducibility as well as its sensitivity to therapeutic interventions remain to be assessed in futures studies.

The study is presented on behalf of the SOCOS group. We thank Abaz Ouedraogo and Ben Souleyman Wilfred Adjaba for technical help and Ms Albertine Lucas for grammar and style reviewing.

References

1. Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Abrahams-Gessel S, Murphy A. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol* 2010; **35**(2): 72–115. 10.1016/j.cpcardiol.2009.10.002; PMC2864143.
2. Millogo GR, Yameogo C, Samandoulougou A, Yameogo NV, Kologo KJ, Toguyeni JY, *et al*. [Diabetes in urban setting in Ouagadougou, Burkina Faso: epidemiological profile and level of perception in the adult population]. *Pan Afr Med J* 2015; **20**: 146. 10.11604/pamj.2015.20.146.3249; PMC4613839.
3. Bosu WK. The prevalence, awareness, and control of hypertension among workers in West Africa: a systematic review. *Glob Health Action* 2015; **8**: 26227. 10.3402/gha.v8.26227; PMC4306751
4. Mensah GA. Ischaemic heart disease in Africa. *Heart* 2008; **94**(7): 836–843. 10.1136/hrt.2007.136523.
5. Fouasson-Chailloux A, Abraham P, Vielle B, Laporte I, Omarjee L, Ouedraogo N. The correlation of the 'Walking Estimated-Limitation Calculated by History' (WELCH) questionnaire with treadmill maximal walking time is not impaired by age, in patients with claudication. *Qual Life Res* 2015; **24**(8): 1857–1864. 10.1007/s11136-015-0915-9.
6. Frans FA, Zagers MB, Jens S, Bipat S, Reekers JA, Koelemay MJ. The relationship of walking distances estimated by the patient, on the corridor and on a treadmill, and the Walking Impairment Questionnaire in intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2013; **57**(3): 720–727. e1.10.1016/j.jvs.2012.09.044.
7. Nicolai SP, Kruidenier LM, Rouwet EV, Graffius K, Prins MH, Teijink JA. The walking impairment questionnaire: an effective tool to assess the effect of treatment in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2009; **50**(1): 89–94.
8. Ritti-Dias RM, Gobbo LA, Cucato GG, Wolosker N, Jacob Filho W, Santarem JM, *et al*. Translation and validation of the walking impairment questionnaire in Brazilian subjects with intermittent claudication. *Arq Bras Cardiol* 2009; **92**(2): 136–149.
9. Tew GA, Nawaz S, Humphreys L, Ouedraogo N, Abraham P. Validation of the English version of the Walking Estimated-Limitation Calculated by History (WELCH) questionnaire in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2014; **19**(1): 27–32. 10.1177/1358863X14520870.
10. Cucato GG, Correia Mde A, Farah BQ, Saes GF, Lima AH, Ritti-Dias RM, *et al*. Validation of a Brazilian Portuguese version of the Walking Estimated-Limitation Calculated by History (WELCH). *Arq Bras Cardiol* 2016; **106**(1): 49–55. 10.5935/abc.20160004; PMC4728595.
11. Abraham P, Godet R, Harbonnier M, Lanelle D, Leftheriotis G, Ouedraogo N. External validation of the 'walking estimated limitation calculated by history' (WELCH) questionnaire in patients with claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; **47**(3): 319–325. 10.1016/j.ejvs.2013.11.010.

12. Ouedraogo N, Chanut M, Aubourg M, Le Hello C, Hidden V, Audat G, *et al.* Development and evaluation of the Walking Estimated Limitation Calculated by History (WELCH) questionnaire in patients with claudication. *J Vasc Surg* 2013; 58(4): 981–988. 10.1016/j.jvs.2013.03.039.
13. Smith-Greenaway E. Educational attainment and adult literacy: A descriptive account of 31 sub-Saharan Africa countries. *Demogr Res* 2015; **33**: 1015–10034. 10.4054/DemRes.2015.33.35; PMC4852308.
14. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, *et al.* Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; **93**(4): 476–482. 10.1136/hrt.2006.089656; PMC1861501.
15. Kossmann CE. *The Criteria Committee of the New York Heart Association Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Blood Vessels.* Boston: Little, Brown and Co, 1964.
16. Bourdois C, Laporte I, Godet R, Laneelle D, Vielle B, Abraham P. Can the scoring of the walking estimated limitation calculated by history (WELCH) questionnaire be simultaneously simplified and improved? *Vasa* 2014; **43**(3): 198–201. 10.1024/0301-1526/a000349.
17. Myers SA, Johanning JM, Stergiou N, Lynch TG, Longo GM, Pipinos, II. Claudication distances and the Walking Impairment Questionnaire best describe the ambulatory limitations in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2008; **47**(3): 550–555. 10.1016/j.jvs.2007.10.052.
18. Chong PF, Garratt AM, Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The intermittent claudication questionnaire: a patient-assessed condition-specific health outcome measure. *J Vasc Surg* 2002; **36**(4): 764–771.
19. Mahe G, Ouedraogo N, Vasseur M, Faligant C, Saidi K, Leftheriotis G, *et al.* Limitations of self-reported estimates of functional capacity using the Walking Impairment Questionnaire. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; **41**(1): 104–109.
20. Central Intelligence Agency. *The World Factbook*. Washington, DC: Central Intelligence Agency, 2018 [Africa: Burkina Faso].
21. Ketenci B, Tuygun AK, Gorur A, Bicer M, Ozay B, Gunay R, *et al.* An approach to cultural adaptation and validation: the Intermittent Claudication Questionnaire. *Vasc Med* 2009; **14**(2): 117–122. 10.1177/1358863X08098851.
22. Yan BP, Lau JY, Yu CM, Au K, Chan KW, Yu DS, *et al.* Chinese translation and validation of the Walking Impairment Questionnaire in patients with peripheral artery disease. *Vasc Med* 2011; **16**(3): 167–172.
23. Vogler D, Paillex R, Norberg M, de Goumoens P, Cabri J. [Cross-cultural validation of the Oswestry disability index in French]. *Ann Readapt Med Phys* 2008; **51**(5): 379–385.
24. Turner C. Schools are removing analogue clocks from exam halls as teenagers 'cannot tell the time'. *The Telegraph*, 2018.
25. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(1): 111–117. 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
26. Yameogo AR, Mandi G, Millogo G, Samadoulougou A, Zabsonre P. Assessing causes of death in the Cardiology Department of Yalgado Ouedraogo University Hospital. *Pan Afr Med J* 2014; **19**: 155. 10.11604/pamj.2014.19.155.5286; PMC4345205.
27. Bado Y. Anomalies cardiovasculaires chez les diabétiques suivis au Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou (Bobo-Dioulasso). Bobo-Dioulasso (Burkina Faso): Université Polytechnique de Bobo Dioulasso 2014.

1.3. Étude 3 : Applicabilité du questionnaire WELSH (Walking Estimated Limitation Stated by History) à large échelle

Article en production : *Plos One*

The "Walking Estimated Limitation Stated by History" (WELSH) visual tool is applicable and accurate to determine walking capacity, even in people with low literacy level.

Wendsèndaté Yves SEMPORE, Nafi OUEDRAOGO, Salifou GANDEMA, Samir HENNI, Alassane ILBOUDO, Téné Marceline YAMEOGO, Pierre ABRAHAM.

1.3.1. Question

Les premiers résultats sur le questionnaire WELSH étant forts intéressants et prometteurs, nous avons opté de l'évaluer à large échelle dans une population hétérogène. Cette étude visait à répondre à plusieurs questions à savoir la validité du questionnaire WELSH à large échelle, l'effet de l'âge, du sexe et du niveau de scolarisation sur la qualité du remplissage et la validité de l'évaluation. L'un des objectifs était aussi d'évaluer l'utilisation du questionnaire par des opérateurs non expérimentés.

1.3.2. Méthode

Nous avons réalisé une étude prospective dans la ville de Bobo Dioulasso (Burkina Faso). Nous avons recruté et formé de façon théorique et pratique 630 étudiants en médecine à l'administration du questionnaire WELSH et à la conduite d'un test de marche de 6 minutes. Chaque enquêteur devrait inclure 3 participants en administrant le questionnaire WELSH et réalisé un test de marche de 6 minutes. En outre ils ont recueilli l'âge, le sexe, le niveau de scolarisation, le poids et la taille déclarée et l'existence ou non d'une pathologie connue du participant.

Nous avons analysé les erreurs de remplissage et la corrélation entre le score WELSH et la distance au premier arrêt et la distance maximale de marche au test de marche de 6 minutes pour l'ensemble des participants et dans les sous-groupes (âge, sexe, niveau de scolarisation).

1.3.3. Principaux résultats

Au total 1825 participants ont été inclus dans l'étude. Après l'exclusion des fiches contenant des données manquantes, 1723 étaient disponibles pour l'analyse. L'âge moyen des participants était de 46.5 ± 18.4 ans, 757 participants soit 43,9% étaient non scolarisé ou limités à l'école primaire. La grande majorité (1523 soit 88,4%) des participants ont réussi à remplir le questionnaire après une seule et unique explication dont 1474 sans erreurs. Le coefficient de corrélation entre le score du WELSH et la distance maximale de marche au test de marche de six minutes était de r = 0,593 ($p<0,001$). Cette corrélation était significativement faible chez les femmes de niveau universitaire comparativement aux hommes ($p = 0,025$). Le pourcentage de questionnaires comportant des erreurs de remplissage du participant corrigées par l'enquêteur diminuait avec la baisse du niveau d'instruction ($p<0,001$).

1.3.4. Conclusion

Le questionnaire WELSH demeure largement accessible aux participants quelques soit leur niveau de scolarisation avec une bonne corrélation avec la mesure objective de la capacité de marche par le test de marche de six minutes. Il ne requiert pas une grande expérience pour pouvoir l'utiliser. Son utilisation à grande échelle révèle qu'il semble spécifique des personnes ayant un faible niveau de scolarisation. Le questionnaire WELSH est aujourd'hui le seul questionnaire d'évaluation de la capacité de marche accessible aux populations analphabètes et il ouvre la voie à une meilleure exploration des difficultés à la marche dans le contexte des pays à ressources limitées. Pour autant d'autres approches originales d'évaluation de l'AOMI nous ont été accessibles dans le cadre de cette thèse dans le service des explorations fonctionnelles vasculaires d'Angers. Il s'agit entre autres de la $TcPO_2$ aussi bien de repos que d'effort. Le service dispose d'un grand recul sur la $TcPO_2$ d'effort dans la claudication vasculaire cependant la nécessité voire l'obligation de l'utilisation d'un protocole lent pour les patients très limités demeurait une question non étudiée.

1.3.5. Tiré à part

Le manuscrit de la présente étude a été soumis au journal *Plos One* depuis le 14 mars 2021 et est en production. Pour prévenir d'éventuels conflits avec ce journal, nous avons présenté de manière résumé l'étude et ses principaux résultats. Le manuscrit complet a été transmis aux rapporteurs de la thèse comme document supplémentaire.

1.4. Étude 4 : L'influence de l'intensité de l'effort sur l'ischémie mesurée chez l'artériopathe mesurée par la TcPO2

1.4.1. Question

La $TcPO_2$ occupe une place de choix dans l'exploration de l'ischémie d'effort dans l'AOMI. Ces vingt dernières années, plus de 6000 examens de $TcPO_2$ ont été réalisés par les services d'explorations fonctionnelles d'efforts et vasculaire du CHU d'Angers. En routine, un protocole à charge constante (3,2 Km/h avec une pente de 10%) est utilisé pour les tests d'oxymétrie à la marche. Le tapis roulant démarre et accélère progressivement pour atteindre au bout d'une minute la vitesse de 3,2 Km/h avec une pente positive de 10%. Cependant, il a été constaté pour certains patients très limités, une vitesse de marche très lente et un temps maximal de marche inférieur à une minute lorsqu'on les soumet au protocole standard (3,2 Km/h avec une pente de 10%). Partant de l'hypothèse qu'un temps trop court de marche ne serait pas suffisant pour entrainer l'apparition d'une ischémie d'effort, entrainant *de facto* un fort taux de faux négatifs lors des tests d'oxymétrie à la marche chez l'artériopathe, un protocole plus lent (2,0Km/h avec une pente de 10%) a été conçu. Le tapis roulant démarre et accélère progressivement pour atteindre au bout d'une minute la vitesse de 2,0 Km/h avec une pente positive de 10%. Ainsi, depuis 2003, les patients ayant un temps de marche sur 10 m supérieur à 12 secondes sont systématiquement soumis au protocole lent (2,0Km/h avec une pente de 10%) sans preuves que les résultats de la $TcPO_2$ avec le protocole lent soient similaires à ceux du protocole standard. Le but de cette étude était de comparer les résultats de $TcPO_2$ d'effort avec le protocole standard et lent pour des patients claudicants sévères.

1.4.2. Méthode

Nous avons réalisé une étude transversale de 9 mois auprès de patients adressés au service des explorations fonctionnelles vasculaires pour un test de $TcPO_2$ d'effort. Pour chaque patient, nous avons recueilli l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'IPSC, les antécédents médicaux et le temps de marche sur 10 m. Les tests de $TcPO_2$ d'effort ont été réalisés sous une surveillance électrocardiographique à 12 dérivations. Nous avons utilisé un appareil de $TcPO_2$ à 7 sondes (une sonde en regard de l'omoplate, une sonde sur chaque fesse, une sonde sur chaque cuisse et une sonde sur chaque mollet). Les valeurs des DROPs ont été révélées pour toutes les sondes au niveau des membres supérieurs. Le seuil de -15 mmHg a été retenu pour définir la présence ou non d'une ischémie d'effort. Les patients ont d'abord été soumis au protocole standard. Le tapis roulant se met en marche et accélère progressivement pour atteindre en une minute la vitesse stable de 3,2Km/h avec une pente de 10% jusqu'à la capacité maximale du patient. Pour les patients qui marchent moins d'une minute à la vitesse de 3,2Km/h avec la pente de 10%, nous réalisons un second test. Le second est conduit après un temps de repos d'au moins 10 min avec cette fois, le protocole lent. Le tapis roulant démarre et accélère progressivement pour atteindre la vitesse stable de 2,0 Km/h avec une pente de 10% jusqu'à la capacité maximale de marche du patient. Chaque patient était ainsi donc son propre témoin.

Pour les patients qui ont eu les deux tests consécutifs, nous avons comparé les résultats de $TcPO_2$ d'effort des deux tests.

1.4.3. Principaux résultats

Au total, 31 patients ont bénéficié des deux tests durant la période de l'étude dont 18 hommes et 13 femmes avec un âge moyen de 73,9 ± 12,0 ans. La moyenne du temps de marche sur 10 m était de 12,5 ± 3,6 s. Le temps maximal de marche était en moyenne de 80 ± 52 s sur le protocole standard et de 376 ± 269 s sur le protocole lent ($p < 0,001$). Au seuil d'ischémie de -15mmHg, aucune différence statistique n'a été constatée entre les valeurs DROPmin observées au cours des deux tests. Il y'avait une très bonne corrélation entre les valeurs de DROPmin sur le protocole standard et les valeurs de DROPmin avec le protocole lent avec $R = 0,82$.

1.4.4. Conclusion

Contrairement à l'hypothèse qu'un temps trop court de marche serait insuffisant pour entrainer l'apparition d'une ischémie d'effort, les résultats observés sur les deux tests étaient quasi similaires. Tous ces constats participent à confirmer la pertinence de l'utilisation de la $TcPO_2$ d'effort pour l'évaluation clinique du retentissement fonctionnel de l'AOMI. Cela ouvre par ailleurs la voie à l'évaluation des conséquences biologiques de l'AOMI avec les résultats de la $TcPO_2$ comme le paramètre clinique de référence.

1.4.5. Tiré à part (120)

Received: 17 September 2019 | Accepted: 23 February 2020
DOI: 10.1111/cpf.12626

Check for updates

Clinical Physiology and Functional Imaging

ORIGINAL ARTICLE

Specific slow tests are not mandatory in patients with extremely short standard (3.2 km/hr 10% slope) test durations during exercise oximetry

Wendsèndaté Yves Sempore[1,2] | Pierre Ramondou[1] | Jeanne Hersant[1] | Mathieu Feuilloy[3] | Celine Guilleron[4,5] | Samir Henni[1,6] | Pierre Abraham[1,4,6]

[1]Department of Vascular Medicine, University Hospital Angers, Angers, France
[2]Centre Muraz, National Institut of Public Health, Bobo dioulaso, Burkina Faso
[3]Department of Superior School of Electronics ESEO, Angers, France
[4]Department of Sports medicine, University Hospital Angers, Angers, France
[5]Department of Sports Sciences, University Le mans, Le mans, France
[6]UMR Mitovasc CNRS6015-INSERM 1083, University of Angers, Angers, France

Correspondence
Pierre Abraham, Laboratoire d'explorations vasculaires, Centre Hospitalier Universitaire, 49033 Angers cedex 01, France.
Email: Piabraham@chu-angers.fr

Abstract

Aim: To compare the transcutaneous oxygen pressure results observed in patients with severe walking limitation during standard procedures (3.2 km/hr, 10% slope) versus during a test performed at a low speed (2 km/hr, 10% slope).

Methods: In 31 patients, the decrease from rest of oxygen pressure (DROP) index was measured on both buttocks, both thighs and both calves during two consecutive tests on treadmill. The maximal walking time (MWT) and the minimal DROP values ($DROP_{min}$) observed during the 2 tests were compared with *t* test. Correlation of $DROP_{min}$ values during the slow and standard procedure was performed with linear regression. The −15 mmHg cut-off value defined for standard test interpretation was used arbitrarily for the interpretation of slow test results.

Results: MWT was 80 ± 52 s versus 376 ± 269 s at standard and slow speed, respectively ($p < .001$). No difference on all recorded $DROP_{min}$ values at a standard (−9.5 ± 6.9 mmHg) and slow (−10.5 ± 7.9 mmHg) speed was found; $n = 186$, $p = .168$. Coefficient of correlation between $DROP_{min}$s found at the two tests was $r = 0.820$ ($p < .01$), with regression line close to the line of identity. With the identical −15 mmHg cut-off, 166 (89.2%) of 186 the results were classified similarly after standard and slow procedures.

Conclusion: Specific slow treadmill procedures are not mandatory in patients with extremely short test durations when performing standard (3.2 km/hr 10% slope) exercise oximetry. In patients expected to be unable to walk at standard speed, the −15 mmHg normal limit seems to be valid for the interpretation of tests with a slow procedure (2.0 km/hr).

KEYWORDS
claudication, diagnosis, exercise testing, methods, peripheral artery disease, transcutaneous oxygen pressure

Wendsèndaté Yves Sempore and Pierre Ramondou equally contributed as first authors to the manuscript.

© 2020 Scandinavian Society of Clinical Physiology and Nuclear Medicine. Published by John Wiley & Sons Ltd

1 | INTRODUCTION

Peripheral artery disease (PAD) is a common manifestation of atherosclerosis. Its prevalence increases with age and the presence of cardiovascular risk factors (Selvin & Erlinger, 2004). Association of non-vascular diseases and PAD is common, because all result from degenerative conditions (Heidrich & Hermann, 2006; Kauppila et al., 1997; Kauppila, Mikkonen, Mankinen, Pelto-Vasenius, & Mäenpää, 2004). These non-vascular diseases include, among others: osteo-articular lesions (spinal stenosis, arthritis), pulmonary or cardiac diseases. Aetiological diagnosis of claudication of the lower limb is important. We have used transcutaneous oxygen pressure (TcpO2) at exercise in the last 20 years, to argue for the vascular origin of exercise-related pain during treadmill tests (Abraham et al., 2018; Gernigon et al., 2013; Henni et al., 2018; Jaquinandi et al., 2007; Signolet et al., 2016). As a routine, we use a constant load (3.2 km/hr, 10% slope) standard procedure. Unfortunately, some patients are slow walkers and are likely unable to walk for at least one minute at the standard speed and slope. This has led us since 2003 and until September 2018, to submit patients unable to walk 10 m within 12 s, to a slow speed protocol (2.0 km/hr, 10% slope) although no proof was available that the results of this slow speed protocol were the same as those of a normal standard procedure (Audonnet et al., 2017; Mahe et al., 2010). This was based on the hypothesis that a very brief walking period could be too short to allow ischaemia to occur and might result in a high rate of false-negative tests at a standard speed compared to a slower speed but longer period of walking. On the contrary, one could suggest that a slower speed would reduce the exercise-induced ischaemia and might result in a high rate of false-negative tests at a slow speed compared to a higher speed resulting in a shorter period of walking.

The aim of this study was to compare the TcpO2 results observed in patients with severe walking limitation during standard procedures (3.2 km/hr) and during a test performed at a low speed (2 km/hr).

2 | PATIENTS AND METHODS

2.1 | Patients

For all patients referred for exercise-TcpO2 in the vascular service of the University Hospital of Angers, clinical data were prospectively collected. The database includes morphological data (height, weight, age, sex), ankle to brachial index, cardiovascular risk factor (diabetes, high blood pressure, past or current smoking, body mass), vascular history and history of vascular prosthesis, treatments and the time required to walk 10 m on a corridor at usual walking pace.

This cross-sectional study was conducted between October 2018 and July 2019 and analysed the individuals referred for exercise transcutaneous oximetry (exercise-$TcpO_2$). Non-French speaking persons, adults protected by law or individuals with a contraindication to exercise testing were excluded (e.g., unstable heart disease, inability to walk on a treadmill).

The database has been administratively approved and is declared to the CNIL (Commission nationale informatique et liberté). As per routine practice, all participants were systematically informed that they had the option to deny the use of their routine medical file for research purposes. According to French legislation, no individual consent was required for the use of the routine acquired data and thereby the study was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee on human research of our University Hospital: Ref 2019–81.

2.2 | Treadmill tests

Usual walking speed was measured in the corridor between the waiting room and the treadmill test room. Patients walked on the treadmill under electrocardiographic monitoring and medical supervision. All treadmill tests used a grade (incline) of 10%. Most patients walked at 3.2 km/hr. Until 2017, patients that were unable to walk 10 metres in less than 12 s at their usual walking speed in the corridor had their maximum speed fixed to 2.0 km/hr. The protocol was stopped due to limiting symptoms; exhaustion, or in case of repeated ventricular arrhythmia, or abnormal ST segment depression. In the absence of limiting symptoms, the tests were stopped after 20 min until 2009 or changed at 15 min for an incremental procedure since 2010. Lower limb symptoms on the treadmill, when present, were encoded by the physician that performed the test using the "Edinburg Claudication Questionnaire" (ECQ) and analysed side by side, regardless of the localization (proximal and/or distal) of symptoms.

2.3 | TcPO2 measurements

Recording were performed with a Perimed® PF6000 TcpO2 device and seven E5250 Radiometer® probes positioned on the chest, on both right and left buttocks, thighs and calves. A custom-made programme calculated in real time the decrease from rest of oxygen pressure (DROP) at each limb site.(Abraham, 2018) The DROP index is the difference between limb TcpO2 changes and chest TcpO2 changes. A minimal DROP value ($DROP_{min}$) under – 15 mmHg is considered as indicating regional blood flow impairment. It has been validated as a sensitive and specific indicator for arterial lesions, in a population with proximal or distal claudication (Abraham et al., 2003, 2005; Audonnet et al., 2017). From October 2018, all the patients (whatever their usual speed and time required to walk 10 m in the corridor) had a standard treadmill protocol that included a 1-min progressive increase in speed and slope to 3.2 km/hr and 10%, respectively. Then, speed and slope were kept constant up to maximal walking pain, non-vascular limitation or inability to follow the treadmill speed. For the patients that were unable to walk for at least 1 min at 3.2 km/hr during the standard procedure, a minimal period of 10 min was required for recovery from the first test and a second test was performed at a slow speed. For this specific slow procedure, speed was increased by 1-min steps of 0.5 km/hr and

stabilized to 2.0 km/hr until exhaustion, with the slope being 10% throughout the walking period.

2.4 | Analysis of data

For the present study, we focused on patients that had the two consecutive tests (standard and then slow procedure) due to their inability to perform at least 1 min at a constant speed of 3.2 km/hr. We retrieved the $DROP_{min}$ (lowest DROP value) found for each probe as represented in Figure 1.

2.5 | Statistical analysis

Results are expressed as means±standard deviation or number of observations [percentage]. Comparison of results observed with slow and standard procedures was performed with the paired *t* test and chi-squared test. Correlation of absolute converted values observed at the two tests are reported with Spearman correlation coefficient. Statistical analyses were performed using SYSTAT for Windows, version 15.0.1 (SPSS Inc.). For all statistical tests, a two-tailed probability value of $p < .05$ was used to indicate statistical significance.

3 | RESULTS

3.1 | Population

Over the study period, 454 patients have performed an exercise TcpO2 measurement with the standard procedure. Eleven refused the use of their data for research purpose. Forty-six (10.1%) of these 454 patients were unable to walk 1 min at 3.2 km/hr, but only 31 of these patients had a second test. The other patients had either extreme fatigue due to the first test or contraindication to a second test.

These 31 patients were 18 males and 13 females, 73.9 ± 12.0 years old, 70.1 ± 15.5 kg, 165 ± 9 cm and a resting heart rate of 84 ± 15 beats/min. Among these 31 patients, 11 (35.4%) had diabetes mellitus, and 15 (48.3%) had a history of lower limb revascularization. All but 5 had an abnormal Doppler while the Doppler found no hemodynamic impairment in 5 patients. Five (16.1%) patients had non-measurable or non-compressible ankle pressures, with right and left ABI being 0.84 ± 0.24 and 0.80 ± 0.22, respectively, in the other 26 patients. Ongoing treatments included antiplatelet, angiotensin inhibitors and cholesterol-lowering drugs in 23 (74.2%), 19 (61.3%) and 21 (67.7%) of cases, respectively. Time to walk 10 m in the corridor before the test was 12.5 ± 3.6 s ranging 8 to 25 s. Nineteen (61.2%) patients walked the ten metres within 12 s.

3.2 | Exercise results

The maximum walking time during the treadmill test at a standard speed was 80 ± 52 s, while it was 376 ± 269 s at a low speed ($p < .001$). No complication occurred as a result of the tests, and no disconnection was noted among the probes used for the tests. All patients were symptom-limited during their tests although non-vascular symptoms (dyspnoea, fatigue) were frequent events during both tests.

3.3 | TcpO2 results at a standard speed and at a slow speed

No statistical difference was found between the $DROP_{min}$ values observed during the two tests as reported in Table 1.

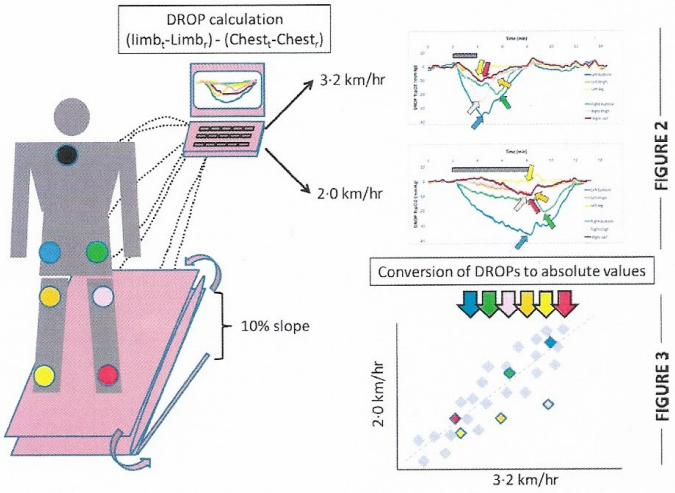


FIGURE 1 Schematic representation of the protocol. Colour arrows on recordings represent the minimal decrease from rest of oxygen pressure (DROP) value of each probe that may occur at different times of exercise or recovery. For DROP calculation, $limb_t$, $limb_r$, $chest_t$ and $chest_r$ are the limb (buttock calf or thigh) and chest absolute oxygen pressure values at any time ($_t$) of exercise compared to the mean value observed at rest ($_r$) before the walking period on the same probe. The small figures at the upper right corner are those of the patient of Figure 2, while the lower right corner represents a schematic integration of this patient's results among the other points of Figure 3

A typical example of the results observed in the same patient during the standard and slow procedures as shown in Figure 2. As illustrated, although the duration of the two tests was dramatically different, the final results for $DROP_{min}$ values were similar in both cases.

Figure 3 represents the results for $DROP_{min}$ values observed during the standard and slow procedures for all the recorded values. As shown, the regression line was close to the line of identity.

Using the −15 mmHg cut-off point previously defined for standard protocols, 166 (89.2%) of the 186 results were identical both for standard and slow procedures, 15 (8.1%) were positive during the initial standard test while negative at the slow procedure (light grey segment of Figure 4), and only 5 (2.7%) of the results were negative during the initial standard test while positive at the slow procedure (white segment of Figure 4).

TABLE 1 $DROP_{min}$ values (mmHg) observed for all values (n = 186) and for each probe position (N = 31 per position)

	STANDARD	SLOW	p
All values	−9.5 ± 6.9	−10.5 ± 7.9	.168
Left buttock	−9.4 ± 8.4	−11.2 ± 10.7	.446
Right buttock	−10.3 ± 7.5	−11.0 ± 8.5	.716
Left thigh	−8.0 ± 4.4	−8.9 ± 5.5	.480
Right thigh	−7.7 ± 5.7	−8.5 ± 5.4	.600
Left calf	−11.8 ± 8.1	−13.0 ± 9.5	.586
Right calf	−9.6 ± 5.7	−10.5 ± 6.1	.565

4 | DISCUSSION

This is the first study reporting the results of exercise TcpO2 observed during symptom-limited exercise performed in patients with severe limitation during standard tests (inability to walk more than a minute at the standard speed of 3.2 km/hr) and during slow speed (2 km/hr) tests. Despite significant difference in test duration (4 times higher at a slow speed as compared to a standard speed), the $DROP_{min}$ results were comparable between the two tests.

Exercise-TcpO2 on treadmill has been largely described (Abraham et al., 2003). A reference electrode is placed on the chest to measure systemic changes in arterial oxygen pressure (Ouedraogo et al., 2011), while electrodes are positioned on the limb to estimate regional blood flow impairment at exercise. The decrease from rest of oxygen pressure (DROP: limb changes minus chest changes) index is calculated in real time by a dedicated software (Abraham, 2018; Abraham et al., 2003) and is highly accurate and reliable in predicting the presence/absence and severity of radiologically proved lesions at both the buttock and ankle levels (Abraham et al., 2003, 2005). The $DROP_{min}$ value is proportional to the severity of arterial lesions (Abraham et al., 2005). The exercise-TcpO2 technique was shown accurate on a multicenter analysis, to influence the diagnosis and scheduled investigations or treatments (Henni et al., 2018). It was shown that the average walking speed of patients with PAD was slower than controls (Gardner, Forrester, & Smith, 2001), and declines with the evolution and severity of PAD (Herman et al., 2009; McDermott et al., 2005). Walking speed is a risk factor for mortality in PAD patients (McDermott et al., 2016). In combination with co-morbid

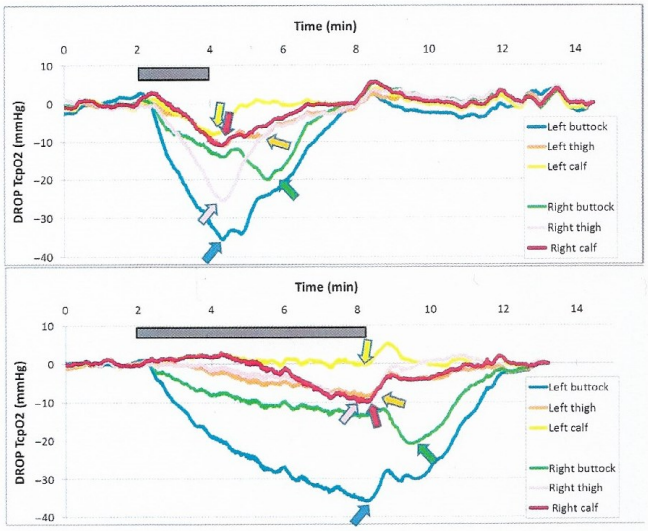


FIGURE 2 Typical example of exercise oximetry results observed in the same patient at a standard speed (3.2 km/hr, upper panel) and at a low speed (2 km/hr, lower panel). Despite a major difference in test duration (grey rectangle), the minimal decrease from rest of oxygen pressure ($DROP_{min}$) values were quite similar in the two tests except for the right thigh (colour arrows). Note that after the second test the recovery period was shortened to 5 min in order to reduce the total duration of the tests

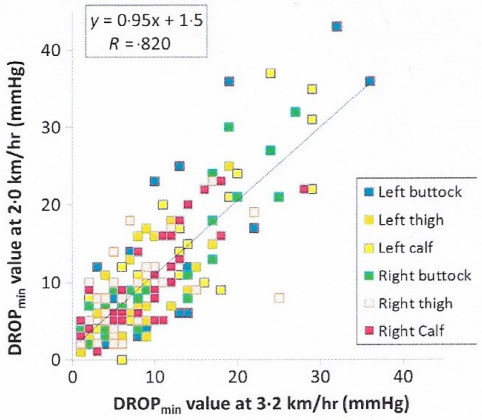


FIGURE 3 Correlation of minimal decrease from rest of oxygen pressure ($DROP_{min}$) absolute value observed during the two tests. The regression line is for the 186 points for the 6 lower limb values of the 31 subjects

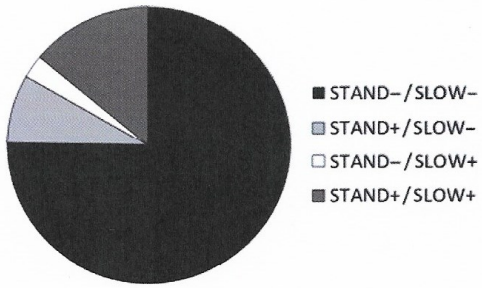


FIGURE 4 Distribution of positive and negative results: Note that we used a decrease in excess of 15 mmHg from baseline to indicate a positive result for both the standard (STAND: 3.2 km/hr) and slow (SLOW: 2.0 km/hr) treadmill speeds

conditions, such as osteo-articular or pulmonary disease, this can result in patients not being able to walk at a pace of 3.2 km/hr on treadmill. The progressive increase in speed that we perform aims at allowing an adaptation to the treadmill procedure but is sometimes insufficient to have the patient reach the 3.2 km/hr target speed or sustain more than a few seconds at this speed. As expected, the time walked at a slow speed was approximately 4 times the time that was sustained at a standard speed. Nevertheless and contrary to our hypothesis, the results observed with the two tests were almost similar.

The fact that the test at a slow speed was systematically performed after the standard test may appear a limitation of the study. In fact, we observed that unexpectedly, more than half of the patients studied had a relatively high spontaneous walking pace in the corridor. Then, the measurement of walking speed seemed unable to predict their inability to sustain more than one minute of exercise on treadmill at a standard speed. This is consistent with the fact that changes in usual speed or maximal distance seem independent in patients after revascularization (Gernigon et al., 2015).

5 | CONCLUSION

When performing exercise oximetry, only 10.8% of results differ between the two tests. Then, a test performed at a slow speed does not seem to be justified even if the walking period at a standard speed is extremely short. Most discordant results are due to the presence of ischaemia during the standard procedure that cannot be confirmed at a slow speed. The regression line between the $DROP_{min}$ values observed with the two procedures is close to the line of identity. This can reasonably lead to the conclusion that: 1/specific slow treadmill procedures are not mandatory in patients with extremely short test durations when performing standard (3.2 km/hr 10% slope) exercise oximetry; 2/in patients expected to be unable to walk at a standard speed, if performing a slow procedure, the normal limit defined for standard speed (3.2 km/hr) seems to be valid for test interpretation. Nevertheless, this normal limit for slow procedures remains to be confirmed by a prospective study against angiography.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the nurses and student of the department of vascular medicine for their technical assistance. The work was performed on behalf of the SOCOS group (*Signal et Objet COnnecté en Santé*).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declares that there is no conflict of interest.

ORCID

Pierre Abraham https://orcid.org/0000-0001-7053-2801

REFERENCES

Abraham, P. (2018). Software analysis of transcutaneous oxygen pressure measurements at exercise in patients with arterial claudication. *Atherosclerosis*, *278*, 328–329.

Abraham, P., Gu, Y., Guo, L., Kroeger, K., Ouedraogo, N., Wennberg, P., & Henni, S. (2018). Clinical application of transcutaneous oxygen pressure measurements during exercise. *Atherosclerosis*, *276*, 117–123.

Abraham, P., Picquet, J., Bouye, P., L'Hoste, P., Enon, B., Vielle, B., & Saumet, J. L. (2005). Transcutaneous oxygen pressure measurements (tcpO2) at ankle during exercise in arterial claudication. *International Angiology*, *24*, 80–88.

Abraham, P., Picquet, J., Vielle, B., Sigaudo-Roussel, D., Paisant-Thouveny, F., Enon, B., & Saumet, J. L. (2003). Transcutaneous oxygen pressure measurements on the buttocks during exercise to detect proximal arterial ischemia: Comparison with arteriography. *Circulation*, *107*, 1896–1900.

Audonnet, M., Signolet, I., Colas-Ribas, C., Ammi, M., Abraham, P., & Henni, S. (2017). Exercise transcutaneous oximetry of the

buttocks- external validation with computed tomography angiography. *Circulation Journal*, *81*, 1123–1128.

Gardner, A. W., Forrester, L., & Smith, G. V. (2001). Altered gait profile in subjects with peripheral arterial disease. *Vascular Medicine*, *6*, 31–34.

Gernigon, M., Le Faucheur, A., Fradin, D., Noury-Desvaux, B., Landron, C., Mahe, G., & Abraham, P. (2015). Global positioning system use in the community to evaluate improvements in walking after revascularization: A prospective multicenter study with 6-month follow-up in patients with peripheral arterial disease. *Medicine (Baltimore)*, *94*, e838.

Gernigon, M., Marchand, J., Ouedraogo, N., Leftheriotis, G., Piquet, J. M., & Abraham, P. (2013). Proximal ischemia is a frequent cause of exercise-induced pain in patients with a normal ankle to brachial index at rest. *Pain Physician*, *16*, 57–64.

Heidrich, H., & Hermann, G. M. (2006). Concomitant neurological and orthopaedic diseases in the presence of peripheral arterial disease: A prospective study. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*, *35*, 101–105.

Henni, S., Mahe, G., Lamotte, C., Laurent, R., Riviere, A. B., Aubourg, M., … Abraham, P. (2018). Exercise transcutaneous oximetry significantly modifies the diagnostic hypotheses and impacts scheduled investigations or treatments of patients with exertional limb pain. *European Journal of Internal Medicine*, *52*, 28–34.

Herman, S. D., Liu, K., Tian, L., Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Criqui, M. H., … McDermott, M. M. (2009). Baseline lower extremity strength and subsequent decline in functional performance at 6-year follow-up in persons with lower extremity peripheral arterial disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*, 2246–2252.

Jaquinandi, V., Picquet, J., Bouyé, P., Saumet, J.-L., Leftheriotis, G., & Abraham, P. (2007). High prevalence of proximal claudication among patients with patent aortobifemoral bypasses. *Journal of Vascular Surgery*, *45*, 312–318.

Kauppila, L. I., McAlindon, T., Evans, S., Wilson, P. W. F., Kiel, D., & Felson, D. T. (1997). Disc degeneration/back pain and calcification of the abdominal aorta. A 25-year follow-up study in Framingham. *Spine*, *22*(14), 1642–1647. https://doi.org/10.1097/00007632-199707150-00023

Kauppila, L. I., Mikkonen, R., Mankinen, P., Pelto-Vasenius, K., & Mäenpää, I. (2004). MR aortography and serum cholesterol levels in patients with long-term nonspecific lower back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. *29*(19), 2147–2152.

Mahe, G., Abraham, P., Zeenny, M., Bruneau, A., Vielle, B., & Leftheriotis, G. (2010). Objective determination of the predefined duration of a constant-load diagnostic tests in arterial claudication. *Journal of Vascular Surgery*, *51*, 863–868.

McDermott, M. M., Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Criqui, M. H., Greenland, P., Tian, L., … Tan, J. (2005). Functional decline in lower-extremity peripheral arterial disease: Associations with comorbidity, gender, and race. *Journal of Vascular Surgery*, *42*, 1131–1137.

McDermott, M. M., Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Tian, L., Kibbe, M. R., Greenland, P., … Criqui, M. H. (2016). Community walking speed, sedentary or lying down time, and mortality in peripheral artery disease. *Vascular Medicine*, *21*, 120–129.

Ouedraogo, N., Feuilloy, M., Mahe, G., Leftheriotis, G., Saumet, J. L., & Abraham, P. (2011). Chest tcpO(2) changes during constant-load treadmill walking tests in patients with claudication. *Physiological Measurement*, *32*, 181–194.

Selvin, E., & Erlinger, T. P. (2004). Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation*, *110*, 738–743.

Signolet, I., Henni, S., Colas-Ribas, C., Feuilloy, M., Picquet, J., & Abraham, P. (2016). Prevalence and causes of normal exercise oximetry in the calf in patients with peripheral artery disease and limiting calf claudication. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, *51*, 572–578.

How to cite this article: Sempore WY, Ramondou P, Hersant J, et al. Specific slow tests are not mandatory in patients with extremely short standard (3.2 km/hr 10% slope) test durations during exercise oximetry. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2020;40:232–237. https://doi.org/10.1111/cpf.12626

2. Évaluation de paramètres bio-métaboliques au cours des tests d'oxymétrie à la marche chez l'artériopathe

Les tests d'oxymétrie à la marche, permettent une évaluation chiffrée de l'ischémie induite par l'effort (la marche) chez le patient artériopathe. Faisant le constat général d'une mauvaise corrélation entre la biologie de l'AOMI et les critères de sévérité clinique classique (IPSC, distance maximale de marche, stade clinique) d'une part ; d'autre part, du fait que nous n'avons pas trouvé de travaux antérieurs portant sur une corrélation entre la biologie de l'AOMI et les résultats de l'oxymétrie à la marche, nous avons envisagé dans le cadre de cette thèse, d'étudier quelques paramètres biologiques au cours des tests d'oxymétrie à la marche. Nous avons procédé par deux approches distinctes :

- Une approche simple, dans le cadre du protocole *« STELLA : Évolution du taux de lactate au cours des oxymétries à la marche »* avec dosage de la lactatémie par micro méthode chez les artériopathes au cours des tests de $TcPO_2$ d'effort ;
- Une approche plus complexe métabolomique chez les artériopathes au cours des tests de $TcPO_2$ d'effort dans le cadre du protocole *« BIOR Réponse biologique à l'exercice : Analyse métabolomique chez l'artériopathe »*.

2.1. Étude 5 : Approche simple par dosage de la lactatémie au cours des test de $TcPO_2$ d'effort chez les artériopathes

Article en cours de soumission

Exercise oximetry better correlates with exercise-induced lactate increase, than ankle brachial index or walking time, in vascular claudicants.

Wendsèndaté Yves Semporé, Jeanne Hersant, Pierre Ramondou, Jean François Hamel, Pierre Abraham, Henni Samir.

2.1.1. Question

Au stade symptomatique de l'AOMI, les patients présentent une claudication intermittente avec une réduction de leur capacité de marche. La distance maximale de marche et l'IPSC demeurent les grands critères de sévérité clinique de l'AOMI (121,122). Cette symptomatologie est due à une ischémie d'effort des muscles des membres inférieurs liée à une inadéquation entre l'apport sanguin artériel d'oxygène et les besoins en oxygène des muscles du fait de l'obstruction des artères des membres inférieurs. L'acide lactique étant un produit de la glycolyse anaérobie, il y'a une accumulation musculaire d'acide lactique chez le patient claudicant à l'effort (100,123). L'acide lactique étant libéré du tissu vers le sang, la lactatémie a été largement utilisé pour estimer l'importance du métabolisme anaérobie dans la physiologie de l'exercice. Ainsi, il a été montré une augmentation de la lactatémie plus importante chez le patient artériopathe avant la revascularisation chirurgicale par rapport à l'après revascularisation (124). Cependant, peu d'études ont tenté une corrélation entre la lactatémie et la sévérité clinique évaluée par la distance maximale de marche et/ou l'IPSC et ont trouvé au mieux des résultats passables (103,125). Aussi, nous n'avons retrouvé aucune étude antérieure portant sur une corrélation entre la lactatémie et les résultats de la $TcPO_2$. En rappel, la

$TcPO_2$ permet pourtant d'évaluer de façon chiffrée la sévérité de l'ischémie au cours de la marche chez l'artériopathe. Dans le cadre de l'évaluation biologique des difficultés à la marche chez l'artériopathe, nous avons ainsi mené une étude sur la corrélation entre la variation de la lactatémie à l'effort et quelques critères de sévérité de l'AOMI incluant les résultats de la $TcPO_2$. Notre hypothèse était qu'après l'exclusion des autres causes pouvant altérer la capacité de marche, une corrélation significative sera observée entre l'estimation clinique de la sévérité de l'ischémie avec la $TcpO_2$ d'effort et l'augmentation de la concentration de lactate post-effort chez les patients artériopathes claudicants.

2.1.2. Méthode

Nous avons réalisé une étude prospective qui a duré d'octobre 2017 à octobre 2020 auprès de patients artériopathes adressés au service des explorations fonctionnelles vasculaires pour un test de $TcPO_2$ d'effort. L'ensemble des critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion sont présentés dans le Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion • Éligibilité à l'étude (claudication limitante) • Patient capable de comprendre le protocole • Signature du formulaire de consentement à la participation • Claudication supposée d'origine artérielle
Critères de non-inclusion • Utilisation du protocole lent sur le tapis roulant en raison d'une vitesse de marche très faible du patient. • Antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (inférieur à 3 mois). • Absence de claudication ou patient ayant une claudication non limitative. • Angor instable • Patient déjà inclus lors d'une visite précédente • Hypotension (pression artérielle < 90/50mmHg) • Grossesse • Sujets sous protection judiciaire ou administrative renforcée • Absence d'affiliation à l'organisme national de sécurité sociale • Incapacité à comprendre les instructions ou les objectifs de l'étude • Être en période d'exclusion par rapport à une autre étude biomédicale
Critères d'exclusion • Temps maximal de marche sur tapis roulant < 1 minute. • Absence de limitation à la marche (temps de marche maximale sur tapis roulant > 15 minutes). • Données manquantes de la $TcPO_2$ et/ou de la lactatémie. • Retrait du consentement de la part du patient.

Pour chaque patient, nous avons recueilli l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'IPSC, les antécédents médicaux, la consommation de tabac ou non et le temps de marche sur 10 m.

Les tests de $TcPO_2$ d'effort ont été réalisés sous une surveillance électrocardiographique de 12 dérivations. Nous avons utilisé un appareil de $TcPO_2$ à 7 sondes (une sonde en regard de l'omoplate, une sonde sur chaque fesse, une sonde sur chaque cuisse et une sonde sur chaque mollet). Les valeurs des DROPs ont

été révélées pour toutes les sondes au niveau des membres supérieurs. Le seuil de -15 mmHg a été retenu pour définir la présence ou non d'une ischémie d'effort. L'estimation clinique de l'ischémie au niveau des différents membres a été réalisée comme la somme des valeurs DROPmin observées pendant le test au niveau des fesses, des cuisses et des mollets sur les deux membres inférieurs.

Chaque patient inclus a eu un dosage de la lactatémie sur du sang capillaire par prélèvement au lobe de l'oreille, au repos et à la troisième minute de récupération après la marche sur le tapis roulant. La concentration de lactate a été mesurée avec l'analyseur LT-1710 Lactate Pro™ (Arkray factory inc., KDK corporation, Shiga, Japon). Le lactate Pro™ mesure le lactate sur une goutte de sang de 5 µl. Ce dispositif portable, a montré une bonne corrélation avec la méthode de référence dans le sang fœtal (126), et chez les adultes dans des conditions d'environnement variées (127) ou de soins intensifs (128). Au cours du premier dosage de la lactatémie au lobe de l'oreille, il a été simultanément procédé au dosage de la glycémie et du taux d'hémoglobine.

Nous avons cherché à déterminer les facteurs associés à l'augmentation du lactate (différence entre les valeurs de post-effort et de repos) dans la population étudiée. Nous avons effectué une analyse de régression multilinéaire pas à pas, prenant en compte l'âge, le sexe, le tabagisme actif, l'ABI, l'indice de masse corporelle, l'hémoglobine, la glycémie, le temps de marche maximal, la fréquence cardiaque maximale, la somme des DROPmin des membres, la présence de diabète sucré, la prise de metformine, la valeur absolue et la diminution par rapport au repos de la $TcPO_2$ thoracique. Une deuxième analyse a été effectuée en séparant les valeurs de la fesse, de la cuisse et du mollet dans le modèle.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de SPSS (IBM SPSS statistics V15.0, Chicago USA). Pour tous les tests statistiques, un niveau de probabilité bilatéral de $p < 0,05$ a été utilisé pour indiquer la signification statistique.

2.1.3. Résultats principaux

Sur la période de l'étude, nous avons effectué 1837 tests sur environ 1500 patients et inclus 750 patients selon les critères d'inclusion et de non-inclusion du protocole. Nous avons exclu 151 suivant les critères d'exclusion et retenu 599 patients pour l'analyse.

Le Tableau 6 présente quelques paramètres descriptifs de la population ainsi que quelques résultats de la TcPO2 d'effort.

Tableau 6 : Description de la population et de quelques résultats de la TcPO2 d'effort ; Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type, en nombre (pourcentage) ou en médiane [25°/75°] centiles

Caractérisques	**Résultats**
Âge (années)	66.8 ± 9.8
Sexe masculin	285 (75.6%)
IMC (kg/m²)	27.5 ± 5.6
Diabète sucré	128 (34.0%)
Tabagisme actif	107 (28.4%)
IPSC	0.74 [0.59 / 0.92]
Glycémie capillaire (mmol/l)	133.6 ± 49.1
Hémoglobine capillaire (g/dl)	14.7 ± 1.7
Lactatémie capillaire au repos	1.5 ± 0.7

Traitements en cours	
Metformin	84 (22.3%)
Insuline	49 (13.0%)
Résultats de l'oxymétrie à la marche	
Temps de marche maximal (sec)	334 [236 / 491]
Fréquence cardiaque maximale (battements/min)	118 ± 20
Diminution de la tcpO2 thoracique (mmHg)	-3 [-6 / -1]
Somme des DROPmin pour les fesses (mmHg)	-28 [-43 / -17]
Somme des DROPmin pour les cuisses (mmHg)	-24 [-37 / -15]
Somme des DROPmin pour les jambes (mmHg)	-37 [-56 / -22]
Somme des six DROPmin (mmHg)	-93 [-131 / -64]
Lactatémie capillaire post-effort (g/l)	3.3 ± 1.6
Augmentation de la lactatémie (g/l)	1.8 ± 1.5

À l'analyse de régression multilinéaire, seul l'IMC, la pression systolique au repos, la fréquence cardiaque maximale à l'effort, la diminution par rapport au repos de la $TcPO_2$ thoracique et la somme des valeurs DROPmin des six membres étaient significativement associés à l'augmentation du lactate dans le modèle. Ni l'âge, ni le sexe, ni l'IPSC, ni le temps maximal de marche, ni la présence ou l'absence de diabète sucré, ni une glycémie anormale au moment du test n'étaient associés à la variation de la lactatémie. L'analyse des valeurs DROPmin des fesses, des cuisses et des jambes pris séparément a montré que les mollets et les fesses étaient prédictifs de l'augmentation du lactate mais pas les valeurs des cuisses.

2.1.4. Conclusion

Cette étude est une première à analyser la relation entre la variation de la lactatémie et la sévérité et l'étendue de l'ischémie d'effort (fesses, cuisses et mollets) dans un échantillon aussi large de patients artériopathes. Elle a permis de montrer que la variation de la lactatémie au cours de l'effort dans l'AOMI corrèle entre autres avec les résultats de la $TcPO_2$ d'effort. Cette étude ouvre sans doute la voie à l'exploration plus large d'autres biomarqueurs dans l'AOMI, en corrélation avec la sévérité clinique évaluée par les mesures de $TcPO_2$ d'effort.

2.1.5. Tiré à part

Le manuscrit de la présente étude est en cours de soumission dans une revue. Pour prévenir d'éventuels conflits avec le journal, nous avons présenté de manière résumé l'étude et ses principaux résultats. Le manuscrit complet a été transmis aux rapporteurs de la thèse comme document supplémentaire.

2.2. Étude 6 : Exploration des conséquences biologiques induites par l'effort dans l'AOMI par une approche métabolomique. Protocole BIOR « Réponse biologique à l'exercice : Analyse métabolomique chez l'artériopathe ».

2.2.1. Question

Le développement récent des sciences omiques, en particulier de la métabolomique, permet un phénotypage biochimique profond par la détection et la quantification d'un large spectre de métabolites dans les liquides biologiques ayant des valeurs de diagnostic, de pronostic ou de suivi thérapeutique. Elle est de plus en plus utilisée dans l'étude des maladies cardiovasculaires et a permis de grandes avancées dans la connaissance de la biologie de l'ischémie ces dernières années (93,99,129). À ce jour, peu d'études ont été rapportées sur le profil métabolomique des patients atteints d'AOMI et encore moins sur les effets métaboliques de l'exercice chez ces patients (99,130,131).

Notre objectif principal était de déterminer l'impact métabolomique sanguin de l'exercice dans un petit groupe de patients artériopathes hautement sélectionnés. Notre objectif secondaire était d'évaluer la corrélation entre les changements métabolomiques et la sévérité clinique de l'AOMI au repos et à l'effort chez ces patients.

2.2.2. Méthode

a) Population d'étude

Nous avons conduit une étude prospective d'octobre 2017 à mars 2019. Le protocole de l'étude a été proposé de manière systématique à tous les patients artériopathes limités à la marche (score WELCH < 50) et adressés au service de médecine vasculaire du CHU d'Angers pour un examen de $TcPO_2$ d'effort. Nous n'avons pas inclus les patients ayant des troubles de la coagulation ou étant sous un traitement anticoagulant, une limitation pulmonaire ou ostéoarticulaire ou cardiaque autodéclarée, une incapacité à marcher sur le tapis roulant à la vitesse du protocole standard (3,2 Km/h ; 10% de pente). Nous avons exclu les patients qui n'étaient pas limités au test de marche sur le tapis roulant (temps maximal de marche > 15 minutes), les patients qui présentaient une hypoxémie systémique avec une chute de la pression en oxygène de plus de 5 mmHg par rapport au repos, les patients qui n'avaient pas une ischémie significative au cours du test de marche. Pour chaque patient, nous avons recueilli, le sexe, l'âge, le poids, la taille, le tour de taille et les antécédents médicaux.

b) Le test d'oxymétrie à la marche (TcPO2)

Tous les tests d'oxymétrie à la marche ($TcPO_2$ d'effort) ont été réalisés suivant la procédure standard avec une charge constante (3,2Km/h, pente de 10%) et ont permis de recueillir, la distance maximale et le temps maximal de marche ainsi que les valeurs des DROP de $TcPO_2$. L'enregistrement de l'épreuve d'exercice sur tapis roulant de la $TcPO_2$ s'est déroulé en trois étapes :

- Au repos pendant deux minutes, le patient étant immobile.
- Pendant l'effort : le tapis démarre et accélère progressivement pour atteindre la vitesse 3,2 km h-1 en une minute. Cette vitesse de marche, avec une pente constante de 10 %, a été maintenue jusqu'à

ce que la capacité de marche maximale soit atteinte (et pas seulement l'apparition de la douleur), ou après un maximum de 15 minutes (absence de limitation).

- Après l'effort, 10 minutes de repos en position debout, pendant lesquelles la mesure de la TcPO2 est toujours enregistrée en continu.

c) Biologie : Métabolomique

❑ **Le prélèvement sanguin** : Chaque patient a eu droit à deux prélèvements sanguins par incision au lobe de l'oreille, un pendant les deux minutes de repos avant l'effort et le second à la troisième minute de récupération après l'effort. Pour chaque échantillon, deux cents microlitres de sang ont été recueillis dans un capillaire de verre rincé à l'héparine. Après centrifugation, 50 à 60 microlitres du surnageant (plasma) a été préparé pour chaque échantillon dans des tubes en polypropylène et congelé à -20°C avant d'être transféré sur glace le jour même au laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire, où il a été conservé à -80°C avant l'analyse métabolomique.

❑ **L'analyse métabolomique** : Elle a été réalisée par le laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire du CHU d'Angers par une approche métabolomique ciblée en utilisant un kit standardisé développé par la société autrichienne Biocrates Life sciences®. Ce kit (AbsoluteIDQ®p180) bénéficie de standards internes, de contrôles de qualité et d'un logiciel d'analyse dédié et a été validé par de nombreuses publications en biologie clinique. Il permet la quantification de 188 molécules endogènes dont la carnitine libre (C0), 39 acylcarnitines (C), la somme des hexoses (H1), 21 acides aminés, 21 amines biogènes et 105 lipides. Quatre classes différentes de lipides sont détectées par les kits : 14 lysophosphatidylcholines (lysoPC), 38 diacyl-phosphatidylcholines (PCaa), 38 acyl-alkyl-phosphatidylcholines (PCae) et 15 sphingomyélines (SM) (Annexe 5). Pour l'identification et la quantification des métabolites, un spectromètre de masse Q-Trap 5500 (AB Sciex LLC, Redwood City, CA, USA), couplé à un système de chromatographie liquide haute performance (CLHP) Agilent 1260 et une colonne ECLIPSE XDB-C18 3,5 µm 3,0x100 mm (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA), a été utilisé. L'analyse par injection de flux avec spectrométrie de masse en tandem (FIA-MS/MS) a été utilisée pour quantifier les acylcarnitines, les glycérophospholipides, les sphingolipides et les sucres, tandis que la chromatographie liquide a permis de séparer les acides aminés et les amines biogènes avant la détection par spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Les échantillons ont été préparés conformément au manuel d'utilisation du kit Biocrates.

d) Analyses statistiques

Les concentrations des métabolites ont été utilisées pour les analyses statistiques uniquement si elles se situaient dans la gamme de quantification déterminée par les courbes d'étalonnage. Une analyse discriminante des moindres carrés partiels appariés (pPLS-DA) a été réalisée pour distinguer les échantillons de repos et les échantillons post-exercice sur la base de leurs profils métabolomiques. Nous avons aussi effectué une corrélation de Pearson entre les critères cliniques de la sévérité de l'AOMI (IPSC, DROPs, temps maximal de marche et le score WELCH) et les changements métaboliques induits par l'effort.

2.2.3. Résultats principaux

Les données de 39 patients étaient valides pour l'analyse. L'âge moyen des patients était de 66,1 ± 11,2 ans, il y avait 34 hommes et 5 femmes, la moyenne de l'IPSC était de 0,67 ± 0,19, celle de la somme des

DROPmin de 103 [84-133] mmHg, la DMM 361 [245-527] m et le score WELCH de 18 [10-30]. L'analyse discriminante des moindres carrés partiels appariés (pPLS-DA) a mis en évidence une nette différence métabolique entre les échantillons de repos et de post-effort. Les meilleurs métabolites discriminants constituaient un sous-ensemble de 71 métabolites soit (47 %) des métabolites mesurés avec précision dans le plasma, dont trois acyl-carnitines (C2, C12 et C16), trois acides aminés (sérine, alanine, glutamine), cinq amines biogènes (spermine, putrescine, méthionine sulfoxyde, acétyl-ornithine et α-AAA), neuf sphingomyélines, sept lysophosphatidylcholines et 44 phosphatidylcholines. Seuls quatre de ces métabolites présentaient des concentrations réduites en post-effort (spermine, putrescine, sérine et méthionine sulfoxyde), tandis que tous les autres métabolites présentaient des concentrations accrues en post-effort par rapport au repos. Les meilleurs coefficients de corrélation ont été obtenus entre le C5 acylcarnitine et le TMM (0,37 ; p=0,02), l'arginine et la somme des DROPs (-0,35 ; p=0,027), l'aspartate et le score WELCH (0,40 ; p=0,012), la lysine et l'IPSC (-0,35 ; p=0,027), l'ornithine et l'IPSC (-0,35 ; p=0,026), la proline et l'IPSC (-0,34 ; p=0,035), la symmetric dimethyl arginine (SDMA) et le TMM (0,38 ; p=0 ,016), le t4-OH-Pro et l'IPSC (-0,40 ; p=0,011) et la somme des DROPs (0,33 ; p=0,042).

2.2.4. Conclusion

Nous avons réalisé une étude comparative du profil métabolomique des patients artériopathes hautement sélectionnés en ciblant 188 métabolites au repos et après l'exercice, couplé à une évaluation ischémique par la $TcPO_2$ d'effort. Cette étude a principalement permis d'une part, de mettre en évidence la signature métabolomique de l'effort chez l'artériopathe, d'autre part, plusieurs métabolites se sont avérés significativement corrélés aux scores de gravité clinique de l'AOMI dont les DROPs de la $TcPO_2$ même si les coefficients de corrélation restent modérés dans leur ensemble. D'autres études sur ces biomarqueurs sont nécessaires pour identifier spécifiquement le biomarqueur ou l'ensemble de biomarqueurs qui pourrait être le plus utile pour évaluer la sévérité de l'AOMI.

2.2.5. Tiré à part (132)

frontiers in Physiology

ORIGINAL RESEARCH
published: 18 November 2021
doi: 10.3389/fphys.2021.758085

Exercise-Induced Plasma Metabolomic Profiles in Patients With Peripheral Arterial Disease

*Wendsèndaté Yves Semporé[1,2,3], Juan Manuel Chao De La Barca[3,4], Jeanne Hersant[5], Nafi Ouédraogo[6], Téné Marceline Yaméogo[7], Samir Henni[3,5], Pascal Reynier[3,4] and Pierre Abraham[2,3,5]**

[1] Centre MURAZ, National Institute of Public Health, Bobo Dioulasso, Burkina Faso, [2] Sports Medicine Department, University Hospital of Angers, Angers, France, [3] MitoVasc Research Unit, CNRS 6015, INSERM U-1083, University of Angers, Angers, France, [4] Biochemistry and Molecular Biology Laboratory, University Hospital of Angers, Angers, France, [5] Vascular Medicine Department, University Hospital of Angers, Angers, France, [6] Physiology, Nazi Boni University, Bobo Dioulasso, Burkina Faso, [7] Internal Medicine, Nazi Boni University, Bobo Dioulasso, Burkina Faso

OPEN ACCESS

Edited by:
Claudio de Lucia, Sapienza University of Rome, Italy

Reviewed by:
Atsushi Izawa, Shinshu University, Japan
Toshiaki Miyamoto, Hyogo University of Health Sciences, Japan

***Correspondence:**
Pierre Abraham
piabraham@chu-angers.fr

Specialty section:
This article was submitted to Clinical and Translational Physiology, a section of the journal Frontiers in Physiology

Received: *13 August 2021*
Accepted: *19 October 2021*
Published: *18 November 2021*

Citation:
Semporé WY, Chao De La Barca JM, Hersant J, Ouédraogo N, Yaméogo TM, Henni S, Reynier P and Abraham P (2021) Exercise-Induced Plasma Metabolomic Profiles in Patients With Peripheral Arterial Disease. Front. Physiol. 12:758085. doi: 10.3389/fphys.2021.758085

Aim: A better knowledge of the biological consequences in the blood of these exercise-induced ischemic events in lower extremity artery disease (LEAD) may improve the prospects of disease management. We explored the preminus postexercise metabolomic difference in 39 patients with LEAD referred for a treadmill oximetry test [transcutaneous oximetry ($TcPO_2$)].

Methods: Ischemia was estimated through the sum of decrease from rest of oxygen pressure (DROPs) (limb $TcPO_2$ changes minus chest $TcPO_2$ changes) at buttocks, thighs, and calves regions. Targeted metabolomic analyses measuring 188 metabolites were performed on a few microliters blood samples taken at the earlobe at rest and 3 min after exercise.

Results: Maximum walking distance (MWD) was 290 m (120–652 m) and ankle brachial index (ABI) was 0.67 ± 0.17. Supervised paired partial least squares discriminant analysis based on 23,345 models showed good predictive performance for test sets with a median area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve value of 0.99 and a *p*-value of 0.00049. The best discriminant metabolites contributing to the model included a subset of 71 (47%) of the 150 accurately measured metabolites in the plasma, comprising 3 acylcarnitines, 3 amino acids, 5 biogenic amines, 9 sphingomyelin, 7 lysophosphatidylcholines, and 44 phosphatidylcholines. In addition, 16 of these metabolites were found to correlate with one or more severity scores of the LEAD.

Conclusion: Our results provide new insights into the biological changes that accompany exercise in LEAD and contribute to a better understanding of walking impairment pathophysiology in LEAD, highlighting new candidate biomarkers.

Keywords: walking impairment, exercise, treadmill test, transcutaneous oximetry, metabolomic profile

INTRODUCTION

Lower extremity artery disease (LEAD) is a vascular pathology mainly resulting from atherosclerosis that obstructs arteries and compromises vascularization of the muscles in the lower limbs (Serrano Hernando and Martín Conejero, 2007; Krishnan and Collins, 2014). The prevalence of LEAD increases with age. The number of patients with LEAD worldwide is estimated at more than 200 million (Fowkes et al., 2013). In France, the prevalence of LEAD defined by an ankle brachial index (ABI) less than 0.9 is estimated at 16% in the population of 65 years old (Walters et al., 1992; Boccalon et al., 2000; Criqui and Aboyans, 2015; Fowkes et al., 2017). The overall prevalence of peripheral arterial diseases increased by 25% between 2000 and 2010, especially in low- and middle-income countries (Fowkes et al., 2013). In its early stages, LEAD is characterized by chronic and repeated episodes of transient ischemia during walking due to the insufficient delivery of oxygen to meet the oxygen requirements of lower limb exercising muscles. A better knowledge of the biological consequences of these transient exercise-induced ischemic events is fundamental to developing potential future therapeutic improvements.

Transcutaneous oximetry ($TcPO_2$) allows for the evaluation of the severity and diffusion (buttocks, thighs, and calves) of exercise-induced lower limb ischemia (Abraham et al., 2003) and the detection of eventual systemic exercise-induced hypoxemia (Abraham et al., 2018, 2021).

The recent development of omics sciences, in particular metabolomics, permits deep biochemical phenotyping through the detection and quantification of a broad spectrum of metabolites in biological fluids with diagnostic, prognostic, or therapeutic follow-up values. It is increasingly used in the investigation of cardiovascular diseases and has enabled great advances in the knowledge of the biology of ischemia in recent years (Dang et al., 2018; Ismaeel et al., 2019; Schranner et al., 2020).

Previous studies have focused on studying the resting metabolomic profile of patients with LEAD at different stages of the disease (i.e., intermittent claudicants vs. critical limb ischemia) compared with controls. Different metabolomic signatures were found between patients with LEAD and controls with concern to the concentrations of serum amino acids, serum acylcarnitines and hexoses, serum biogenic amines, serum ceramides, serum cholesteryl esters (CEs), sphingomyelins, diglycerides, triglycerides, and phosphatidylcholines (Ismaeel et al., 2019). In another study, Azab et al. (2020) showed the different metabolomic signatures between these different categories of patients with LEAD and control subjects. Ismaeel et al. (2019) also found significant correlations between resting ABI and blood ceramides. Other authors confirmed different resting metabolomic signatures between male patients with LEAD and controls in a comparative metabolomic study on serum low-molecular metabolites and oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) (Zagura et al., 2015). To the best of our knowledge, no study investigated the metabolomic signature and its correlation with the severity of exercise-induced ischemia in patients with LEAD.

Our main objective was to determine the metabolomic impact of exercise on blood in a small set of highly selected patients with LEAD by confirming the presence of limb exercise-induced ischemia (with $TcPO_2$) and by excluding factors that interfere with biological results (e.g., exercise-induced hypoxemia, non-vascular limitation). Our secondary objective was to evaluate the correlation between metabolomic changes and clinical indices of LEAD severity at rest and exercise in those patients.

MATERIALS AND METHODS

Participants

We conducted a prospective study from October 2017 to March 2019. The protocol was systematically proposed to all the adult ($\geq$18 years old) patients referred to the Vascular Medicine Department of the University Hospital of Angers for a treadmill exercise $TcPO_2$ with significant walking limitation [self-reported Walking Estimated Limitation Calculated by History (WELCH) score $\leq$ 50] for at least 3 months and no self-reported non-limb limitation. Most patients are referred to us for the diagnosis of the vascular origin of exercise-related pain. Non-inclusion criteria were coagulation disorders or on anticoagulant therapies, self-reported pulmonary, osteoarticular, or cardiac limitation, inability to walk on the treadmill at the goal speed (walking time over 10 m at spontaneous speed $>$ 10 s), and participation in another protocol.

Exclusion criteria were the absence of limitation on the treadmill (walking time $>$ 15min), absence of symptoms in the lower limbs, non-vascular limitation to walking (myocardial ischemia and joint pain), systemic hypoxemia induced by exercise defined as a chest decrease from rest $>$ 5 mm Hg during exercise, absence of significant ischemia on all the limb probes, and analytic or blood sample failure or biological outlier values. These strict inclusion/exclusion criteria were expected to result in many excluded patients but in a highly selected population with proof of limiting limb ischemia and absence of non-limb limitation.

Ethical Approval

This study was approved by the "Ile de France II" personal protection committee on September 8, 2017, under number 00001072. Written informed consent was obtained from each participant before inclusion in this study after a full explanation of the goal and methodology of this study. This study was registered on the clinical trials on September 28, 2017, under number NCT03305198 before first inclusion and performed according to the recommendation of the Declaration of Helsinki.

Measurements

At inclusion, clinical and anthropometric information were measured or fully extracted from the medical records of the patients including age, weight, height, abdominal circumference, history of diseases, and treatments. Claudication was defined as pain in the lower limbs (calves, thighs, and buttocks) occurring when walking and forcing the patient to stop. ABI was defined by the ratio of the systolic pressure in the legs to the systolic pressure in the arms. LEAD was defined as ABI $<$ 0.9. The

maximum walking distance (MWD) and the maximum walking time (MWT) were determined during the treadmill walking test at a constant load of 3.2 kmh^{-1} and a slope of 10%.

Exercise Oximetry

Exercise $TcPO_2$ measurements were performed during a treadmill exercise test under electrocardiographic supervision according to a standardized procedure and set of equipment (PF6000 Perimed® , Stockholm, Sweden, United Kingdom) connected to a computer with the software $AcqTcPO_2$, which automatically calculates in real time the decrease from rest of oxygen pressure (DROP: limb changes minus chest changes) (Abraham et al., 2005).

We used eight probes (one on each calf, one on each thigh, one on each buttock, and two on the chest). The left thoracic probe was considered a default by the computer as the reference probe for the DROP calculation. In the event of measurement anomalies or failure of the left thoracic $TcPO_2$ sensor head, the right thoracic probe was used as a reference probe for the calculation of DROPs. After positioning the probes, we waited between 10 and 20 min for the local temperature of the probes to rise to 44°C and for the transcutaneous pressure values in O_2 to stabilize. The recording of the $TcPO_2$ treadmill exercise test took place in three steps:

- At rest for 2 min, with the patient standing still.
- During exercise: The treadmill speed began at 1 km/h and was progressively increased to a maximum of 3.2 kmh^{-1} in 1 min. This walking speed, with a constant slope of 10%, was maintained until the maximum walking capacity was reached (and not just the appearance of pain) in case of myocardial ischemia (ST depression > 1 mm) or after a maximum of 15 min (absence of limitation).
- Following exercise for 10 min during which the $TcPO_2$ measurement was continuously monitored and the patient remained on his or her feet and the treadmill was at rest.

Throughout the test, patients were asked to report limb and non-limb symptoms. At the end of the test, the minimum DROPs of each of the probes at the lower limbs and the MWD were collected. The presence of ischemia was defined as DROP < −15 mmHg (Abraham et al., 2003; Bouyé et al., 2004). The presence of exercise-induced systemic hypoxemia was defined as a decrease in chest $TcPO_2$ > 5 mmHg (Abraham et al., 2021). For further analysis, the sum of minimal DROPs of the six limb probes was used as an index of LEAD severity.

Biology

Preanalytical Aspects

We performed two blood samples per patient, one at rest before the treadmill test and a second sample at 3 min of rest after exercise. For each sample, 200 µl of blood were collected after an earlobe incision in a glass capillary rinsed with heparin. After homogenization, the glass capillary was immediately centrifuged at 2,000 g for 4 min without brakes and at room temperature. An aliquot of 50–60 µl of the supernatant (plasma) was prepared for each sample in polypropylene tubes and frozen at −20°C before being transferred on ice on the same day to the biochemistry and molecular biology laboratory, where it was stored at −80°C before metabolomic analysis.

Analytical Aspects

We used a targeted metabolomics approach by using a standardized kit developed by the Austrian company (Biocrates Life Sciences, Innsbruck, Austria). This kit (AbsoluteIDQ® p180) benefits from internal standards, quality controls, and dedicated analysis software and has been validated by numerous publications in clinical biology. This kit allows for the quantification of 188 endogenous molecules including free carnitine (C0), 39 acylcarnitines (C), the sum of hexoses (H1), 21 amino acids, 21 biogenic amines, and 105 lipids (refer to **Supplementary Table 1**). Four different classes of lipids are detected by the kits: 14 lysophosphatidylcholines (lysoPC), 38 diacylphosphatidylcholines (PCaa), 38 acyl-alkyl-phosphatidylcholines (PCae), and 15 sphingomyelins (SM). For metabolite identification and quantification, the Q-Trap 5500 Mass spectrometer (AB Sciex LLC, Redwood City, California, United States) coupled with the 1260 Agilent high performance liquid chromatography (HPLC) system and the ECLIPSE XDB-C18 3.5 µm 3.0 mm × 100 mm Column (Agilent Technologies, Santa Clara, California, United States) were used. Flow-injection analysis with tandem mass spectrometry (FIA-MS/MS) was used for quantifying acylcarnitines, glycerophospholipids, sphingolipids, and sugars, whereas liquid chromatography (LC) enabled the separation of amino acids and biogenic amines before detection of LC with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

All the reagents used in this analysis were of LC-MS grade and purchased from the VWR (Fontenay-sous-Bois, France, United Kingdom) and Merck (Molsheim, France, United Kingdom). Sample preparation and analyses were performed following the Kit User Manual. Each plasma sample was thawed and vortexed thoroughly after thawing and centrifuged at 4°C for 5 min at 5,000 g. A total of 10 µl of each sample were mixed with the isotopically labeled internal standard in a microtiter plate and dried under nitrogen flow (nitrogen evaporator 96 well plate; Stuart SBM 200 D/3, Stuart, Stone, United Kingdom). Metabolites then were derivatized with phenylisothiocyanate (PITC) 5% for 20 min at room temperature and subsequently dried for 30 min under nitrogen flow. For extraction, the first 300 µl extraction solvent (5 mM ammonium acetate in methanol) was added and incubated with shaking at 450 revolutions per min (IKA MS3 digital, Thermo-Fisher Scientific, Illkrich, France, United Kingdom) for 30 min at room temperature followed by filtration by centrifugation (Hettich Zentrifugen Rotina 380R, Bäch, Switzerland, United Kingdom) for 2 min at 500 g. Subsequently, 200 µl were removed from the filtrate, transferred to a fresh microtiter deep-well plate, and diluted with 200 µl water for LC-MS analysis of biogenic amines and amino acids. To the remaining 100 µl from the filtrate, 500 µl of MS running solvent was added for FIA-MS/MS. Both the types of measurement were performed on the QTRAP mass spectrometer applying electrospray ionization (ESI) (AB Sciex API5500Q-TRAP, SCIEX, Villebon-sur-Yvette, France, United Kingdom). The MS was coupled to an HPLC (Agilent Technologies 1200 series, Les Ulis, France, United Kingdom).

In the case of LC-MS, the metabolites were separated by a hyphenated reverse phase column (Agilent, Zorbax Eclipse XDB C18, 3.0 mm × 100 mm, 3.5 μm) preceded by a precolumn (Security Guard, Phenomenex, C18, 4 mm × 3 mm, Phenomenex, Torrance, California, United States) applying a gradient of solvent A (formic acid 0.2% in water) and solvent B (formic acid 0.2% in acetonitrile) over 7.3 min (0.5 min 0% B, 5 min 70% B, 0.3 min 70% B, 2 min 0% B) at a flow rate of 500 μl/min. The oven temperature was 50°C. For LC-MS analysis and for FIA, 10 and 2 μl × 20 μl samples, respectively, were subjected to measurements in the positive and negative modes. The identification and quantification were achieved by multiple reaction monitoring (MRM) standardized by applying spiked-in isotopically labeled standards in the positive and negative modes, respectively. For calibration, a calibrator mixture consisting of seven different concentrations was used. Quality controls derived from lyophilized human plasma samples were included for three different concentration levels. For FIA, an isocratic method was used (100% organic running solvent) with varying flow conditions (0 min, 30 μl/min; 1.6 min 30 μl/min; 2.4 min, 200 μl/min; 2.8 min, 200 μl/min; 3 min 30 μl/min). The MS settings were as follows: scan time 0.5 s; IS voltage for positive mode 5,500 V, for negative mode −4,500 V; source temperature 200°C; with nitrogen as the collision gas medium. The corresponding parameters for LC-MS were set as follows: scan time 0.5 s, source temperature 500°C, with nitrogen as the collision gas medium. All the reagents used in the processing and analysis were of LC-MS grade. Milli-Q Water Ultrapure was used fresh after being prepared by the high-purity water system with Millipore (Milli-Di). The raw data of the Analyst software (AB Sciex, Framingham, Massachusetts, United States) were processed by the MetIDQ software, which is an integral part of the p180 Kit

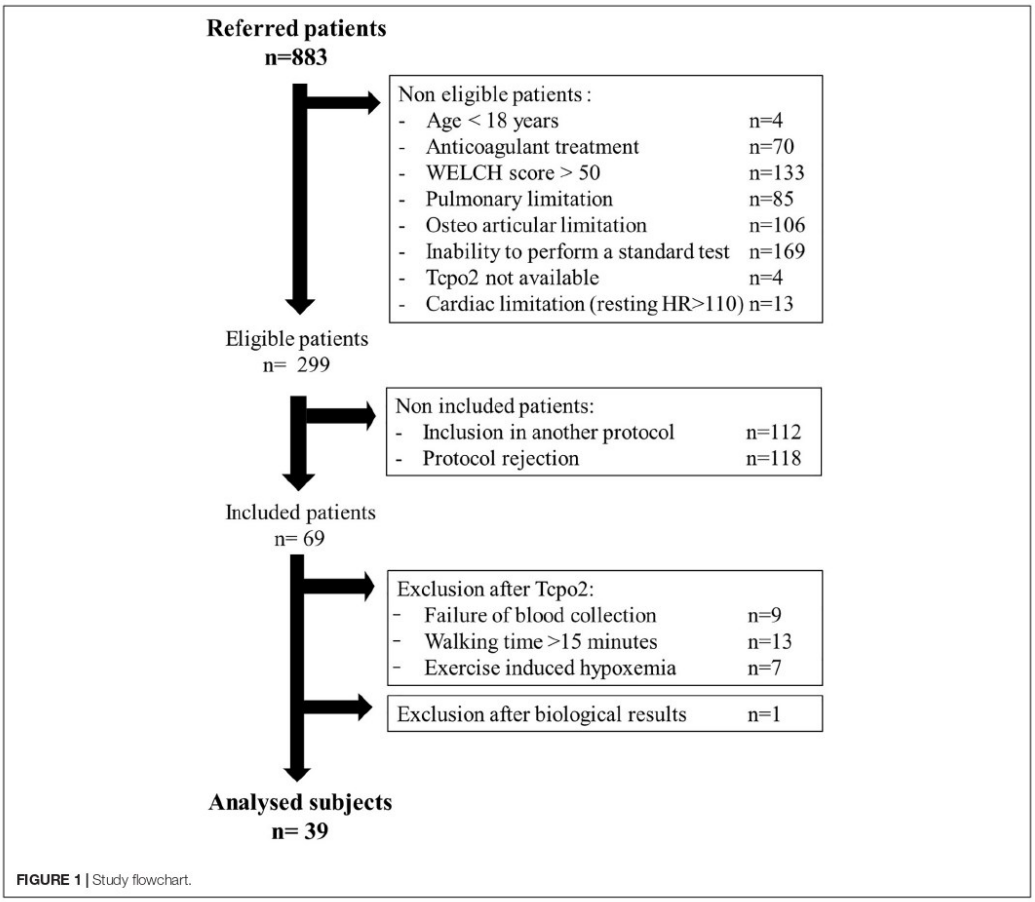


FIGURE 1 | Study flowchart.

(Biocrates Life Sciences AG). This streamlines data analysis by the automated calculation of metabolite concentrations providing quality measurements and quantification.

Statistical Analyses

Comparison between included and excluded subjects (among which patients for whom we failed to collect blood samples) was performed by the Mann–Whitney *U*-test or the unpaired *t*-test and the χ^2-test. After validation of the three levels of quality control used with the kit, the metabolite concentrations were used for statistical analyses only if they were in the quantitation range determined by the calibration curves. Indeed, metabolites with more than 20% of their values outside of the quantitation range (i.e., concentration above the upper limit of quantitation or below the lower limit of quantitation) were not considered. Before removing a given metabolite with more than 20% but less than 40% outside of the quantitation range for statistical analysis, the χ^2-test was performed with the independence between in/out of range and rest/postexercise conditions as the null hypothesis.

The projection-based multivariate analyses were performed on centered and unit variance scaled data. An unsupervised analysis was conducted by using paired principal component analysis (pPCA) to detect similar groups of samples and outliers, i.e., samples displaying an atypical metabolite profile. Paired partial least squares discriminant analysis (pPLS-DA) was performed to discriminate between rest and postexercise samples on the basis of their metabolomic profiles. The data were randomly divided into the training-validation set (30 samples) and test sets (9 samples) from each group. Samples from the training-validation set were randomly split into 20 samples for training the model and 10 samples used for validation of models built with training samples. From the 30,045,015 possible combinations (i.e., models) obtained by choosing 20 samples from a total of 30, we picked 23,345 combinations by sampling the matrix **C** containing all the combinations on its columns every 1,287 columns. This was done to make the process computationally feasible, considering that the probability that two samples allocated to the same set (training or validation) in a given column of **C** was higher if they were in the same set-in neighbor columns [i.e., columns n and (n + 1) differed only in one element] of **C**. The predictive performance of each of the 23,345 pPLS-DA models built with training samples was evaluated by using the area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve value and its associated *p*-value. This *p*-value measures the probability for a given model to randomly predict sample allocation (i.e., rest or postexercise metabolomic profile). Since AUROCs and *p*-values cannot be considered to be normally distributed, median values instead of means were used to evaluate pPLS-DA robustness and to decide whether pPLS-DA models satisfactorily separate the two groups. Cutoff values of 0.8 and 0.05 were selected for the median AUROCs and *p*-values, respectively. Training-validation set strategy allows us to select the best models (i.e., models having the highest AUROC) and eventually evaluate their predictive performance on the test set. The global performance of pPLS models built with training sets was considered satisfactory only if the median AUROC value $\geq$ 0.8 and the median *p*-value $\leq$ 0.05. In the case of satisfactory global performance, the selection of the discriminant variable (i.e., metabolites) was based on the variable importance for the projection (VIP) and the loading parameters. VIP values summarize the importance of each variable for the pPLS-DA model, whereas the loading values are indicators of the relationship between the **Y** vector containing the class information (i.e., whether rest or postexercise groups) and variables in the **X** matrix (i.e., metabolites). Variables with a VIP value greater than unity are important for group discrimination. Multivariate analysis was performed by using the mixOmics R package (Kim-Anh et al., 2016).

In addition, we performed the Pearson correlation between the clinical criteria of LEAD severity (ABI, DROPs, MWT, and WELCH score) and metabolite exercise-induced changes.

RESULTS

From the referred population, we included 69 patients. Of these, 40 patients were available for a metabolomic determination as shown in **Figure 1**. One patient was excluded after the analysis of blood samples because of outlying results. The general characteristics of 39 analyzed and 30 excluded patients are presented in **Table 1**. All the patients had a symptomatic LEAD and they reported pain during walking. The majority of patients had a history of hypertension and was a current or former smoker. Almost all the patients were under antiplatelet treatment.

TABLE 1 | Characteristics of the patients as shown, studied patients were similar to excluded patients except on walking capacity and ankle brachial index (ABI) estimation.

	Analyzed *n* = 39	Excluded *n* = 30	*p*
Characteristics			
Age (years)	66.1 ± 11.2	67.3 ± 9.3	0.630
Male gender	34 (87.2)	26 (86.7)	0.950
Weight (Kg)	75.3 ± 13.5	74.1 ± 12.5	0.697
Height (m)	1.68 ± 0.08	1.68 ± 0.07	0.711
Body Mass Index (Kgm^{-2})	26.7 ± 4.4	26.4 ± 4.4	0.829
Ankle Brachial Index	0.67 ± 0.19	0.80 ± 0.23	0.014
WELCH score	18 [10–30]	17 [12–31]	0.771
Hemoglobin concentration ($gdcl^{-1}$)	14.7 ± 1.7	15.1 ± 2.0	0.349
Glycemia (gL^{-1})	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.5	0.349
History of			
Hypertension (%)	26 (66.7)	15 (50.0)	0.213
History of lower limb revascularization (%)	20 (51.3)	14 (46.7)	
Diabetes mellitus (%)	5 (12.8)	7 (30.4)	0.253
Ongoing treatments			
Antiplatelet treatment (%)	36 (92.3)	30 (100.0)	0.120
Anti-hypertensive drugs (%)	26 (66.7)	15 (50.0)	0.250
Statins (%)	28 (71.8)	25 (83.3)	0.260
Beta blockers (%)	8 (20.5)	9 (30.0)	0.365
Treadmill test results			
Maximum walking distance (m)	361 [245–527]	1028 [369–1195]	0.001
Sum of minimal DROP values (mmHg)	103 [84–133]	104 [70–135]	0.517

Transcutaneous Oximetry

Transcutaneous oximetry was obtained for all the patients, with various degrees of localized (calf only) or diffuses (calves and thighs and buttocks) ischemia. Typical examples of recording are provided as additional content in **Supplementary Data** (**Figure 2**). The distribution and frequency of exercise-induced ischemia by area (buttocks, thighs, and calves) in the lower limbs during $TcPO_2$ tests are presented in **Figure 3**. The raw results underlying abnormal individual values after $TcPO_2$ tests are presented on a table submitted as **Supplementary Table 2**.

Metabolomic Profiles

The flowchart for metabolomic analyses is presented in **Figure 4**. Among the 188 analyzed metabolites, 150 metabolites were considered accurately measured after validation of the quality controls. These raw data are available in **Supplementary Table 3**. The non-supervised pPCA approach (**Figure 5**) highlighted an outlier. The two samples of this patient were excluded from the metabolomics datasets during subsequent statistical analyses.

Supervised pPLS-DA based on 23,345 models enabled a clear distinction between rest and postexercise samples (**Figure 6**)

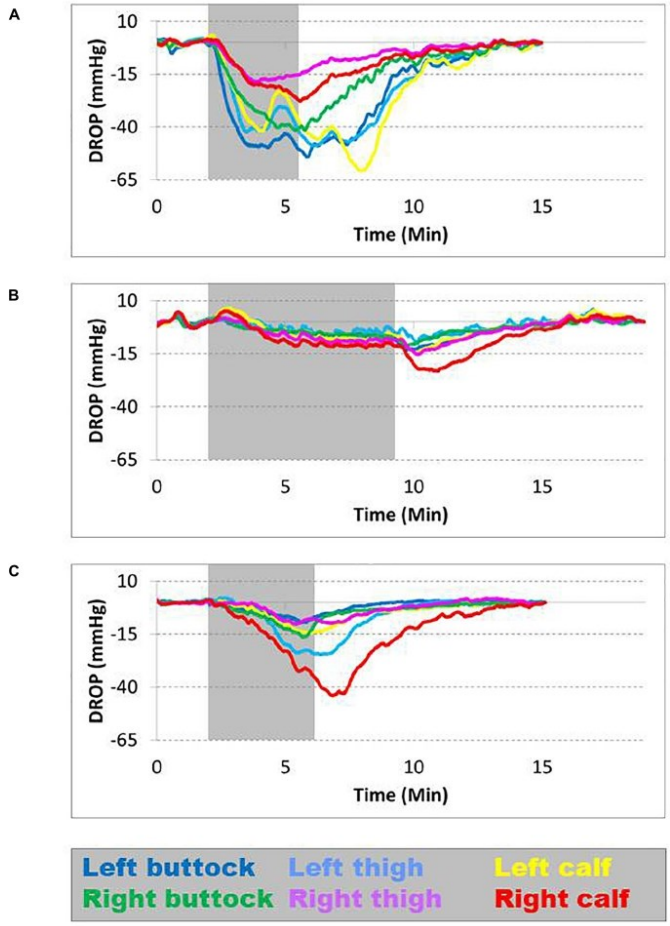


FIGURE 2 | Different types of ischemia found during transcutaneous oximetry ($TcPO_2$); each curve represents a specific probe location and is color coded. The gray area represents the period of walking on the treadmill. The normal limit is −15 mm Hg. **(A)** Is patient 15: During walking, all the curves fall below the threshold, indicating ischemia in both the lower limbs. **(B)** Is patient 48: During walking, only the right calf falls below the threshold, indicating an isolated right calf. **(C)** Is patient 52: During walking, ischemia affects predominantly the right calf and left thigh.

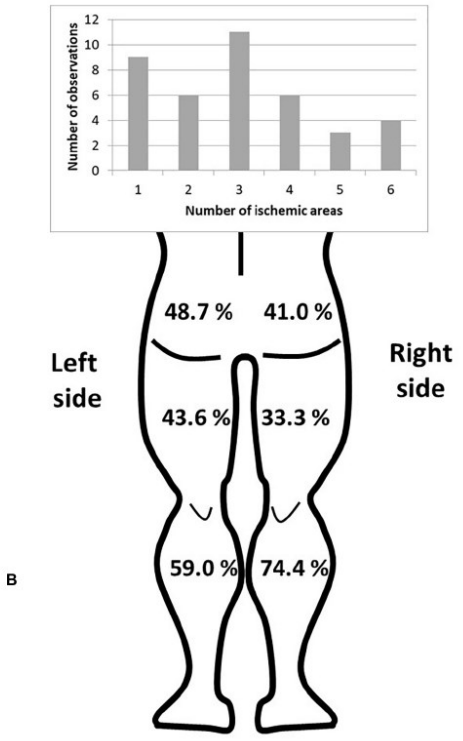


FIGURE 3 | Distribution of the ischemic areas of the lower limbs. **(A)** Number of observations according to the number of ischemic areas. **(B)** Frequency of exercise-induced ischemia by area (buttocks, thighs, and calves) in the lower limbs.

and showed very good predictive performance of training sets on validation sets with a median AUROC value of 0.95 and a *p*-value of 0.00067 (**Figure 7**). Considering this high global predictive performance, the AUROC cutoff was placed at 0.95 (12,941 models) in choosing the best models among all the 23,345 models. Median values for the AUROC test and *p*-values (0.988 and 0.00049, respectively) demonstrated excellent predictive capabilities and low overfitting of the pPLS-DA best models built with the training sets when applied to the test set (**Figure 8**).

The best discriminant metabolites (VIP > 1 and high absolute loading values) were combined in a volcano plot (**Figure 9**). These best discriminant metabolites included a subset of 71 (47%) of the accurately measured metabolites in the plasma, comprising three acylcarnitines (C2, C12, and C16), three amino acids (serine, alanine, and glutamine), five biogenic amines[spermine, putrescine, methionine sulfoxide, acetylornithine, and α-aminoadipate (α-AAA)], nine sphingomyelin, seven lysophosphatidylcholines, and 44 phosphatidylcholines. Four of these metabolites showed postexercise decreased concentrations (spermine, putrescine, serine, and methionine sulfoxide), whereas all the other metabolites had increased concentrations.

A total of 16 of these metabolites, or metabolite ratios, were found to correlate with one or more severity scores (ABI, DROP, MWT, and WELCH scores) of LEAD including kynurenine/tryptophan ratio, hydroxyproline, symmetric dimethyl arginine (SDMA), SDMA/arginine ratio, C5 acylcarnitine, arginine, aspartate, asparagine, lysine, ornithine, proline, putrescine, spermidine, spermine, PC aa C42:6, and the ratio between monounsaturated fatty acid (MUFA) to saturated fatty acid (SFA) or MUFA (PC)/SFA (PC) ratio (**Table 2**). The summarization of the results of the metabolomic analysis is shown in **Figure 4**.

DISCUSSION

While many studies have characterized the exercise-induced metabolomic profiles and have been recently reviewed (Sakaguchi et al., 2019; Morville et al., 2020; Schranner et al., 2020), very few have specifically investigated these profiles in patients with peripheral arterial disease (Ismaeel et al., 2019). At rest in LEAD, there is a known relationship between the metabolomic profile and arterial resistance (Zagura et al., 2015) or the occurrence of early death (Huang et al., 2013). We carried out a comparative study of the metabolomic profile of patients with LEAD by targeting 188 metabolites at rest and after exercise coupled with $TcPO_2$ ischemic evaluation. $TcPO_2$ has considerably improved the knowledge of LEAD pathophysiology. It allows a better assessment of the severity of LEAD by a quantified measurement of the ischemia (buttock, thigh, and leg) during exercise in a standardized treadmill test. $TcPO_2$, therefore, allows us to spatially and temporally quantify exercise-induced ischemia in LEAD (Got, 1998; Abraham et al., 2018). The plasma metabolomic profile of the 150 accurately measured metabolites was sharply affected by exercise in these patients and several metabolites were found significantly correlated with scores of LEAD clinical severity.

Metabolomic Signature Induced by Exercise in Patients With Lower Extremity Artery Disease

Targeted metabolomics has highlighted a metabolic signature that could improve the prediction of cardiovascular events in the elderly (Rizza et al., 2014). In patients with LEAD, different metabolic signatures exist between patients with intermittent claudication and those with critical limb ischemia (Ismaeel et al., 2019). A relationship between the metabolomic profile and arterial resistance (Zagura et al., 2015) or the occurrence of early death (Huang et al., 2013) was previously observed. In this study, the multivariate analysis revealed strong discrimination after and before exercise, the best discriminant metabolites contributing to the model involving 47% (n = 71) of the 150 accurately measured metabolites

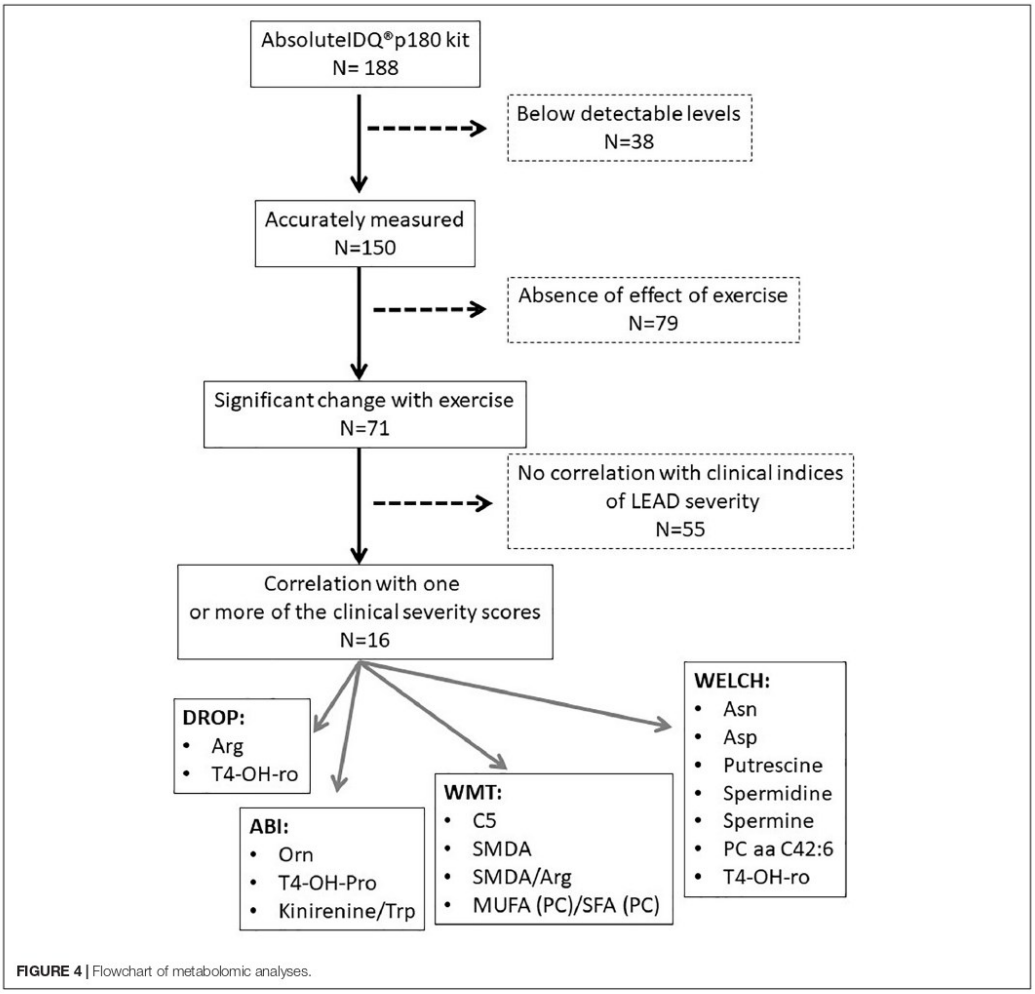


FIGURE 4 | Flowchart of metabolomic analyses.

in the plasma. As far as exercise is a major physiological stress, it is therefore not surprising to find almost half of the metabolites included in the subset of best discriminating metabolites. Four of these metabolites showed postexercise decreased concentrations (spermine, putrescine, serine, and methionine sulfoxide), whereas all the other metabolites (n = 67) showed increased concentrations: alanine, glutamine, acetylornithine, α-AAA, C2, C12, C16, nine sphingomyelins, seven lysophosphatidylcholines, and 44 phosphatidylcholines.

The increase in acylcarnitine plasma concentration during exercise is a well-known phenomenon (Sakaguchi et al., 2019; Morville et al., 2020), which reflects either the increased release of these energetic substrates by the liver and adipose tissue to support exercise or their insufficient mitochondrial consumption by skeletal muscle due to exercise-induced ischemia and anoxia. Critical limb ischemia in patients with LEAD (Ismaeel et al., 2019) showed a decreased concentration of acylcarnitines, showing a possible mismatch between acute ischemic attacks and more moderate stress-induced ischemia in this study.

Glucose, the other major energy substrate, is generally increased after exercise (Sakaguchi et al., 2019), but it was found to be lowered after a walking test in patients with intermittent claudication (Coolen et al., 2008). No variation in the glucose level was revealed by our study that accords with the finding of Ismaeel et al. (2019) that compared patients with LEAD to healthy controls at rest (Ismaeel et al., 2019).

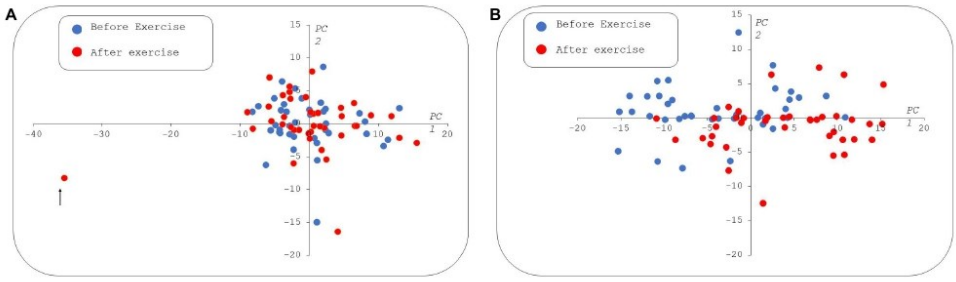


FIGURE 5 | Paired principal component analysis (pPCA) scatter plot of metabolomic data. In the left panel **(A)**, all the samples were used for pPCA, the first principal component (PC1) explains 30% of the total variance and the second (PC2) captures 11%. The sample spotted with a black arrow appears as an outlier in PC1. The right panel **(B)** shows the PCA built without the outlier. In the second pPCA, the first and second PCs explain 43 and 9% of the total variance, respectively. At rest, samples are indicated by blue circles and postexercise samples taken from the same patients as red circles. In both the scatter plots, X and Y axes are dimensionless. PC1, 2: Principal components 1 and 2, respectively.

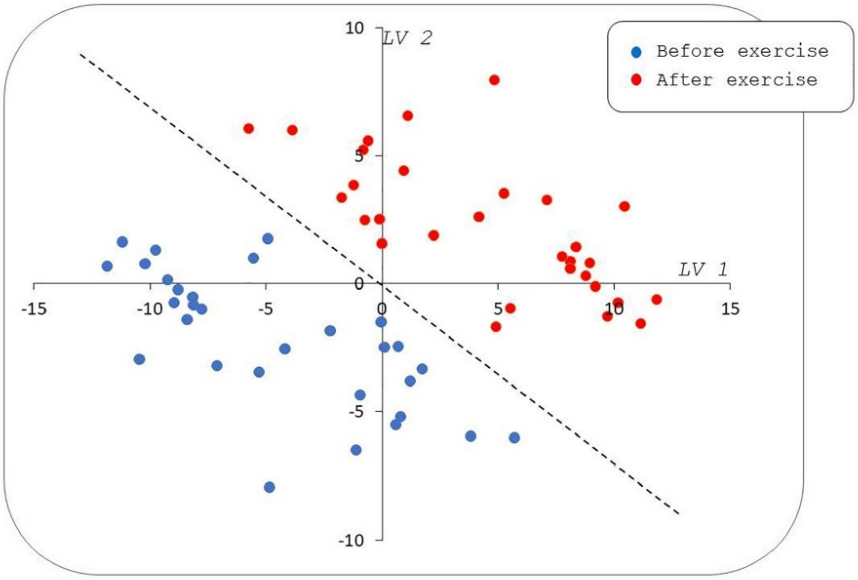


FIGURE 6 | Paired partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) scatter plot by using median values for scores of best models. Samples taken from patients before the effort (blue circles) are well separated from samples taken on the same patients after the effort (red circles) in the plane formed by the first and second latent variables (LV1 and LV2). The dashed line represents a frontier between pre- and postexercise samples; this line is a linear combination of LV1 and LV2 indicating an equal contribution of both the latent variables to between-groups discrimination. Note that LV1 and LV2 are dimensionless.

The alteration in amino acid metabolism is also a well-known phenomenon during exercise (Sakaguchi et al., 2019; Kelly et al., 2020). However, the modification of branched amino acids (leucine, isoleucine, and valine), which are amino acids linked to insulin resistance frequently reported in postexercise studies (Kelly et al., 2020), was not observed in patients with LEAD. Serine and glutamine, modified after exercise in our patients, have already been shown to be modified in patients with non-LEAD after exercise (Schranner et al., 2020) and might, therefore, not be specific to LEAD. Alanine was one of the most modified metabolites (VIP > 1.8) in our signature. This amino acid is closely related to lactate, which has not been measured

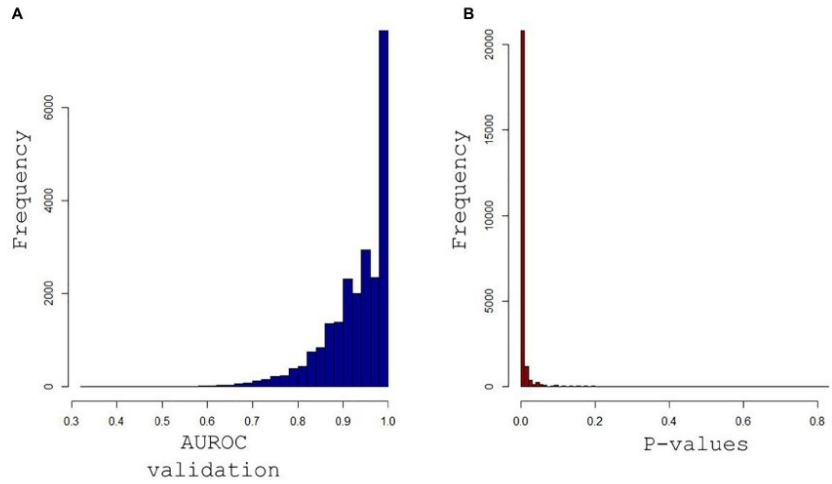


FIGURE 7 | Histograms of the area under receiver operating characteristics (AUROC) curve for validation sets in **(A)** and their associated *p*-values in **(B)** obtained when each of the 23,345 models built with training samples were applied to the remaining validation samples. Median values for the AUROC values and *p*-values (0.95 and 0.00067) demonstrate the excellent predictive capabilities and low overfitting tendency of the paired PLS-DA models.

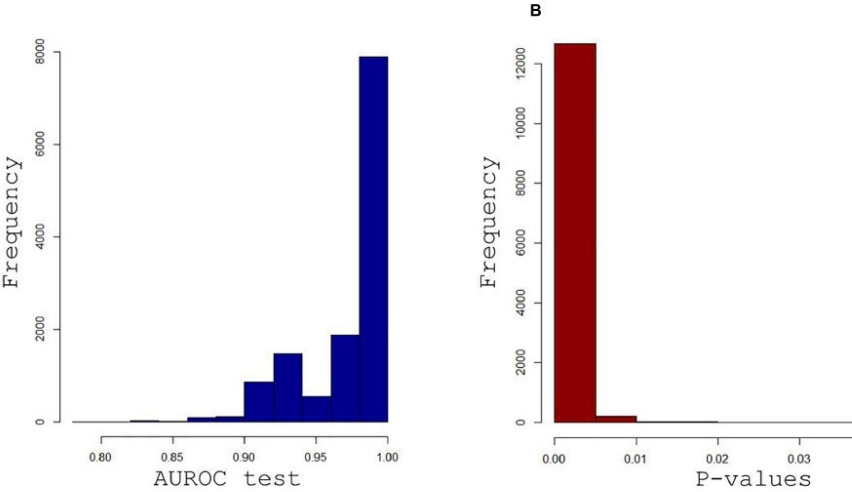


FIGURE 8 | Histograms of the AUROC curve values **(A)** and associated *p*-values **(B)** were obtained when the 12,941 best training-validation models were applied on the test set. Median values for the AUROC values and *p*-values (0.988 and 0.00049) demonstrate the excellent predictive capabilities and low overfitting tendency of the paired PLS-DA best models.

here. Its sharp increase is, therefore, evidence that ischemia is induced in patients by exercise.

Methionine sulfoxide (Met-SO) is a biomarker of oxidative stress that we found to be increased after exercise in patients with LEAD. This variation was not found by the two previous studies performed in patients with LEAD at rest (Ismaeel et al., 2019) and after exercise (Coolen et al., 2008) nor after exercise more generally. This metabolite would, therefore, be

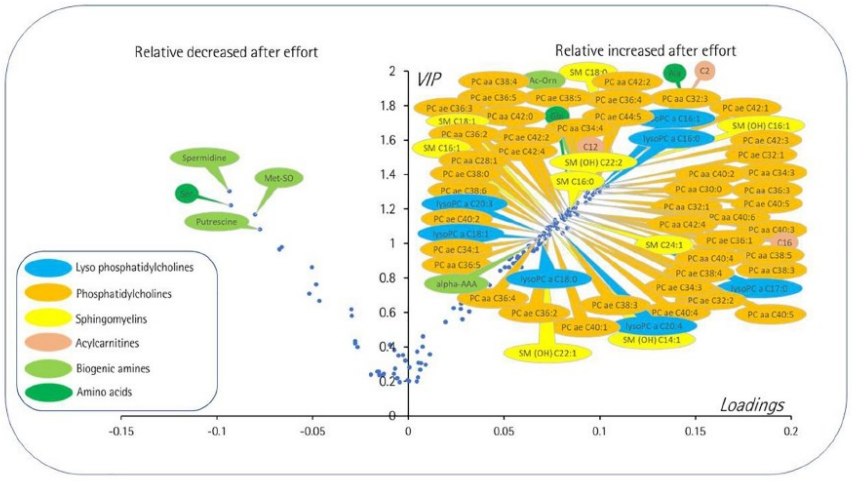


FIGURE 9 | Volcano plot [loadings vs. variable importance for the projection (VIP)] from the 12,941 paired PLS-DA best models comparing at rest and postexercise plasma samples. Only the most important metabolites, i.e., those with VIP ≥ 1, have been labeled. Negative loadings indicate relatively decreased metabolite after exercise compared to the rest situation. The main features are decreased levels after exercise of some polar metabolites including amino acid serine, two polyamines (putrescine and spermidine), and a marker of oxidative stress (methionine sulfoxide). Then again, many lipidic species including diacyl (PC aa) and alkyl-acyl (PC ae) phosphatidylcholines, sphingomyelins (SM), lysophosphatidylcholines (lysoPC), and long chain acylcarnitines (C12 and C16) along with more polar metabolites comprising acetylcarnitine (C2), acetylornithine (Ac-Orn), alpha-aminoadipic acid (alpha-AAA), and amino acids alanine (Ala) and glutamine (Gln). The color coding is as follows: amino acids, dark green; biogenic amines, light green, acylcarnitines, brown; lysophosphatidylcholines, blue; phosphatidylcholines, orange; sphingomyelin, yellow. For phosphatidylcholines, the sum of the length of the two acyl or acyl-alkyl groups is noted after the C and is followed by the number of double bonds. The same notation is used for representing the length and the number of double bonds in the acyl chain of SM and lysoPC.

TABLE 2 | Significant correlations between metabolite concentration changes and clinical criteria of severity.

	ABI	*p*-value	DROPs	*p*-value	MWT	*p*-value	WELCH score	*p*-value
C5	–0.083	0.617	–0.143	0.385	0.373	0.020*	0.280	0.085
Arg	0.115	0.487	–0.354	0.027*	0.123	0.454	–0.098	0.554
Asn	0.164	0.318	–0.200	0.221	0.065	0.695	0.319	0.048*
Asp	–0.095	0.563	–0.072	0.665	0.147	0.372	0.400	0.012*
Lys	–0.354	0.027*	0.243	0.136	0.247	0.129	–0.025	0.878
Orn	–0.356	0.026*	0.192	0.241	0.242	0.138	0.121	0.464
Pro	–0.339	0.035*	0.145	0.377	0.121	0.461	–0.053	0.747
Putrescine	0.168	0.307	–0.270	0.097	–0.085	0.607	0.322	0.046*
SDMA	–0.245	0.133	–0.056	0.734	0.385	0.016*	0.047	0.776
Spermidine	–0.121	0.465	–0.053	0.748	–0.030	0.856	0.365	0.022*
Spermine	–0.027	0.871	–0.095	0.567	–0.025	0.878	0.337	0.036*
t4-OH-Pro	–0.404	0.011*	0.327	0.042*	0.225	0.169	–0.211	0.197
PC aa C42:6	–0.286	0.077	0.110	0.507	–0.016	0.924	–0.385	0.015*
SDMA/Arg	–0.232	0.156	0.033	0.844	0.345	0.032*	0.080	0.630
Kynurenine/Trp	0.406	0.010*	–0.114	0.488	0.000	1.000	0.045	0.786
MUFA (PC)/SFA (PC)	0.086	0.603	–0.037	0.822	0.337	0.036*	0.000	0.998

*$p < 0.05$.
All other metabolites showed no significant correlations and are not reported in the table. Note that no adjustment was performed for the multiple comparisons.

a potential biomarker of exercise-induced oxidative stress in patients with arteriopathy.

To the best of our knowledge, alpha-aminoadipate is a biomarker of insulin resistance (Wang et al., 2013) that has not been associated with LEAD or with exercise in general. Likewise, the variation observed in this study of acetylornithine has not been previously reported. However, ornithine has been shown to be decreased in peripheral artery disease at rest

(Ismaeel et al., 2019). These two metabolites could, therefore, constitute candidate biomarkers of the stress induced by exercise in patients with LEAD.

Little information is available in the literature concerning polyamines (spermine and putrescine), found to be lowered by exercise in this study, in LEAD, or muscular effort in general. An increase in these polyamines has been shown in skeletal muscle in rats during physical exercise (Turchanowa et al., 2000). In contrast to this study, putrescine has been shown to be increased and spermine unmodified at rest in patients with peripheral artery disease (Ismaeel et al., 2019), suggesting a possible involvement of these regulatory molecules in response to the ischemic stress.

A deep remodeling of phospholipids was observed after exercise in patients with LEAD with increased concentrations of 44 phosphatidylcholines, seven lysophosphatidylcholines, and nine sphingomyelins. This probably corresponds to the mobilization of lipoproteins released in the blood to provide energy substrates. This contrasts with the findings of Ismaeel et al. (2019) showing instead that these three phospholipids were not altered at rest in patients with intermittent claudication, but were lowered during episodes of acute lower limb ischemia. Surprisingly, there is very little information available on the effects of exercise on the plasma concentrations of these three phospholipids, and it is difficult to judge the specificity or non-specificity of this phenomenon.

Metabolites Specifically Related to Ischemia Scores

A total of 16 of these metabolite concentrations was found to correlate with one or more severity scores (ABI, DROP, MWT, and WELCH scores) of the LEAD, including kynurenine/tryptophan ratio, hydroxyproline, SDMA, SDMA/arginine ratio, C5 acylcarnitine, arginine, aspartate, asparagine, lysine, ornithine, proline, putrescine, spermine, spermidine, PC aa C42:6, and the ratio between MUFA to SFA or MUFA (PC)/SFA (PC) ratio.

A large group of these metabolites (SDMA, arginine, ornithine, proline, putrescine, spermine, spermidine, aspartate, asparagine, and lysine) is clearly more or less directly related to the nitric oxide (NO) metabolism, mediating vasodilatation. The correlation of these NO-related metabolites with ischemia is, therefore, not surprising in the situation explored. It should be noted that these metabolites are also often reported as biomarkers of pain, which characterizes the effect of exercise in patients with LEAD. The kynurenine/tryptophan pathway is also involved in vasodilation, pain, and inflammation (Wang et al., 2010).

Hydroxyproline is a metabolite released by the degradation of collagen and marker of tissue damage. Its correlation with the degree of ischemia is, therefore, fully understandable. It is difficult to comment on the correlation of C5 acylcarnitine and PC aa C42:6 with ischemia in the absence of knowledge on the functional specificity of these two lipids compared to their other family members. The MUFA (PC)/SFA (PC) ratio of monounsaturated to saturated glycerophosphocholines is an indicator of fatty acid desaturase activity and may be related to the energetic crisis due to anoxia.

Limitations

The relatively small sample size may appear as a limitation but in our opinion it is a force of this study to attain a highly selected group with proof of exercise-induced ischemia and absence of non-vascular limitation among which exercise-induced hypoxemia is observed in almost 15% of patients complaining claudication (Abraham et al., 2021). Another limit is the number of metabolites explored by our targeted metabolomics approach. However, the standardized and quantitative nature of this approach provided results close to the quality of clinical biology. The use of capillary samples may appear a limitation but is consistent with the volumes needed for metabolomic analysis with the advantage of being minimally invasive. Last, no control group was studied, but patients were their own control (comparison between postexercise and pre-exercise values). Future studies might be needed to investigate the relationship of biomarkers with new indices of clinical severity of exercise-induced ischemia, such as near-IR spectroscopy, contrast ultrasound, MRI, or muscle scintigraphy (Lindner et al., 2008; Potthast et al., 2009; Pande et al., 2011; Boezeman et al., 2016; Cornelis et al., 2021).

CONCLUSION

In the context in which very few metabolomic studies have been carried out in patients with LEAD and even fewer after exercise, this study provides a series of new candidate biomarkers in this pathology. A total of 71 blood metabolites has been shown to be altered by exercise in these patients including metabolites well known to be altered during exercise in general (mainly acylcarnitines and amino acids), and others that were never reported in this context (methionine sulfoxide, α-AAA, acetylornithine, spermine, putrescine, and phospholipid remodeling). A total of 16 metabolites was found to be specifically related to one or more of the indices of clinical severity, two of which correlated to ischemia measured by $TcPO_2$. Not surprisingly, a large part of these metabolites is more or less related to the metabolism of NO, which is a major player in vascular response and pain crisis induced by ischemia. Further correlated metabolites reflect the tissue damage (hydroxyproline) and the energy crisis (phospholipids) induced by ischemia. Further studies of these candidate biomarkers are needed to identify the biomarker or the set of biomarkers that may be the most useful in assessing the severity of vascular damage in patients with LEAD.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Comité de Protection des Personnes Ile de France II. The ethics committee waived the requirement of written informed consent for participation.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

WS, JH, SH, and PA performed the material preparation and data collection. WS, JC, PR, and PA performed the data analysis. PA, JC, and PR conducted the data interpretation. WS wrote the first draft of the manuscript. All the authors contributed to the study conception and design, commented on previous versions of the manuscript, read, and approved the final manuscript.

FUNDING

The project was partly supported by "Appel d'offre Interne" of the University Hospital in Angers.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Dr. Yannick Bigou and Marine Mauboussin for technical support and to acknowledge the help of medical students of the Vascular Medicine Department of Angers Hospital and Lydie Tessier and Stéphanie Chupin for their technical assistance in metabolomics.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.758085/full#supplementary-material

Supplementary Table 1 | List of metabolites as provided by the Austrian company Biocrates Life Sciences.

Supplementary Table 2 | The raw results underlying abnormal individual values after $TcPO_2$ tests.

Supplementary Table 3 | Raw data of 150 accurately measured after validation of the quality controls.

REFERENCES

Abraham, P., Colas-Ribas, C., Signolet, I., Ammi, M., Feuilloy, M., Picquet, J., et al. (2018). Transcutaneous exercise oximetry for patients with claudication–a retrospective review of approximately 5,000 consecutive tests over 15 years. *Circ. J.* 82, 1161–1167. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0948

Abraham, P., Picquet, J., Bouyé, P., L'Hoste, P., Enon, B., Vielle, B., et al. (2005). Transcutaneous oxygen pressure measurements (tcpO2) at ankle during exercise in arterial claudication. *Int. Angiol.* 24, 80–88.

Abraham, P., Picquet, J., Vielle, B., Sigaudo-Roussel, D., Paisant-Thouveny, F., Enon, B., et al. (2003). Transcutaneous oxygen pressure measurements on the buttocks during exercise to detect proximal arterial ischemia: comparison with arteriography. *Circulation* 107, 1896–1900. doi: 10.1161/01.CIR.0000060500.60646.E0

Abraham, P., Ramondou, P., Hersant, J., Sempore, W. Y., Feuilloy, M., and Henni, S. (2021). Investigation of arterial claudication with transcutaneous oxygen pressure at exercise: interests and limits. *Trends Cardiovasc. Med.* 31, 218–223. doi: 10.1016/j.tcm.2020.03.003

Azab, S. M., Zamzam, A., Syed, M. H., Abdin, R., Qadura, M., and Britz-Mckibbin, P. (2020). Serum metabolic signatures of chronic limb-threatening ischemia in patients with peripheral artery disease. *J. Clin. Med.* 9, 1–24. doi: 10.3390/jcm9061877

Boccalon, H., Lehert, P., and Mosnier, M. (2000). Assessment of the prevalence of atherosclerotic lower limb arteriopathy in France as a systolic index in a vascular risk population. *J. Mal. Vasc.* 25, 38–46.

Boezeman, R. P. E., Moll, F. L., Ünlü, Ç, and de Vries, J. P. P. M. (2016). Systematic review of clinical applications of monitoring muscle tissue oxygenation with near-infrared spectroscopy in vascular disease. *Microvasc. Res.* 104, 11–22. doi: 10.1016/j.mvr.2015.11.004

Bouyé, P., Picquet, J., Jaquinandi, V., Enon, B., Leftheriotis, G., Saumet, J. L., et al. (2004). Reproducibility of proximal and distal transcutaneous oxygen pressure measurements during exercise in stage 2 arterial claudication. *Int. Angiol.* 23, 114–121.

Coolen, S. A., Daykin, C. A., van Duynhoven, J. P. M., van Dorsten, F. A., Wulfert, F., Mathot, J., et al. (2008). Measurement of ischaemia-reperfusion in patients with intermittent claudication using NMR-based metabonomics. *NMR Biomed.* 21, 686–695. doi: 10.1002/nbm.1242

Cornelis, N., Chatzinikolaou, P., Buys, R., Fourneau, I., Claes, J., and Cornelissen, V. (2021). The use of near infrared spectroscopy to evaluate the effect of exercise on peripheral muscle oxygenation in patients with lower extremity artery disease: a systematic review. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 61, 837–847. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.02.008

Criqui, M. H., and Aboyans, V. (2015). Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ. Res.* 116, 1509–1526. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849

Dang, V. T., Huang, A., and Werstuck, G. H. (2018). Untargeted metabolomics in the discovery of novel biomarkers and therapeutic targets for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Targets* 18, 166–175. doi: 10.2174/1871529x18666180420170108

Fowkes, F. G. R., Aboyans, V., Fowkes, F. J. I., McDermott, M. M., Sampson, U. K. A., and Criqui, M. H. (2017). Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat. Rev. Cardiol.* 14, 156–170. doi: 10.1038/nrcardio.2016.179

Fowkes, F. G. R., Rudan, D., Rudan, I., Aboyans, V., Denenberg, J. O., McDermott, M. M., et al. (2013). Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 382, 1329–1340.

Got, I. (1998). Transcutaneous oxygen pressure (TcPO2): advantages and limitations. *Diabetes Metab.* 24, 379–384.

Huang, C. C., McDermott, M. M., Liu, K., Kuo, C. H., Wang, S. Y., Tao, H., et al. (2013). Plasma metabolomic profiles predict near-term death among individuals with lower extremity peripheral arterial disease. *J. Vasc. Surg.* 58, 989–996.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2013.04.022

Ismaeel, A., Franco, M. E., Lavado, R., Papoutsi, E., Casale, G. P., Fuglestad, M., et al. (2019). Altered metabolomic profile in patients with peripheral artery disease. *J. Clin. Med.* 8:1463. doi: 10.3390/jcm8091463

Kelly, R. S., Kelly, M. P., and Kelly, P. (2020). Metabolomics, physical activity, exercise and health: a review of the current evidence. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 1866:165936. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165936

Krishnan, P., and Collins, T. (2014). Peripheral artery disease. *Interv. Cardiol. Clin.* 3, ix–x. doi: 10.1016/j.iccl.2014.07.006

Kim-Anh, L. C., Florian, R., Ignacio, G., and Sebastien, D. (2016). *mixOmics: Omics Data Integration Project. R Package Version 6.1.1.* Available online at: https://CRAN.R-project.org/package=mixOmics

Lindner, J. R., Womack, L., Barrett, E. J., Weltman, J., Price, W., Harthun, N. L., et al. (2008). Limb stress-rest perfusion imaging with contrast ultrasound for the assessment of peripheral arterial disease severity. *JACC Cardiovasc. Imaging* 1, 343–350. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.04.001

Morville, T., Sahl, R. E., Moritz, T., Helge, J. W., and Clemmensen, C. (2020). Plasma metabolome profiling of resistance exercise and endurance exercise in humans. *Cell Rep.* 29:108554. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108554

Pande, R. L., Park, M. A., Perlstein, T. S., Desai, A. S., Doyle, J., Navarrete, N., et al. (2011). Impaired skeletal muscle glucose uptake by [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31, 190–196. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.217687

Potthast, S., Schulte, A., Kos, S., Aschwanden, M., and Bilecen, D. (2009). Blood oxygenation level-dependent MRI of the skeletal muscle during ischemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Rofo* 181, 1157–1161. doi: 10.1055/s-0028-1109786

Rizza, S., Copetti, M., Rossi, C., Cianfarani, M. A., Zucchelli, M., Luzi, A., et al. (2014). Metabolomics signature improves the prediction of cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* 232, 260–264. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.029

Sakaguchi, C. A., Nieman, D. C., Signini, E. F., Abreu, R. M., and Catai, A. M. (2019). Metabolomics-based studies assessing exercise-induced alterations of the human metabolome: a systematic review. *Metabolites* 9:164. doi: 10.3390/metabo9080164

Schranner, D., Kastenmüller, G., Schönfelder, M., Römisch-Margl, W., and Wackerhage, H. (2020). Metabolite concentration changes in humans after a bout of exercise: a systematic review of exercise metabolomics studies. *Sport. Med. Open* 6, 1–17. doi: 10.1186/s40798-020-0238-4

Serrano Hernando, F. J., and Martín Conejero, A. (2007). Peripheral artery disease: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rev. Esp. Cardiol.* 60, 969–982. doi: 10.1157/13109651

Turchanowa, L., Rogozkin, V. A., Milovic, V., Feldkoren, B. I., Caspary, W. F., and Stein, J. (2000). Influence of physical exercise on polyamine synthesis in the rat skeletal muscle. *Eur. J. Clin. Invest.* 30, 72–78. doi: 10.1046/j.1365-2362.2000.00586.x

Walters, D. P., Gatling, W., Mullee, M. A., and Hill, R. D. (1992). The prevalence, detection, and epidemiological correlates of peripheral vascular disease: a comparison of diabetic and non-diabetic subjects in an english community. *Diabet. Med.* 9, 710–715. doi: 10.1111/j.1464-5491.1992.tb01878.x

Wang, T. J., Ngo, D., Psychogios, N., Dejam, A., Larson, M. G., Vasan, R. S., et al. (2013). 2-Aminoadipic acid is a biomarker for diabetes risk. *J. Clin. Invest.* 123, 4309–4317. doi: 10.1172/JCI64801

Wang, Y., Liu, H., McKenzie, G., Witting, P. K., Stasch, J. P., Hahn, M., et al. (2010). Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. *Nat. Med.* 16:607. doi: 10.1038/nm.2092

Zagura, M., Kals, J., Kilk, K., Serg, M., Kampus, P., Eha, J., et al. (2015). Metabolomic signature of arterial stiffness in male patients with peripheral arterial disease. *Hypertens. Res.* 38, 840–846. doi: 10.1038/hr.2015.71

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Semporé, Chao De La Barca, Hersant, Ouédraogo, Yaméogo, Henni, Reynier and Abraham. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

DISCUSSION GENERALE & PERSPECTIVES

DISCUSSION GENERALE & PERSPECTIVES

1. Évaluation clinique des difficultés à la marche

La difficulté à la marche ou la limitation de la capacité fonctionnelle de marche, touche un nombre important de personnes dans le monde du fait de l'âge ou de diverses pathologies. Cette situation est une cause de handicap et d'altération de la qualité de vie de ces patients. Si dans les pays à hauts revenus, l'importance de ce problème de santé est assez connue ainsi que les techniques d'études et d'exploration des difficultés à la marche, ce n'est pas le cas pour les pays à revenus faibles ou intermédiaires. Cette thèse en cotutelle a été l'occasion pour nous d'aborder la difficulté à la marche au Burkina Faso et en France, en se posant quelques questions.

A Bobo Dioulasso au Burkina Faso :

1- Quelle est la fréquence de l'AOMI au sein d'une population à risque comme les diabétiques de type 2 à Bobo Dioulasso ?
2- L'applicabilité du questionnaire WELSH dans une population majoritairement analphabète comme celle du Burkina Faso pour l'évaluation de la capacité fonctionnelle de marche ?
3- La validité du questionnaire WELSH à large échelle, l'effet de l'âge, du sexe et du niveau de scolarisation sur la qualité du remplissage et la validité de l'évaluation ?

À Angers en France :

4- L'intérêt et la nécessité de l'utilisation d'un protocole lent dans l'évaluation des difficultés à la marche chez l'artériopathe au cours des tests de $TcPO_2$ d'effort ?

Quatre études nous ont permis de répondre à ces différentes questions. Dans la première étude, nous avons trouvé que 1/3 des diabétiques avait un IPSC pathologique. Nous jugeons cette proportion assez importante surtout que l'AOMI ne fait pas l'objet d'une recherche systématique chez ces patients à risque. Notre résultat corrobore ceux d'autres auteurs dans la sous-région ouest africaine. Notamment, Konin *et al.* (133) et Oyelade *et al.* (134) qui avaient respectivement trouvé des proportion d'AOMI au sein des diabétiques de 22,07% et 28,7% en Côte d'Ivoire et au Nigéria. La particularité de nos résultats dans cette étude est la forte proportion de femmes (73% ; p=0,023) parmi les patients ayant un IPSC pathologique. Sans que les raisons ne soient connues, plusieurs études à Bobo Dioulasso et au Burkina Faso décrivent un visage féminin du diabète et cela pourrait justifier la prédominance féminine observée (135–138). Plus de la moitié des patients déclarait spontanément avoir des difficultés à la marche, ce qui reste très subjectif. Nous avons entrepris dans la deuxième étude d'évaluer la capacité de marche de ce type de patient avec le questionnaire WELSH conçu pour une population à majorité analphabète. Il s'agit là du tout premier questionnaire auto-administré standardisant l'évaluation clinique de la difficulté à la marche chez les patients analphabète. Selon nos résultats, au sein d'une population consultant en cardiologie, le questionnaire WELSH s'est montré faisable et facile à remplir. Le score obtenu présente une bonne corrélation avec la capacité maximale de marche mesuré par un test objectif de marche de six minutes. L'un des grands avantages du questionnaire WELSH est qu'il est imagé, il ne nécessite donc pas une traduction. En effet, l'utilisation d'un questionnaire dans une langue différente de celle dans laquelle il a été initialement développé, nécessite une traduction et un processus de validation dans la nouvelle langue (58,70,71,139,140).

Les dessins pour illustrer les différentes allures de marche ont été choisis avec des animaux présents dans le monde entier. La difficulté de l'estimation du temps a été résolu avec le cadrant d'une montre à aiguilles avec des chiffres arabes plus communs aux burkinabè que les chiffres romains. Ces chiffres peuvent facilement être convertis en d'autres types (par exemple romains ou chinois) sans nécessiter une nouvelle validation du questionnaire. Cela nous laisse penser que le questionnaire WELSH sera facilement transférable à d'autres peuples du monde. Le questionnaire WELCH (dont s'est inspiré le WELSH) a été uniquement validé pour la limitation de la marche due à l'AOMI (14). Dans cette étude, les patients avaient des pathologies diverses, nous supposons que le questionnaire WELSH n'est pas spécifique de l'AOMI. Cependant, il est nécessaire de tester le questionnaire WELSH à large échelle auprès d'un grand nombre de personnes.

Dans une troisième étude, nous avons administré le questionnaire WELSH à près de 2000 personnes, d'âge, de niveau scolaire et situation clinique différents. Le taux d'alphabétisation au Burkina Faso était de 41.2% en 2018 et près de la moitié de nos participants n'avait aucun niveau de scolarisation ou s'était limité au mieux à l'école primaire. Cependant, la très grande majorité des participants ont rempli le questionnaire sans erreurs ne nécessitant pas une correction de l'investigateur. Seul 11,4% ont fait des erreurs de remplissage. Lors du remplissage du questionnaire WIQ et du questionnaire WELCH chez des patients artériopathes à Angers, Ouédraogo *et al* avaient noté des taux d'erreurs de remplissage respectifs de 40,8% et de 12,9%. Le faible taux d'erreurs dans notre étude pourrait s'expliquer par le fait que le questionnaire WELSH nécessite au préalable une explication orale au participant. De ce fait, il n'est pas strictement auto-administré. Dans tous les sous-groupes, nous avons trouvé des coefficients de corrélation significatifs entre le score WELSH et la distance maximale de marche au test de marche de six minutes. Comparativement à un questionnaire clinique de référence comme le WIQ, les coefficients de corrélation obtenus dans notre étude sont proches de meilleurs coefficients de corrélation observés entre les distances mesurées et le WIQ (52,54,55,141). Dans cette étude à large échelle, nous avons surtout noté que le questionnaire WELSH apparaissait mieux adapté aux personnes ayant un faible niveau de scolarisation ou pas du tout scolarisées. En effet, les meilleurs coefficients de corrélation avec la mesure de la capacité fonctionnelle de marche étaient significativement retrouvés dans ces sous-groupes de patients. Cette étude renforce par ailleurs l'idée de la non spécificité du questionnaire WELSH à une pathologie donnée. Notre population d'étude était très hétérogène, cependant le coefficient de corrélation globale entre la distance maximale de marche et le score WELSH était bon (r=0.566 (P <0.001). Le questionnaire WELSH pourrait donc se positionner comme un excellent outil autoadministré d'évaluation des difficultés à la marche sans présomption d'étiologie dans les pays à faible taux d'alphabétisation. Il augure ainsi de bonnes perspectives de recherches complémentaires que nous présenterons dans la suite du présent document.

Dans l'évaluation clinique des difficultés à la marche, le test sur tapis roulant demeure l'un des outils les plus objectif et est très reproductible. En plus d'avoir contribué à développer plusieurs questionnaires cliniques d'évaluation de la capacité de marche comme le EACH-Q (Estimated Ambulatory Capacity by History Questionnaire) (11), le WELCH (14) et dernièrement le WELSH (119), le service de physiologie d'Angers jouit d'une grande expertise dans les tests de marche sur tapis roulant. Dans notre quatrième étude, nous nous sommes interrogés sur la pertinence de l'utilisation de plusieurs protocoles de marche sur le tapis roulant au cours des tests de $TcPO_2$ d'effort chez l'artériopathe. Nous avons comparé les résultats de la

$TcPO_2$ suivant le protocole standard (3,2 km/h et 10% de pente) et le protocole lent (2km/h et 10%) chez des patients artériopathes sévères et très limités dans la marche. Nous avons noté des mesures d'oxymétries transcutanée quasi similaires pour les deux tests. L'unique différence était le temps maximal de marche sur le tapis roulant qui était en moyenne 4 fois plus pour le même patient sur le protocole lent comparativement à son temps maximal de marche sur le protocole standard. La vitesse moyenne de marche est un paramètre important pour évaluer la sévérité clinique de l'AOMI. En effet, la vitesse de marche moyenne des patients artériopathes est plus lente que celle des témoins (142), et elle diminue avec l'évolution et la sévérité de l'AOMI (143,144). La faible vitesse de marche est un facteur de risque de mortalité connu pour les patients artériopathes (145).

Par ailleurs, ce résultat est cohérent avec la physiopathologie de la limitation (difficulté) à la marche chez l'artériopathe. Les altérations hémodynamiques à l'effort sont dues d'une part au degré de sténose artérielle qui réduit localement le rayon de l'artère et d'autre part, au débit sanguin local. Quand l'effort est peu intense (protocole lent), la demande et le débit sanguin musculaire est peu important, ce qui retarde l'apparition de l'ischémie d'effort. Un effort d'intensité élevée exige un débit sanguin musculaire plus important qui est vite compromis par la sténose artérielle due à la plaque d'athérome. Et le patient ressent plus tôt les symptômes de l'ischémie d'effort. La technique de la $TcPO_2$ d'effort arrive ainsi à déterminer à travers les valeurs des DROPs, le niveau où le patient commence à avoir des douleurs et celui où il ne soutient plus l'effort. Ces informations sont très importantes pour le suivi du patient artériopathe notamment après une thérapie. Aussi, elles pourraient être utiles dans une stratégie de rééducation ou de réentrainement à l'effort du patient artériopathe.

1.1. Limites des études

Le fait d'avoir recherché l'AOMI dans une population hospitalière de diabétiques est une limite, en ce sens que nous ne pouvons pas extrapoler ces résultats à l'ensemble des diabétiques encore moins la population générale. Cependant, cela a le mérite de montrer que l'AOMI touche bon nombre des patients diabétiques au CHUSS de Bobo Dioulasso et doit être d'avantage explorée et prise en charge.

Concernant nos études sur l'évaluation de la difficulté à la marche par le questionnaire WELSH, la première limite relève de la conception de manière empirique du questionnaire. Cela suppose que le questionnaire pourrait faire l'objet d'amélioration avec le temps pour une plus grande fiabilité. Aussi, le questionnaire WELSH ne peut être considéré comme un outil pouvant être strictement auto-administré car des explications initiales sont nécessaires pour comprendre comment les dessins doivent être complétés. La qualité de l'explication initiale pourrait influencer la qualité du remplissage du questionnaire par le patient. Dans nos deux études sur le développement du questionnaire WELSH, nous avions des populations peu homogènes sans une preuve objective des pathologies des participants. Ceci est important car les pathologies ont des conséquences différentes sur la capacité de marche (1,2). Le questionnaire WELSH n'est pas spécifique d'une pathologie donnée, et se veut utile dans toutes situations cliniques où il y a une limitation (difficulté) à la marche. Ainsi, ces bons résultats dans des populations d'étude hétérogènes sont très encourageants. L'administration du questionnaire WELSH à large échelle par une approche communautaire s'est faite en milieu urbain dans la ville de Bobo Dioulasso. L'hypothèse d'une meilleure assimilation du questionnaire par les citadins comparativement aux populations rurales apparait comme une limite mais

ouvre la perspective d'une évaluation du questionnaire en milieu semi-urbain et rural. L'utilisation du test de marche de six minutes comme seule mesure objective de la capacité de marche pour nos corrélations statistiques est aussi une limite de nos travaux. Ce test, bien qu'assez pratique et objectif a un effet plafond liée à sa durée fixe de six minutes. La corrélation du score WELSH avec d'autres tests d'évaluation objective de la capacité de marche fonctionnelle, tels que le test sur tapis roulant (146) ou le Global Positioning System (GPS) (48,50), aurait pu renforcer nos résultats mais n'était pas adaptée à une approche communautaire.

Dans notre étude à Angers sur les différents protocoles de test de marche au cours des examens de $TcPO_2$, nous avons réalisé le test à vitesse lente systématiquement chez chaque patient après le test avec le protocole standard. Nous avons aussi fixé un temps de repos (récupération) de 10 minutes entre les deux tests. Cela apparait comme une limite de notre étude et pourrait avoir entaché nos résultats. En effet, il est connu à travers les tests de marche avec des mesures GPS que la distance maximale de marche d'un patient est variable en fonction du temps de repos qui a précédé la marche (48,49,77). Cependant, cela nous a permis de constater que la mesure de la vitesse de marche spontanée dans le couloir n'était pas un bon prédicteur de la capacité ou non du patient à tenir sur le tapis roulant à une vitesse standard. L'autre limite de cette étude est l'utilisation du seuil d'ischémie de – 15 mmHg de valeur du DROP pour les tests à vitesse lent. Ce seuil a été validé sur le protocole standard et s'est montré sensible et spécifique des lésions artérielles, dans une population présentant une claudication proximale ou distale (15,74,79). Cependant, nous ne pensons pas que cela entache notablement les conclusions de l'étude.

1.2. Perspectives

Partant de l'expérience du service des explorations fonctionnelles vasculaires du CHU d'Angers dans le développement de questionnaires cliniques d'évaluation de la capacité de marche, nous avons pu mettre en place un outil simple, pratique, peu onéreux et surtout accessible aux personnes peu ou pas lettrées : le questionnaire WELSH. Cet outil ouvre de nombreuses perspectives pour la suite de nos recherches. Nous comptons poursuivre les études sur le questionnaire WELSH en évaluant sa sensibilité aux interventions thérapeutique mais aussi sa reproductibilité. Aussi, au Burkina Faso, nous ferons des études de comparaison sur l'utilisation du questionnaire WELSH dans différentes villes, urbaines, semi-urbaines et rurales. Les villes n'ont pas la même proportion de personnes non scolarisées et les populations ne vivent pas les mêmes expériences. En collaboration avec d'autres chercheurs de la sous-région ouest africaine, nous envisageons tester le questionnaire WELSH auprès de populations d'autres pays.

L'ensemble de nos études sur le questionnaire WELSH ont concerné des patients adultes, il parait aussi intéressant et utile d'évaluer cet outil fait de dessins au près d'une population pédiatrique.

Au-delà de l'évaluation de la capacité de marche, cette expérience nous motive à étudier l'adaptation d'autres questionnaires cliniques (évaluation de l'activité physique, la sédentarité, la qualité de vie…). Ces questionnaires très utiles en Europe, pour la plupart sont difficilement applicables au Burkina Faso et dans la sous-région. En plus de la difficulté de la langue, ces questionnaires utilisent des notions et expériences souvent méconnues de nos populations. Nous entendons donc à la suite de notre travail de thèse, développer au sein de l'équipe de physiologie du Burkina Faso, une solide expertise dans l'adaptation des questionnaires cliniques aux populations avec un faible taux d'alphabétisation.

La $TcPO_2$ offre beaucoup de possibilités pour l'exploration des difficultés à la marche dues notamment à l'AOMI. Elle permet aussi de détecter l'origine respiratoire de la limitation à l'effort. Cependant, elle exige des équipements coûteux et des méthodes techniques avancées. Cela limite l'implémentation de cette technique dans le contexte du Burkina Faso, notre futur cadre de recherche.

2. Évaluation biologique de l'AOMI

Le plateau technique du CHU d'Angers nous a permis de mener des recherches assez sophistiquées sur la biologie de l'AOMI. Les bonnes performances de la $TcP0_2$ pour la mesure chiffrée de l'ischémie d'effort dans l'AOMI, étaient un excellent paramètre clinique sur lequel nous pouvons partir pour explorer la biologie de l'AOMI.

Dans la première étude sur la biologie de l'AOMI, la mise en œuvre du protocole « *STELLA* » a montré que la lactatémie augmentait au cours de l'effort chez l'artériopathe et corrélait avec des critères cliniques de sévérité dont les DROPs de la $TcPO_2$. En étudiant le métabolisme anaérobie résultant de l'ischémie d'effort, Brass et al en 2004 ont montré que le lactate s'accumule dans les muscles des patients artériopathes au repos et à des charges de travail faibles à modérées (147). Nos résultats sont en partie cohérents avec ceux de Duprez, qui a montré que la lactatémie augmente immédiatement après l'exercice chez les artériopathes claudicants, mais n'est pas corrélée à la distance de marche absolue ni à l'IPSC de repos (103). Diverses études in vivo ont visé à établir des marqueurs moléculaires de l'ischémie du muscle périphérique pendant l'exercice. Il a été montré que les activités de la citrate synthétase (CS), de la 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (ACDH) et de la cytochrome-c oxydase (Cyt-ox) étaient augmentées et que l'activité de Cyt-ox était positivement corrélée à la distance de marche maximale chez les patients artériopathes (148,149). Des marqueurs biologiques de l'inflammation et de l'ischémie ont également été étudiés. Concernant l'interleukin-6 (IL-6), le vascular growth factor (VEGF-A) et l'ischemia modified albumin (IMA), beaucoup d'études montrent un changement significatif de leur concentration à l'effort (149–151). Il n'y a pas de variations significatives à l'effort de la concentration du tumor necrosis factor (TNF-α) (152,153) ou des protéines C-réactives ultrasensibles (hs-CRP) (153). Lorsque des études ont noté un changement significatif des biomarqueurs à l'effort, les corrélations avec les critères cliniques de la sévérité de l'AOMI étaient au mieux faibles (149–151).

La corrélation significative entre l'augmentation du lactate et la somme des valeurs de DROPmin confirme l'intérêt de prendre en compte à la fois la diffusion de l'ischémie (y compris les localisations au niveau de la cuisse ou de la fesse) et sa sévérité, telle qu'évaluée par la $TcPO_2$ à l'effort avec le calcul de la somme de DROPmin. Le fait que la diminution par rapport au repos de la $TcPO_2$ thoracique soit également un prédicteur indépendant de l'augmentation du lactate souligne l'intérêt d'une approche holistique de l'AOMI prenant en compte l'hypoxie systémique induite par l'exercice comme un acteur important de la tolérance à l'exercice et du métabolisme anaérobie. Par ailleurs, il pourrait être intéressant de se concentrer spécifiquement sur les patients diabétiques pour estimer l'équilibre du diabète au moment de l'enregistrement de la $TcPO_2$ d'effort, car le déficit en insuline pourrait potentiellement aggraver l'incapacité du muscle à oxyder le glucose et augmenter de ce fait la concentration de lactate dans le sang. Concernant les patients diabétiques sous traitement, bien que la metformine inhibe l'absorption du lactate du sang par le foie (154), elle n'a pas été associée à l'amplitude de l'augmentation du lactate dans notre population.

Même si dans l'ensemble nos coefficients de corrélation sont aussi faibles, cette étude ouvre sans doute la voie à l'exploration plus large d'autres biomarqueurs dans l'AOMI en corrélation avec la sévérité clinique évaluée par les mesures de $TcPO_2$ d'effort.

Dans la seconde étude sur la biologie de l'AOMI *« BIOR »,* nous avons donc ciblé un plus grand nombre grâce à une analyse métabolomique d'échantillons sanguins des patients artériopathes au cours des tests de $TcPO_2$ d'effort. Au repos chez les artériopathes, il existe une relation connue entre le profil métabolomique et la résistance artérielle (155) ou la survenue d'un décès précoce (131). Une signature métabolique différente existe entre les patients souffrant de claudication intermittente et ceux souffrant d'ischémie critique des membres (99). Dans notre étude, l'analyse multivariée a révélé une forte discrimination entre l'échantillon avant et après l'effort. Les meilleurs métabolites discriminants contribuant au modèle concernaient 47% (n = 71) des 150 métabolites mesurés avec précision dans le plasma. L'effort étant un stress physiologique important, il n'est pas étonnant que près de la moitié des métabolites participe au modèle. Pour la grande partie (67/71) de ces métabolites, nous avons observé une augmentation à la suite de l'effort. L'augmentation de la concentration plasmatique en acyl-carnitine pendant l'exercice est un phénomène bien connu, (156,157) qui peut refléter la libération accrue de ces substrats énergétiques par le foie et le tissu adipeux pour soutenir l'exercice.

L'altération du métabolisme des acides aminés est également un phénomène bien connu au cours de l'exercice (98,156). Cependant, la modification des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine et valine), qui sont des acides aminés liés à la résistance à l'insuline fréquemment rapportée dans les études post-exercice (98), n'a pas été observée dans notre série. L'alanine était l'un des métabolites les plus modifiés (VIP > 1,8) dans notre étude. Cet acide aminé est étroitement lié au lactate. Sa forte augmentation ici pourrait être la preuve que l'ischémie est bien induite par l'effort chez nos patients.

Peu d'informations sont disponibles dans la littérature concernant les polyamines (spermine et putrescine), retrouvées diminuées par l'exercice dans notre étude. Une augmentation de ces polyamines a été montrée dans le muscle squelettique des rats pendant l'exercice physique (158). Contrairement à notre étude, la putrescine s'est avérée être augmentée et la spermine non modifiée au repos chez les patients atteints de maladie artérielle périphérique, (99) suggérant une possible implication de ces molécules régulatrices en réponse au stress dû à l'ischémie d'effort. Un certain nombre de métabolites étaient en corrélation avec un ou plusieurs scores de gravité (IPSC, DROPs, temps maximal de marche et score WELCH) de l'AOMI, notamment le rapport kynurénine/tryptophane, l'hydroxyproline, la diméthylarginine symétrique (SDMA), le rapport SDMA/arginine, l'acylcarnitine C5, l'arginine, l'aspartate, l'asparagine, la lysine, l'ornithine, la proline, la putrescine, la spermine, la spermidine, le PC aa C42 : 6, et le rapport entre les acides gras mono insaturés et saturés. Un grand groupe de ces métabolites (SDMA, arginine, ornithine, proline, putrescine, spermine, spermidine, aspartate, asparagine et lysine) est clairement lié plus ou moins directement au métabolisme de l'oxyde nitrique (NO), médiateur de la vasodilatation. La corrélation de ces métabolites liés au NO avec l'ischémie n'est donc pas surprenante dans notre étude. Il faut noter que ces métabolites sont aussi souvent rapportés comme biomarqueurs de la douleur qui caractérise la difficulté à la marche chez l'artériopathe.

2.1. Limites des études

Dans l'étude sur la variation des lactates au cours des test de $TcPO_2$ d'effort chez l'artériopathe, la première limite est le dosage de la lactatémie par méthode capillaire au lobe de l'oreille parce que les résultats peuvent différer de ceux des prélèvements veineux (159,160). Cependant, dans les tests de marche sur tapis roulant, la corrélation avec les résultats veineux est bonne car l'échantillon obtenu par méthode capillaire au lobe de l'oreille est plus facile à obtenir et est moins affecté par la libération de lactate dans les bras (les patients tiennent la barre du tapis roulant) (161). Ensuite, le dosage systématique de la lactatémie post-effort à la troisième minute de récupération peut avoir entaché nos résultats. Il n'est pas exclu que nous ayons raté le pic de concentration du lactate. La cinétique de la lactatémie est variable d'un patient à l'autre (103,123,162). Aussi, dans cette étude nous avons inclus l'IPSC de repos dans le modèle d'analyse sans l'IPSC post effort. Pourtant des études antérieures ont montré que l'IPSC post effort corrèle mieux avec l'augmentation du lactate (103). Le problème est qu'il est totalement impossible de mesurer la Tcpo2 à l'effort et l'IPSC après l'exercice en même temps.

Dans l'étude sur la réponse biologique de l'ischémie d'effort chez l'artériopathe « BIOR », la taille relativement petite de l'échantillon peut apparaître comme une limite. Cependant, cela s'explique par la rigoureuse sélection des patients ayant une preuve d'ischémie induite à l'effort d'origine vasculaire. Cela est plutôt une des forces de notre étude à notre avis. L'autre limite de l'étude est de n'avoir pas utilisé un groupe témoins, nous avons considéré chaque patient comme son propre témoin en comparant les métabolites au repos et en post effort. L'utilisation d'échantillons capillaires peut apparaître aussi comme une limite mais elle est cohérente avec les volumes nécessaires à l'analyse métabolomique avec l'avantage d'être peu invasive. Enfin, le nombre limité de métabolites explorés par notre approche métabolomique ciblée pourrait aussi être une limite. Cependant, la nature standardisée et quantitative de cette approche (Kit d'analyse) a permis d'obtenir des résultats biologiques de qualité avec en prime une bonne discrimination entre l'effort et le repos chez nos patients artériopathes.

2.2. Perspectives

La biologie de l'AOMI demeure complexe, avec des résultats qui varient d'une étude à l'autre. Il est important de poursuivre la recherche sur les biomarqueurs de l'AOMI. Des approches simples comme le dosage capillaire de la lactatémie par micro méthode au cours de l'effort sont envisageables au Burkina Faso. Dans ces approches, il serait intéressant de faire un monitorage de la lactatémie en post effort sur un temps plus long afin de s'assurer de ne pas manquer le pic de lactatémie. En dehors de l'AOMI, le dosage de la lactatémie reste important dans les explorations biologiques du sportif. La détermination de la zone d'accumulation des lactates est particulièrement utile pour guider l'entrainement chez le sportif et même chez un patient en rééducation ou en remise en activité. Le dosage de la lactatémie par micro méthode sera poursuivi dans ce sens dans la suite de nos recherches.

Une approche complexe comme celle utilisant la métabolomique nous sera difficilement accessible dans notre futur contexte de travail au Burkina Faso. Cependant, nous pouvons envisager le dosage spécifique des quelques métabolites discriminant de l'effort et qui corrèlent assez bien avec la clinique de l'AOMI.

CONCLUSION

CONCLUSION

À travers les différentes études de la présente thèse sur les difficultés à la marche, nous avons de prime abord montré que l'AOMI concernait une part importante des patients diabétiques suivis à l'hôpital de Bobo -Dioulasso. Cependant, l'évaluation des difficultés à la marche qu'elle soit objective (tests de marche) ou subjective avec les questionnaires cliniques, est rendue difficile dans le contexte burkinabè. Le tapis roulant est difficilement accessible et les tests de terrains sont assez contraignants. En ce qui concerne l'évaluation subjective, l'ensemble des questionnaires existants (WIQ, Vascucol-Q, WELCH…) nécessitent pour le patient de savoir lire et/ou écrire dans une langue. Au Burkina Faso et dans les pays de la sous-région, le taux d'alphabétisation reste encore faible avec une grande partie de la population analphabète. Le questionnaire WELSH que nous avons conçu, développé et évalué dans le cadre des travaux de cette thèse présente de bons résultats dans l'évaluation de la capacité fonctionnelle de marche. Il n'est pas spécifique d'une pathologie donnée et se positionne comme une véritable solution pour l'évaluation de la capacité de marche dans les populations à majorité analphabète. Aussi, le fait qu'il soit constitué de dessins quasi universels le rend très accessible à d'autres populations d'Afrique ou d'autres continents avec de faibles taux d'alphabétisation. Dans nos perspectives, il est prévu d'étendre cette expérience à d'autres questionnaires afin de les adapter et de les rendre accessibles aux populations majoritairement analphabètes et pour certains questionnaires, à une population pédiatrique.

Dans les pays à revenus élevés qui ont accès à des équipements de pointe comme le tapis roulant motorisé couplé à un dispositif d'oxymétrie transcutanée, nous avons pu montrer qu'un protocole lent n'était pas obligatoire pour des patients souffrant d'une AOMI sévère. Avec le protocole de marche standard, la $TcPO_2$ permet le diagnostic de l'origine vasculaire ou non de la limitation à la marche.

En abordant les conséquences biologiques objectives de l'AOMI nous avons pu montrer d'une part, la variation de la lactatémie au repos et à l'effort chez les patients artériopathes, et ; une signature métabolomique de l'ischémie induite par l'effort chez des patients artériopathes avec une discrimination nette entre le repos et le post effort, d'autre part. Cela participe à une meilleure compréhension de la biologie et de la physiopathologie de l'AOMI. Par ailleurs, en corrélant ces paramètres biologiques avec des critères cliniques de sévérité de l'AOMI dont les DROPs de la $TcPO_2$, nous avons trouvé des corrélations. Aucune étude auparavant n'avait essayé une approche entre la biologie et les mesures de $TcPO_2$ chez les artériopathes. Pourtant, la $TcPO_2$ présente l'avantage de faire une mesure spatio-temporelle (plusieurs muscles des membres inférieurs et dans le temps) dynamique et chiffrée (DROPs) de l'ischémie induite par l'effort chez l'artériopathe. Au vu de nos résultats, la $TcPO_2$ devrait être de plus en plus utilisée comme un paramètre de sévérité clinique de référence de l'AOMI pour aborder ses conséquences biologiques et métaboliques objectives.

Dans des futurs travaux de recherche, il sera question d'améliorer progressivement le questionnaire WELSH et de l'évaluer auprès d'autres populations tout en le comparant à d'autres méthodes de mesure objective de la capacité fonctionnelle de marche. Aussi, la biologie de l'AOMI reste complexe et une recherche axée sur les métabolites les plus discriminants de l'ischémie induite par l'effort et les résultats de la $TcPO_2$ sont à poursuivre afin de mieux comprendre la physiopathologie de l'AOMI.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Vingerhoets F, Bogousslavsky J. Troubles de la marche chez la personne âgée: aspects physiologiques et sémiologiques. Schweizer Arch für Neurol und Psychiatr [Internet]. 2005 Mar 2;156(02):58–65. Available from: http://doi.emh.ch/sanp.2005.01577
2. Lee IM, Buchner DM. The importance of walking to public health. Med Sci Sports Exerc. 2008;40(7 Suppl):512–8.
3. Lundgren-Lindquist B, Aniansson A, Rundgren A. Functional studies in 79-year-olds. III. Walking performance and climbing capacity. Scand J Rehabil Med [Internet]. 1983 [cited 2021 Sep 3];15(3):125–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6635602/
4. Debouverie M, Kabore J, Ouiminga RM, Ouango JG, Vaugelade J, Dumas M. Les handicaps chroniques à la marche résultats d'une enquête porte à porte en milieu rural au Burkina Faso. 1993;40(6):6–9.
5. Feinglass JOE, Yarnold PR, Martin GJ, Mccarthy WJ. Prevalence of walking impairment in young, healthy adults. Percept Mot Skills. 1993;77:417–8.
6. Tinetti M, Speechley M, Ginter S. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. N Engl J Med [Internet]. 1988 Dec 29 [cited 2021 Sep 3];319(26):1701–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3205267/
7. Sattin R. Falls among older persons: a public health perspective. Annu Rev Public Health [Internet]. 1992 May [cited 2021 Sep 3];13(1):489–508. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1599600/
8. Boccalon H, Lehert P, Mosnier M. Assessment of the prevalence of atherosclerotic lower limb arteriopathy in France as a systolic index in a vascular risk population. J Mal Vasc [Internet]. 2000 Feb;25(1):38–46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705134
9. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. Circ Res. 2015;116(9):1509–26.
10. Abraham P, Ramondou P, Hersant J, Sempore WY, Feuilloy M, Henni S. Investigation of arterial claudication with transcutaneous oxygen pressure at exercise: Interests and limits. Trends Cardiovasc Med. 2021 May;31(4):218–23.
11. Ouedraogo N, Mahe G, Marchand J, Sadi K, Leftheriotis G, Abraham P. Validation of a new simple questionnaire to "estimate ambulation capacity by history" (EACH) in patients with claudication. J Vasc Surg. 2011;54(1):133–8.
12. Fouasson-Chailloux A, Abraham P, Vielle B, Laporte I, Omarjee L, Ouedraogo N. The correlation of the "Walking Estimated-Limitation Calculated by History" (WELCH) questionnaire with treadmill maximal walking time is not impaired by age, in patients with claudication. Qual Life Res. 2015 Aug 13;24(8):1857–64.
13. Mahe G, Ouedraogo N, Vasseur M, Faligant C, Saidi K, Leftheriotis G, et al. Limitations of Self-reported Estimates of Functional Capacity Using the Walking Impairment Questionnaire. Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet]. 2011 Jan [cited 2017 Mar 29];41(1):104–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078588410006313
14. Ouedraogo N, Chanut M, Aubourg M, Le Hello C, Hidden V, Audat G, et al. Development and evaluation of the Walking Estimated-Limitation Calculated by History questionnaire in patients with claudication. J Vasc Surg. 2013 Oct;58(4):981–8.
15. Abraham P, Picquet J, Bouyé P, L'Hoste P, Enon B, Vielle B, et al. Transcutaneous oxygen pressure measurements (tcpO2) at ankle during exercise in arterial claudication. Int Angiol. 2005 Mar;24(1):80–8.
16. Bouyé P, Picquet J, Jaquinandi V, Enon B, Leftheriotis G, Saumet JL, et al. Reproducibility of proximal and distal transcutaneous oxygen pressure measurements during exercise in stage 2 arterial claudication. Int Angiol. 2004;
17. Mahe G, Kalra M, Abraham P, Liedl DA, Wennberg PW. Application of exercise transcutaneous oxygen pressure measurements for detection of proximal lower extremity arterial disease: A case report. Vasc Med. 2015 Jun 6;20(3):251–5.
18. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005

Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery. J Am Coll Cardiol. 2006;113:e463-654.

19. 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. 2013;382:1329–40.
20. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Heal Organ. 2013;
21. Muyer MT, Muls E, Buntinx F, Mapatano MA, Bieleli EI, Okitolonda W. Diabetes mellitus in Sub-Saharan Africa: A systematic review of the literature. Le diabete sucre en Afrique Sub-Saharienne, une Rev Syst la Litt. 2008;127(01):153–65.
22. World Health Organisation. 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. World Heal Organ. 2008;
23. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Surgical treatment of peripheral circulation disorders. Helv Chir Acta. 1954;21:499–533.
24. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. J Vasc Surg. 1997;26:517–38.
25. Pathogénèse de l'athérosclérose : théories et mécanismes - Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose | La Santé au Coeur de nos Artères [Internet]. [cited 2021 Sep 14]. Available from: https://www.nsfa.asso.fr/professionnels/pathogenese-de-latherosclerose-theories-et-mecanismes/
26. Leng GC, Fowkes FGR, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley C V. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. BMJ [Internet]. 1996 Dec 7;313(7070):1440–3. Available from: https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.313.7070.1440
27. Aboyans V, Lacroix P, Ferrieres J, Laskar M. Ankle-brachial index: an essential component for the screening, diagnosis and management of peripheral arterial disease. Arch Mal Coeur Vaiss. 2004;97(2):132–8.
28. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index A Scientific Statement From the American Heart Association Rationale for Standardization of the ABI. Circulation. 2012;126:2890–909.
29. Rac-Albu M, Iliuta L, Guberna SM, Sinescu C. The role of ankle-brachial index for predicting peripheral arterial disease. Maedica (Buchar) [Internet]. 2014 Sep [cited 2021 Sep 14];9(3):295–302. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25705296/
30. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MMG, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: The Strong Heart Study. Circulation. 2004;109(6):733–9.
31. Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, Smith LK. Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication. Med Sci Sport Exerc [Internet]. 1991 Apr;23(4):402–8. Available from: http://journals.lww.com/00005768-199104000-00003
32. Manfredini F, Conconi F, Malagoni AM, Manfredini R, Mascoli F, Liboni A, et al. Speed rather than distance: A novel graded treadmill test to asssess claudication. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004;28(3):303–9.
33. Strandness DE, Bell JW. An evaluation of the hemodynamic response of the claudicating extremity to exercise. Surg Gynecol Obstet [Internet]. 1964 Dec;119:1237–42. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14227748
34. Abraham P, Colas-Ribas C, Signolet I, Ammi M, Feuilloy M, Picquet J, et al. Transcutaneous Exercise Oximetry for Patients With Claudication - A Retrospective Review of Approximately 5,000 Consecutive Tests Over 15 Years. Circ J. 2018;82(4):1161–7.
35. Vilhena de Mendonça G, Pereira FD. Between-day variability of net and gross oxygen uptake during graded treadmill walking: effects of different walking intensities on the reliability of locomotion economy. Appl Physiol Nutr Metab [Internet]. 2008 Dec 1;33(6):1199–206. Available from: http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/h08-109

36. Cachovan M, Rogatti W, Creutzig A, Diehm C, Heidrich H, Scheffler P, et al. Treadmill testing for evaluation of claudication: Comparison of constant-load and graded-exercise tests. Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet]. 1997 Oct;14(4):238–43. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078588497802341

37. Labs K-H, Nehler MR, Roessner M, Jaeger KA, Hiatt WR. Reliability of treadmill testing in peripheral arterial disease: a comparison of a constant load with a graded load treadmill protocol. Vasc Med [Internet]. 1999 Nov 30;4(4):239–46. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1358836X9900400406

38. Sullivan MJ, Thompson PJ, Pugsley S, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk : a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. CAN MED ASSOC J. 1985;132:919–23.

39. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. Eur Respir J [Internet]. 1999 Aug;14(2):270–4. Available from: http://erj.ersjournals.com/content/14/2/270

40. Nusdwinuringtyas N, Widjajalaksmi, Yunus F, Alwi I. Reference equation for prediction of a total distance during six-minute walk test using Indonesian anthropometrics. Acta Med Indones [Internet]. 2014 Apr;46(2):90–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25053680

41. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, et al. The 6-min Walk Test: A Quick Measure of Functional Status in Elderly Adults. Chest [Internet]. 2003 Feb;123(2):387–98. Available from: http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.2.387

42. Nordanstig J, Broeren M, Hensäter M, Perlander A, Österberg K, Jivegård L. Six-minute walk test closely correlates to "real-life" outdoor walking capacity and quality of life in patients with intermittent claudication. J Vasc Surg [Internet]. 2014 Aug;60(2):404–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0741521414003322

43. Maddison R, Ni Mhurchu C. Global positioning system: a new opportunity in physical activity measurement. Int J Behav Nutr Phys Act [Internet]. 2009;6(1):73. Available from: http://ijbnpa.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5868-6-73

44. Schutz Y, Chambaz A. Could a satellite-based navigation system (GPS) be used to assess the physical activity of individuals on earth? Eur J Clin Nutr [Internet]. 1997 May 18;51(5):338–9. Available from: http://www.nature.com/articles/1600403

45. Schutz Y, Herren R. Assessment of speed of human locomotion using a differential satellite global positioning system. Med Sci Sport Exerc [Internet]. 2000 Mar;32(3):642–6. Available from: http://journals.lww.com/00005768-200003000-00014

46. Katapally TR, Bhawra J, Patel P. A systematic review of the evolution of GPS use in active living research: A state of the evidence for research, policy, and practice. Health Place [Internet]. 2020 Nov;66:102453. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353829220303956

47. Le Faucheur A, Abraham P, Jaquinandi V, Bouyé P, Saumet JL, Noury-Desvaux B. Measurement of walking distance and speed in patients with peripheral arterial disease: A novel method using a global positioning system. Circulation. 2008;

48. Gernigon M, Le Faucheur A, Noury-Desvaux B, Mahe G, Abraham P. Applicability of global positioning system for the assessment of walking ability in patients with arterial claudication. J Vasc Surg. 2014 Oct;60(4):973-981.e1.

49. Gernigon M, Le Faucheur A, Fradin D, Noury-Desvaux B, Landron C, Mahe G, et al. Global Positioning System Use in the Community to Evaluate Improvements in Walking After Revascularization. Medicine (Baltimore). 2015 May;94(18):e838.

50. Gernigon M, Fouasson-Chailloux A, Colas-Ribas C, Noury-Desvaux B, Le Faucheur A, Abraham P. Test-retest reliability of GPS derived measurements in patients with claudication. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;50(5):623–9.

51. Regensteiner J, Steiner J, Panzer R, Hiatt W. Evaluation of walking impairment by questionnaire in patients with peripheral arterial disease. J Vasc Med Biol. 1990;2:142–52.

52. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, Martin GJ, Criqui MH, Greenland P. Measurement of walking endurance and walking velocity with questionnaire: Validation of the walking impairment questionnaire in men and women with peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 1998;28(6):1072–81.

53. Nicolaï SPA, Kruidenier LM, Rouwet E V., Graffius K, Prins MH, Teijink JAW. The walking impairment questionnaire: An effective tool to assess the effect of treatment in patients with intermittent claudication. J Vasc Surg. 2009;

54. Frans FA, Zagers MB, Jens S, Bipat S, Reekers JA, Koelemay MJW. The relationship of walking distances estimated by the patient, on the corridor and on a treadmill, and the Walking Impairment Questionnaire in intermittent claudication. J Vasc Surg. 2013;57:720–7.

55. Verspaget M, Nicolaï SPA, Kruidenier LM, Welten RJTJTJ, Prins MH, Teijink JAWW, et al. Validation of the Dutch version of the Walking Impairment Questionnaire. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;56–61.

56. Ritti-dias RM, Gobbo LA, Cucato GG, Wolosker N, Filho WJ, Santarém M, et al. Translation and Validation of the Walking Impairment Questionnaire in Brazilian Subjects with Intermittent Claudication. 2008;136–42.

57. Wang J. Validation of the Chinese version of the Walking Impairment Questionnaire in patients with both peripheral arterial disease and type 2 diabetes mellitus. 2011;

58. Yan BP, Lau JY, Yu C, Au K, Chan K, Yu DS, et al. Chinese translation and validation of the Walking Impairment Questionnaire in patients with peripheral artery disease. Vasc Med. 2011;16(3):167–72.

59. Ritti-Dias RM, Gobbo LA, Cucato GG, Wolosker N, Jacob Filho W, Santarém JM, et al. Tradução e validação do Walking Impairment Questionnaire em brasileiros com claudicação intermitente. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2009 Feb;92(2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009000200011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

60. Choi C, Lee T, Min SK, Han A, Kim SY, Min S Il, et al. Validation of the Korean version of the walking impairment questionnaire in patients with peripheral arterial disease. Ann Surg Treat Res. 2017;

61. Collins TC, Suarez-Almazor M, Petersen NJ, O'Malley KJ. A Spanish translation of the Walking Impairment Questionnaire was validated for patients with peripheral arterial disease. J Clin Epidemiol. 2004;

62. Morgan MBF, Crayford T, Murrin B, Fraser SCA. Developing the Vascular Quality of Life Questionnaire: A new disease-specific quality of life measure for use in lower limb ischemia. J Vasc Surg [Internet]. 2001 Apr;33(4):679–87. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0741521401736816

63. Frans FA, van Wijngaarden SE, Met R, Koelemay MJW. Validation of the Dutch version of the VascuQol questionnaire and the Amsterdam linear disability score in patients with intermittent claudication. Qual Life Res [Internet]. 2012 Oct 15;21(8):1487–93. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11136-011-0060-z

64. Conijn AP, Loukachov VV, Bipat S, Koelemay MJW. Test–retest Reliability and Measurement Error Are Excellent for the Dutch Version of the VascuQol Questionnaire in Patients with Intermittent Claudication. Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet]. 2015 Oct;50(4):502–5. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078588415005250

65. Belowski A, Partyka Ł, Krzanowski M, Polczyk R, Maga P, Maga M, et al. Clinical and linguistic validation of the Polish version of VascuQol: A disease-specific quality- -of-life questionnaire assessing patients with chronic limb ischemia. Polish Arch Intern Med. 2019;

66. Nordanstig J, Wann-Hansson C, Karlsson J, Lundström M, Pettersson M, Morgan MBF. Vascular Quality of Life Questionnaire-6 facilitates health-related quality of life assessment in peripheral arterial disease. J Vasc Surg [Internet]. 2014 Mar;59(3):700-707.e1. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S074152141301776X

67. Larsen ASF, Reiersen AT, Jacobsen MB, Kløw N-E, Nordanstig J, Morgan M, et al. Validation of the Vascular quality of life questionnaire – 6 for clinical use in patients with lower limb peripheral arterial disease. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2017 Dec 22;15(1):184. Available from: http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-017-0760-3

68. de Almeida Correia M, Andrade-Lima A, Mesquita de Oliveira PL, Domiciano RM, Ribeiro Domingues WJ, Wolosker N, et al. Translation and Validation of the Brazilian-Portuguese Short Version of Vascular Quality of Life Questionnaire in Peripheral Artery Disease Patients with Intermittent Claudication Symptoms. Ann Vasc Surg. 2018;

69. Bourdois C, Laporte I, Godet R, Laneelle D, Vielle B, Abraham P. Can the scoring of the walking estimated limitation calculated by history (WELCH) questionnaire be simulta- neously simplified and improved ? 2014;198–201.

70. Tew GA, Nawaz S, Humphreys L, Ouedraogo N, Abraham P. Validation of the English version of the Walking Estimated-Limitation Calculated by History (WELCH) questionnaire in patients with intermittent claudication. Vasc Med [Internet]. 2014 Feb 22;19(1):27–32. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1358863X14520870

71. Cucato GG, Correia MDA, Farah BQ, Saes GF, Lima AH de A, Ritti-Dias RM, et al. Validation of a Brazilian Portuguese Version of the Walking Estimated-Limitation Calculated by History (WELCH). Arq Bras Cardiol [Internet]. 2016;49–55. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016000100049

72. Brudin L, Berg S, Ekberg P, Castenfors J. Is transcutaneous PO2 monitoring during exercise a reliable alternative to arterial PO2 measurements ? Clin Physiol. 1994;14:47–52.

73. Got I. Transcutaneous oxygen pressure (TcPO2): advantages and limitations. Diabetes Metab. 1998 Sep;24(4):379–84.

74. Abraham P, Picquet J, Vielle B, Sigaudo-Roussel D, Paisant-Thouveny F, Enon B, et al. Transcutaneous oxygen pressure measurements on the buttocks during exercise to detect proximal arterial ischemia: Comparison with arteriography. Circulation. 2003;107(14):1896–900.

75. Peabody JL, Willis MM, Gregory GA, Tooley WH, Lucey JF. Clinical Limitations and Advantages of Transcutaneous Oxygen Electrodes. Acta Anaesthesiol Scand. 1978;

76. PERIMED. Oxymétrie Transcutanée TCOM Perimed [Internet]. [cited 2019 Apr 7]. Available from: https://www.perimed.fr/oxymetrie-transcutanee-tcom/

77. Gernigon M. Nouvelles approches méthodologiques et physiopathologiques des intolérances à la marche To cite this version : Caractérisation marche des l ' intolérance à la patients artériopathes claudicants : apports de méthodologies innovantes par GPS et TcPO. Université d'Angers; 2015.

78. Gernigon M, Marchand J, Ouedraogo N, Leftheriotis G, Piquet JM, Abraham P. Proximal ischemia is a frequent cause of exercise-induced pain in patients with a normal ankle to brachial index at rest. Pain Physician. 2013 Jan;16(1):57–64.

79. Audonnet M, Signolet I, Colas-Ribas C, Ammi M, Abraham P, Henni S. Exercise transcutaneous oximetry of the buttocks: External validation with computed tomography angiography. Circ J. 2017;

80. Hansson GK. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009.

81. Nylænde M, Kroese A, Stranden S, Morken B, Sandbæk G, Lindahl KA, et al. Markers of vascular inflammation are associated with the extent of atherosclerosis assessed as angiographic score and treadmill walking distances in patients with peripheral arterial occlusive disease. Vasc Med [Internet]. 2006;11(1):21–8. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43639609%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1191/1358863x06vm662oa%5Cnhttp://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=1358863X&id=doi:10.1191%2F1358863x06vm662oa&atitle=Markers+of+vascul

82. Alarcón M, Toro C, Palomo I. The role of platelets in the pathophysiology of atherosclerosis (Review). Mol Med Rep [Internet]. 2008 Mar 1; Available from: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.1.2.179

83. Signorelli SS, Anzaldi M, Libra M, Navolanic PM, Malaponte G, Mangano K, et al. Plasma Levels of Inflammatory Biomarkers in Peripheral Arterial Disease. Angiology [Internet]. 2016 Oct 11;67(9):870–4. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0003319716633339

84. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P, et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153(1):288–93.

85. Pignatelli P, Menichelli D, Pastori D, Violi F. Oxidative stress and cardiovascular disease: New insights. Kardiologia Polska. 2018.

86. Vasilenko VS, Lopatin Z V., Orel V V., Khushtova AK. Oxidative stress and endothelium disfunction in athletes as a risk factor for developing cardiomyopathy of overstrain. Int J Pharm Res. 2020;

87. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. J Nucl Cardiol. 2001;

88. Craiem D, Chironi G, Simon A, Levenson J. New assessment of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation to characterize endothelium dysfunction. Am J Ther. 2008;

89. Lin PJ, Chang CH. Endothelium dysfunction in cardiovascular diseases. Changgeng yi xue za zhi / Changgeng ji nian yi yuan = Chang Gung medical journal / Chang Gung Memorial Hospital. 1994.

90. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2014.

91. Finsterer J. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise. BMC Musculoskeletal Disorders. 2012. p. 218.

92. Rizza S, Copetti M, Rossi C, Cianfarani MA, Zucchelli M, Luzi A, et al. Metabolomics signature improves the prediction of cardiovascular events in elderly subjects. Atherosclerosis. 2014;232(2):260–4.

93. Schranner D, Kastenmüller G, Schönfelder M, Römisch-Margl W, Wackerhage H. Metabolite Concentration Changes in Humans After a Bout of Exercise: a Systematic Review of Exercise Metabolomics Studies. Sport Med - Open. 2020;6(11):1–17.

94. Kiechle FL, Zhang X, Holland-Staley CA. The -omics era and its impact. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2004.

95. Rochfort S. Metabolomics reviewed: A new "omics" platform technology for systems biology and implications for natural products research. Journal of Natural Products. 2005.

96. Bekri S. The role of metabolomics in precision medicine. Expert Review of Precision Medicine and Drug Development. 2016.

97. Cooke JP, Wilson AM. Biomarkers of Peripheral Arterial Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2010.

98. Kelly RS, Kelly MP, Kelly P. Metabolomics, physical activity, exercise and health: A review of the current evidence. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis. 2020 Dec;1866(12):165936.

99. Ismaeel A, Franco ME, Lavado R, Papoutsi E, Casale GP, Fuglestad M, et al. Altered Metabolomic Profile in Patients with Peripheral Artery Disease. J Clin Med. 2019;8(9):1463.

100. McGreevy DT, Dogan S, Oscarsson V, Vergari M, Eliasson K, Hörer TM, et al. Metabolic Response to Claudication in Peripheral Arterial Disease: A Microdialysis Pilot Study. Ann Vasc Surg. 2019;

101. Signorelli SS, Volsi GL, Fiore V, Mangiafico M, Barbagallo I, Parenti R, et al. Plasma heme oxygenase-1 is decreased in peripheral artery disease patients. Mol Med Rep. 2016;

102. Hiatt WR, Wolfel EE, Regensteiner JG, Brass EP. Skeletal muscle carnitine metabolism in patients with unilateral peripheral arterial disease. J Appl Physiol. 1992;

103. Duprez D, de Buyzere M, Van Wassenhove A, Clement D. Evaluation of the Metabolic Compensation After Treadmill Test in Patients with Peripheral Occlusive Arterial Disease. Angiology. 1992;

104. Parr B, Noakes TD, Derman EW. Factors predicting walking intolerance in patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication. South African Med J. 2008;98(12):958–62.

105. Shao-gang M, Chun-ling W, Bing H, Wei-nan Y. Ischemia-modified albumin in type 2 diabetic patients with and without peripheral arterial disease. Clinics [Internet]. 2011;66(10):1677–80. Available from: http://www.scielo.br/pdf/clin/v66n10/03.pdf%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=22012037

106. Laurenzano E, Brevetti G, Lanero S, Brevetti L, Colao A, Chiariello M. Relationship between insulin-like growth factor-1 system and exercise tolerance in patients with intermittent claudication. Int Angiol. 2009;

107. Wood RE, Sanderson BE, Askew CD, Walker PJ, Green S, Stewart IB. Effect of training on the response of plasma vascular endothelial growth factor to exercise in patients with peripheral arterial disease. Clin Sci [Internet]. 2006 Dec 1;111(6):401–9. Available from: https://portlandpress.com/clinsci/article/111/6/401/68128/Effect-of-training-on-the-response-of-plasma

108. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, et al. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. Clin Chem. 2004;50(9):1656–60.

109. Mangiafico RA, Malatino LS, Spada RS, Santonocito M, Messina R, Dell'Arte S, et al. Treadmill exercise-induced release of endothelin-1 in patients with peripheral arterial occlusive disease at Fontaine stage IIb. Int Angiol [Internet]. 2000 Mar;19(1):14–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10853680

110. Woodburn KR, Rumley A, Murtagh A, Lowe GDO. Acute exercise and markers of endothelial injury in peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet]. 1997 Aug;14(2):140–2. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078588497802110

111. Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, Yano T, Nimura Y. Urinary microalbumin as a marker for intermittent claudication. Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet]. 1996 May;11(4):421–4. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078588496801742

112. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Fact sheet N°317, September 2015. 2015 [cited 2019 May 13]. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/

113. Féderation Internationnale du Diabète. Atlas du DIABETE de la FID. 2015. p72-77 p.

114. La Banque Mondiale. Taux d'alphabétisation, total des adultes (% des personnes âgées de 15 ans et plus) - Burkina Faso | Data [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: https://donnees.banquemondiale.org/indicator/SE.ADT.LITR.ZS?locations=BF&most_recent_value_desc=false

115. UNESCO. Burkina Faso | UNESCO UIS [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: http://uis.unesco.org/fr/country/bf

116. Karuranga S, da Rocha Fernandes J, Huang Y, Malanda B. Atlas Du Diabete. 2017. 150 p.

117. Ministère de la sante Burkina Faso. Rapport de l'enquete nationale sur la prévalence des principaux facteurs de risques communs aux maladies non transmissibles au Burkina Faso: Enquete STEPS 2013. 2014. 45–46 p.

118. Semporé WY, Kyelem GC, Ilboudo A, Ouédraogo N, Ilboudo EK, Yaméogo TM, et al. Dépistage de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs chez les diabétiques suivis au CHU de Bobo Dioulasso par la mesure de l'index de pression systolique de cheville. Rev Africaine Médecine Interne [Internet]. 2019 Jun 15 [cited 2021 Sep 26];6(1–2):13–8. Available from: http://www.rafmi.org/index.php/rafmi/article/view/339

119. Sempore WY, Ilboudo A, Henni S, Hersant J, Ammi M, Yameogo AA, et al. The walking estimated limitation stated by history (WELSH): a visual tool to self-reported walking impairment in a predominantly illiterate population. Cardiovasc J Afr. 2019 Dec 19;30(6):341–6.

120. Sempore WY, Ramondou P, Hersant J, Feuilloy M, Guilleron C, Henni S, et al. Specific slow tests are not mandatory in patients with extremely short standard (3.2 km/hr 10% slope) test durations during exercise oximetry. Clin Physiol Funct Imaging [Internet]. 2020 Feb 28 [cited 2021 Sep 26];40(4):232–7. Available from: https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02502628

121. Duprez D, De Backer T, De Buyzere M, Clement DL. Estimation of walking distance in intermittent claudication: Need for standardization [Internet]. Vol. 20, European Heart Journal. Eur Heart J; 1999 [cited 2021 Sep 3]. p. 641–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10208783/

122. Falkensammer J, Gasteiger S, Polaschek B, Gruber I, Frech A, Fraedrich G, et al. Reliability of constant-load treadmill testing in patients with intermittent claudication. Int Angiol. 2012 Apr;31(2):150–5.

123. U M, K A. Lactate and pyruvate changes during treadmill exercise in patients with intermittent claudication. Z Kardiol [Internet]. 1982 Jan 1 [cited 2021 Sep 13];71(1):39–43. Available from: https://europepmc.org/article/med/7064501

124. Ruell PA, Imperial ES, Bonar FJ, Thursby PF, Gass GC. Intermittent claudication - The effect of physical training on walking tolerance and venous lactate concentration. Eur J Appl Physiol Occup Physiol [Internet]. 1984 Jun [cited 2021 Sep 3];52(4):420–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6540670/

125. Roderick RK. Post-Exercise and Post-Recovery Blood Lactate in Peripheral Arterial Disease [Internet]. ProQuest Dissertations and Theses. 2013 [cited 2021 Sep 3]. Available from: https://scholarworks.uark.edu/etd/938

126. Orsonneau JL, Fraissinet F, Sébille-Rivain V, Dudouet D, Bigot-Corbel E. Suitability of POC lactate

methods for fetal and perinatal lactate testing: Considerations for accuracy, specificity and decision making criteria. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2021 Sep 3];51(2):397–404. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23096019/

127. Medbo JI, Mamen A, Holt Olsen O, Evertsen E. Examination of four different instruments for measuring blood lactate concentration. Scand J Clin Lab Invest [Internet]. 2000 Jan 8 [cited 2021 Sep 3];60(5):367–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11003256/

128. Singh S, Bhardawaj A, Shukla R, Jhadav T, Sharma A, Basannar D. The handheld blood lactate analyser versus the blood gas based analyser for measurement of serum lactate and its prognostic significance in severe sepsis. Med J Armed Forces India [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Sep 3];72(4):325–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27843178/

129. Dang VT, Huang A, Werstuck GH. Untargeted Metabolomics in the Discovery of Novel Biomarkers and Therapeutic Targets for Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. Cardiovasc Hematol Disord Targets. 2018;18(3):166–75.

130. Coolen SA, Daykin CA, van Duynhoven JPM, van Dorsten FA, Wulfert F, Mathot J, et al. Measurement of ischaemia-reperfusion in patients with intermittent claudication using NMR-based metabonomics. NMR Biomed. 2008;21(7):686–95.

131. Huang CC, McDermott MM, Liu K, Kuo CH, Wang SY, Tao H, et al. Plasma metabolomic profiles predict near-term death among individuals with lower extremity peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2013;58(4):989-996.e1.

132. Semporé WY, Chao De La Barca JM, Hersant J, Ouédraogo N, Yaméogo TM, Henni S, et al. Exercise-Induced Plasma Metabolomic Profiles in Patients With Peripheral Arterial Disease. Front Physiol [Internet]. 2021 Nov 18 [cited 2021 Nov 18];12:1996. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.758085/full

133. Konin C, Essam N'loo A S, Adoubi A, Coulibaly I, N'Guetta R, Boka B, et al. Peripheral arterial disease of the lower limbs in African diabetic patients: ultrasonography and determining factors. J Mal Vasc. 2014;39(6):373–81.

134. Oyelade BO, OlaOlorun AD, Odeigah LO, Amole IO, Adediran OS. The prevalence of peripheral arterial disease in diabetic subjects in south-west Nigeria. African J Prim Heal Care Fam Med [Internet]. 2012;4(1):354. Available from: https://dx.doi.org/10.4102%2Fphcfm.v4i1.354

135. Kyelem CG, Yaméogo TM, Ouédraogo MS, Rouamba N, Lankoandé D, Sawadogo A, et al. Caractéristiques Thérapeutiques des Diabétiques Suivis au CHU de Bobo-Dioulasso , Burkina Faso. Heal Sci Dis. 2014;15(2):2–6.

136. Yaméogo, Téné Marceline Sombié I, Kyélem, Carole Gilberte Rouamba, Nadège Ouédraogo SM, Yaméogo AA, Lankoandé D, Sawadogo A, Drabo YJ. Diagnostic et prévalence du syndrome métabolique chez les diabétiques suivis dans un contexte de ressources limitées : cas du Burkina-Faso. Pan African Med Journal. 2014;19(364):1–5.

137. Bado J. Anomalies cardiovasculaires chez les diabétiques suivis au Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou (Bobo-Dioulasso). Université Polytechnique de Bobo Dioulasso; 2014.

138. Koevi KA, Millogo V, Ouedraogo M, Ouedraogo GA. Diagnostic des causes de complication du diabète et des méthodes de prévention à Bobo-Dioulasso , au Burkina Faso. Int J Biol Chem Sci. 2014;8(6):2709–20.

139. Ketenci B, Tuygun AK, Gorur A, Bicer M, Ozay B, Gunay R, et al. An approach to cultural adaptation and validation: The Intermittent Claudication Questionnaire. Vasc Med [Internet]. 2009 [cited 2021 Sep 7];14(2):117–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19366817/

140. Vogler D, Paillex R, Norberg M, de Goumoëns P, Cabri J. Validation transculturelle de l'Oswestry disability index en français. Ann Readapt Med Phys [Internet]. 2008 Jun [cited 2021 Sep 7];51(5):379–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18501463/

141. Myers SA, Johanning JM, Stergiou N, Lynch TG, Longo GM, Pipinos II. Claudication distances and the Walking Impairment Questionnaire best describe the ambulatory limitations in patients with symptomatic peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2008;47:550–5.

142. Gardner AW, Forrester L, Smith G V. Altered gait profile in subjects with peripheral arterial disease. Vasc Med [Internet]. 2001;6(1):31–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358158

143. Herman SD, Liu K, Tian L, Guralnik JM, Ferrucci L, Criqui MH, et al. Baseline lower extremity strength and subsequent decline in functional performance at 6-year follow-up in persons with lower extremity peripheral arterial disease. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2009 Dec [cited 2021 Sep 3];57(12):2246–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19874404/

144. McDermott MM, Guralnik JM, Ferrucci L, Criqui MH, Greenland P, Tian L, et al. Functional decline in lower-extremity peripheral arterial disease: Associations with comorbidity, gender, and race. J Vasc Surg [Internet]. 2005 [cited 2021 Sep 3];42(6):1131–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16376203/

145. McDermott MM, Guralnik JM, Ferrucci L, Tian L, Kibbe MR, Greenland P, et al. Community walking speed, sedentary or lying down time, and mortality in peripheral artery disease. Vasc Med (United Kingdom) [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Sep 3];21(2):120–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873873/

146. McDermott MM. Exercise training for intermittent claudication. In: Journal of Vascular Surgery. 2017.

147. Brass EP, Hiatt WR, Green S. Skeletal muscle metabolic changes in peripheral arterial disease contribute to exercise intolerance: A point-counterpoint discussion. Vasc Med [Internet]. 2004 [cited 2021 Sep 10];9(4):293–301. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15678622/

148. Dopheide JF, Scheer M, Doppler C, Obst V, Stein P, Vosseler M, et al. Change of walking distance in intermittent claudication: impact on inflammation, oxidative stress and mononuclear cells: a pilot study. Clin Res Cardiol [Internet]. 2015 Sep 26 [cited 2021 Sep 3];104(9):751–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772524/

149. Lundgren F, Dahllöf A-G, Scherstén T, Bylund-Fellenius A-C. Muscle Enzyme Adaptation in Patients with Peripheral Arterial Insufficiency: Spontaneous Adaptation, Effect of Different Treatments and Consequences on Walking Performance. Clin Sci [Internet]. 1989 Nov 1 [cited 2021 Sep 3];77(5):485–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2555105/

150. Pernow B, Saltin B, Wahren J, Cronestrand R, Ekeström S. Leg Blood Flow and Muscle Metabolism in Occlusive Arterial Disease of the Leg before and after Reconstructive Surgery. Clin Sci [Internet]. 1975 Sep 1 [cited 2021 Sep 3];49(3):265–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1175342/

151. Saber R, Liu K, Ferrucci L, Criqui MH, Zhao L, Tian L, et al. Ischemia-related changes in circulating stem and progenitor cells and associated clinical characteristics in peripheral artery disease. Vasc Med [Internet]. 2015 Dec 31 [cited 2021 Sep 3];20(6):534–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324152/

152. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, Sosnowska D, Casanegra AI, Ungvari Z, et al. Greater endothelial apoptosis and oxidative stress in patients with peripheral artery disease. Int J Vasc Med [Internet]. 2014 [cited 2021 Sep 10];2014. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24963409/

153. Pande RL, Brown J, Buck S, Redline W, Doyle J, Plutzky J, et al. Association of monocyte tumor necrosis factor α expression and serum inflammatory biomarkers with walking impairment in peripheral artery disease. J Vasc Surg [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Sep 10];61(1):155–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25095746/

154. Radziuk J, Pye S. Hepatic glucose uptake, gluconeogenesis and the regulation of glycogen synthesis [Internet]. Vol. 17, Diabetes/Metabolism Research and Reviews. Diabetes Metab Res Rev; 2001 [cited 2021 Sep 13]. p. 250–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11544610/

155. Zagura M, Kals J, Kilk K, Serg M, Kampus P, Eha J, et al. Metabolomic signature of arterial stiffness in male patients with peripheral arterial disease. Hypertens Res. 2015;38(12):840–846.

156. Sakaguchi CA, Nieman DC, Signini EF, Abreu RM, Catai AM. Metabolomics-based studies assessing exercise-induced alterations of the human metabolome: A systematic review. Metabolites. 2019;9;9(8):164.

157. Morville T, Sahl RE, Moritz T, Helge JW, Clemmensen C. Plasma Metabolome Profiling of Resistance Exercise and Endurance Exercise in Humans. Cell Rep. 2020;29;33(13):108554.

158. Turchanowa L, Rogozkin VA, Milovic V, Feldkoren BI, Caspary WF, Stein J. Influence of physical exercise on polyamine synthesis in the rat skeletal muscle. Eur J Clin Invest. 2000;30(1):72–8.

159. Flohr JA, Womack CJ, Kovalcik PC. Comparison of capillary and venous blood lactate and glucose

values during cycle ergometry. J Sports Med Phys Fitness [Internet]. 1996 Dec 1 [cited 2021 Sep 13];36(4):261–4. Available from: https://europepmc.org/article/med/9062049

160. Foxdal P, Sjödin B, Rudstam H, Östman C, Östman B, Hedenstierna GC. Lactate concentration differences in plasma, whole blood, capillary finger blood and erythrocytes during submaximal graded exercise in humans. Eur J Appl Physiol Occup Physiol [Internet]. 1990 Jan 1 [cited 2021 Sep 13];61(3–4):218–22. Available from: https://europepmc.org/article/MED/2282904?singleResult=true

161. Dassonville J, Beillot J, Lessard Y, Jan J, André AM, Le Pourcelet C, et al. Blood lactate concentrations during exercise: Effect of sampling site and exercise mode. J Sports Med Phys Fitness [Internet]. 1998 Mar 1 [cited 2021 Sep 13];38(1):39–46. Available from: https://europepmc.org/article/MED/9638031?singleResult=true

162. Maass U, Goller B, Grote R, Alexander K, Nehmiz G, Schneider B. Lactate and pyruvate kinetics after treadmill exercise in patients with intermittent claudication. Vasa - J Vasc Dis. 1989;18(3):181–9.

ANNEXES

ANNEXES

Annexe 1 : Le questionnaire WIQ

Distance de Marche : Pour chacune des distances de marche qui vous sont proposées ci-dessous, reportez le degré de difficulté physique qui traduit le mieux votre difficulté à marcher sur terrain plat sans vous arrêter pour vous reposer.

Distance	*Degré de difficulté*				
	Aucun	*Léger*	*Moyen*	*Important*	*Infaisable*
1. Marcher chez soi (autour de la maison)	☐	☐	☐	☐	☐
2. Marcher 20 m	☐	☐	☐	☐	☐
3. Marcher 50 m (1 demi pâté de maisons)	☐	☐	☐	☐	☐
4. Marcher 100 m (1 pâté de maisons)	☐	☐	☐	☐	☐
5. Marcher 200 m (2 pâtés de maisons)	☐	☐	☐	☐	☐
6. Marcher 300 m (3 pâtés de maisons)	☐	☐	☐	☐	☐
7. Marcher 500 m (5 pâtés de maisons)	☐	☐	☐	☐	☐

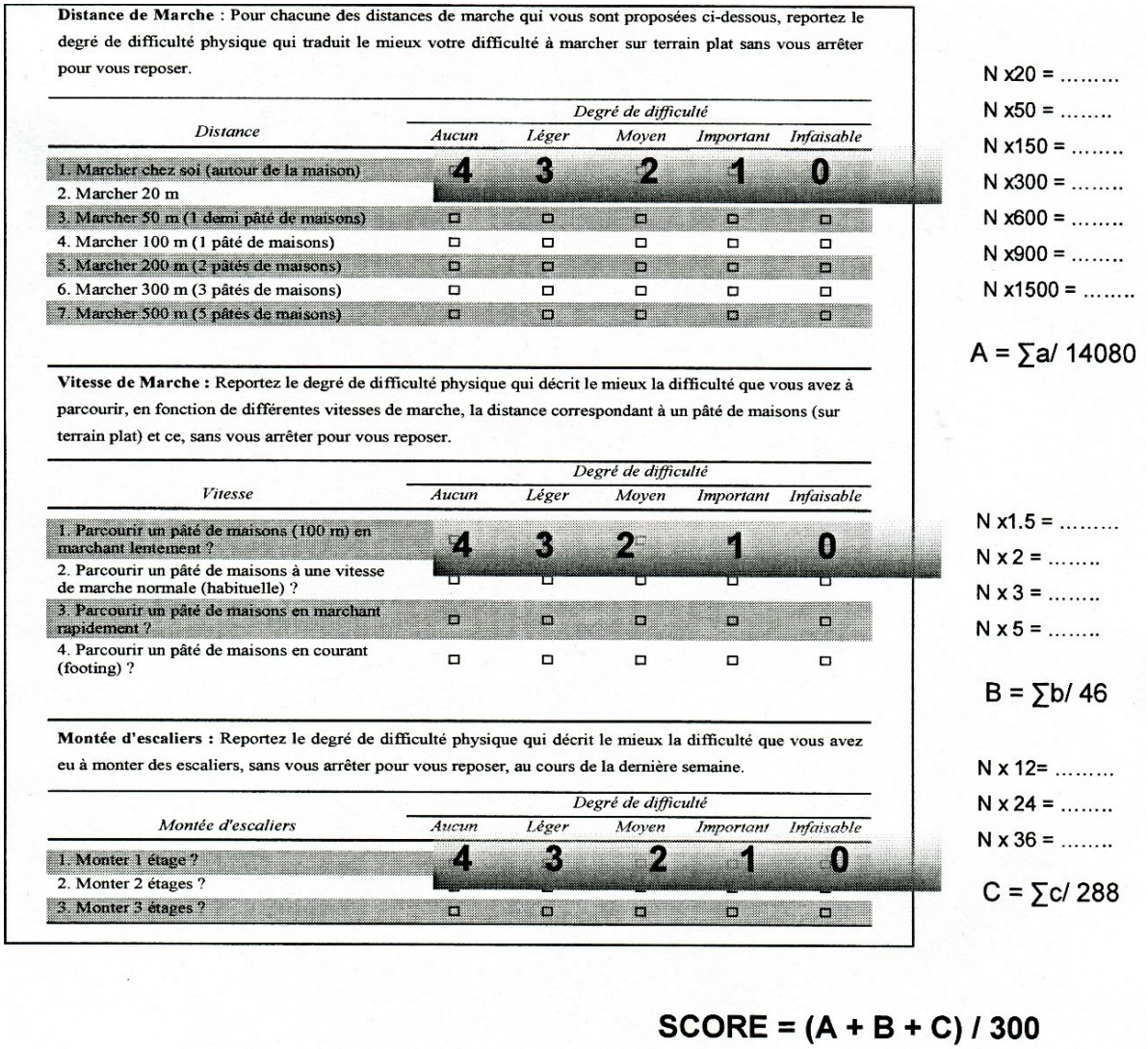
Vitesse de Marche : Reportez le degré de difficulté physique qui décrit le mieux la difficulté que vous avez à parcourir, en fonction de différentes vitesses de marche, la distance correspondant à un pâté de maisons (sur terrain plat) et ce, sans vous arrêter pour vous reposer.

Vitesse	*Degré de difficulté*				
	Aucun	*Léger*	*Moyen*	*Important*	*Infaisable*
1. Parcourir un pâté de maisons (100 m) en marchant lentement ?	☐	☐	☐	☐	☐
2. Parcourir un pâté de maisons à une vitesse de marche normale (habituelle) ?	☐	☐	☐	☐	☐
3. Parcourir un pâté de maisons en marchant rapidement ?	☐	☐	☐	☐	☐
4. Parcourir un pâté de maisons en courant (footing) ?	☐	☐	☐	☐	☐

Montée d'escaliers : Reportez le degré de difficulté physique qui décrit le mieux la difficulté que vous avez eu à monter des escaliers, sans vous arrêter pour vous reposer, au cours de la dernière semaine.

Montée d'escaliers	*Degré de difficulté*				
	Aucun	*Léger*	*Moyen*	*Important*	*Infaisable*
1. Monter 1 étage ?	☐	☐	☐	☐	☐
2. Monter 2 étages ?	☐	☐	☐	☐	☐
3. Monter 3 étages ?	☐	☐	☐	☐	☐

Annexe 2 : Méthode de calcul du score WIQ



Distance de Marche : Pour chacune des distances de marche qui vous sont proposées ci-dessous, reportez le degré de difficulté physique qui traduit le mieux votre difficulté à marcher sur terrain plat sans vous arrêter pour vous reposer.

Distance	*Degré de difficulté*				
	Aucun	*Léger*	*Moyen*	*Important*	*Infaisable*
1. Marcher chez soi (autour de la maison)	4	3	2	1	0
2. Marcher 20 m	☐	☐	☐	☐	☐
3. Marcher 50 m (1 demi pâté de maisons)	☐	☐	☐	☐	☐
4. Marcher 100 m (1 pâté de maisons)	☐	☐	☐	☐	☐
5. Marcher 200 m (2 pâtés de maisons)	☐	☐	☐	☐	☐
6. Marcher 300 m (3 pâtés de maisons)	☐	☐	☐	☐	☐
7. Marcher 500 m (5 pâtés de maisons)	☐	☐	☐	☐	☐

N x20 = ...
N x50 = ...
N x150 = ...
N x300 = ...
N x600 = ...
N x900 = ...
N x1500 = ...

$A = \sum a / 14080$

Vitesse de Marche : Reportez le degré de difficulté physique qui décrit le mieux la difficulté que vous avez à parcourir, en fonction de différentes vitesses de marche, la distance correspondant à un pâté de maisons (sur terrain plat) et ce, sans vous arrêter pour vous reposer.

Vitesse	*Degré de difficulté*				
	Aucun	*Léger*	*Moyen*	*Important*	*Infaisable*
1. Parcourir un pâté de maisons (100 m) en marchant lentement ?	4	3	2	1	0
2. Parcourir un pâté de maisons à une vitesse de marche normale (habituelle) ?	☐	☐	☐	☐	☐
3. Parcourir un pâté de maisons en marchant rapidement ?	☐	☐	☐	☐	☐
4. Parcourir un pâté de maisons en courant (footing) ?	☐	☐	☐	☐	☐

N x1.5 = ...
N x 2 = ...
N x 3 = ...
N x 5 = ...

$B = \sum b / 46$

Montée d'escaliers : Reportez le degré de difficulté physique qui décrit le mieux la difficulté que vous avez eu à monter des escaliers, sans vous arrêter pour vous reposer, au cours de la dernière semaine.

Montée d'escaliers	*Degré de difficulté*				
	Aucun	*Léger*	*Moyen*	*Important*	*Infaisable*
1. Monter 1 étage ?	4	3	2	1	0
2. Monter 2 étages ?	☐	☐	☐	☐	☐
3. Monter 3 étages ?	☐	☐	☐	☐	☐

N x 12= .....
N x 24 = ...
N x 36 = ...

$C = \sum c / 288$

SCORE = (A + B + C) / 300

JOURNAL OF VASCULAR SURGERY
Volume 33, Number 4

APPENDIX: VASCUQOL QUESTIONS (US ENGLISH VERSION)

The following questions are about how you have been affected by the poor circulation in your legs in the past two weeks. You will be asked about the symptoms you have had, the way that your activities have been affected, and how you have been feeling.

For each question please read all of the answers and then check the one that applies best to you.

For example:

19. In the last two weeks, **problems caused by poor circulation in my legs have made me feel frustrated....**
    All of the time
    Most of the time
    A good bit of the time
    Some of the time
    A little of the time
    Hardly any of the time
    None of the time

So if you had felt frustrated "hardly any of the time" your answer would be:
All of the time
Most of the time
A good bit of the time
Some of the time
A little of the time
Hardly any of the time
None of the time

If you are not sure about how to answer a question then please give the best answer you can. There are no right or wrong answers.

Please answer every question.

Thank you

1. During the past two weeks, **I have had pain in my leg (or foot) when walking....**
   All of the time
   Most of the time
   Much of the time
   Some of the time
   A little of the time
   Hardly any of the time
   None of the time
2. During the past two weeks, **I have been worried that I might injure my leg....**
   All of the time
   Most of the time
   Much of the time
   Some of the time
   A little of the time
   Hardly any of the time
   None of the time
3. During the past two weeks, **cold feet have given me....**
   A very great deal of discomfort or distress
   A great deal of discomfort or distress
   A good deal of discomfort or distress
   A moderate amount of discomfort or distress
   Some discomfort or distress
   Very little discomfort or distress
   No discomfort or distress
4. During the past two weeks, because of the poor circulation to my legs, **my ability to exercise or to play sports has been....**
   Totally limited, couldn't exercise at all
   Extremely limited
   Very limited
   Moderately limited
   A little limited
   Only very slightly limited
   Not at all limited
5. During the past two weeks, **my legs felt tired or weak....**
   All of the time
   Most of the time
   Much of the time
   Some of the time
   A little of the time
   Hardly any of the time
   None of the time
6. During the past two weeks, because of the poor circulation in my legs **I have been restricted in spending time with my friends or relatives....**
   All of the time
   Most of the time
   Much of the time
   Some of the time
   A little of the time
   Hardly any of the time
   None of the time
7. During the past two weeks, **I have had pain in the foot (or leg) after going to bed at night**
   All of the time
   Most of the time
   Much of the time
   Some of the time
   A little of the time
   Hardly any of the time
   None of the time
8. During the past two weeks, **pins and needles or numbness in my leg (or foot) have caused me....**
   A very great deal of discomfort or distress
   A great deal of discomfort or distress
   A good deal of discomfort or distress
   A moderate amount of discomfort or distress
   Some discomfort or distress
   Very little discomfort or distress
   No discomfort or distress
9. During the past two weeks, **the distance I can walk has improved....**
   Not at all—check this if the distance is unchanged or has decreased
   - ❑ A little
   - ❑ Somewhat
   - ❑ Moderately
   - ❑ A good deal
   - ❑ A great deal

❑ A very great deal

10. During the past two weeks, because of the poor circulation in my legs, **my ability to walk has been....**
    Totally limited, couldn't walk at all
    Extremely limited
    Very limited
    Moderately limited
    A little limited
    Only very slightly limited
    Not at all limited
11. During the past two weeks, **being (or becoming) housebound has concerned me....**
    A very great deal
    A great deal
    A good deal
    Moderately
    Somewhat
    A little
    Not at all
12. During the past two weeks, **I have been concerned about having poor circulation in my legs....**
    All of the time
    Most of the time
    Much of the time
    Some of the time
    A little of the time
    Hardly any of the time
    None of the time
13. During the past two weeks, **I have had pain in the foot (or leg) when I am resting**
    All of the time
    Most of the time
    Much of the time
    Some of the time
    A little of the time
    Hardly any of the time
    None of the time
14. During the past two weeks, because of the poor circulation in my legs, **my ability to climb stairs has been....**
    Totally limited, couldn't climb stairs at all
    Extremely limited
    Very limited
    Moderately limited
    A little limited
    Only very slightly limited
    Not at all limited
15. During the past two weeks, because of the poor circulation in my legs, **my ability to participate in social activities has been....**
    Totally limited, couldn't socialize at all
    Extremely limited
    Very limited
    Moderately limited
    A little limited
    Only very slightly limited
    Not at all limited
16. During the past two weeks, because of the poor circulation in my legs **my ability to do routine household work has been....**
    Totally limited, couldn't perform housework at all
    Extremely limited
    Very limited
    Moderately limited
    A little limited
    Only very slightly limited
    Not at all limited
17. During the past two weeks, **ulcers or sores on my leg (or foot) have caused me pain or distress....**
    All of the time
    Most of the time
    Much of the time
    Some of the time
    A little of the time
    Hardly any of the time
    None of the time—(pick this one if you do not have leg ulcers)
18. Because of the poor circulation in my legs, **the range of activities that I would have liked to do in the past two weeks has been....**
    Severely limited—most activities not done
    Very limited
    Moderately limited—several activities not done
    Slightly limited
    Very slightly limited—very few activities not done
    Hardly limited at all
    Not limited at all—have done all the activities that I wanted to
19. During the past two weeks, **problems caused by poor circulation in my legs has made me feel frustrated....**
    All of the time
    Most of the time
    Much of the time
    Some of the time
    A little of the time
    Hardly any of the time
    None of the time
20. During the past two weeks, **when I have had pain in the leg (or foot) it has given me....**
    A very great deal of discomfort or distress
    A great deal of discomfort or distress
    A good deal of discomfort or distress
    A moderate amount of discomfort or distress
    Some discomfort or distress
    Very little discomfort or distress
    No discomfort or distress
21. During the past two weeks, **I have felt guilty about relying on friends or relatives**
    All of the time
    Most of the time
    Much of the time
    Some of the time
    A little of the time
    Hardly any of the time
    None of the time

22. During the past two weeks, because of the poor circulation to my legs, **my ability to go shopping or carry bags has been....**
    Totally limited, couldn't go shopping at all
    Extremely limited
    Very limited
    Moderately limited
    A little limited
    Only very slightly limited
    Not at all limited
23. During the past two weeks, **I have worried I might be in danger of losing a part of my leg or foot....**
    All of the time
    Most of the time
    Much of the time
    Some of the time
    A little of the time
    Hardly any of the time
    None of the time
24. During the past two weeks, **the distance I can walk became less**
    ❑ A very great deal
    ❑ A great deal
    ❑ A good deal
    ❑ Moderately
    ❑ Somewhat
    ❑ A little
    ❑ Not at all—check this if the distance is unchanged or has increased
25. During the past two weeks, **I have been depressed about the poor circulation in my legs....**
    ❑ All of the time
    ❑ Most of the time
    ❑ Much of the time
    ❑ Some of the time
    ❑ A little of the time
    ❑ Hardly any of the time
    ❑ None of the time

Domains: Activity items—4,9,10,14,16,18,22,24
Symptom items—3,5,8,17
Pain items—1,7,13,20
Emotional items—2,11,12,19,21,23,25
Social items—6,15

Each domain is scored 1-7: = the total of domain item scores divided by the number of questions in the domain.

The total King's College Hospital's VascuQol score is also scored 1-7 = the total of all the item scores divided by 25.

Copies of the translated versions in UK English, Canadian French and English, French, Dutch, Italian, German and Swedish are available from the author.

Annexe 4 : Questionnaire VascuQol-6

VASCUQOL-6

1 *Because of the poor circulation in my legs, the range of activities thatI would have liked to do in the past two weeks has been....*

1 ☐ Severely limited – most activities not done
2 ☐ Moderately limited – several activities not done Very
3 ☐ slightly limited – very few activities not done Not
4 ☐ limited at all – have done all the activities that I

2 *During the past two weeks, my legs felt tired or weak....*

1 ☐ All of the time
2 ☐ Some of the time
3 ☐ A little of the time
4 ☐ None of the time

3 *During the past two weeks, because of the poor circulation in my legs,my ability to walk has been....*

1 ☐ Totally limited, couldn't walk at all
2 ☐ Very limited
3 ☐ A little limited
4 ☐ Not at all limited

4 *During the past two weeks, I have been concerned about having poorcirculation in my legs....*

1 ☐ All of the time
2 ☐ Some of the time
3 ☐ A little of the time
4 ☐ None of the time

5 *During the past two weeks, because of the poor circulation in my legs, my abilityto participate in social activities has been....*

1 ☐ Totally limited, couldn't socialize at all
2 ☐ Very limited
3 ☐ A little limited
4 ☐ Not at all limited

6 *During the past two weeks, when I have had pain in the leg (or foot) it has given me...*

1 ☐ A great deal of discomfort or distress
2 ☐ A moderate amount of discomfort or distress
3 ☐ Very little discomfort or distress
4 ☐ No discomfort or distress

Each question is scored 1-4. When using the VQ6, the sum of each individual question score isused to generate a 'Total' Quality of Life Score. A higher value indicates better health status.

Annexe 5 : Liste des métabolites du AbsoluteIDQ® p180 Kit

BIOCRATES
LIFE SCIENCES
The Deep Phenotyping Company

Version: 1_07/2019

List of Metabolites: Absolute*IDQ*® p180 Kit

For detailed information on the composition of the sum signals of glycerophospholipids and sphingomyelins, please refer to the List of Isobars and Isomers for the Absolute*IDQ*® p180 kit.

Amino Acids (21)			
Ala	Alanine	Lys	Lysine
Arg	Arginine	Met	Methionine
Asn	Asparagine	Orn	Ornithine
Asp	Aspartate	Phe	Phenylalanine
Cit	Citrulline	Pro	Proline
Glu	Glutamate	Ser	Serine
Gln	Glutamine	Thr	Threonine
Gly	Glycine	Trp	Tryptophan
His	Histidine	Tyr	Tyrosine
Ile	Isoleucine	Val	Valine
Leu	Leucine		

Biogenic Amines (21)			
Ac-Orn	Acetylornithine	Met-SO	Methionine sulfoxide
alpha-AAA	alpha-Aminoadipic acid	Nitro-Tyr [1)]	Nitrotyrosine
ADMA	Asymmetric dimethylarginine	PEA	Phenylethylamine
Carnosine	Carnosine	Putrescine	Putrescine
Creatinine	Creatinine	Sarcosine	Sarcosine
DOPA	Dihydroxyphenylalanine	Serotonin	Serotonin
Dopamine	Dopamine	Spermidine	Spermidine
Histamine	Histamine	Spermine	Spermine
c4-OH-Pro	*cis*-4-Hydroxyproline	SDMA	Symmetric dimethylarginine
t4-OH-Pro	*trans*-4-Hydroxyproline	Taurine	Taurine
Kynurenine	Kynurenine		

Monosaccharides (1)			
H1	Hexoses (including glucose)		

Acylcarnitines (40)			
C0	Carnitine	C5-M-DC	Methylglutarylcarnitine
C2	Acetylcarnitine	C5-OH (C3-DC-M)	Hydroxyvalerylcarnitine (Methylmalonylcarnitine)
C3	Propionylcarnitine	C5:1	Tiglylcarnitine
C3-OH	Hydroxypropionylcarnitine	C5:1-DC	Glutaconylcarnitine
C3:1	Propenoylcarnitine	C6 (C4:1-DC)	Hexanoylcarnitine (Fumarylcarnitine)
C4	Butyrylcarnitine	C6:1	Hexenoylcarnitine
C4-OH (C3-DC)	Hydroxybutyrylcarnitine (Malonylcarnitine)	C7-DC	Pimeloylcarnitine
C4:1	Butenylcarnitine	C8	Octanoylcarnitine
C5	Valerylcarnitine	C9	Nonaylcarnitine
C5-DC (C6-OH)	Glutarylcarnitine (Hydroxyhexanoylcarnitine)	C10	Decanoylcarnitine

BIOCRATES Life Sciences AG, Eduard-Bodem-Gasse 8, 6020 Innsbruck, Austria, phone: +43.512.579 823, fax: +43.512.579 823-329
email: office@biocrates.com, **www.biocrates.com**, FN 220414p Landesgericht Innsbruck, UID ATU56725128

C10:1	Decenoylcarnitine	C16	Hexadecanoylcarnitine
C10:2	Decadienylcarnitine	C16-OH	Hydroxyhexadecanoylcarnitine
C12	Dodecanoylcarnitine	C16:1	Hexadecenoylcarnitine
C12-DC	Dodecanedioylcarnitine	C16:1-OH	Hydroxyhexadecenoylcarnitine
C12:1	Dodecenoylcarnitine	C16:2	Hexadecadienylcarnitine
C14	Tetradecanoylcarnitine	C16:2-OH	Hydroxyhexadecadienylcarnitine
C14:1	Tetradecenoylcarnitine	C18	Octadecanoylcarnitine
C14:1-OH	Hydroxytetradecenoylcarnitine	C18:1	Octadecenoylcarnitine
C14:2	Tetradecadienylcarnitine	C18:1-OH	Hydroxyoctadecenoylcarnitine
C14:2-OH	Hydroxytetradecadienylcarnitine	C18:2	Octadecadienylcarnitine

Glycerophospholipids (90)			
lysoPC a C14:0	PC aa C34:1	PC aa C42:0	PC ae C38:2
lysoPC a C16:0	PC aa C34:2	PC aa C42:1	PC ae C38:3
lysoPC a C16:1	PC aa C34:3	PC aa C42:2	PC ae C38:4
lysoPC a C17:0	PC aa C34:4	PC aa C42:4	PC ae C38:5
lysoPC a C18:0	PC aa C36:0	PC aa C42:5	PC ae C38:6
lysoPC a C18:1	PC aa C36:1	PC aa C42:6	PC ae C40:1
lysoPC a C18:2	PC aa C36:2	PC ae C30:0	PC ae C40:2
lysoPC a C20:3	PC aa C36:3	PC ae C30:1	PC ae C40:3
lysoPC a C20:4	PC aa C36:4	PC ae C30:2	PC ae C40:4
lysoPC a C24:0	PC aa C36:5	PC ae C32:1	PC ae C40:5
lysoPC a C26:0	PC aa C36:6	PC ae C32:2	PC ae C40:6
lysoPC a C26:1	PC aa C38:0	PC ae C34:0	PC ae C42:0
lysoPC a C28:0	PC aa C38:1 [2)]	PC ae C34:1	PC ae C42:1
lysoPC a C28:1	PC aa C38:3	PC ae C34:2	PC ae C42:2
PC aa C24:0	PC aa C38:4	PC ae C34:3	PC ae C42:3
PC aa C26:0	PC aa C38:5	PC ae C36:0	PC ae C42:4
PC aa C28:1	PC aa C38:6	PC ae C36:1	PC ae C42:5
PC aa C30:0	PC aa C40:1	PC ae C36:2	PC ae C44:3
PC aa C30:2 [2)]	PC aa C40:2	PC ae C36:3	PC ae C44:4
PC aa C32:0	PC aa C40:3	PC ae C36:4	PC ae C44:5
PC aa C32:1	PC aa C40:4	PC ae C36:5	PC ae C44:6
PC aa C32:2	PC aa C40:5	PC ae C38:0	
PC aa C32:3	PC aa C40:6	PC ae C38:1	

Sphingomyelins (15)			
SM (OH) C14:1	SM C18:0	SM (OH) C22:2	SM (OH) C24:1
SM C16:0	SM C18:1	SM C22:3 [2)]	SM C26:0
SM C16:1	SM C20:2	SM C24:0	SM C26:1
SM (OH) C16:1	SM (OH) C22:1	SM C24:1	

[1)] **SCIEX / Waters only**

[2)] **SCIEX only**

TABLE DES MATIERES

PRODUCTION SCIENTIFIQUE SUPPORT A LA THESE III

PRODUCTION SCIENTIFIQUE ASSOCIEE COMPLEMENTAIRE V

ABREVIATIONS VI

INTRODUCTION GENERALE 1

CADRE THEORIQUE 4

1. Diagnostic de l'AOMI et ses conséquences sur la marche 5

2. Évaluation clinique des difficultés à la marche avec les questionnaires 8

2.1. Évaluation objective de la capacité de marche 8

2.1.1. Test de marche sur tapis roulant motorisé 8

2.1.2. Test de marche de six minutes (Tm6) 9

2.1.3. Évaluation de la marche par géo-positionnement satellitaire (GPS) 10

2.2. Évaluation de la difficulté à la marche par questionnaire 11

2.2.1. Interrogatoire simple 11

2.2.2. Walking Impairment Questionnaire (WIQ) 11

2.2.3. Questionnaire « Vascular Quality of Life » (VascuQOL) 12

2.2.4. Questionnaire "Walking Estimated Limitation Calculated by History" (WELCH) 12

3. Évaluation de l'ischémie chez l'artériopathe par l'oxymétrie transcutanée ($TcPO_2$) 15

4. Évaluation des conséquences biologiques de l'ischémie au cours des oxymétries à la marche chez l'artériopathe 17

PROBLEMATIQUE 23

1. Problématique de l'évaluation clinique des difficultés à la marche 24

2. Problématique de l'évaluation paraclinique des difficultés à la marche 25

3. Problématique de l'évaluation biologique des difficultés à la marche 25

TRAVAIL PERSONNEL 27

1. Évaluation clinique des difficultés à la marche 28

1.1. Étude 1 : Dépistage de l'AOMI chez les diabétiques de Bobo 28

1.1.1. Question 28

1.1.2. Méthode 28

1.1.3. Principaux résultats 28

1.1.4. Conclusion 28

1.1.5. Tiré à part 29

1.2. Étude 2 : Conception et faisabilité du questionnaire « Walking Estimated Limitation Stated by History (WELSH) » 35

1.2.1. Question 35

1.2.2. Méthode 35

a) La conception du questionnaire WELSH 35

b) L'étude 40

1.2.3. Principaux résultats 40

1.2.4. Conclusion 40

1.2.5. Tiré à part 41

1.3. Étude 3 : Applicabilité du questionnaire WELSH (Walking Estimated Limitation Stated by History) à large échelle 47

1.3.1. Question 47
1.3.2. Méthode 47
1.3.3. Principaux résultats 47
1.3.4. Conclusion 48
1.3.5. Tiré à part 48
1.4. Étude 4 : L'influence de l'intensité de l'effort sur l'ischémie mesurée chez l'artériopathe mesurée par la TcPO2 49
1.4.1. Question 49
1.4.2. Méthode 49
1.4.3. Principaux résultats 50
1.4.4. Conclusion 50
1.4.5. Tiré à part 51

2. Évaluation de paramètres bio-métaboliques au cours des tests d'oxymétrie à la marche chez l'artériopathe 57
2.1. Étude 5 : Approche simple par dosage de la lactatémie au cours des test de $TcPO_2$ d'effort chez les artériopathes 57
2.1.1. Question 57
2.1.2. Méthode 58
2.1.3. Résultats principaux 59
2.1.4. Conclusion 60
2.1.5. Tiré à part 60
2.2. Étude 6 : Exploration des conséquences biologiques induites par l'effort dans l'AOMI par une approche métabolomique. Protocole « BIOR Réponse biologique à l'exercice : Analyse métabolomique chez l'artériopathe ». 61
2.2.1. Question 61
2.2.2. Méthode 61
a) Population d'étude 61
b) Le test d'oxymétrie à la marche (TcPO2) 61
c) Biologie : Métabolomique 62
d) Analyses statistiques 62
2.2.3. Résultats principaux 62
2.2.4. Conclusion 63
2.2.5. Tiré à part 63

DISCUSSION GENERALE & PERSPECTIVES 78

1. Évaluation clinique des difficultés à la marche 79
1.1. Limites des études 81
1.2. Perspectives 82

2. Évaluation biologique de l'AOMI 83
2.1. Limites des études 85
2.2. Perspectives 85

CONCLUSION 86

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 88

ANNEXES 99

TABLE DES TABLEAUX 110

TABLE DES ILLUSTRATIONS 111

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des stades de sévérité de l'AOMI selon Leriche et Fontaine 6

Tableau 2 : Classification de la sévérité de l'AOMI selon Rutherford 6

Tableau 3 : Codage des trois premiers items du WELCH 13

Tableau 4 : Revue synthétique des études sur la biologie de l'ischémie d'effort chez l'artériopathe 19

Tableau 5 : critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion 58

Tableau 6 : Description de la population et de quelques résultats de la TcPO2 d'effort 59

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Estimation de la variation de la proportion de l'AOMI dans les pays à hauts revenus, à revenus intermédiaires ou faibles et dans le monde entre 2000 et 2010 5

Figure 2 : Pathogénèse de l'athérosclérose 7

Figure 3 : Aperçu sur la technique de mesure de l'Index de Pression Systolique de Cheville avec une sonde Doppler et un tensiomètre 7

Figure 4 : Répartition de la mortalité cardiovasculaire et toute cause en fonction de la valeur de l'IPSC 8

Figure 5 : Relation entre l'IPSC et la DMM mesurée par le test de marche de 6 minutes.....10

Figure 6 : Appareils GPS Garmin® 10

Figure 7 : Nombre de publications sur le questionnaire WIQ par année sur Pubmed de 1996 à 2021 11

Figure 8 : La version française du questionnaire WELCH 13

Figure 9 : Un exemplaire du questionnaire WELCH auto-rempli par un patient 14

Figure 10 : Structure et fonctionnement de l'électrode et de la sonde de TcPO2.....15

Figure 11 : Position anatomique des sondes pour test oxymétrie à la marche sur tapis roulant.....16

Figure 12 : Résultat d'un test d'oxymétrie à la marche d'un patient rapportant une ischémie à la jambe gauche, à la jambe droite et à la cuisse droite (la partie grise représente la période de la phase d'effort) 17

Figure 13 : Résultat d'un test d'oxymétrie à la marche d'un patient 17

Figure 14 : Évolution du taux d'alphabétisation chez les plus de 15 ans de 1975 à 2018 au Burkina Faso 24

Figure 15 : Évolution du taux d'alphabétisation chez les plus de 65 ans de 1975 à 2018 au Burkina Faso 25

Figure 16 : Cadrant d'une montre à aiguille utilisé dans le questionnaire WELSH 35

Figure 17 : Première page du questionnaire WELSH 37

Figure 18 : Seconde page du questionnaire WELSH.....38

Figure 19 : Calcul du score WELSH.....39

RÉSUMÉ

La marche est le premier moyen de déplacement de l'être l'humain. Elle est capitale pour l'autonomie de la personne humaine et participe à une bonne qualité de vie. Cependant elle peut être compromise par le vieillissement physiologique ou par de nombreuses pathologies qui entrainent des difficultés à la marche avec une réduction de la capacité fonctionnelle à la marche. Parmi ces pathologies pourvoyeuses de difficultés à la marche l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) occupe une place importante. L'évaluation de la capacité de marche par les questionnaires cliniques auto-administrés reste difficilement accessible aux populations avec une forte proportion de personnes analphabètes. Ces questionnaires exigent que le patient sache lire et écrire dans une langue donnée. Dans l'AOMI, l'utilisation de protocoles de marche différents pour l'évaluation de la capacité de marche des artériopathes lors des tests de marche sur tapis roulant rend difficile l'interprétation des résultats. Aussi la biologie de l'AOMI est moins bien connue que la clinique et il existe une mauvaise corrélation entre ces deux paramètres. Dans ce travail de thèse, un questionnaire imagé dénommé WELSH (Walking Estimated Limitation Stated by History) a été conçu et expérimenté pour l'évaluation de la capacité de marche dans une population majoritairement analphabète. Chez les patients artériopathes, il a été montré qu'un protocole lent n'est pas obligatoire pour les patients très limités à la marche au cours des tests d'oxymétrie à la marche ($TcPO_2$). Concernant la biologie de l'AOMI, la lactatémie augmente de manière significative à l'effort ainsi que de nombreux autres métabolites suite aux analyses métabolomiques d'échantillons sanguins de patients artériopathes avant et après un test marche maximal sur le tapis roulant. Les variations de ces paramètres bio-métaboliques au cours de l'effort chez l'artériopathe corrèlent pour certains avec les critères cliniques de sévérité de l'AOMI dont l'importance de l'ischémie d'effort mesurée par la technique de la $TcPO_2$.

Ces différents travaux contribuent à une meilleure exploration des difficultés à la marche et à une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'AOMI. Ils ouvrent la voie à de futures études sur les limitations de la capacité de marche en général et sur l'AOMI en particulier.

mots-clés : Physiopathologie, claudication, capacité physique, artériopathie, exercice, oxymétrie transcutanée

ABSTRACT

Walking is the primary means of human movement. It is essential for human autonomy and contributes to a good quality of life. However, it can be compromised by physiological ageing or by numerous pathologies that lead to walking disabilities with a reduction in functional walking capacity. Among the diseases that cause walking disability, lower extremity arterial disease (LEAD) occupies an important place. The assessment of walking ability by self-administered clinical questionnaires are not optimally applicable to populations with a high proportion of illiterate people. These questionnaires require the patient to be able to read and write in a given language. In LEAD, the use of different walking protocols for the assessment of walking ability with treadmill walking tests makes it difficult to interpret the results. Also, the biology of LEAD is less well known than the clinic and there is a poor correlation between these two parameters. In this thesis, a pictorial questionnaire called WELSH (Walking Estimated Limitation Stated by History) was designed and tested for the evaluation of walking ability in a predominantly illiterate population. In LEAD patients it has been shown that a slow treadmill speed is not mandatory for patients with severe walking limitations during $TcPO_2$ testing. Regarding the biology of LEAD, lactatemia increases significantly with exercise as well as many other metabolites following metabolomic studies. The variations of these bio-metabolic parameters during exercise in LEAD patients correlate for some with the clinical criteria of severity of arterial disease, including the importance of exercise ischemia measured by the $TcPO_2$ technique.

These different studies contribute to a better investigation of walking disabilities and a better understanding of the pathophysiology of LEAD. They pave the way for future studies on walking capacity limitations in general and on LEAD in particular.

keywords: Pathophysiology, intermittent claudication, physical capacity, peripheral artery disease, exercise, transcutaneous oximetry.

université angers

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné **Wendsèndaté Yves SEMPORE** déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.
Signé par l'étudiant le **15** / **11** / **2021**

Cet engagement de non plagiat doit être signé et joint à tous les rapports, dossiers, mémoires.

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532
49035 Angers cedex
Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00

université angers

Titre : **Évaluation clinique des difficultés à la marche et de paramètres bio-métaboliques au cours des tests d'oxymétries à la marche.**

Mots clés : Physiopathologie, claudication, capacité physique, artériopathie, exercice, oxymétrie transcutanée.

Résumé : La marche est le premier moyen de déplacement de l'être l'humain. Elle est capitale pour l'autonomie de la personne humaine et participe à une bonne qualité de vie. Cependant elle peut être compromise par le vieillissement physiologique ou par de nombreuses pathologies qui entrainent des difficultés à la marche avec une réduction de la capacité fonctionnelle à la marche. Parmi ces pathologies pourvoyeuses de difficultés à la marche l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) occupe une place importante. L'évaluation de la capacité de marche par les questionnaires cliniques auto-administrés reste difficilement accessible aux populations avec une forte proportion de personnes analphabètes. Ces questionnaires exigent que le patient sache lire et écrire dans une langue donnée. Dans l'AOMI, l'utilisation de protocoles de marche différents pour l'évaluation de la capacité de marche des artériopathes lors des tests de marche sur tapis roulant rend difficile l'interprétation des résultats. Aussi la biologie de l'AOMI est moins bien connue que la clinique et il existe une mauvaise corrélation entre ces deux paramètres.

Dans ce travail de thèse, un questionnaire imagé dénommé WELSH (Walking Estimated Limitation Stated by History) a été conçu et expérimenté pour l'évaluation de la capacité de marche dans une population majoritairement analphabète. Chez les patients artériopathes il a été montré qu'un protocole lent n'est pas obligatoire pour les patients très limités à la marche au cours des tests d'oxymétrie à la marche ($TcPO_2$). Concernant la biologie de l'AOMI, la lactatémie augmente de manière significative à l'effort ainsi que de nombreux autres métabolites suite aux analyses métabolomiques d'échantillons sanguins de patients artériopathes avant et après un test marche maximal sur le tapis roulant. Les variations de ces paramètres bio-métaboliques au cours de l'effort chez l'artériopathe corrèlent pour certains avec les critères cliniques de sévérité de l'AOMI dont l'importance de l'ischémie d'effort mesurée par la technique de la $TcPO_2$.
Ces différents travaux contribuent à une meilleure exploration des difficultés à la marche et à une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'AOMI. Ils ouvrent la voie à de futures études sur les limitations de la capacité de marche en général et sur l'AOMI en particulier.

Title: **Clinical assessment of walking impairments and some bio-metabolic parameters during transcutaneous oximetry treadmill tests.**

Keywords: Pathophysiology, intermittent claudication, physical capacity, peripheral artery disease, exercise, transcutaneous oximetry.

Abstract: Walking is the primary means of human movement. It is essential for human autonomy and contributes to a good quality of life. However, it can be compromised by physiological ageing or by numerous pathologies that lead to walking disabilities with a reduction in functional walking capacity. Among the diseases that cause walking disability, lower extremity arterial disease (LEAD) occupies an important place. The assessment of walking ability by self-administered clinical questionnaires are not optimally applicable to populations with a high proportion of illiterate people. These questionnaires require the patient to be able to read and write in a given language. In LEAD, the use of different walking protocols for the assessment of walking ability with treadmill walking tests makes it difficult to interpret the results. Also, the biology of LEAD is less well known than the clinic and there is a poor correlation between these two parameters.

In this thesis, a pictorial questionnaire called WELSH (Walking Estimated Limitation Stated by History) was designed and tested for the evaluation of walking ability in a predominantly illiterate population. In LEAD patients it has been shown that a slow treadmill speed is not mandatory for patients with severe walking limitations during $TcPO_2$ testing. Regarding the biology of LEAD, lactatemia increases significantly with exercise as well as many other metabolites following metabolomic studies. The variations of these bio-metabolic parameters during exercise in LEAD patients correlate for some with the clinical criteria of severity of arterial disease, including the importance of exercise ischemia measured by the $TcPO_2$ technique.These different studies contribute to a better investigation of walking disabilities and a better understanding of the pathophysiology of LEAD. They pave the way for future studies on walking capacity limitations in general and on LEAD in particular.