

UNIVERSITÉ D'ANGERS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2014

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en : MÉDECINE GÉNÉRALE

Par

Claire NEVEUX

Née le 29 octobre 1986 à Angers

Présentée et soutenue publiquement le : 24 juin 2014

***ANALYSE DESCRIPTIVE DES TROUBLES RESPIRATOIRES CONNUS OU
SUSPECTÉS, OBSERVÉS AU COURS D'UNE ÉPREUVE DE MARCHE
CHEZ LES PATIENTS CLAUDICANTS : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR
1482 SUJETS.***

Président : Monsieur le Professeur ABRAHAM Pierre

Directeur : Monsieur le Docteur LANEELLE Damien

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

Doyen	Pr. RICHARD
Vice doyen recherche	Pr. PROCACCIO
Vice doyen pédagogie	Pr. COUTANT

Doyens Honoraires : Pr. BIGORGNE, Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

Professeur Émérite : Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

Professeurs Honoraires : Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LE JEUNE, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PENNEAU-FONTBONNE, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. VERRET, Pr. WARTEL

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie
ASFAR Pierre	Réanimation médicale
AUBÉ Christophe	Radiologie et imagerie médicale
AUDRAN Maurice	Rhumatologie
AZZOUZI Abdel-Rahmène	Urologie
BARON Céline	Médecine générale
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; Transfusion
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEAUCHET Olivier	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BONNEAU Dominique	Génétique
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie
CALÈS Paul	Gastroentérologie ; hépatologie

CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie
COUTANT Régis	Pédiatrie
COUTURIER Olivier	Biophysique et Médecine nucléaire
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
de BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DIQUET Bertrand	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
FANELLO Serge	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie
FURBER Alain	Cardiologie
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie
GARNIER François	Médecine générale
GARRÉ Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes
GINIÈS Jean-Louis	Pédiatrie
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion
HAMY Antoine	Chirurgie générale
HUEZ Jean-François	Médecine générale
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion
JEANNIN Pascale	Immunologie
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile
LE JEUNE Jean-Jacques	Biophysique et médecine nucléaire
LEFTHÉRIOTIS Georges	Physiologie
LEGRAND Erick	Rhumatologie
LEROLLE Nicolas	Réanimation médicale
LERMITE Emilie	Chirurgie générale
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MALTHIÉRY Yves	Biochimie et biologie moléculaire

MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie
MENEI Philippe	Neurochirurgie
MERCAT Alain	Réanimation médicale
MERCIER Philippe	Anatomie
NGUYEN Sylvie	Pédiatrie
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile
PROCACCIO Vincent	Génétique
PRUNIER Fabrice	Cardiologie
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
RODIEN Patrice	Endocrinologie et maladies métaboliques
ROHMER Vincent	Endocrinologie et maladies métaboliques
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail
ROUGÉ-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
SAINT-ANDRÉ Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique
SUBRA Jean-François	Néphrologie
URBAN Thierry	Pneumologie
VERNY Christophe	Neurologie
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Claude	Biophysique et médecine nucléaire
ANNWEILER Cédric	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie
BELIZNA Cristina	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BOUTON Céline	Médecine générale
CAILLIEZ Éric	Médecine générale
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
CASSEREAU Julien	Neurologie
CHEVAILLER Alain	Immunologie
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire
CONNAN Laurent	Médecine générale
CRONIER Patrick	Anatomie
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie
de CASABIANCA Catherine	Médecine générale
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Nutrition
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; Transfusion
HINDRE François	Biophysique et médecine nucléaire
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire
LERMITTE Emilie	Chirurgie Générale
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire
LOISEAU-MAINGOT Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
MARCHAND-LIBOUBAN Hélène	Biologie cellulaire
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MESLIER Nicole	Physiologie
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie
PAPON Xavier	Anatomie
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et Imagerie médicale
PELLIER Isabelle	Pédiatrie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
PUISSANT Hugues	Génétique
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire

TANGUY-SCHMIDT Aline
TURCANT Alain

Hématologie ; transfusion

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

octobre 2013

COMPOSITION DU JURY

Président du jury :

Monsieur le Professeur ABRAHAM Pierre

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur LANEELLE Damien

Membres du jury :

Monsieur le Docteur LANEELLE Damien

Monsieur le Professeur LEFTHERIOTIS Georges

Monsieur le Professeur GAGNADOUX Frédéric

Monsieur le Professeur GARNIER François

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur Damien LANEELLE pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ta patience et ton aide très précieuses. Les stats n'ont « presque » plus de secret pour moi ! C'était une chance de t'avoir comme directeur.

A Monsieur le Professeur Pierre ABRAHAM : Merci pour votre disponibilité et votre efficacité tout au long de ce travail. Vous savez transmettre votre passion pour la médecine.

A Monsieur le Professeur Georges LEFTHERIOTIS pour avoir accepté d'être membre de ce jury. Merci pour votre soutien et vos encouragements dans la réalisation du DESC de médecine vasculaire.

A Monsieur le Professeur Frédéric GAGNADOUX pour avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre gentillesse et votre soutien sur ce sujet de thèse que vous connaissez très bien.

A Monsieur le Professeur François GARNIER pour avoir accepté d'être membre du jury. Merci de votre compréhension concernant le DESC de médecine vasculaire au sein de mon parcours de médecine générale.

Au Docteur Pierre PLISSONNEAU-DUQUENE : Merci Pierre pour ta bonne humeur, la transmission de ta passion pour la médecine vasculaire et ton soutien infailible durant ces 6 derniers mois. C'était un véritable plaisir de travailler avec toi.

Au Docteur Jacques-Olivier FORTRAT : Merci pour ton excellente pédagogie depuis la PCEM1 jusqu'au service des explorations vasculaires !

Au Docteur Jean HALLIGON : Merci pour votre confiance, votre passion pour l'angiologie et votre humour. Il me reste quelques mois encore pour apprendre à vos côtés et je vous en remercie !

Au Docteur Marie-Sophie LEGRAND-FERNANDEZ : Merci Marie-Sophie pour ta joie de vivre, ton soutien et ta gentillesse pendant ces 6 mois passés ensemble.

Au Docteur Philippe BOUYE : Merci Philippe pour ta gentillesse et ton soutien.

Au Docteur Céline BARBEAU-TERRIER : Merci Céline pour ta pédagogie et ta gentillesse.

Au Docteur Ana DE HOLANDA : Merci Ana pour tes encouragements concernant le DESC, ta gaieté et ta chaleur brésilienne !

A ma co-interne Antoinette : Merci Toinou pour ton soutien, ton amitié et cette complicité durant ces 6 derniers mois et les 6 mois à venir dans le même service !

A toute l'équipe des Explorations fonctionnelles vasculaires du CHU : Aymen, Lydie, Annette, Brigitte, Isabelle, Charlotte, Mélanie, Stéphanie, Véro, Cécile, Alice, Jennifer et à l'équipe de Médecine du sport : Isabelle, Patricia, Marie, Anne.

Au Docteur Corine CHAUDON, ma tutrice de médecine générale : Merci pour votre compréhension, votre disponibilité et votre gentillesse durant tout ce parcours de la médecine générale.

A ma nouvelle équipe mancelle de médecine vasculaire : Docteur Stéphane EYBALIN, Docteur Karine MONTACLAIR, Docteur Ana DE HOLANDA, Docteur Stéphanie LANOISELLE.

A ma co-interne de médecine générale et amie : Merci Vivi pour tous ces bons moments!

A mes anciens terrains de stage qui ont tous participé à ma formation : Gynécologie à Cholet, mes praticiens de médecine générale : Dr GHAZI, Dr VARANGOT et Dr FABRE, les Urgences du PSSS, Médecine interne au CHU.

A mes parents : Merci pour votre amour de tous les jours, votre soutien sans faille et votre confiance.

A mes grands-parents: Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir inculqué des valeurs qui me sont chères.

A mon frère Pierre : Merci pour ton amour, ton humour, ton soutien et ton objectivité, pour être le meilleur frère que l'on puisse avoir !

A mon parrain, à ma marraine pour leur amour et soutien depuis toute petite.

A Anne-Cha, Marine et Ade : Merci pour cette amitié de dingue depuis toutes ces années, vous êtes les meilleures ! Je vous kiffe !

A Wladi et Banou: Merci pour votre soutien et amitié. Mon wladi, merci d'être cet ami génial ! Banou, merci pour ta générosité, ton amitié et aussi pour la relecture de cette thèse !

A mes Amis : Maggy, Greggy, Chouchou, Doudou, Sebich, Bambi, Ju, Marlonou, JT comme je t'aime, Zizi, Clacla, Cerruti, Peyro, Sybillou, Maudette, Max, Nerdy, Paulette, Luciole, Vivi, PM, Geo, Guitou, Aurél, JB, Kate, Antoinette, Shahed, Charles, Auré, Charlotte, Maxou, Chloé.

A toute la famille Brécheteau (Moreau-Jousset !) : Merci pour votre accueil tellement chaleureux lors de chaque moment passé auprès de vous, pour votre bonne humeur et votre soutien.

A François : Merci de partager ma vie, d'être toujours là pour moi, de me soutenir chaque jour et de me faire rire aux éclats. J'ai beaucoup de chance de t'avoir.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

TcPO2 : Pression Transcutanée on Oxygène

PaO2 : Pression artérielle en Oxygène

EFV : Explorations Fonctionnelles Vasculaires

IPSC : Index de Pression Systolique à la Cheville

WELCH : Walking Estimated Limitation Calculated by History

WITH : Walking-Induced Transcutaneous Hack

SAHOS : Syndrome d'Apnées Hypopnées Obstructives du Sommeil

PPC : Pression Positive Continue

IMC : Indice de Masse Corporelle

HTA : Hypertension Artérielle

AAP : Anti-Agrégant Plaquettaire

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

TAS : Tension Artérielle Systolique

TAD : Tension Artérielle Diastolique

ECG : ElectroCardioGramme

DMM : Distance de Marche Mesurée

VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

CV : Capacité Vitale

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

TLCO SB : Transfert du Monoxyde de Carbone Single Breath

TM6 : Test de Marche de 6 minutes

TDM : Tomodensitométrie

IAH : Index d'Apnées Hypopnées

SaO2 : Saturation moyenne en Oxygène

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FMT : Fréquence maximale théorique

FC : Fréquence cardiaque

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

VO₂ max : Consommation maximale d'Oxygène

PLAN

Introduction.....	14
Matériels et méthodes.....	23
Résultats.....	28
Discussion.....	43
Conclusion.....	48
Références.....	49
Liste des figures.....	53
Liste des tableaux.....	54
Table des matières.....	55

Introduction

Les douleurs des membres inférieurs entraînant une limitation lors de la marche, plus connues sous le terme de claudication, sont des symptômes fréquemment exprimés par une population de plus en plus vieillissante et par conséquent un motif de consultation souvent rencontré en médecine générale.

On distingue des claudications d'origines diverses.

La plus connue est la claudication vasculaire d'origine artérielle. Elle se caractérise par une douleur apparaissant à l'effort, obligeant à l'arrêt de celui-ci et disparaissant à l'arrêt de l'effort en une dizaine de minutes. Cette douleur siège aux membres inférieurs: mollets, cuisses mais aussi fesses et bas du dos. C'est une douleur ischémique secondaire à un obstacle artériel. Elle est liée à une insuffisance relative de l'apport sanguin d'un groupe musculaire (hypoxémie tissulaire locale) par rapport à un surcroît de demande métabolique qui conduit à l'acidose [1].

La topographie de la douleur oriente vers le niveau lésionnel artériel, toujours situé en amont. La claudication est le symptôme le plus fréquent de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), donc très étudiée mais peu spécifique [2].

La mesure de l'index de pression à la cheville (IPSC : rapport de la pression systolique de cheville sur la pression systolique humérale) est plus spécifique et sensible que la claudication pour définir une AOMI [3]. Sa valeur normale se situe entre 0.9 et 1.3 [4].

La prévalence de l'artériopathie des membres inférieurs est estimée selon des études de 5% des sujets de 45 à 75 ans à 16% dans une population de sujets d'âge moyen de 65 ans [5] [6]. Cette prévalence augmente avec l'âge, pour atteindre plus de 20% au-delà de 70 ans. Elle représente un risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire important [7].

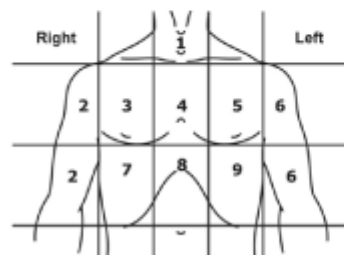
La claudication artérielle, comme indicateur de la tolérance fonctionnelle des patients atteints d'artériopathie est analysée dans de nombreuses études épidémiologiques [8].

Au-delà de l'ischémie artérielle, d'autres étiologies peuvent expliquer une claudication d'allure vasculaire ou une intolérance à la marche : l'hypoxémie induite par l'exercice, l'anémie, les causes neurologiques (canal lombaire rétréci, pathologies médullaires), ostéo-articulaires (rhumatismes dégénératifs lombaires, de hanche, genou, cheville ou pied),

veineuses (thrombose d'un tronc collecteur), d'où l'intérêt d'une évaluation intégrée de la claudication [9].

Plusieurs études ont proposé l'estimation de la distance de marche par le patient lui-même à partir de questionnaires comme celui de WHO/ROSE développé en 1962, celui d'Edinburgh [10] ainsi que le WELCH ("Walking Estimated Limitation Calculated by History"[9] plus récemment) [11] [12]. Voir *Figures 1, 2, 3* sur les pages suivantes.

- 1) Have you ever had any pain or discomfort in your chest?
- 2) Do you get it when you walk uphill or hurry?
- 3) Do you get it when you walk at an ordinary pace on the level?
- 4) What do you do if you get it while you are walking?
Stop or slow down; or carry on?
- 5) If you stand still, what happens to it?
Relieved or not?
- 6) How soon is it relieved?
More than 10 minutes; or less than 10 minutes?
- 7) Please look at the figure below and show where the pain or discomfort is located.



Box 1 - Rose Questionnaire.

Chart I - Questions used in the definition of intermittent claudication		
Structured questions of the BHAS* questionnaire		
1. Do you feel any pain in your leg when you walk?		
a) <input checked="" type="checkbox"/> Yes	b) <input type="checkbox"/> No	
2. Does this pain appear when you are standing or sitting?		
a) <input type="checkbox"/> Yes	b) <input checked="" type="checkbox"/> No	c) <input type="checkbox"/> NA#
3. In which part of your leg do you feel the pain?		
a) <input checked="" type="checkbox"/> calf included	b) <input type="checkbox"/> calf not included	c) <input type="checkbox"/> NA
4. Does your leg ache when you go up a slope or run?		
a) <input checked="" type="checkbox"/> Yes	b) <input type="checkbox"/> No	c) <input type="checkbox"/> NA
5. Does the pain always subside when you walk?		
a) <input type="checkbox"/> Yes	b) <input checked="" type="checkbox"/> No	c) <input type="checkbox"/> NA
6. What do you do when this pain appears?		
a) <input checked="" type="checkbox"/> stop/reduce your pace	b) <input type="checkbox"/> continue at the same pace	c) <input type="checkbox"/> NA
7. What happens to the pain in your leg when you stand still? Does it disappear?		
a) <input checked="" type="checkbox"/> Yes	b) <input type="checkbox"/> No	c) <input type="checkbox"/> NA
8. How long does the pain take to disappear?		
a) <input checked="" type="checkbox"/> ≤ 10 min	b) <input type="checkbox"/> ≥ 10 min	c) <input type="checkbox"/> NA
* The answers used to define probable intermittent claudication as a set are signaled. #NA- not applicable.		

Figure 1: Questionnaire Rose d'origine, appliqué à la douleur thoracique puis appliqué à la claudication intermittente

The Edinburgh Claudication Questionnaire:
CAD/PVD

* A positive questionnaire diagnosis of claudication is made only if the “**correct**” answer is given to ***all questions***

Questions	Correct Answer
1. Do you get pain or discomfort in your legs(s) when you walk? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unable to walk <ul style="list-style-type: none"> If you answered “yes” to question 1, please answer the following questions 	Yes
2. Does the pain ever begin when you are standing or sitting still?	No
3. Do you get it when you walk uphill or in a hurry?	Yes
4. Do you get it when you walk at an ordinary pace on the level?	Yes
5. What happens if you stand still? <ul style="list-style-type: none"> Usually continues for more than 10 minutes? Usually disappears in 10 minutes or less? 	No Yes
6. Where do you get this pain or discomfort? <ul style="list-style-type: none"> Mark the places with an “X” on the diagram 	

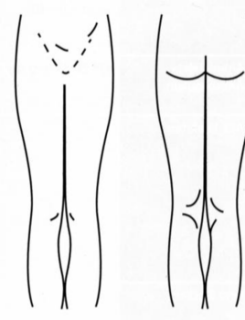


Figure 2 : Questionnaire d’Edinburgh

WELCH. : Entourez le temps maximal que vous pensez pouvoir tenir aux différentes allures **facilement, sur terrain plat** et **sans vous arrêter pour vous reposer:**

(Pour chaque question, entourez obligatoirement une et une seule des 8 réponses)

1/ **Marcher lentement**

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

Impossible / 30 secondes / 1 minute / 3 minutes / 10 minutes / 30 minutes / 1 heure / 3 heures & plus

2/ **Marcher à vitesse moyenne:**

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

Impossible / 30 secondes / 1 minute / 3 minutes / 10 minutes / 30 minutes / 1 heure / 3 heures & plus

3/ **Marcher rapidement:**

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

Impossible / 30 secondes / 1 minute / 3 minutes / 10 minutes / 30 minutes / 1 heure / 3 heures & plus

4/ **Courir:**

Impossible / 30 secondes / 1 minute / 3 minutes / 10 minutes / 30 minutes / 1 heure / 3 heures & plus

Par rapport à une vitesse de marche moyenne (celle de vos proches, de vos amis et des gens de votre âge) pensez vous marcher habituellement... *(cocher une seule case)*

- ☐ **Nettement moins vite**
- ☐ **Un peu moins vite**
- ☐ **A la même vitesse**
- ☐ **Un peu plus vite**
- ☐ **Nettement plus vite**

Figure 3 : WELCH questionnaire

Le laboratoire des explorations fonctionnelles d'efforts a développé depuis plusieurs années l'exploration des intolérances à la marche et des claudications atypiques ou inexpliquées, en utilisant l'oxymétrie d'effort : mesure de la pression transcutanée en oxygène à l'effort (TcPO₂), lors d'un test de marche sur tapis roulant.

Il s'agit d'un test standardisé permettant de vérifier la sémiologie de la claudication, confirmer ou infirmer une origine artérielle [13]. L'épreuve est poursuivie jusqu'à ce que la symptomatologie douloureuse oblige le patient à s'arrêter, ce qui correspond à la distance maximale de marche [14] [15]. Des électrodes sont posées sur la peau et mesurent l'apport d'oxygène aux cellules cutanées. Elles sont disposées en regard des loges musculaires des deux fesses et des deux mollets [16] [17]. Une sonde de référence dite thoracique est positionnée dans le dos au niveau de l'omoplate droite. *Figure 4, 5 et 6.* La saturométrie capillaire en oxygène est également mesurée pendant toute la durée du test.

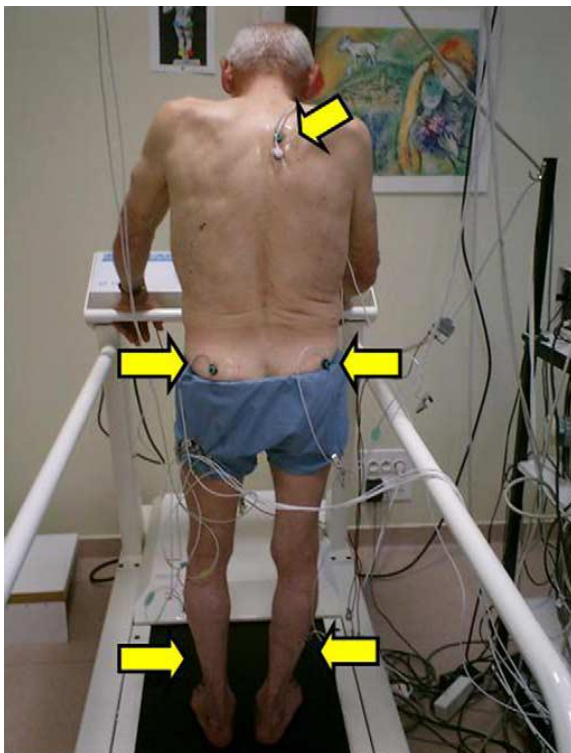


Figure 4 : Exemple d'un patient s'apprêtant à réaliser un test de marche

En cas d'ischémie d'effort, peu de temps après le début de la phase d'effort, les courbes chutent en-dessous d'un seuil fixé à -15 mmHg (DROP) déterminé lors d'une étude

précédente du même laboratoire sur courbe ROC [17] [18]. Ceci correspond à une ischémie d'effort des loges musculaires concernées (on note sur l'exemple ci-dessous une ischémie proximo-distale bilatérale) *Figure 5*. Il faut signaler également que sur cette figure, les courbes de jambes correspondent aux mollets. Après arrêt de l'effort, les courbes remontent progressivement. Simultanément, la claudication ressentie par le patient régresse. A noter que le patient arrête lui-même l'effort lorsque la douleur est trop importante pour poursuivre la marche.

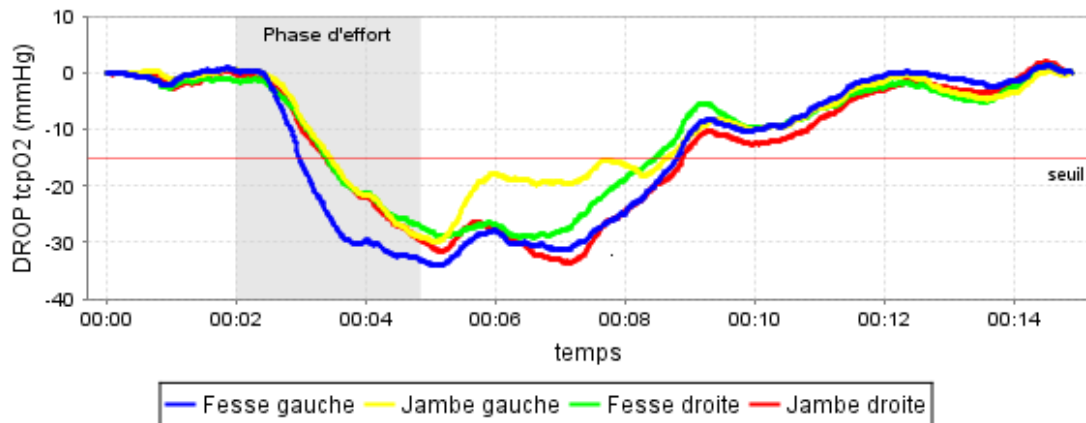


Figure 5 : Courbes correspondant à chaque sonde placée sur une loge musculaire.

Le profil physiologique de la TcPO2 thoracique, reflet de la PaO2, augmente progressivement pendant la phase d'effort en lien avec une optimisation des rapports ventilation/perfusion, puis diminue jusqu'à sa valeur de repos lors de l'arrêt de la marche (*Figure 6*).

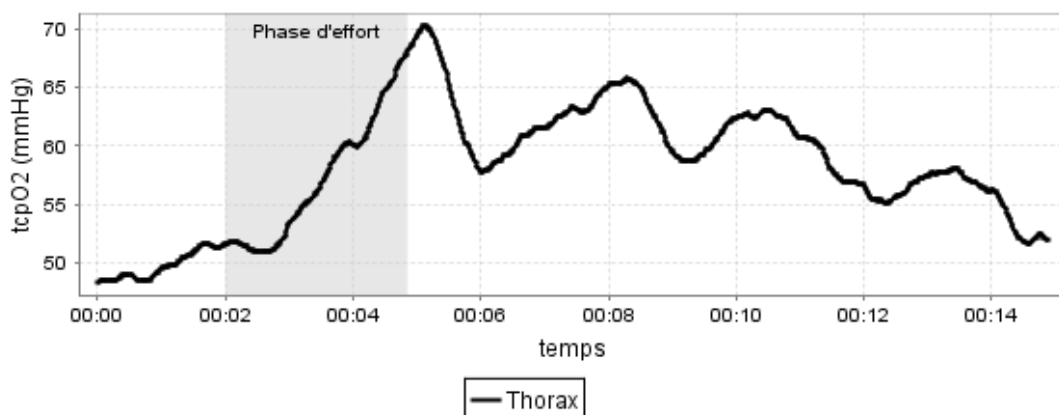


Figure 6 : Exemple de courbe thoracique physiologique

Le laboratoire d'explorations fonctionnelles vasculaires (EFV) et d'exercice (Médecine du sport) du CHU d'Angers a décrit plusieurs profils de TcPO₂ thoracique au cours de ce type d'épreuve à la marche [19] et a montré que la courbe de TcPO₂ thoracique pouvait être classée selon la présence ou l'absence d'une morphologie de type WITH (Walking Induced Transient Hack) [20] [21].

Ce profil particulier montre une chute brutale initiale de la TcPO₂ thoracique à la marche, puis une stabilisation ou augmentation lente pendant la marche, une augmentation brutale à l'arrêt de la marche (c'est l'« overshoot » après l'effort) et enfin un retour progressif aux valeurs de repos [22] *Figure 7*.

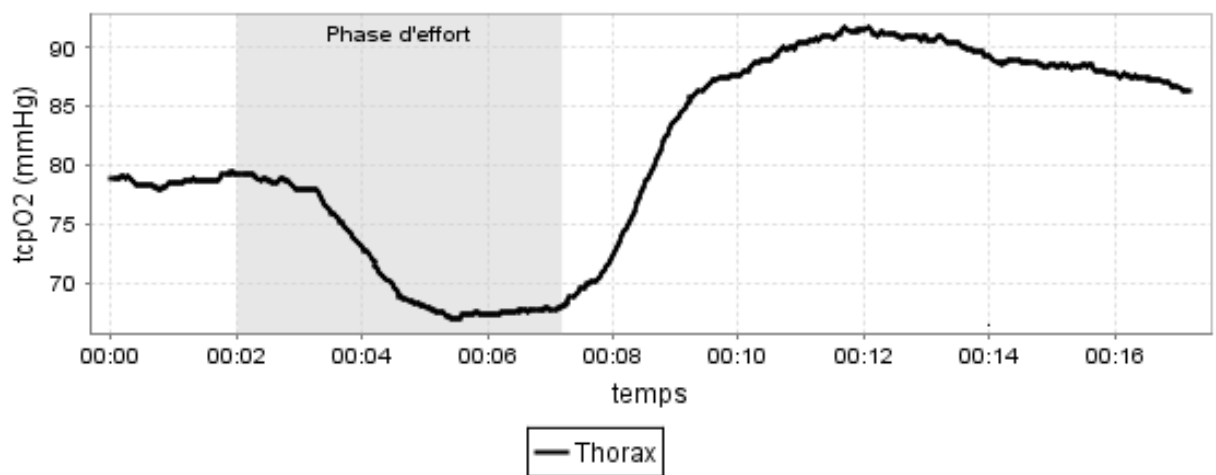


Figure 7 : Profil thoracique atypique WITH

Ce profil est intéressant à isoler car il peut témoigner de pathologies respiratoires ne se manifestant pas par une dyspnée d'effort classique. De plus, la relation entre la TcPO₂ thoracique et la PaO₂ n'étant pas linéaire, la saturation capillaire en oxygène ne chute pas nécessairement lors de pathologies pulmonaires peu sévères.

En pratique, la prévalence des pathologies respiratoires chroniques chez les artériopathes a été très peu étudiée [23] [24].

Des résultats préalables (Thèse d'E. Montaigne, 2011) suggèrent une prévalence forte de troubles respiratoires, en particulier de SAOS chez ces patients ayant un profil WITH (85% des cas analysés sur une population de 30 patients au profil thoracique anormal de janvier 2010 à mars 2011 au CHU d'Angers).

L'épreuve de marche sur tapis roulant avec mesure de la TcPO₂ thoracique ou oxymétrie d'effort pourrait constituer un véritable outil de dépistage de pathologies respiratoires méconnues, chez des patients adressés pour claudication intermittente.

L'objectif principal de ce travail était de décrire de façon rétrospective les caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une épreuve de marche sur tapis roulant en fonction de l'existence préalable ou non d'une pathologie respiratoire et de leur évolution dans le parcours de soin.

L'objectif secondaire était de montrer l'intérêt de la prise en charge des pathologies respiratoires chez les patients claudicants en fonction de critères objectifs et subjectifs.

Matériels et Méthodes

Matériel-Population :

Les sujets analysés correspondaient à l'ensemble des patients qui s'étaient présentés sur une période de 4 ans, de décembre 2009 à décembre 2013.

Seuls ont été analysés les patients qui : étaient adressés pour la réalisation d'un test de marche en raison d'une claudication, étaient âgés d'au moins 18 ans, étaient francophones (pour être apte en particulier à remplir les questionnaires), avaient des symptômes stables depuis plus de 3 mois sans trouble psychiatrique connu [9].

Les critères d'exclusion comprenaient: les patients mineurs, les adultes sous tutelle, les contre indications à l'épreuve de marche sur un tapis roulant comme un angor instable ou infarctus du myocarde dans les trois mois précédents le test, toute gêne à la déambulation, les malvoyants, une prothèse de membre) [9].

Méthode :

Recueil des données

Les données suivantes étaient recueillies en routine avant la réalisation de l'épreuve de marche : Données biométriques (âge, sexe, poids, taille), antécédents pneumologiques, les facteurs de risque cardio-vasculaires (diabète, dyslipidémie, HTA, tabagisme), tout autre antécédent médical, les traitements habituels, une évaluation de la distance de marche en mètres (valeur absolue) par questionnaire auto-administré (WELCH (Walking Estimated Limitation Calculated by History) [9] ainsi qu'une évaluation de la symptomatologie claudicante par questionnaire d'Edinburgh modifié [10].

Etaient également mesurés en routine: le temps de marche sur 10 mètres, les valeurs de pressions artérielles aux deux bras, les IPSC, ainsi qu'une hémoglobinémie et glycémie capillaires.

Réalisation du test

Le test de marche sur tapis roulant était réalisé de façon habituelle et standardisée, dans une salle à 21°C, sous monitoring électrocardiographique, avec une pente progressivement croissante jusqu'à 10% et une vitesse croissante jusqu'à 3.2 km/h.

La mesure de la TcPO₂ était effectuée grâce à des électrodes mesurant l'oxygène présent dans une solution électrolytique d'ions chlorures, contenue dans une bague de fixation collée à la peau par un anneau adhésif [²⁵] *Figure 8*.



Figure 8 : Exemple d'une électrode avec bague de fixation

Les sondes étaient calibrées en air ambiant et chauffaient jusqu'à 44,5°C pour favoriser la diffusion transcutanée de l'oxygène depuis les capillaires jusqu'aux électrodes.

La quantité d'oxygène mesurée était le reflet de l'efficacité métabolique de la perfusion cutanée [²⁶] [²⁷].

Cette mesure de TcPO₂ était réalisée en temps réel par l'appareil TCM4 (TINA) (*figure 9*) couplé à un moniteur informatique permettant une acquisition toutes les secondes.



Figure 9 : Appareil TCM4

La classification des courbes thoraciques numérisée était réalisée par un algorithme informatique en fonction de sa corrélation avec les 4 types de courbes précédemment décrite dans une étude réalisée au laboratoire d'Angers ^[19]. *Figure 10.*

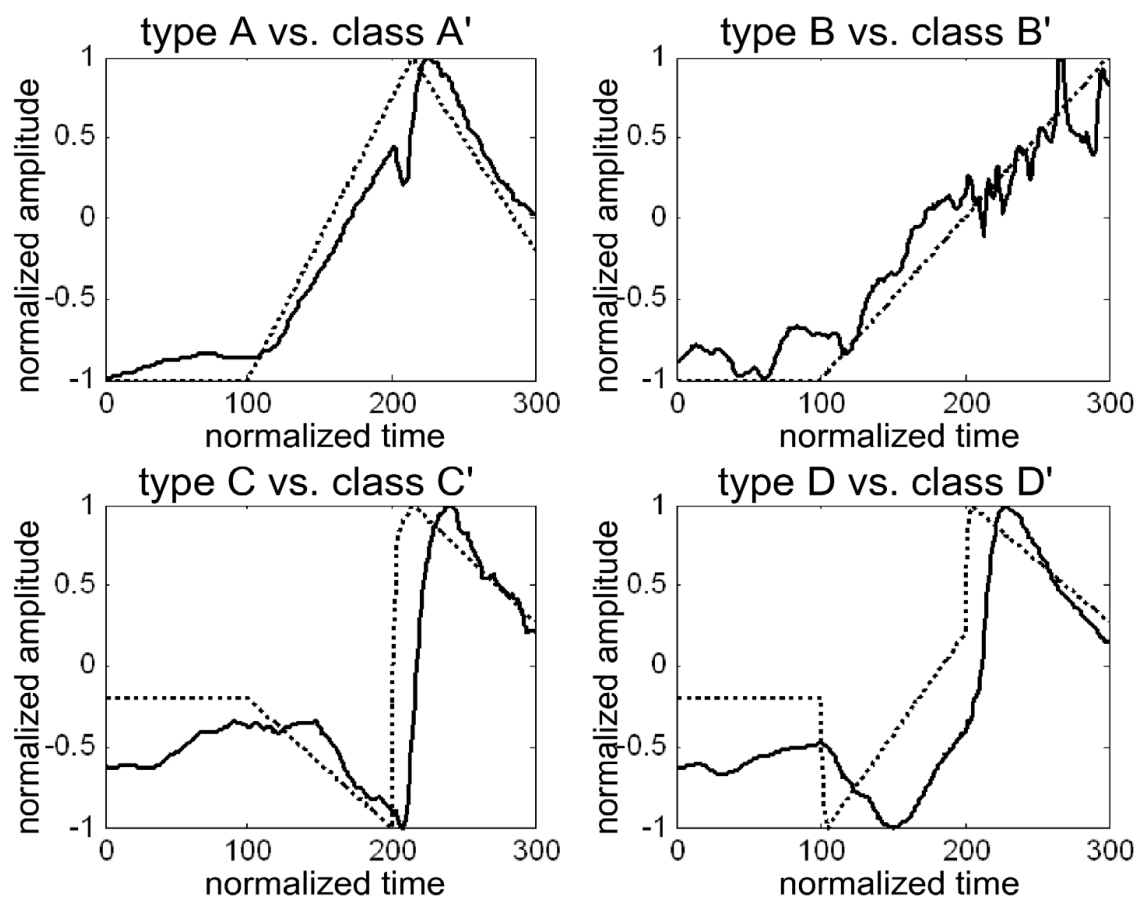


Figure 10 : Les quatre courbes thoraciques A, B, C ou D .

Les profils de type C et D sont atypiques, ils sont interprétés en routine comme témoignant d'une anomalie d'oxygénation à l'effort.

Consultation pneumologique

Suite à la réalisation du test de marche et de l'analyse du profil des courbes thoraciques, de la saturation, et dans quelques cas des symptômes cliniques, il était conseillé aux patients n'ayant pas d'antécédent pneumologique connu mais chez qui était constaté un profil thoracique atypique ou une désaturation, et dans quelques cas une dyspnée notable, d'aller consulter dans le service de pneumologie du CHU d'Angers. Pour les patients qui ont été consultés, l'évaluation pneumologique après test de marche consistait en routine, en : des explorations fonctionnelles respiratoires, une gazométrie artérielle, un test de marche de 6 minutes, une imagerie thoracique, un dépistage d'un SAOS par score d'Epworth (*Figure 11*) ainsi qu'une polysomnographie.

Dans les 8 circonstances suivantes, avez-vous un risque de vous endormir dans la journée ?

exemple : si le risque de vous endormir "assis en lisant un livre ou le journal" est modéré entourez : 2

	inexistant	Minime	Modéré	Important
1. Assis en lisant un livre ou le journal	0	1	2	3
2. En regardant la télévision	0	1	2	3
3. Assis, inactif, dans un lieu public (cinéma, théâtre, salle d'attente)	0	1	2	3
4. Si vous êtes passager d'une voiture pour un trajet d'une heure	0	1	2	3
5. En étant allongé après le repas de midi lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
6. En étant assis, en parlant avec quelqu'un	0	1	2	3
7. En étant assis, après un repas sans boisson alcoolisée	0	1	2	3
8. En étant au volant de la voiture, au cours d'un arrêt de la circulation de quelques minutes	0	1	2	3

Figure 11 : Echelle de somnolence d'Epworth

Deuxième test de marche après prise en charge pneumologique

Certains de ces patients ayant bénéficié d'une consultation et d'un diagnostic pneumologique ont effectué une seconde évaluation de leur capacité de marche après quelques mois de traitement pour comparer leur distance de marche, leur amélioration fonctionnelle et le changement du profil de la courbe thoracique.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel SPSS statistics version 17.0.

Les données étaient exprimées en nombre, pourcentage, moyenne et écart type.

Les valeurs quantitatives ont été analysées avec le test T de Student pour comparer les groupes indépendants.

Les valeurs qualitatives ont été analysées avec le test du Chi 2 de Pearson.

Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs pour $p < 0,05$.

Résultats

L'analyse a porté sur 1482 patients ayant réalisé un test de marche au cours de l'étude sur la période analysée au laboratoire du CHU d'Angers.

Sur ces 1482 patients, étaient sélectionnés les patients suspectés ou connus de pathologies respiratoires. Le flow chart (diagramme de flux) de la population analysée est présentée ci-dessous. *Figure 12.*

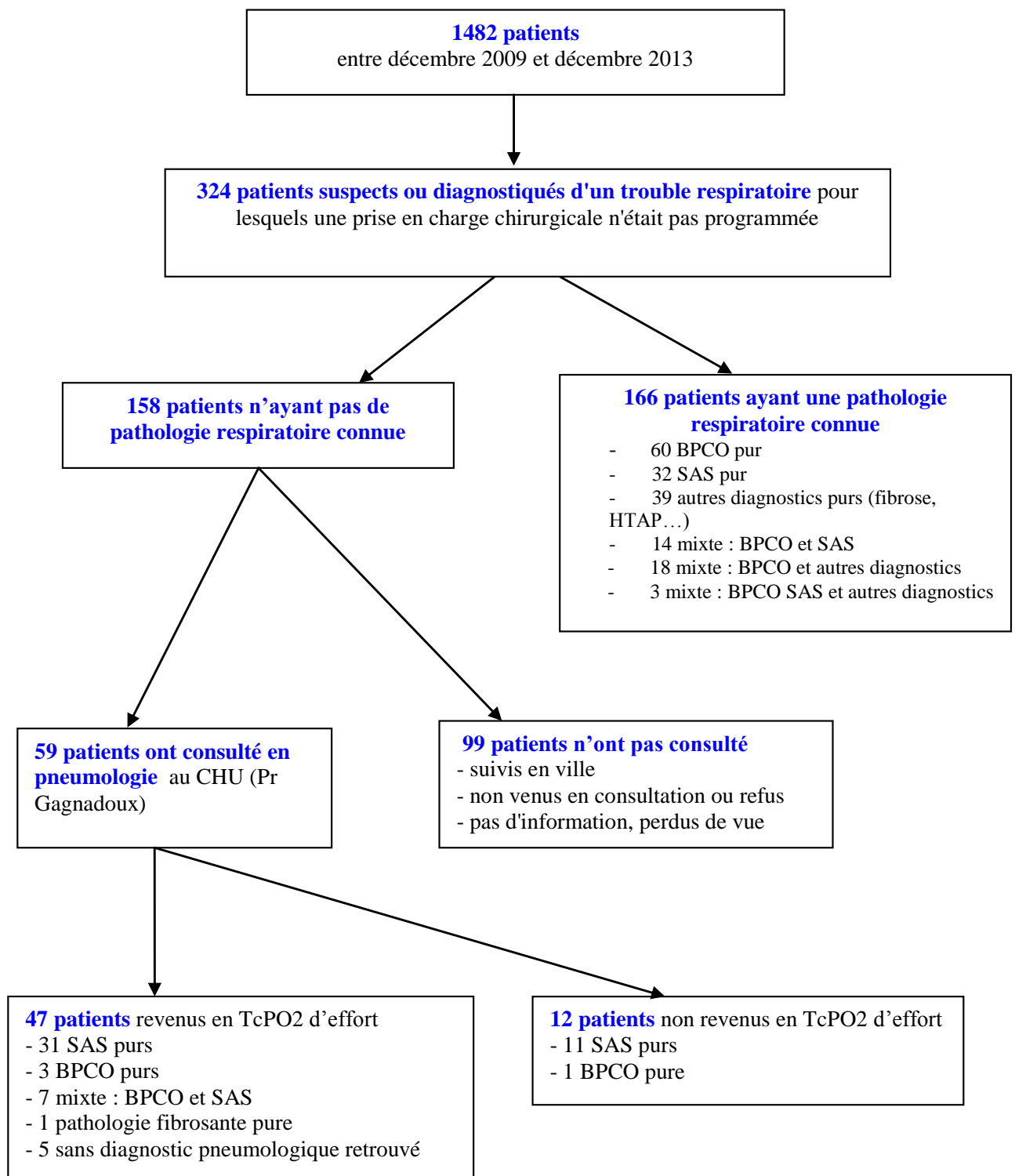


Figure 12 : Diagramme de flux

Analyse descriptive de la Population

Les caractéristiques des 324 patients répartis en fonction de leurs antécédents respiratoires ou non et de leurs parcours de soins sont présentées dans les tableaux suivants.

A noter que les anciens fumeurs étaient considérés comme non fumeurs pour notre étude, que les patients diabétiques étaient dans le même groupe, peu importe leur type (I ou II).

Description des patients présentant une pathologie respiratoire connue ou suspectée

324 patients (22%) étaient suspects de pathologie respiratoire, connue ou non.

Deux groupes étaient mis en évidence : l'un comptant 158 patients, n'ayant pas de pathologie pulmonaire connue et l'autre en comptant 166, avec pathologie respiratoire connue.

51% avaient une pathologie respiratoire connue et 49% n'avaient pas de pathologie respiratoire connue.

Parmi les patients connus, 14 patients (8.4%) avaient une BPCO et un SAS concomitants, 18 avaient une BPCO associée à une autre pathologie comme une pneumopathie interstitielle diffuse (10.8%), 3 avaient à la fois un SAS, une BPCO et une autre pathologie infiltrante (1.8%), 60 avaient une BPCO pure (36.1%), 32 un SAOS pur (19.3%) et 39 une autre pathologie pulmonaire (infiltrante) pure (23.5%).

Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau I.

Tableau I : Caractéristiques des 324 patients connus ou suspects de pathologie respiratoire en fonction de leurs antécédents pneumologiques

	Patients ayant une pathologie respiratoire connue	Patients n'ayant pas de pathologie respiratoire connue
Patients (N=)	N=166	N=158
Age (années, Ecart type)	65.31 (\pm 9.799)	64.89 (\pm 11.476)
Sexe (hommes)	141 (\pm 84.9%)	123 (\pm 77,8%)
IMC (kg/m2, Ecart type)	27.72 (\pm 4.90)	28.056 (\pm 4.33)
Tabagisme (actif)	146 (87,9%)	128 (81%)
HTA	84 (50.6%)	88 (55.6%)
Diabète	53 (31.2%)	36 (22.1%) *(p<0.005)
Dyslipidémie	92 (55.4%)	92 (58.2%)
AOMI (sur IPSC)	111 (66.8%)	104 (65.7%)
Traitement anti HTA	119 (71.7%)	103 (65.2%)
Hypolipémiant	117 (70.5%)	94 (59.5%) *(p<0.038)
AAP	144 (86.7%)	121 (76.6%)
Bétabloquant	54 (32.5%)	46 (29.1%)

Neuroantalgiques	62 (37.3%)	49 (31%)
Bronchodilatateurs	61 (36.7%)	5 (3.1%) *(p<0.000)
Hémoglobininémie (g/dL)	13.9 (± 2.43)	14.206 (± 2.38)
Durée des symptômes (en année)	3.71 (± 4.087)	3.93 (± 4.904)
Temps sur 10m	9.84 (± 1.912)	9.57 (± 1.945)
Distance de marche déclarée (en mètre)	401.73 (± 334.45)	501.45 (± 364.75)
TAS	142.2 (± 20.49)	143.95 (± 21.98)
TAD	79.02 (± 10.6)	80.19 (± 10.21)
Douleur sur tapis	142 (85.5%)	128 (81%)
Autres causes d'arrêt		*(p<0.035)
- Dyspnée	100 (60.2%)	71 (44.9%)
- Fatigue	8 (4.8%)	13 (8.2%)
- ECG anormal	0	1 (0.6%)

*Différence statistiquement significative pour $p < 0.05$

AAP = Anti-agrégant plaquettaire ; HTA = Hypertension artérielle; TAS=tension artérielle systolique; TAD=tension artérielle diastolique

Il n'existait pas de différence majeure entre ces deux groupes. On remarquait cependant la présence plus importante de patients diabétiques et traités par un hypolipémiant dans le groupe des patients ayant une pathologie respiratoire connue. Une différence significative était notée concernant la cause de l'arrêt du test. On observait davantage de dyspnée dans le groupe des patients ayant une pathologie respiratoire connue.

A noter que 5 patients du groupe ne présentant pas de pathologie respiratoire connue étaient sous bronchodilatateurs. Ces derniers pouvant parfois être délivrés par le médecin généraliste lors d'un problème aigu, sans pour autant catégoriser le patient dans le groupe des pathologies respiratoires connues.

L'âge moyen de ces patients était de 65 ans, en majorité des hommes (80%), avec un IMC aux alentours de 27 Kg/m². Il existait un tabagisme actif chez 80% des patients de chaque groupe. Une AOMI basée sur les IPSC était présente chez 65% des patients.

L'hémoglobinémie des patients du groupe respiratoire connu était plus faible que celle du groupe de patients sans pathologie pulmonaire connue.

Description des patients ne présentant pas de pathologie respiratoire connue

Les 158 patients ne présentant pas de pathologie respiratoire connue, avaient tous reçu le conseil de consulter un pneumologue au CHU. Un certain nombre de ces patients ne s'y était pas présenté et n'a donc pas été analysé. (Ces patients n'ont pas souhaité consulter, ou ont préféré un suivi en ville).

Les caractéristiques de ces patients, en fonction de la réalisation ou non de cette consultation sont présentées dans le tableau II.

Tableau II : Caractéristiques des patients adressés en consultation de pneumologie

	Consultation pneumologique	Pas de consultation pneumologique
Patients (N=)	N=59	N=99
Age (années)	63.31 (\pm 12.26)	65.83 (\pm 10.936)
Sexe (hommes)	52 (88.1%)	71 (71.7%) * (p<0.016)
IMC (Kg/m²)	28.37 (\pm 4.36)	27.86 (\pm 4.32)
Tabagisme	50 (84.7%)	78 (78.8%)
HTA	40 (67.8%)	48 (48.4%) *(p<0.025)
Diabète	8 (13.5%)	27 (26.2%)
Dyslipidémie	39 (66.1%)	53 (53.5%)
AOMI (sur IPSC)	36 (60.9%)	68 (68.6%)
Anti-HTA	37 (62.7%)	66 (66.6%)
Hypolipémiant	36 (61%)	58 (58.6%)
AAP	46 (77.9%)	75 (75.8%)
Bétabloquant	17 (28.8%)	29 (29.3%)
Neuroantalgiques	20 (33.9%)	29 (29.3%)

Hémoglobine (g/dL)	14.7 (± 1.77)	13.91 (± 2.64) *(p<0.026)
Douleur	49 (83%)	79 (79.8%)
Autres causes d'arrêt		
- Dyspnée	28 (47.4%)	43 (43.4%)
- Fatigue	4 (6.7%)	9 (9.1%)
- ECG anormal	1 (1.7%)	0
Durée des symptômes (en année)	4.33 (± 5.31)	3.70 (± 4.67)
Temps sur 10 mètres	9.18 (± 1.54)	9.79 (± 2.12) *(p<0.040)
DMM déclarée (en mètre)	578.49 (± 377.4)	455.23 (± 350.8) *(p<0.048)
TAS	140.71 (± 20.08)	145.94 (± 22.9)
TAD	79.6 (± 8.4)	80.58 (± 11.3)

* Différence statistiquement significative **pour p< 0.05**

DMM = Distance de marche mesurée

Malgré de petites différences statistiquement significatives, les groupes étaient globalement comparables. Curieusement, ceux qui n'ont pas consulté avaient déclaré une distance de marche plus courte et avaient un temps de marche sur 10 mètres plus long. Néanmoins, leur hémoglobinémie était plus basse que ceux ayant consulté.

Description des patients ne présentant pas de pathologie respiratoire connue et ayant bénéficié d'une consultation et d'un diagnostic pneumologique

Parmi les 59 patients ayant effectivement consulté un pneumologue au CHU d'Angers, étaient retrouvées les pathologies respiratoires suivantes : SAOS et BPCO en majeure partie.

Ces patients ont bénéficié du traitement adéquat, prescrit par le pneumologue (3 patients ont reçu des bronchodilatateurs et 35 le traitement par Pression Positive Continue, aucun n'a reçu de traitement par orthèse mandibulaire).

Le délai moyen de mise en place de la PPC était de 2 mois. Les patients étaient réévalués sur le plan pneumologique après environ 3 mois de traitement. L'observance, mesurée par l'index « heure par nuit » était en moyenne de 6h/par nuit. Plusieurs patients n'ont pas supporté la PPC et ont refusé la poursuite du traitement.

Certains de ces patients (n=47) ont bénéficié d'une seconde évaluation de leur capacité de marche à distance de la mise en route du traitement pneumologique.

Les caractéristiques des patients en fonction de la réalisation de ce deuxième test sont présentées dans le tableau III.

Tableau III : Caractéristiques des patients ayant consulté un pneumologue

	Revenus en TcPO2	Non revenus en TcPO2
Patients (N=)	N = 47	N = 12
Age (en années)	63.30 (\pm 11.52)	63.33 (\pm 15.43)
Sexe (hommes)	40 (85.1%)	12 (100%)
IMC (Kg/m²)	28.40 (\pm 4.47)	28.26 (\pm 4.07)
Tabagisme	41 (87.2%)	9 (75%)

HTA	36 (76.6%)	4 (33.3%) *(p<0.004)
Diabète	6 (12.7%)	3 (75%)
Dyslipidémie	33 (70.2%)	6 (50%)
AOMI	31 (65.9%)	5 (41.6%)
Anti-HTA	29 (61.7%)	8 (66.6%)
Hypolipémiant	34 (72.3%)	2 (16.6%) *(p<0.000)
AAP	36 (76.6%)	10 (83.3%)
Hémoglobine (g/dL)	14.71 (\pm 1.63)	14.67 (\pm 2.29)
Bétabloquant	13 (27.6%)	4 (33.3%)
Diagnostic pneumologique	3 BPCO pures (6.4%) 31 SAOS purs (66%) 7 mixtes (BPCO et SAOS) (14.9%) 1 autre diagnostic pneumo (2.1%)	1 BPCO pure (8.3%) 11 SAOS purs (91.6%)
Pas de diagnostic pneumologique	5 (10.6%)	0
Traitement par PPC	35 (74%)	0
Traitement par Bronchodilatateurs	3 (6.4%)	0
Neuroantalgiques	18 (38.3%)	2 (16.6%)

Douleur sur tapis	40 (85.1%)	9 (75%)
Autres causes d'arrêt		
- Dyspnée	22 (46.8%)	6 (50%)
- Fatigue	3 (6.4%)	1 (8.3%)
- ECG anormal	1 (2.1%)	0
Durée symptômes (année)	3.78 (\pm 4.451)	6.59 (\pm 7.80)
Temps sur 10 mètres	9.21 (\pm 1.64)	9.06 (\pm 1.09)
DMM déclarée (en mètre)	574.54 (\pm 373.78)	595 (\pm 410.9)
TAS	139.7 (\pm 10.4)	144.67 (\pm 18.78)
TAD	78.6 (\pm 7.9)	83.9 (\pm 9.7)

* Différence statistiquement significative **pour $p < 0.05$**

Une majeure partie de SAOS a été découverte. Chez seulement cinq patients ayant consulté un pneumologue, on ne retrouvait pas de diagnostic. Ceux qui ne sont pas revenus n'avaient pas reçu de traitement après consultation de pneumologie.

Concernant les informations de pneumologie, un certain nombre de données manquantes comme l'imagerie thoracique et les gaz du sang n'ont pas pu être analysés. Le Tableau IV montre les caractéristiques pneumologiques des patients retrouvées dans chaque dossier.

Tableau IV : caractéristiques respiratoires des patients ayant eu une consultation avec un pneumologue

	Moyenne	Ecart-Type (\pm)
Score d'Epworth (sur 24)	6.56	4.82
VEMS (L)	2.77	0.78
VEMS (%)	95.8	19.03
CPT (L)	6.47	1.25
CPT (%)	102.6	14.8
CV MAX (L)	3.85	0.99
CV MAX (%)	102.3	18.8
VEMS/CV (%)	82.1	15.8
TLCO (mmol)	7.1	2.27
TLCO SB (%)	75.1	22.6
TM6 (mètre)	463	73.67
Distance moyenne théorique (mètre)	528.2	76.6
Distance inférieure théorique (mètre)	375	76.6
EVA Dyspnée	2.09	2.23

SAT 0 min (%)	96.4	1.66
SAT 2 min (%)	94.9	3.44
SAT 6 min (%)	94.9	3.8
Index Apnée-Hypopnée (nombre d'apnée-hypopnée par heure)	34	25.3
Nombre de micro-éveil/heure	22.8	16.70
SAT moyenne pendant le sommeil (%)	91.8	2.19

* Différence statistiquement significative **pour $p < 0.05$**

SAT = saturation capillaire en oxygène ; TM6 = temps de marche sur 6 mètres

Le score d'Epworth était en moyenne de 6, ce qui est relativement bas par rapport au nombre de SAOS découverts.

En revanche, le résultat de l'Index Apnée-Hypopnée (34/heure) révélait la présence d'un SAOS de manière assez sensible puisqu'il était largement supérieur à 15/h.

Comparaison des valeurs pré-traitement pneumologique et post-traitement en oxymétrie d'effort

La seconde partie de cette étude portait sur l'évolution des patients après traitement.

Etaient étudiés avant puis après prise en charge pneumologique : la distance de marche estimée et mesurée sur tapis, le profil de courbe thoracique, l'hémoglobininémie capillaire, la fréquence cardiaque au repos et maximale, la fraction maximale théorique.

Les valeurs sont présentées dans le tableau V ci-dessous.

Tableau V : Comparaison des valeurs avant/après prise en charge pneumologique, échantillons appariés sur les données suivantes

	Pré-traitement	Post-Traitement	Appariement
DMM estimée (en mètre)	580 (± 375)	678 (± 351)	p=0.154
Distance de marche mesurée sur tapis (en mètre)	350 (± 338)	449 (± 373)	*p<0.002
Temps d'épreuve de marche (en minute)	6.66 (± 6.5)	8.43 (± 7.03)	*p<0.002
Hémoglobininémie (g/dL)	14.7 (± 1.63)	14.4 (± 1.86)	p=0.221
FMT (%)	76.9 (± 13.3)	76.6 (± 14.2)	p=0.817
IMC (Kg/m²)	28.4 (± 4.47)	28.59 (± 4.56)	p=0.503
Temps sur 10 mètres	9.21 (± 1.64)	9.24 (± 1.46)	p=0.892
TAS	140.13 (± 20.48)	139.43 (± 19.8)	p=0.765
TAD	78.84 (± 9.63)	78.61 (± 9.74)	p=0.814
Vitesse MAX du tapis	3.57 (± 0.94)	3.71 (± 1.07)	p=0.263
PENTE du tapis (%)	10.56 (± 1.44)	10.81 (± 1.66)	p=0.194
FC REPOS	79.5 (± 16.8)	79.3 (± 16.4)	p=0.947
FC MAX	120.4 (± 20.5)	119.3 (± 22.15)	p=0.646
FC REC	94.7 (± 19.9)	93.3 (± 20.9)	p=0.559

PROFIL		
A	6	10
B	3	3
C	12	11
D	26	23
Douleur	40	35
Autres causes d'arrêt		
- Dyspnée	22	20
- Fatigue	3	11
- ECG anormal	1	2

*Différence statistiquement significative pour $p < 0.05$

FMT% = Fréquence maximale théorique en %; *FC REPOS* = Fréquence cardiaque de repos ; *FC MAX* = Fréquence cardiaque maximale ; *FC REC* = Fréquence cardiaque de récupération

Il existait une différence significative entre les deux tests, en terme de temps et de distance de marche ($p < 0.002$), révélant une amélioration de la tolérance à la marche. L'hémoglobinémie était légèrement améliorée.

Discussion

Ce travail observationnel a permis dans un premier temps de décrire une population adressée au laboratoire pour un bilan de claudication et mettre en avant l'intérêt du profil de la courbe thoracique dans la prise en charge.

Parmi les 1482 patients vus entre décembre 2009 et décembre 2013, 22% étaient suspects ou connus de pathologies respiratoires. Ces pathologies ont été découvertes chez 91% des patients ayant consulté le pneumologue au CHU. Il était raisonnable de penser que les 99 patients n'ayant pas été en consultation pneumologique auraient présenté une importante prévalence de ces pathologies respiratoires au vu des caractéristiques peu différentes entre les deux groupes.

Le groupe de patients à pathologie respiratoire connue comptait 29.5% de SAOS. Parmi les patients ayant consulté un pneumologue, 83% de SAOS ont été découverts (soit 81% chez les patients qui sont revenus en test de marche et 91.6% chez ceux qui ne sont pas revenus (qui n'ont pas eu de traitement)).

Ce travail montrait une très forte prévalence du SAOS chez les claudicants ayant consulté le pneumologue.

Une étude préalable du même service avait montré que 15% des patients adressés pour claudication d'allure vasculaire, sur une population de 500 patients, avaient un profil WITH [22]. Un autre travail cité précédemment (E.Montaigne en 2011) avait montré l'existence d'un SAS chez 85% des 30 cas analysés.

La deuxième pathologie respiratoire découverte était la BPCO qui elle, a été retrouvée chez 18.6% de patients ayant consulté le pneumologue. Il est légitime de penser que la symptomatologie du SAOS est moins évidente à rechercher et donc plus difficile à diagnostiquer que la BPCO, d'où une plus importante prévalence du SAOS retrouvée dans ce travail. Le profil du patient ayant une BPCO semble plus facile à détecter, cliniquement et à l'interrogatoire. Une BPCO pourrait ainsi être diagnostiquée de façon plus précoce, ce qui expliquerait la prévalence peu importante de cette pathologie par le biais du test de marche. Il est d'ailleurs important de signaler qu'il y avait de nombreuses données pneumologiques manquantes et notamment concernant l'imagerie thoracique et les gaz du sang, qui n'ont donc finalement pas été analysées.

Pour le diagnostic de SAOS, une polysomnographie était systématiquement retrouvée dans les dossiers pneumologiques. Cet examen réalisé en laboratoire de sommeil est « le gold standard ». Le SAOS est défini par l'association d'une somnolence diurne, ou au moins deux symptômes évocateurs (ronflements bruyants, éveils nocturnes répétés, sommeil non réparateur, fatigue diurne, troubles de la concentration, arrêts respiratoires) et plus de cinq événements respiratoires anormaux par heure de sommeil lors d'un enregistrement polysomnographique (l'apnée : interruption des débits de plus de 10 secondes, l'hypopnée : diminution du signal de débit de plus de 50% ou diminution de moins de 50% accompagnée d'une désaturation ou d'un micro-éveil (*American Academy of Sleep Medicine, 1999*). Le SAHOS est considéré comme léger si l'IAH est compris entre 5 et 15/heure, modéré si l'IAH est compris entre 15 et 30/heure, sévère si l'IAH est supérieur à 30/heure. Des scores d'évaluation d'une somnolence excessive sont utilisés. Il existe le score de Berlin [²⁸], qui a été validé en pratique clinique [²⁹] et le score d'Epworth. Dans ce travail, le score d'Epworth a été utilisé. Ce score avait une moyenne de 6.4. Il restait faible alors qu'un nombre important de SAOS était découvert, ce qui montre sa faible sensibilité dans le diagnostic de cette pathologie. En revanche, l'IAH était en moyenne de 34/h, donc très sensible pour ce diagnostic.

Il existe plusieurs causes de SAS. Elles peuvent être obstructives, associées à une obésité le plus souvent ou à un syndrome métabolique. Elles peuvent aussi être neurologiques, dans ces cas, on parle alors de SAS d'origine centrale. Ici, il s'agissait majoritairement, de causes obstructives. La prévalence du SAOS est 2 à 3 fois plus élevée chez l'homme que chez la femme [³⁰]. Celle-ci passe de 12%, pour un IMC égal à 25, à 32% pour un IMC supérieur à 31 kg/m² [³¹]. Les troubles respiratoires au cours du sommeil augmentent avec l'âge. Le SAOS est considéré comme un facteur de risque indépendant de la mortalité cardio-vasculaire, en particulier à cause du risque de syndrome coronarien aigu et d'accident vasculaire cérébral. Sa prévalence est estimée à 30% dans la population générale, mais augmente jusqu'à environ 50% chez les patients cardio-vasculaires. Plus de 85% des patients ayant un SAOS restent non diagnostiqués et la majeure partie de ceux-ci est asymptomatique [³²] [³³] [³⁴]. Ce syndrome est responsable d'une dysfonction endothéliale induite par l'hypoxémie intermittente, et notamment par le biais d'une réaction inflammatoire, d'une hyperréactivité vasculaire et d'un stress oxydatif. Des microparticules, d'ailleurs étudiées au CHU d'Angers récemment, seraient mises en jeu dans le SAOS et joueraient un rôle dans le processus athéromateux [³⁵]. Le SAOS a été étudié comme

facteur de risque cardio-vasculaire chez les patients ayant une hypertension artérielle [36] [37] et une baisse de la pression artérielle a été observé chez les patients mis sous PPC [38]. Un lien existe entre le SAOS et l'obésité ainsi que le syndrome métabolique [39]. Il a d'ailleurs été suggéré que le SAOS était une des manifestations du syndrome métabolique et participait à la surcharge athéromateuse [40] [41] [42].

En raison de sa prévalence et de ses conséquences en termes de morbi-mortalité, cardio-vasculaires et métaboliques, le SAOS est un enjeu de santé publique, tout comme l'AOMI [43]. Les caractéristiques des patients atteints d'artériopathie [44] [45] et ceux atteints de SAOS sont comparables. Leurs facteurs de risque se recoupent. Les patients de ce travail présentaient des facteurs de risque cardio-vasculaires majeurs [46]. La population étudiée était composée en majorité d'hommes, en surpoids, hypertendus et tabagiques. Dans cette étude il pourrait s'agir d'un biais de sélection. Il est connu que le tabagisme augmente significativement l'incidence de cancer du poumon, d'AVC, de syndrome coronarien aigu, de maladies cardio-vasculaires, de claudication intermittente [47] [48].

Dans ce travail, l'AOMI était diagnostiquée selon la valeur de l'IPSC (inférieur à 0.9). Son diagnostic a probablement été sous-estimé du fait de la présence d'un diabète, entraînant une surestimation de l'IPSC par médiacalcose [49] [50]. De plus, il était difficile de récupérer les résultats d'écho-doppler artériel des membres inférieurs pour chaque patient, qui n'ont pas pu être analysés. La forte prévalence du SAOS peut ainsi être expliquée par les caractéristiques de la population.

Concernant la présence d'une claudication (sans symptomatologie franche associée, comme une dyspnée) dans les pathologies respiratoires comme le SAOS, peu de données existent dans la littérature. Chehuen et al ont montré l'utilité de la VO2 max (consommation maximale d'oxygène par unité de temps pendant l'exercice) pour évaluer la tolérance à l'effort, en particulier chez les patients claudicants [51]. Le SAOS joue un rôle important dans la gêne fonctionnelle du patient à l'effort. En effet, l'hypoxémie observée explique la diminution de l'apport d'oxygène (O2) aux muscles, donc une baisse de la tolérance à l'effort et par conséquent, des douleurs des membres inférieurs.

De plus, la prise en charge par PPC améliore la tolérance à la marche des patients, bien que le mécanisme reste méconnu. Maeder et al avaient montré l'amélioration de la capacité d'exercice dans le SAOS chez les patients mis sous PPC [52]. Dans ce travail, 74% des patients revenus en test de marche par la suite ont été mis sous PPC. Certains patients

avaient refusé le traitement dès la consultation, d'autres ne le toléraient pas. Il était difficile de savoir quel patient avait bien poursuivi ce traitement avant de revenir au deuxième test de marche. Ceux qui sont revenus avaient eu au moins 2 ou 3 mois de PPC.

On retrouvait, après prise en charge pneumologique, une augmentation statistiquement significative de la distance de marche (350m vs 449m) et du temps de marche alors que globalement les patients ne s'estimaient pas améliorés.

On constatait une tendance à la baisse de l'hémoglobine après traitement qui était cependant non significative. Une étude avait comparé les taux d'hémoglobine et d'hématocrite chez des patients présentant un SAOS avant et après traitement (correspondant à 1 an de PPC). Leur taux diminuait chez 56% de la population analysée [53].

Des limites à cette évaluation de l'amélioration après traitement sont cependant à signaler. L'observance sous traitement par PPC était difficile à évaluer malgré les enregistrements effectués par le prestataire de VNI/CPAP à domicile du patient. La durée du traitement entre la mise en route de la PPC et le deuxième test de marche était en moyenne de 3 mois. Cette durée de 3 mois peut paraître insuffisante pour évaluer l'intérêt d'un traitement par PPC bien conduit, cependant la brièveté de cet intervalle nous a permis de nous assurer de l'absence de traitement chirurgical en parallèle.

Une étude récente [24] montre qu'un SAOS était fortement constaté chez les patients atteints d'artériopathie devant bénéficier d'une chirurgie de revascularisation. 82 patients âgés d'environ 67 ans (dont 52 hommes), avec rythme cardiaque sinusal, sans problème coronarien connu, ni SAOS préalablement diagnostiqués, bénéficiaient d'une polysomnographie et d'une échographie cardiaque avant une chirurgie de revascularisation. Un SAOS était présent chez 85% de ces patients. On y retrouvait d'ailleurs 24 cas de SAOS sévère. Les SAOS étaient considérés comme asymptomatiques et n'étaient pas en lien avec une obésité, un syndrome métabolique ou aucune autre manifestation d'athérosclérose en dehors de l'AOMI. La fraction d'éjection du ventricule gauche et le ratio LDL/cholestérol total étaient les seuls facteurs indépendants prédictifs de la sévérité du SAOS. La haute prévalence de SAOS était inattendue chez les patients ayant une AOMI, d'autant plus qu'elle n'était pas en relation avec les facteurs de risque classiques du SAOS. La présence de SAOS était sous-estimée chez les patients artériopathes.

Il serait intéressant de poursuivre le dépistage de troubles respiratoires chez les claudicants artériels et d'analyser leur prise en charge. Ceci pourrait éviter certaines chirurgies de revascularisation à des patients qui pourraient être améliorés grâce à un traitement respiratoire et donc éviter certains échecs de revascularisation.

L'exploration d'une claudication des membres inférieurs par épreuve de marche couplée à la mesure de la TcPO₂ thoracique est très probablement un test diagnostic efficace. Des études supplémentaires permettraient de préciser la sensibilité et la spécificité de l'oxymétrie d'effort dans ce cadre.

Conclusion

Ce travail a permis de décrire la population que nous prenons habituellement en charge pour l'exploration d'une claudication. Il met en lumière l'intérêt de la recherche d'un syndrome d'apnée obstructif chez ces patients.

L'apport de la TcPO₂ d'effort est ici incontestable. Elle permet non seulement un diagnostic vasculaire mais aussi l'étude du profil thoracique autorisant le dépistage d'une éventuelle pathologie respiratoire méconnue, en particulier un SAOS.

L'AOMI et le SAOS, pathologies de plus en plus présentes dans la population générale, deviennent de véritables enjeux de santé publique. De plus amples recherches, notamment grâce à des études prospectives et multicentriques sont nécessaires afin d'évaluer plus précisément l'impact de la prise en charge de ces patients.

L'évaluation de la limitation à la marche, chez le patient claudicant vasculaire, pourrait déboucher sur une nouvelle prise en charge médicale, notamment respiratoire (PPC pour le SAOS). Ainsi, nous pourrions observer une diminution du recours à la chirurgie. Il pourrait donc sembler intéressant de faire l'étude comparative de l'amélioration fonctionnelle des patients claudicants vasculaires selon leur prise en charge: chirurgicale d'une part, pneumologique d'autre part.

Références

- 1 Abraham. P et al. Transcutaneous oxygen pressure measurements (TcPO₂) at ankle during exercise in arterial claudication. *Int Angiol.* 2005 Mar;24(1):80-8.
- 2 Mc Dermott et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease. Associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001;286:1599-1606.
- 3 Fowkes et al. Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk score to predict cardiovascular Events and mortality, A meta-analysis. *JAMA* 2008;300(2):197-208.
- 4 Sae Hee Ko et al. Interpretation and significance of ankle-brachial systolic pressure index. *Seminars in Vascular Surgery* 26 (2013) 86-94
- 5 Kroger K et al. Prevalence of peripheral arterial disease-results of the Heinz recall study. *Eur J epidemiol* 2006; 21:279-85.
- 6 Criqui MH et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985;71:510-5.
- 7 Andras A et al. Screening for peripheral arterial disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014
- 8 Joanne M. Murabito et al. Intermittent Claudication, a risk from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-49
- 9 P.Abraham et al. External validation of the walking estimated limitation calculated by history (WELCH) Questionnaire in patients with claudication. *European society for vascular surgery* 47, 2014, 319-325
- 10 Leng GC et al. The Edinburgh Claudication Questionnaire : an improve version of the WHO/ROSE Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol.*1992 oct;45(10):1101-9
- 11 N.Ouedraogo et al. Development and evaluation of the walking Estimated-Limitation Calculated by history questionnaire in patients with claudication. *J Vasc Surg* 2013;58:981-8
- 12 N.Ouedraogo et al. Estimating of running capacity can likely be removed from questionnaires estimating walking impairment in patients with claudication. *European Journal of vascular and endovascular surgery* 43 (2012) 705-710

- 13 Breno Quintella Farah et al. Predictors of walking capacity in peripheral arterial diseases patients. *Clinics* 2013;68(4):537-541
- 14 Alexis Le Faucheur et al. Measurement of walking Distance and Speed in patients with peripheral arterial disease. A novel method using a global positioning system. *Circulation* 2008;117:897-904
- 15 Rafal Januszek (MD) et al. The effect of treadmill training on endothelial function and walking abilities in patients with peripheral arterial disease. *Journal of Cardiology* 2014
- 16 P.Abraham et al. Transcutaneous oxygen pressure measurements in the buttocks during exercise to detect proximal arterial ischemia : comparison with arteriography. *Circulation* 2003 107:1896-1900
- 17 J.Picquet et al. Systematic diagnosis approach to proximal-without-distal claudication in a vascular population. *Eur J Intern Med* 16, 2005 :575-579.
- 18 Abraham P et al. Transcutaneous oxygen pressure measurements (tcpO₂) at the ankle during exercise in arterial claudication. *Int Angiol* 2004;23:S1:S54
- 19 A.Bruneau et al. The Walking-Induced Transient Hack Concept is valid and relies on a transient early-exercise Hypoxemia. *Plos-one* May 2013
- 20 J W McDowell and W H Thiede. Usefulness of the transcutaneous Po₂ monitor during exercise testing in adults. *Chest* 1980;78:853-855.
- 21 Hughes JA, Gray BJ, Hutchison DC. Changes in transcutaneous oxygen tension during exercise in pulmonary emphysema. *Thorax* 1984; 39:424-31
- 22 N.Ouedraogo et al. Chest TcpO₂ changes during constant-load treadmill walking tests in patients with claudication. *Physiol Meas* 32:181-194
- 23 Heidrich H. Frequency of non vascular accompanying diseases in patients with peripheral arterial disease. *Vasa* 2004; 33:155-158
- 24 Karri T. Utriainen et al. Unrecognised obstructive sleep apnoea is common in severe peripheral arterial disease. *Eur Respir J* 2013;41:616-620.
- 25 Huch R et al. Transcutaneous measurement of blood PO₂ (TcpO₂) Method and application in perinatal medicine. *Journal of perinatal medicine* 1973;1:183.90

- 26 Scheffler A et al. Clinical information content of transcutaneous oxymetry (TcPO₂) in peripheral arterial occlusive disease (a review of the methodological and clinical literature with a special reference to critical limb ischemia). *European Journal for Vascular Medicine*. 1992 ; 2 : 111-26.
- 27 I Got et al. La pression transcutanée d'oxygène (TcPO₂) : intérêts et limites. *Diabetes & metabolism (Paris)* 1998.24.379-384.
- 28 Sforza E et al. Is the Berlin questionnaire a useful tool to diagnose obstructive sleep apnea in the elderly? *Sleep Med* 2011;12:142-6.
- 29 H.Hrubos-Strom et al. A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. (2011) 20, 162-170.
- 30 Bixier EO et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women : effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;163:608-13
- 31 Nieto FJ et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-36
- 32 Karri.T et al. Unrecognised obstructive sleep apnoea is common in severe peripheral arterial. *European respiratory Journal* 2013;41:616-620.
- 33 Bradley TD et al. Obstructivesleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373:82-9
- 34 Argod J et al. Differentiating obstructive and central sleep respiratory events through pulse transit time. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1778-1783.
- 35 Wojciech Trzepizur et al. Microparticules and vascular dysfunction in obstructive sleep apnoea. *ERJ Express*. 2014
- 36 Seif F et al. Association between obstructive sleep apnoea severity and endothelial dysfunction in an increased background of cardiovascular burden. *J sleep Res*. 2013 Aug;22(4):443-51.
- 37 Bolotova MN et al. Obstructive sleep apnea and a cardiovascular risk in patients with arterial hypertension. *Vestn Rentgenol Radiol* 2008; (2-3):26-32
- 38 Becker HF et al. Effect of nasal continuous airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73
- 39 Seetho IW et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased arterial stiffness in severe obesity. *J sleep Res* 2014 Apr 15 : 10.1111

- 40 Vgontzas AN et al. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9:211-224.
- 41 Drager LF et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010;208:490-495.
- 42 Wojciech Trzepizur et al. Independent association between nocturnal intermittent hypoxemia and metabolic dyslipidemia. *CHEST* 2013;143(6):1584-1589.
- 43 Popa S et al. Epidemiological characteristics of peripheral artery disease: retrospective study. *Rev Me chir Soc Med Nat Lasi*. 2013; 117(1):95-100
- 44 Fowkes 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.
- 45 Gardner AW et al. The effect of cigarette smoking on exercise capacity in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 1996;1(3):181-6.
- 46 Popa S et al. Epidemiological characteristics of peripheral artery disease: retrospective study. *Rev Me chir Soc Med Nat Lasi*. 2013; 117(1):95-100
- 47 Freund KM et al. The health risks of smoking. The Framingham Study : 24 years of follow-up. *Ann Epidemiol*. 1993 Jul;3(4):417-24
- 48 Gardner AW et al. The effect of cigarette smoking on exercise capacity in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 1996;1(3):181-6
- 49 Agarwal AK. et al. Prevalence of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus and its correlation with coronary artery disease and its risk factors. *J assoc physicians India* 2012 Jul ;60:28-32
- 50 M.Lepantalo et al. Chapter V : Diabetic Foot. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2011. 42(s2), S60-S74
- 51 Marcel da Rocha Chehuen et al. Ventilatory threshold is related to walking tolerance in patients with intermittent claudication. *Vasa* 2012;41:275-281
- 52 Maeder MT et al. Continuous positive airway pressure improves exercise capacity and heart rate recovery in obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol* 2009;132:75-83.
- 53 Khan AM et al. Anemia of aging and obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2011 ; 15:29-34

Liste des figures

Figure 1: Questionnaire Rose d'origine, appliqué à la douleur thoracique puis appliqué à la claudication intermittente	16
Figure 2 :Questionnaire d'Edinburgh.....	17
Figure 3 :WELCH questionnaire.....	18
Figure 4 :exemple d'un patient s'apprêtant à réaliser un test de marche.....	19
Figure 5 :Courbes correspondant à chaque sonde placée sur une loge musculaire.	20
Figure 6 :exemple de courbe thoracique physiologique.....	20
Figure 7 :Profil thoracique atypique WITH	21
Figure 8 : exemple d'une électrode avec bague de fixation.....	24
Figure 9 : appareil TCM4.....	25
Figure 10 : Les quatre courbes thoraciques A, B, C ou D	25
Figure 11 : Echelle de somnolence d'Epworth	26
Figure 12 : Diagramme de flux	29

Liste des tableaux

Tableau I : Caractéristiques des 324 patients connus ou suspects de pathologie respiratoire en fonction de leurs antécédents pneumologiques	30
Tableau II : Caractéristiques des patients adressés en consultation de pneumologie.....	34
Tableau III : caractéristiques des patients ayant consulté un pneumologue.....	36
Tableau IV : caractéristiques respiratoires des patients ayant eu une consultation avec un pneumologue	39
Tableau V : Comparaison des valeurs avant/après prise en charge pneumologique, échantillons appariés sur les données suivantes	41

Table des matières

Introduction	14
Matériels et Méthodes	23
MATERIEL-POPULATION :	23
METHODE :	23
<i>Recueil des données</i>	23
<i>Réalisation du test</i>	24
<i>Consultation pneumologique</i>	26
<i>Deuxième test de marche après prise en charge pneumologique</i>	27
<i>Analyse statistique</i>	27
Résultats	28
ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION	30
<i>Description des patients présentant une pathologie respiratoire connue ou suspectée</i>	30
<i>Description des patients ne présentant pas de pathologie respiratoire connue</i>	33
<i>Description des patients ne présentant pas de pathologie respiratoire connue et ayant bénéficié d'une consultation et d'un diagnostic pneumologique</i>	36
COMPARAISON DES VALEURS PRE-TRAITEMENT PNEUMOLOGIQUE ET POST-TRAITEMENT EN OXYMETRIE D'EFFORT	40
Discussion.....	43
Conclusion	48
Références	49
Liste des figures.....	53
Liste des tableaux	54

[\[Link\]](#)