



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD-LYON 1
FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2014 N°

**IMPACT DE LA PRATIQUE D'UNE ACTIVITE PHYSIQUE REGULIERE
PERDIALYTIQUE SUR LA MICROCIRCULATION DES MEMBRES INFERIEURS
CHEZ LES PATIENTS HEMODIALYSES CHRONIQUES :
RESULTATS DE L'ETUDE ACTIVDIAL**

THESE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le 25 septembre 2014
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Madame PELLETIER Caroline

Née le 05 octobre 1984 à Tours (37)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
--------------------------	------------------------

UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
---	-------------------------

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
--	-----------------------------------

UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
-------------------	-----------------------------

INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
--	---------------------------

DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE
--	--------------------------

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
---------------------------------	------------------------------

UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
---	------------------------------

POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
---------------	-----------------------------

I.U.T.	Directeur : Christian COULET
--------	------------------------------

INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME- DESCHAMPS
---	---

I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
----------	---------------------------

CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT
-----	-----------------------------

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2013/2014

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Chatelain	Pierre	Pédiatrie (surnombre)
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Kohler	Rémy	Chirurgie infantile
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Fouque	Denis	Néphrologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Laville	Maurice	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Perrin	Gilles	Neurochirurgie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Scoazec	Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bastien	Olivier	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Jegaden	Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie

Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allouachiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Calender	Alain	Génétique
Chapet	Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Anatomie
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Hot	Arnaud	Médecine interne
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;

Richard Rossetti	Jean-Christophe	gynécologie médicale
Rouvière	Yves	Réanimation ; médecine d'urgence
Saoud	Olivier	Physiologie
Schaeffer	Mohamed	Radiologie et imagerie médicale
Schott-Pethelaz	Laurent	Psychiatrie d'adultes
Souquet	Anne-Marie	Biologie cellulaire
Vukusic	Jean-Christophe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Wattel	Sandra	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	Eric	Neurologie
		Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Tissot	Etienne	Chirurgie générale
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Bui-Xuan	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Hadj-Aïssa	Aoumeur	Physiologie
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques

Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Lièvre	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Bricca	Giampiero	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Cellier	Colette	Biochimie et biologie moléculaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charbotel-Coing-Boyat	Barbara	Médecine et santé au travail
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret Poncin	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Franco-Gillioen	Patricia	Physiologie
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lasset	Christine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Buzluca Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Charrière	Sybil	Nutrition
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénérologie
Rheims	Sylvain	Neurologie (stag.)
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence (stag.)
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques (stag.)
Venet	Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Figon	Sophie
Lainé	Xavier

Le serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Laurent JUILLARD

Je vous suis sincèrement reconnaissante de me faire l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie pour la direction de ce travail ainsi que pour vos enseignements et vos conseils, dispensés au cours de mon internat. Merci également pour votre investissement dans la formation des jeunes néphrologues.

Je suis heureuse de poursuivre notre collaboration clinique et scientifique et espère toujours être digne de la confiance que vous m'accordez.

Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Maurice LAVILLE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

Au cours de mes études, j'ai pu apprécier votre engagement au service de la néphrologie et de l'hôpital public, ainsi que vos grandes qualités d'orateur.

Soyez assuré de mon plus grand respect.

Monsieur le Professeur Denis FOUQUE,

Vous suivez mon parcours clinique et scientifique depuis le début de mon internat. Vos conseils et votre expérience m'ont été profitables au cours de ma spécialisation. Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Soyez assuré de tous mes remerciements et de mon respect.

Madame le Professeur Anne LONG,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse, vos compétences dans le domaine des maladies vasculaires seront précieuses pour évaluer ce travail. Je vous remercie également pour les conseils et le temps que vous m'avez accordé pendant la rédaction de ce travail.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon respect.

Madame le Docteur Anne JOLIVOT,

Je te remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail. Merci avant tout pour ta confiance et ta disponibilité.

J'ai confirmé à ton contact, mon goût pour le travail clinique collaboratif dans une équipe dynamique, sympathique et rigoureuse à laquelle ton expérience et tes qualités humaines contribuent grandement.

Sois assurée de toute ma gratitude et de ma grande considération.

Merci également

A tous les patients qui ont participé à l'étude ACTIVDIAL. Merci pour votre engagement qui a permis la réalisation de ce travail.

A toute l'équipe infirmière de P3 qui a rendu ce travail possible. Merci d'abord pour votre accueil toujours chaleureux en dialyse. Merci d'avoir très largement contribué à l'étude, en manipulant le vélo, encore et encore, pendant toutes ces semaines. Merci particulier à **Isa** pour tous les RDV et ta bonne humeur constante.

Aux praticiens, assistants, chefs de cliniques et au personnel soignant,

Merci pour votre encadrement tout au long de mes études, c'est à vos côtés que j'ai appris le plus.

Au Dr Fitsum GUEBRE-EGZIABHER, auprès de qui j'ai confirmé ma volonté de devenir néphrologue. Merci pour mon premier stage à P1 et pour l'attention que tu portes à chacun d'entre nous. Merci pour ta disponibilité, ton oreille toujours attentive et ton amitié.

Merci enfin à tous mes co-internes, pour la bonne ambiance au travail, leur aide, leur écoute, leur amitié. **A William, Florence, Deborah, Marine, Laet, Alice, Lisa, Julien S et Julien P, Cédric, Pascaline, Jean-Charles, Delphine, Flora, Thomas, Laurent, Nans, Gabrielle et Zineb.**

A Maximilien, qui m'apporte tant de bonheur

A Louis-Charles, mon amour, merci pour TOUT

A mes parents, pour votre soutien et votre amour inconditionnel

A Romain et Julien, mes deux frères si différents, avec toute mon affection

A Mamiline, pour tout ce que tu m'as transmis

A tous les autres, Sylvie et Yannick, Quent, Soph et Isa, avec toute mon affection

A ma belle-famille, pour votre gentillesse et votre accueil toujours chaleureux

A tous mes amis pour leur amitié fidèle

A Cyrielle et Ravi, Neelou et Madeleine, notre formidable *famille* lyonnaise

A Mathilde, Toy, et Victor, pour toutes les vacances que l'on a partagées

A Francine, Annie, et Rozemarijn, les lyonnaises, pour les moments festifs et sportifs !

A Fanny, Sophie et Marie, Gaëtan et Florent, mes *copines* d'internat,

merci pour ces belles années d'études tout à fait sérieuses

A toute la bande de Brissac, qui sont devenus mes amis

A Anthony, Oliv et Olivier, mes compagnons d'outre-Rhin

A Christophe, Hédi, Roxane, Marine et Bertrand, les potes du labo

LISTE DES ABREVIATIONS

ADMA	Asymmetric dimethylarginine
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
CRP	C reactiv protein
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DT1 / DT2	Diabète de type 1 / Diabète de type 2
HAS	Haute autorité de santé
HCL	Hospices Civils de Lyon
HR	Hazard ratio
HTA	Hypertension artérielle
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de masse corporelle
IPS	Index de pression systolique à la cheville
IRC	Insuffisance rénale chronique
K/DIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
Kt/V	Indice d'épuration en hémodialyse
MOS Sf-36	Medical outcomes study short form-36
MRC	Maladie rénale chronique
nPCR	Normalized Protein Catabolic Rate
OMI	Œdèmes des membres inférieurs
PAO	Phosphatases alcalines osseuses
PAS / PAD	Pression artérielle systolique / Pression artérielle diastolique
PGO	Pression au gros orteil
PTH	Parathormone
TcPO ₂	Pression transcutanée en oxygène

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	17
PREMIERE PARTIE : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	18
I- L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) en hémodialyse	19
1) Prévalence de l'AOMI en hémodialyse.....	19
2) Physiopathologie des atteintes artérielles en hémodialyse	19
3) Conséquences de l'AOMI en hémodialyse	21
II- Nouvelles recommandations pour le diagnostic et la prise en charge médicale de l'AOMI 22	
1) Le diagnostic de l'AOMI :	22
2) La mesure de la pression transcutanée en oxygène (TcPO ₂).....	24
3) Prise en charge médicale de l'AOMI par la réadaptation vasculaire.....	26
III- L'exercice physique en hémodialyse	29
1) Sédentarité des patients IRC.....	29
2) Bénéfices de l'exercice physique chez les patients IRC et hémodialysés	30
3) Intérêts et faisabilité de l'exercice physique per dialytique	33
SECONDE PARTIE : IMPACT D'UNE ACTIVITE PHYSIQUE REGULIERE	
PERDIALYTIQUE SUR LA MICROCIRCULATION DES MEMBRES INFERIEURS CHEZ	
LES PATIENTS HEMODIALYSES CHRONIQUES	35
I- Introduction	36
II- Matériels et Méthodes	37
1) Etude transversale des facteurs de risque et des conséquences lésionnelles de l'AOMI en hémodialyse :.....	37
2) Etude ACTIVDIAL :.....	37
3) Vélo MOTOMed Letto® :	39
4) Principaux facteurs étudiés :.....	40
5) Tolérance et compliance à l'exercice :	41
6) Analyses statistiques :	41
III- Résultats	43
1) Etude descriptive de l'AOMI chez les patients hémodialysés chroniques à l'hôpital Edouard Herriot, Lyon :	43
2) Etude ACTIVDIAL	44
3) Résultats de l'exercice physique réalisé au cours de l'étude ACTIVDIAL	47
4) Critère de jugement principal	48
5) Critères de jugement secondaires	50

6) Compliance et tolérance de l'exercice physique	53
IV- Discussion	55
CONCLUSION.....	61
BIBLIOGRAPHIE	62
ANNEXES	70
I- Protocole d'étude ACTIVDIAL, V2 du 07/07/2014	71
II- Note d'information du protocole ACTIVDIAL, V2 du 15/10/2012	103
III-Formulaire de consentement du protocole ACTIVDIAL, V1 du 15/07/2012	106

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1 : Illustration de la mesure de l'index de pression systolique à la cheville, d'après Tendera et al, European Heart Journal 2011.....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 2 : Illustration de la mesure de TcPO₂.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 3 : Effets indésirables de la sédentarité dans l'IRC et potentiels bénéfiques de l'exercice physique, d'après Johansen, JASN 2007.....</i>	<i>31</i>
<i>Figure 4 : Schéma descriptif de l'étude ACTIVDIAL.....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 5 : Entraîneur thérapeutique MOTOmed Letto®, source www.motomed.com.....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 6 : Répartition des patients hémodialysés chroniques en fonction du nombre de facteurs de risques cardio-vasculaires présents (FDR), n=77.....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 7 : Valeurs de TcPO₂ avant et après les 3 mois d'exercice physique per dialytique de l'étude ACTIVDIAL, aux pieds gauches et droits des patients participants.....</i>	<i>48</i>
<i>Figure 8 : Relation entre les variations (Δ) de TcPO₂ aux membres inférieurs droits et gauches, avant et après les 3 mois d'exercice physique.....</i>	<i>49</i>
<i>Figure 9 : Evolution des valeurs de TcPO₂ initialement inférieures à 50 mmHg (n=8) après 3 mois d'exercice physique per dialytique de l'étude ACTIVDIAL.....</i>	<i>50</i>
<i>Figure 10 : Evolution des valeurs de TcPO₂ initialement supérieures à 50 mmHg après 3 mois d'exercice physique per dialytique de l'étude ACTIVDIAL, n=17.....</i>	<i>50</i>
<i>Figure 11 : Impact de l'activité physique per dialytique sur les paramètres biologiques du métabolisme phospho-calcique, n =14.....</i>	<i>53</i>
<i>Tableau 1 : Classification hémodynamique de l'AOMI du second consensus transatlantique (TASC II)</i>	<i>23</i>
<i>Tableau 2 : Facteurs de risque cardio-vasculaire et conséquences lésionnelles de l'AOMI chez les patients hémodialysés chroniques de l'hôpital E. Herriot.....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude ACTIVDIAL.....</i>	<i>45</i>
<i>Tableau 4 : Caractéristiques vasculaires des patients inclus dans l'étude ACTIVDIAL.....</i>	<i>46</i>
<i>Tableau 5 : Résultats de l'exercice physique réalisé au cours de l'étude ACTIVDIAL.....</i>	<i>47</i>
<i>Tableau 6 : Résultats cliniques après 3 mois d'activité physique per dialytique.....</i>	<i>52</i>
<i>Tableau 7 : Résultats biologiques après 3 mois d'activité physique per dialytique.....</i>	<i>52</i>

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une affection dont la fréquence augmente du fait de la prévalence croissante de l'hypertension artérielle (HTA), du diabète et de l'obésité. Il est actuellement admis que cette pathologie est associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire élevée, notamment au stade terminal de la maladie lorsqu'elle nécessite un traitement de suppléance. Parmi toutes les complications cardiovasculaires dont souffrent les patients hémodialysés, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est particulièrement fréquente et sévère et constitue une menace fonctionnelle et vitale. Souvent associée aux lésions de médiacalcosse, l'AOMI entraîne chez les patients hémodialysés d'importants troubles de perfusion des membres inférieurs par altération de la microcirculation. Ces lésions évoluent souvent vers de lourdes complications médicales allant jusqu'à l'amputation et altèrent fortement la qualité de vie des patients. En dehors de la réhabilitation à la marche qui a montré certains bénéfices chez les patients souffrant d'AOMI, les traitements médicaux actuellement recommandés ne permettent généralement que de freiner l'évolution des lésions sans améliorer la perfusion des membres inférieurs. L'intérêt médical pour ces atteintes vasculaires est relativement faible et l'AOMI reste ainsi souvent sous-diagnostiquée et sous-traitée, pour de nombreux patients insuffisants rénaux. Peu d'équipes se sont intéressées à la prise en charge des atteintes de la microcirculation en hémodialyse et les solutions thérapeutiques peu nombreuses, restent aussi bien souvent inefficaces.

Ce travail se compose donc d'une première partie de recherche bibliographique sur les atteintes artérielles périphériques en hémodialyse, les nouvelles recommandations diagnostiques et thérapeutiques de l'AOMI ainsi que sur les données actuelles relatives à l'exercice physique en hémodialyse. La seconde partie de ce travail présente les résultats de l'étude clinique *ACTIVDIAL : Impact d'une activité physique régulière per dialytique sur la microcirculation des membres inférieurs chez les patients hémodialysés chroniques*, actuellement en cours de réalisation dans le service d'hémodialyse de l'hôpital Edouard Herriot, à Lyon.

PREMIERE PARTIE : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

I- L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) en hémodialyse

1) Prévalence de l'AOMI en hémodialyse

Les atteintes artérielles des membres inférieurs font partie des complications cardio-vasculaires fréquentes de l'IRC. En effet, en 2006, l'étude internationale observationnelle DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) (1) a étudié la prévalence des atteintes artérielles périphériques sur près de 30 000 patients hémodialysés. Les résultats montrent, qu'un patient sur quatre présentait des critères d'artériopathie au moment de l'inclusion dans l'étude soit une prévalence de 25,3%. De façon concordante, l'étude HEMO (2) rapportait en 2012 une prévalence de 22,8% de maladie vasculaire périphérique parmi 1846 patients hémodialysés chroniques. En France, les données du registre national REIN 2012 (3) rapportent 20,4% d'artériopathie chez les nouveaux patients hémodialysés en 2012 et une prévalence de 25,4% d'AOMI parmi les 40 885 patients dialysés en France au 31/12/2012. Par ailleurs, ce même rapport met en évidence un taux de survie significativement diminué par la présence de 1, 2 ou > 2 comorbidités cardio-vasculaires, comprenant l'AOMI.

La prévalence de l'artériopathie chez les patients hémodialysés chroniques semble donc bien plus élevée que dans la population générale chez qui l'on relève des valeurs croissantes selon l'âge ; de 3% à 40 ans et 6% environ à 60 ans selon l'étude TASC II (4). En France, la prévalence de l'artériopathie asymptomatique, diagnostiquée par la présence d'un index de pression systolique (IPS) < 0,90 dans une population de médecine générale âgée de plus de 40 ans est évaluée à 11 % (5). Alors que l'AOMI a très longtemps été négligée des études sur les complications cardio-vasculaires de l'IRC (6), les données des études épidémiologiques montrent actuellement qu'il s'agit d'une pathologie particulièrement fréquente en hémodialyse.

2) Physiopathologie des atteintes artérielles en hémodialyse

La physiopathologie des atteintes artérielles périphériques et microcirculatoires, dans la maladie rénale chronique (MRC), est particulière et d'autant plus sévère qu'elle associe potentiellement l'athérosclérose traditionnelle à l'origine des dépôts d'athérome de l'AOMI, à la médiocalcose. Celle-ci se définit par la calcification de la média et de la limitante élastique interne, source de rigidité et d'altération fonctionnelle des artères. Elle apparaît de façon plus ou moins importante chez une majorité des patients hémodialysés. Le diagnostic de

médiocalcose, souvent prononcé sur des critères de rigidité artérielle élevée (artères incompressibles) ou de calcification diffuse du réseau artériel distal, reste anatomopathologique et rarement disponible en soins courants. Ainsi, les lésions macro et micro vasculaires sont très souvent associées et intriquées dans cette population puisque l'athérosclérose se complique d'altérations de la microcirculation (7) et les lésions microcirculatoires elles-mêmes pourraient contribuer à la progression de l'athérosclérose (8). Plusieurs études ont en effet mis en évidence ces atteintes de la microcirculation chez les patients IRC (9,10), avec entre autres, l'observation d'une activation endothéliale anormale associée à des modifications structurelles des micro-vaisseaux.

Les facteurs de développement et de progression des lésions vasculaires en hémodialyse, susceptibles d'expliquer la forte prévalence de l'artériopathie dans cette population, restent encore mal précisés. Les différentes études mettent en évidence des facteurs de risque d'AOMI nombreux et variés (11). La plupart d'entre elles incriminent tout d'abord de façon unanime les facteurs de risques cardio-vasculaires dits traditionnels comme l'âge, le sexe masculin, le tabac, les dyslipidémies, l'HTA, l'obésité et le diabète (4,12). L'HTA et les dyslipidémies ne sont toutefois pas corrélées à l'artériopathie dans l'étude transversale menée sur la cohorte américaine IRC de l'étude DMMS (United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Study) (13).

Les complications métaboliques plus spécifiques de l'IRC telles que les troubles du métabolisme phosphocalcique (14,15), l'accumulation de certaines toxines urémiques comme l'ADMA (16), l'hyperhomocystéinémie (17,18), l'élévation de la lipoprotéine A (19) ou encore la dénutrition (2,13,20) participeraient également au développement de l'athérosclérose et/ou de la médiocalcose et ont été reconnus comme des facteurs de risque d'artériopathie périphérique en hémodialyse. Actuellement au centre des préoccupations thérapeutiques en néphrologie, les calcifications vasculaires sont une conséquence de l'hyperparathyroïdie et de l'hyperphosphorémie (21) et ont été corrélées à la rigidité artérielle (22), elle-même élément prédictif de mortalité cardio-vasculaire (23).

Enfin, il est très probable que les complications inhérentes à l'hémodialyse telles que les variations tensionnelles (24) et ioniques, le stress oxydant ou encore l'inflammation (Fibrinogène, CRP (20) et IL-6 (16)) jouent également un rôle pathogène et entraînent une majoration de la dysfonction endothéliale responsable d'une athérosclérose accélérée. L'ancienneté du traitement par hémodialyse est d'ailleurs identifiée par de nombreuses études comme un facteur de risque à part entière d'artériopathie périphérique (1,2,13).

3) Conséquences de l'AOMI en hémodialyse

Les conséquences de ces lésions artérielles et microcirculatoires sont fonctionnelles et vitales. L'AOMI entraîne un sur-risque de mortalité globale. L'étude DOPPS (1), montre que, quelle que soit la région du monde, l'artériopathie distale augmente le risque de décès des patients hémodialysés chroniques (Hazard ratio (HR) =1,36 pour les décès toutes causes et HR=1,43 pour les décès d'origine cardiaque). Récemment l'étude HEMO (2) confirme ces données en rapportant une corrélation entre la sévérité de l'AOMI et la mortalité toute cause (HR=1,2 pour AOMI modérée ; HR=1,36 pour AOMI moyenne et HR=1,77 pour les AOMI sévère). La présence de lésions artérielles augmente par ailleurs significativement le nombre des hospitalisations et retentit sur la qualité de vie, significativement diminuée (1,2).

Enfin, le pronostic fonctionnel des patients hémodialysés présentant une AOMI est médiocre. Une étude montre que chez les patients IRC, le nombre d'amputations d'origine vasculaire est environ 10 fois plus élevé que dans la population générale (25). Par ailleurs, 37% des patients hémodialysés, présentant des lésions des pieds, évoluent de façon péjorative et nécessitent une amputation majeure (26).

Finalement, Liew et al. montre que les sur-risques de mortalité liés à l'IRC et à l'AOMI se potentialisent faisant des patients hémodialysés qui présentent une AOMI, une population à très haut risque de mortalité toute cause (27).

II- Nouvelles recommandations pour le diagnostic et la prise en charge médicale de l'AOMI

1) Le diagnostic de l'AOMI :

Le diagnostic d'artériopathie s'établissait jusque récemment uniquement sur des critères cliniques, selon une classification ancienne proposée en 1952 par Leriche et Fontaine (28). Cette classification, du stade I pour une simple absence de pouls au stade IV pour les troubles trophiques, avait le mérite d'être simple d'utilisation mais sous-estimait la prévalence réelle de la maladie. Depuis une dizaine d'années, les critères diagnostiques de l'AOMI ont évolué, intégrant maintenant des critères hémodynamiques, issus des mesures de pressions aux membres inférieurs comme l'IPS (index de pression systolique à la cheville, figure 1) ou la PGO (pression au gros orteil) ainsi que des mesures de TcPO₂ (pression transcutanée en oxygène, figure 2).

La mesure de la pression artérielle systolique (PAS) à la cheville avec un doppler de poche, puis le calcul de l'IPS [rapport de la PAS à la cheville sur la PAS humérale] permettent donc le diagnostic et l'évaluation de la sévérité de l'AOMI de manière rapide, simple et non invasive. Les valeurs normales de l'IPS se situent autour entre 0,9 et 1,3. L'AOMI est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères qui irriguent les membres inférieurs, se traduisant par une chute de l'IPS. Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour la prise en charge de l'AOMI d'avril 2006 (29) et la classification hémodynamique du second consensus transatlantique (TASC II) (4), il existe une AOMI lorsque l'IPS est <0,9. Pour l'HAS, la pression systolique à la cheville aide ainsi à différencier l'ischémie d'effort (IPS <0,9 ou abolition de pouls), symptomatique ou non, de l'ischémie permanente chronique (PAS à la cheville <50 mmHg ou à l'orteil <30 mmHg). Les critères hémodynamiques de la classification TASC II sont plus détaillés (tableau 1) et stratifient l'AOMI en 3 stades selon les valeurs de l'IPS : *bien compensée* si l'IPS est compris entre 0,75 et 0,9 ; *peu compensée* pour un IPS entre 0,4 et 0,75 et de *retentissement sévère* si l'IPS est <0,4. En 2011, les sociétés américaines de cardiologie (American College of Cardiology / American Heart Association) ont adapté leurs recommandations (30) et considèrent normales les valeurs d'IPS comprises entre 1 et 1,4 et *borderline* celles comprises entre 0,91 et 0,99.

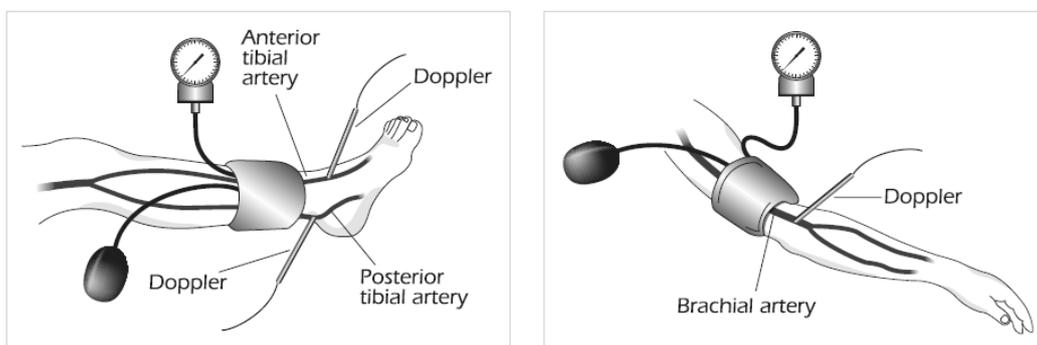


Figure 1 : Illustration de la mesure de l'index de pression systolique à la cheville, d'après Tendra et al, *European Heart Journal* 2011. (31)

Un IPS > 1,3 traduit la présence d'artères incompressibles et reflète une rigidité artérielle anormalement élevée. Il est alors possible et recommandé de mesurer la pression systolique en distalité, au gros orteil (PGO) dont l'index [rapport de la PAS au gros orteil sur la PAS humérale] sera alors reconnu comme anormal s'il est < 0,70, selon les critères TASC II (4). Pour l'HAS, la PGO est considérée normale si > 50 mmHg alors qu'une PGO < 30 mmHg témoigne d'une ischémie permanente chronique (29).

Tableau 1 : Classification hémodynamique de l'AOMI du second consensus transatlantique (TASC II) (4)

IPS	Interprétation clinique		
0,9 < IPS < 1,3	Hémodynamique normale		
IPS < 0,9	AOMI	0,75 - 0,90	AOMI bien compensée
		0,40 - 0,75	AOMI peu compensée
		< 0,40	Retentissement sévère
IPS > 1,3	Artères incompressibles = Médiocalcose	Grand âge, diabète, IRC	

AOMI, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; IRC, Insuffisance rénale chronique ; IPS, Index de pression systolique à la cheville.

Chez le patient insuffisant rénal, les lésions de médiocalcose compliquent souvent le diagnostic d'AOMI, puisque la rigidité artérielle qui en découle peut augmenter la mesure de la pression systolique à la cheville et rendre l'IPS faussement normal. En recherche clinique, chez les patients hémodialysés, il est même courant d'assimiler un IPS > 1,3 à la présence de médiocalcose. En 2002, l'étude observationnelle de Leskinen et al. rapportait ainsi des prévalences de 23,7% et 41,7% de médiocalcose chez les patients insuffisants rénaux,

respectivement en pré-dialyse et hémodialysés (32), ce qui souligne bien l'importance de ces lésions vasculaires et les limites de l'IPS dans le diagnostic d'AOMI chez ces patients. Plus récemment, Adragao et al. a étudié le lien entre l'IPS, les calcifications vasculaires et la mortalité chez 219 patients hémodialysés (33). Leurs résultats montrent que les IPS bas $<0,9$ et élevés $>1,3$ sont chacun prédicteurs de mortalité toute cause et cardiovasculaire. Par ailleurs les IPS $<0,9$ étaient significativement associés aux calcifications des artères de gros calibre (cibles de l'AOMI) alors que les IPS $>1,3$ étaient associés aux calcifications vasculaires des artères périphériques et distales, de moyen et petit calibres (cibles de la médiacalcosé). Il n'existe pas à ce jour d'échelle de valeurs de l'IPS spécifique à cette population, chez qui l'on préfère donc se référer à la PGO (34,35). En effet, la réalisation distale de la mesure de pression systolique permet de s'affranchir des effets de la rigidité artérielle secondaire à la médiacalcosé.

A l'inverse, d'autres situations, associées à l'hémodialyse, peuvent faussement faire porter le diagnostic d'AOMI. La médiacalcosé peut être à l'origine de l'abolition clinique d'un pouls, hors présence d'AOMI, tout comme la présence d'œdèmes des membres inférieurs, fréquemment observés dans l'IRC ou la survenue d'importantes variations hémodynamiques.

2) La mesure de la pression transcutanée en oxygène (TcPO₂)

La mesure de la TcPO₂ constitue une mesure fiable et reproductible des apports cutanés en oxygène et donc le meilleur examen pour mesurer les atteintes de la microcirculation (36). Recommandé par l'HAS au stade de l'ischémie permanente (29), cet examen non-invasif est en pratique courante principalement utilisé pour mesurer la sévérité de l'ischémie (37,38). Il permet de préciser le degré de perfusion tissulaire lors du bilan pré-interventionnel de revascularisation ou lorsqu'il est appliqué de façon étagée, d'identifier un niveau d'amputation (39). Plusieurs études ont en effet validé sa valeur prédictive de l'évolution des plaies ischémiques après amputation ou revascularisation (40,41). La mesure de la TcPO₂ est également fréquemment réalisée dans le domaine de la recherche clinique puisqu'elle permet une évaluation quantitative du bénéfice apporté par un traitement qu'il soit médical ou chirurgical, sur la perfusion des membres inférieurs.

Les valeurs normales de TcPO₂ sont >50 mmHg et se situent autour de 60-80 mmHg chez le sujet sain. Au-dessous de 30 mmHg, l'ischémie est jugée sévère et une valeur inférieure à 10 mmHg est la preuve d'une hypoxie critique (29). La reproductibilité de la méthode est bonne avec, selon les études, une précision de 10 mmHg (42), des écart-types à la moyenne de

4,5 mmHg pour les sujets sains et de 2,9 mmHg chez les sujets présentant une artériopathie sévère (43) ou encore une différence moyenne de $4,7 \pm 6,3$ mmHg entre 2 mesures (44).

Techniquement, la mesure de TcPO₂ se réalise avec une électrode polarographique qui associe une cathode en platine et une anode en argent (figure 2). En présence d'oxygène, un courant électrique est généré dans le circuit, proportionnel à la quantité d'oxygène au contact de l'électrode. Ce signal est analysé et exprimé en termes de pressions, en mmHg (45). L'appareil est étalonné par rapport à l'air ambiant et se base sur la pression atmosphérique ; il donne alors une valeur de l'ordre de 150 mmHg. Pour effectuer une mesure, l'électrode est fixée à la peau par le biais d'une pastille autocollante après avoir soigneusement nettoyé la peau et posé une goutte de solution contact sur le site choisi. La valeur d'équilibre est obtenue en une quinzaine de minutes. Certains phénomènes locaux peuvent modifier la valeur de la TcPO₂ tels que la position déclive du membre inférieur, la température, la présence d'un œdème important ou encore une peau très cartonnée.

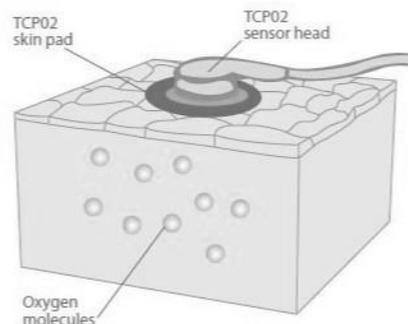


Figure 2 : Illustration de la mesure de TcPO₂

Les facteurs cliniques susceptibles d'influencer la valeur de TcPO₂ ainsi obtenue sont également nombreux cependant, l'âge, le sexe et le tabac n'en font pas partie à l'inverse du diabète qui altère les valeurs de TcPO₂ comparé aux sujets non diabétiques (46). L'insuffisance respiratoire sévère peut également perturber la TcPO₂ et nécessiter une mesure de référence au niveau du thorax. Au contraire l'inhalation d'oxygène pur augmente le contenu artériolaire en oxygène, donc la TcPO₂. Cette caractéristique constitue même un critère diagnostique de l'ischémie critique qui se confirme par une TcPO₂ <10 mmHg, sans augmentation après inhalation d'oxygène (35).

Chez les patients hémodialysés chroniques, la mesure de la TcPO₂ est d'autant plus utile que le diagnostic d'AOMI par l'IPS peut être masqué par une rigidité artérielle anormale liée à

la présence de médiocalcose. En effet, l'étude réalisée en 2012 par Benhamou et al. a confirmé la sous-estimation du diagnostic d'artériopathie chez les patients hémodialysés et pour la première fois, validé la mesure de TcPO₂ pour l'identification des patients hémodialysés à haut risque de décès et relevant d'un traitement vasculaire (47). Il suggère ainsi l'intégration systématique d'une mesure de TcPO₂ dans le bilan vasculaire des patients hémodialysés chroniques. L'examen permet par ailleurs de mesurer les troubles de perfusion des membres inférieurs liés à des atteintes de la microcirculation ou secondaires à des situations génératrices d'ischémie des membres inférieurs. De plus en plus d'études utilisent donc cet examen non invasif pour évaluer la perfusion des membres inférieurs et étudier la microcirculation des patients hémodialysés chroniques (48–52).

3) Prise en charge médicale de l'AOMI par la réadaptation vasculaire

Les différentes recommandations internationales (30,31,53) pour la prise en charge de l'AOMI articulent le traitement autour de trois axes : la correction des facteurs de risque (sevrage tabagique, traitement du diabète, de l'HTA, des dyslipidémies et prise en charge de l'obésité), la prévention des aggravations brutales de la maladie par des thérapeutiques anti-thrombotiques (antiagrégants plaquettaires, prostaglandines, anticoagulants et fibrinolytiques) et l'amélioration du débit distal dans le membre ischémié (traitements vaso-actifs et exercice physique). Le guide AOMI de l'HAS pour la prise en charge thérapeutique d'un patient au stade de l'ischémie d'effort (29) recommande donc l'application de règles hygiéno-diététiques, d'un traitement pharmacologique et d'une prise en charge spécifique de la claudication par une réadaptation vasculaire.

En sus des traitements du diabète et de l'HTA, les traitements pharmacologiques unanimement recommandés dans l'AOMI sont (29–31,53) :

- les antiagrégants plaquettaires : aspirine à faible dose (75 à 160 mg par jour) ou clopidogrel (75 mg par jour)
- les hypocholestérolémians de la famille des statines
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

L'objectif des programmes de réadaptation est triple : améliorer la qualité de vie en augmentant la distance maximale de marche, améliorer le pronostic au niveau du membre par le développement de réseaux artériels de suppléance et participer à la correction des facteurs de risque cardio-vasculaire. En effet, la notion de développement de la collatéralité artérielle au

fur et à mesure que la sténose athéromateuse s'aggrave est très importante puisqu'elle va concourir à réinjecter le lit artériel en aval de la zone atteinte, empêchant l'aggravation sévère et permettant même une potentielle amélioration clinique. L'entraînement à la marche préconisé sera d'au moins 3 séances hebdomadaires de 30 à 60 minutes, pendant 3 mois (31,53), et aura pour but de développer cette circulation de suppléance. Le bénéfice de la rééducation n'est cependant pas uniquement lié, comme on le croit souvent, à l'augmentation de la collatéralité vasculaire mais s'explique aussi par une amélioration du métabolisme, de la force musculaire et de la fonction endothéliale.

La réhabilitation à la marche fait donc actuellement partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de l'AOMI car depuis le début des années 1990, les études sur la prise en charge médicale de l'AOMI au stade de claudication intermittente ont démontré son efficacité sur l'amélioration des symptômes, l'accroissement des capacités physiques et l'amélioration de la qualité de vie. Ces études, rapportent pour la plupart, une amélioration significative sur les critères de distance et de durée de la marche, ainsi que sur de nombreux test de capacités fonctionnelles comme le test de marche de 6 minutes (54–59). Toutes ces études cliniques ont par la suite donné lieu à plusieurs méta-analyses confirmant ces bénéfices cliniques (60,61). Dans une récente méta-analyse portant sur 1200 patients, l'exercice physique versus traitement standard ou placebo améliorait significativement le temps et le périmètre de marche (+50 à +200%) (61). L'efficacité de l'exercice médicalement supervisé, sur la distance de marche semble par ailleurs significativement plus importante que celle de l'exercice non encadré (62). Certaines études, comme celle de Perkins et al. rapportent même une efficacité supérieure de l'exercice physique versus angioplastie (63). Cependant, malgré ces résultats tout à fait favorables, aucune étude n'a pour le moment mis en évidence de bénéfices sur les critères de mortalité totale ou d'amputation.

Les mécanismes physiologiques expliquant les effets bénéfiques de l'activité physique sont encore mal identifiés. Ils pourraient associer : une amélioration de la fonction endothéliale via une augmentation de la NO synthase et des prostacyclines, une diminution des radicaux libres et de l'inflammation, une stimulation de l'angiogenèse, une amélioration du métabolisme musculaire (augmentation de sa capacité oxydative, des activités enzymatiques) et une amélioration des paramètres rhéologiques (diminution de la viscosité sanguine et diminution de l'agrégation des hématies) (64).

En hémodialyse, les recommandations K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) pour le dépistage et la prise en charge de l'AOMI (65), sont très largement établies à

partir d'études réalisées sur des patients non dialysés ou sur de seules recommandations d'experts. Alors que cette pathologie revêt un caractère particulièrement sévère et complexe en hémodialyse en s'associant à une élévation du risque de mortalité, son management n'est à l'heure actuelle pas codifié par une pratique médicale fondée sur les preuves et suit donc les recommandations de la population générale (66). Il est actuellement recommandé de dépister l'AOMI chez tous les patients IRC hémodialysés, à risque (65) ; mais les données sur le dépistage et les thérapeutiques de l'AOMI en hémodialyse sont manquantes et les recommandations probablement non adaptées. De nouvelles études sont nécessaires pour déterminer quelles thérapies seront bénéfiques chez les patients IRC et hémodialysés, d'autant que plusieurs études rapportent un défaut de diagnostic et de traitement de l'AOMI chez ces patients (67).

III- L'exercice physique en hémodialyse

1) Sédentarité des patients IRC

L'étude de l'activité physique dans l'IRC montre tout d'abord que la maladie rénale chronique s'accompagne d'une diminution des capacités physiques des patients (68), notamment au stade de l'hémodialyse. Plusieurs vastes études de cohortes témoignent d'un taux d'inactivité supérieur chez les patients souffrant d'IRC, comme l'étude de la cohorte NAHES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) qui inclue plus de 15 000 patients dont 5,9% d'IRC et qui rapporte 28% d'inactivité chez les patients IRC contre 13,5% chez les non IRC ($p < 0,05$) (69). De plus en plus d'études prospectives se sont également intéressées à l'activité physique dans l'IRC et ont confirmé ces données. Agarwal et al. a par exemple mis en évidence des troubles du sommeil et une diminution de l'activité physique quotidienne en durée et en intensité chez les patients IRC comparativement à ceux indemnes de maladie rénale (70). En 2010, Johansen et al. a publié les données d'une grande étude sur l'activité physique chez 1547 patients ambulatoires incidents en dialyse (71). Les résultats montraient que l'activité moyenne de ces patients était extrêmement faible comparée à celle de sujets sains du même âge, soit au-dessous du 5^{ème} percentile. L'évaluation de l'activité physique quotidienne par un podomètre montre que même les patients IRC ou dialysé d'âge jeune (7-20 ans), sont notablement sédentaires et marchent un nombre de pas moyen inférieur aux recommandations (72). Certains auteurs ont cherché à s'affranchir du caractère subjectif des questionnaires d'auto-évaluation, sur lesquels sont fondées la plupart des études précitées, en évaluant de manière concrète les capacités physiques des patients IRC, par des mesures de consommation d'oxygène (VO_2max). Pechter et al. (73), Mustata et al. (74) et Padilla et al. (75) observent de façon relativement concordante une baisse des valeurs de VO_2max chez les patients IRC, à environ 60% des valeurs de référence (baisses respectives de 63%, 60% et 59%).

Ce défaut d'activité physique n'est pas anodin puisque dans l'étude DMMS 2 (United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Study 2), le degré de sédentarité de 2837 patients hémodialysés est corrélé au risque de décès avec un HR de 1,62 (intervalle de confiance de 95% : 1,16-2,27) (76). Dans la cohorte DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), moins de la moitié des 20 000 patients hémodialysés pratiquent une activité physique régulière de ≥ 1 fois par semaine. La pratique d'un exercice physique régulier est associée, dans cette étude, à une diminution de la mortalité avec un HR de 0,73 (intervalle de

confiance de 95% : 0,69-0,78) (77). De la même façon, dans l'étude de Beddhu et al. précédemment citée, les auteurs rapportent, au terme de 7 ans de suivi, un risque de décès diminué de 56% pour les patients les plus actifs (69). Plus spécifiquement, il a également été démontré que le faible niveau d'activité physique représentait un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire chez les patients IRC (78). Enfin de façon très objective et concordante avec ces grandes études de survie, une étude a également montré qu'une VO₂max diminuée était prédictive de mortalité chez 175 patients hémodialysés (79). Concrètement, Chen et al. vient de son côté de démontrer que la marche était corrélée à une meilleure survie chez les patients IRC stade 3 à 5 (80). Roshanravan et al. a montré que l'altération des capacités physiques des membres inférieurs était statistiquement associée à la mortalité toute cause chez des patients IRC stade 2 à 4 (81).

2) Bénéfices de l'exercice physique chez les patients IRC et hémodialysés

Depuis une quinzaine d'années, l'intérêt des néphrologues pour l'activité physique ne cesse donc de croître, comme l'attestent les nombreuses revues de la littérature ou méta-analyses récemment publiées sur le sujet (68,82–85). De très nombreuses études sur les bénéfices de l'exercice physique ont été menées, principalement en hémodialyse compte tenu de la sédentarité particulièrement élevée des patients hémodialysés, qui sont donc potentiellement les plus aptes à bénéficier des programmes d'activité physique. On distingue classiquement l'exercice anaérobie qui mobilise les fibres musculaires dites « rapides » pour les efforts d'intensité élevée et de durée brève (cardiotraining) et l'exercice aérobie mettant en jeu les fibres « lentes », par le biais du cycle de Krebs, pour des efforts s'inscrivant dans la durée (exercice de résistance ou d'endurance).

En 2011 la revue systématique de Heiwe et al. (Cochrane data base) (85) a résumé les effets bénéfiques prouvés des différents types d'activité physique (aéro / anaérobie) dans l'IRC, à partir de 45 études randomisées, soit 1863 patients ayant réalisé au moins 2 mois d'exercice physique régulier. Seules les données de 32 d'entre elles ont pu être exploitées, mais ce travail nous permet de conclure que l'exercice physique améliore les capacités aérobies des patients IRC (sauf pour les exercices d'endurance seule), ainsi que la force musculaire et les capacités fonctionnelles (notamment la marche). Sur le plan cardio-vasculaire, l'exercice physique entraîne une diminution des pressions artérielles systoliques et diastoliques (PAS et PAD) au repos, une augmentation de la fréquence cardiaque (FC) maximale et une diminution de la FC

au repos. Contrairement à Castaneda et al. qui montrait une diminution des facteurs pro-inflammatoires (CRP et IL-6) et une amélioration de l'état nutritionnel (86) ; Heiwe et al. retrouve globalement une diminution des taux plasmatiques d'albumine et de transthyréline et pas de différence sur les paramètres de l'inflammation. Par ailleurs, l'exercice physique s'associe à une augmentation des apports énergétiques mais pas protéiques et n'entraîne pas de modification significative des mesures anthropométriques, de l'IMC ou de la masse grasse. Enfin, l'exercice permet plutôt une diminution de la dépression et une nette amélioration de la qualité de vie (relevée dans 14 études sur 18). Les auteurs soulignent toutefois des résultats hétérogènes pour la FC maximale, les PAS et PAD au repos, les taux plasmatiques d'albumine et de transferrine ainsi que pour la dépression.

Comme l'illustre la figure 3, dès 2007, Johansen s'était intéressé aux effets bénéfiques de l'exercice physique chez les patients IRC, comme éventuel traitement des effets indésirables de la sédentarité accrue en hémodialyse (87). Il concluait cependant, qu'en dépit de ces bénéfices potentiels, l'exercice physique régulier, bien que recommandé, n'était que trop rarement pratiqué.

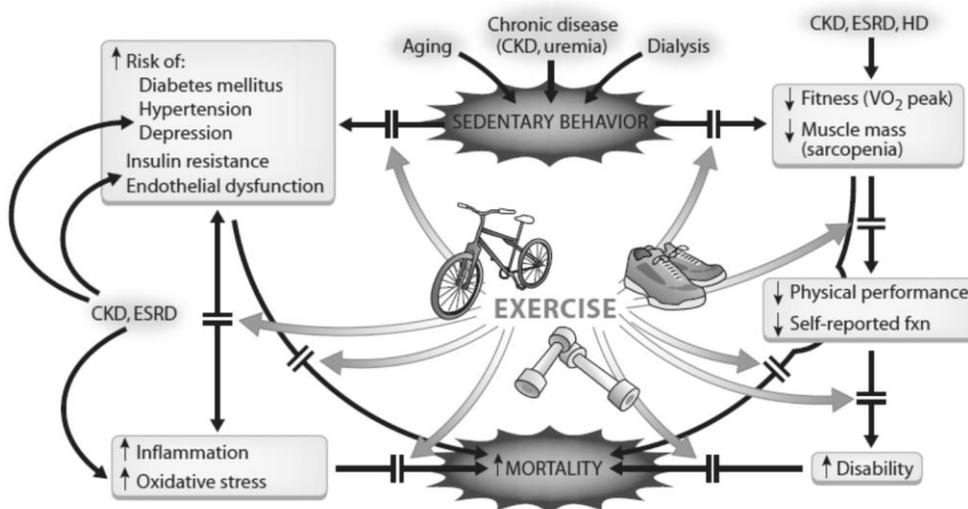


Figure 3 : Effets indésirables de la sédentarité dans l'IRC et potentiels bénéfices de l'exercice physique, d'après Johansen, JASN 2007. (87)

Certains auteurs avancent également l'idée d'un effet favorable de l'exercice physique sur la progression de la maladie rénale. En effet quelques études randomisées, de faibles effectifs, ont montré un effet anti-protéïnurique de l'activité physique ou encore une diminution de la cystatine C (73,74,88). Cependant, aucune, n'a pour le moment, pu mettre en évidence de différence significative sur le DFG (débit de filtration glomérulaire). Il est donc impossible d'affirmer le caractère néphroprotecteur de la pratique régulière d'une activité physique sur les données actuelles de la littérature.

Un certain nombre d'équipes se sont par ailleurs concentrées uniquement sur l'étude de l'activité physique chez les patients hémodialysés. Les effets bénéfiques de l'activité physique ont déjà été montrés dans cette population sur le pic de VO_2 (89), la qualité de vie (90), la fonction cardiaque (91) et l'activité sympatho-adrénergique (92). Une méta-analyse de 15 études (565 patients hémodialysés) rapporte ainsi les effets bénéfiques de l'exercice physique chez les patients hémodialysés avec une amélioration du pic de VO_2 , de la variabilité de la FC, de la masse musculaire et des capacités fonctionnelles (84).

Parmi tous ces travaux de recherche clinique sur l'activité physique, aucune équipe n'a pour l'heure étudié l'impact de l'activité physique sur la vascularisation artérielle ou la microcirculation des patients hémodialysés. La recherche bibliographique sur ce sujet ne rapporte qu'un cas clinique, toutefois encourageant, d'un patient hémodialysé de 59 ans, pour qui la réalisation d'un programme d'activité physique, à domicile, a permis une amélioration de ses symptômes de claudication et de sa qualité de vie (93).

Enfin, on sait que l'IRC se complique d'une surmortalité cardio-vasculaire élevée (94) et que la pratique régulière d'une activité physique permet de diminuer la survenue d'évènements cardio-vasculaires dans la population générale (95). Hors, si un faible niveau d'activité physique est associé à une surmortalité dans les différentes études chez les patients IRC et si l'exercice permet une amélioration significative de certains facteurs de risque cardio-vasculaire ; le retentissement de l'activité physique sur la survie des patients IRC ou hémodialysés n'a pour le moment jamais été démontré de façon prospective et randomisée.

3) Intérêts et faisabilité de l'exercice physique perodialytique

Au stade de l'hémodialyse, les problèmes de sédentarité des patients s'accroissent fortement ainsi que les complications qui en découlent. De façon tout à fait intéressante, Delgado et Johansen ont identifié les barrières rencontrées par les patients hémodialisés à la pratique d'une activité physique. Sur 100 patients interrogés, 98 sont conscients que la sédentarité est délétère pour la santé et qu'augmenter leur activité physique serait bénéfique. Cependant, 92% d'entre eux rapportent au moins une barrière à l'exercice parmi les plus fréquemment citées, qui sont la fatigue les jours de dialyse (67%), la fatigue les jours de non dialyse (40%) et l'essoufflement (48%). En analyse multivariée, l'étude a montré que le manque de motivation, le poids des problèmes médicaux, et le manque de temps étaient significativement reliés au défaut d'activité, mais étonnamment pas la fatigue post-dialyse (96).

Pour pallier la sédentarité des patients hémodialisés, de plus en plus d'équipes se sont tournées vers la pratique d'une activité physique perodialytique, c'est-à-dire réalisée pendant la séance d'hémodialyse. Les contraintes matérielles, médicales et pratiques d'une séance d'hémodialyse ne permettent la réalisation perodialytique que de certains types d'exercice. Comme le montrent Segura-Orti et Johansen dans une revue des pratiques sur l'exercice physique perodialytique (83), toutes les études sur ce sujet mettent en application soit une série de mouvements de gymnastique aérobies et contre résistance adaptés (grâce à des bandes élastiques par exemple), soit des programmes d'entraînement sur vélo. Ces 2 types d'exercice peuvent donc être réalisés en position couchée voire assise et de plus en plus de centre de dialyse s'équipent de matériels adaptés pour l'exercice physique perodialytique. Selon Johansen et al. l'intégration de l'exercice au cours de la séance de dialyse permettrait d'améliorer la participation des patients ainsi que la tolérance de l'exercice (97). Par ailleurs cette pratique permet de renforcer la motivation des patients et de lever la barrière du manque de temps, tout en diminuant une partie du temps d'inactivité quasi-totale directement induit par l'hémodialyse.

En 2005, Cheema et al. a publié un rationnel en faveur de l'activité physique perodialytique (98). Il y résume les principaux bénéfices déjà mis en évidence. Comme pour l'exercice réalisé en dehors des séances de dialyse, l'activité physique perodialytique permet une amélioration de certains paramètres physiques (VO_2 max, variabilité cardiaque, PA (99), composition corporelle, stress oxydant (100), inflammation et paramètres nutritionnels), des capacités fonctionnelles (force musculaire, marche, mouvements quotidiens) et des symptômes subjectifs tels que la fatigue, la perception de son état de santé, l'anxiété, la vitalité et les douleurs, permettant finalement une amélioration de la qualité de vie globale. De plus, certaines

études montrent également des effets bénéfiques sur l'épuration d'un certain nombre de solutés (101) (urée, créatinine, potassium, phosphore), qui se traduiraient par une augmentation du Kt/V (102), associée à un moindre effet rebond. Ces bénéfices pourraient résulter d'une augmentation du débit sanguin et de la perfusion musculaire. Enfin, la pratique de l'exercice perodialytique semble pour un certain nombre d'auteurs fortement améliorer l'adhérence des patients, comparée à l'activité réalisée en dehors des jours de dialyse.

L'ensemble des études sur l'activité physique dans la MRC pré-dialytique ou au stade de l'hémodialyse rapportent extrêmement peu d'effets indésirables et de complications liés à la pratique de l'exercice. La méta-analyse de Smart et Steele sur 565 patients hémodialisés ne rapportent aucun décès lié à l'exercice physique sur 28 400 heures d'exercice, ni de différence sur le nombre de patients sortis d'étude entre les groupes contrôle et exercice, et concluent donc à une bonne sécurité de la pratique dans cette population (84). De façon concordante, l'analyse des études sur l'exercice physique perodialytique démontre aussi son innocuité puisqu'aucun effet indésirable sérieux n'est rapporté (83,98), sous réserve qu'il soit effectué par des patients stables, sans contre-indication connue à la pratique d'un exercice physique et sous surveillance médicale.

En conclusion, la pratique de l'activité physique ne semble pas associée à la survenue de complications particulières chez les patients atteints de MRC, et sa pratique devrait être encouragée dans cette population. Bien qu'il n'existe pas de recommandations spécifiques validées dans l'IRC, il est possible d'appliquer les recommandations sur l'activité physique dans la population générale (95), préconisant 30 minutes d'activité physique d'intensité au moins modérée, la plupart des jours de la semaine. De même, Johansen et al. propose, chez le patient IRC, la réalisation d'un exercice aérobic d'une intensité basse à modérée au moins 3 fois par semaine (97).

**SECONDE PARTIE : IMPACT D'UNE ACTIVITE
PHYSIQUE REGULIERE PERDIALYTIQUE SUR LA
MICROCIRCULATION DES MEMBRES INFERIEURS
CHEZ LES PATIENTS HEMODIALYSES CHRONIQUES**

I- Introduction

De la même façon que la marche améliore la microcirculation des patients non IRC présentant une AOMI en favorisant le développement d'une circulation collatérale, nous pensons que la pratique régulière du vélo au cours des séances d'hémodialyse pourrait améliorer la microcirculation des membres inférieurs des patients hémodialysés chroniques. L'intérêt de cette étude repose principalement sur l'importance des atteintes de la microcirculation chez les patients hémodialysés et sur le manque actuel de thérapeutiques efficaces dans cette pathologie. Il s'agit de mettre en pratique une prise en charge reconnue pour son innocuité et son efficacité, pour améliorer la microcirculation des membres inférieurs et limiter l'apparition des troubles trophiques, dans une population à très haut risque cardio-vasculaire. A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à l'impact de l'exercice physique perodialytique sur l'AOMI ou la microcirculation des patients hémodialysés.

Dans un premier temps, nous avons donc réalisé une étude transversale observationnelle pour évaluer l'importance des facteurs de risques cardio-vasculaires et des lésions artérielles périphériques des patients hémodialysés chroniques de l'hôpital Edouard Herriot, à Lyon. Nous avons ensuite mené une étude clinique pilote prospective pour étudier l'impact de la pratique régulière du vélo perodialytique sur la microcirculation des membres inférieurs des patients hémodialysés chroniques.

Cette étude s'intègre dans la prise en charge globale des artériopathies et atteintes de la microcirculation des patients hémodialysés chroniques. Les perspectives sont d'apporter une amélioration des symptômes chez les patients souffrant de claudication ou de troubles trophiques, et de diminuer le nombre d'amputations nécessaires. Cela permettrait alors de développer la pratique d'une activité physique perodialytique comme prise en charge spécifique des troubles de la microcirculation des membres inférieurs en hémodialyse.

II- Matériels et Méthodes

1) Etude transversale des facteurs de risque et des conséquences lésionnelles de l'AOMI en hémodialyse :

Ce travail de thèse a été mené dans le service de Néphrologie Dialyse de l'hôpital Edouard Herriot (Hospices Civils de Lyon (HCL), Lyon, France), comprenant un centre lourd d'hémodialyse de 24 postes. Afin d'évaluer l'importance de l'artériopathie périphérique chez les patients hémodialysés de ce service, une première enquête transversale a été réalisée. Tous les patients hémodialysés chroniques depuis plus de 3 mois dans le service ont été examinés en tenant compte des principaux facteurs de risque cardio-vasculaire et des signes cliniques d'AOMI. Ont ainsi été recueillis pour chaque patient concerné : l'âge, l'ancienneté en dialyse, les antécédents de tabagisme, la présence d'un diabète et d'une HTA. Les signes cliniques de claudication intermittente des membres inférieurs, les antécédents de revascularisation ou d'amputation des membres inférieurs ont également été relevés pour chaque patient. Les amputations mineures (amputation d'orteil, métatarse et trans-métatarse) ont été distinguées des amputations majeures emportant l'appui talonnier. Pour cette étude observationnelle, l'abolition d'un pouls n'a pas été jugé suffisamment spécifique de l'AOMI pour être prise en considération. Les patients hémodialysés chroniques sont en effet particulièrement susceptibles de présenter d'autres étiologies confondantes, telles que des œdèmes des membres inférieurs (OMI), une médiocalcose ou des variations hémodynamiques.

L'objectif de cette enquête était d'observer dans un premier temps la prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire et d'AOMI au sein de la population étudiée et de mettre en lumière la sévérité toute particulière de l'AOMI en hémodialyse.

2) Etude ACTIVDIAL :

L'étude ACTIVDIAL est une étude clinique prospective interventionnelle, réalisée dans le service de Néphrologie Dialyse de l'hôpital Edouard Herriot (HCL, Lyon, France), entre novembre 2012 et août 2015. Il s'agit d'un essai clinique pilote, monocentrique, ouvert, de type avant/après, portant sur des échantillons appariés. Cette étude a bénéficié d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est IV à la date du 18/09/2012 (Protocole d'étude en annexe, N° CPP 12/086) et de l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du

Médicament et des produits de santé le 02/08/2012. L'étude a été conduite en conformité avec la législation en vigueur du Code de la Santé Publique ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (loi du 09/08/2004, révision de la Loi Huriet Serusclat).

Les sujets participants ont été recrutés parmi les patients hémodialysés chroniques du service. Tous les patients inclus ont donné leur consentement libre et éclairé, par écrit, après avoir reçu une information orale et écrite de la part d'un des investigateurs de l'étude. Les critères d'inclusion étaient :

- le traitement par hémodialyse chronique depuis plus de 3 mois
- l'âge supérieur ou égal à 18 ans
- l'obtention d'un consentement de participation libre et éclairé par écrit
- la stabilité clinique
- la participation volontaire pour pratiquer 30 minutes de vélo lors de chaque séance de dialyse
- l'affiliation à la sécurité sociale ou à un régime assimilé.

Les critères d'exclusion étaient la grossesse ; les patients protégés selon les termes de la loi ; l'impossibilité physique de réaliser l'activité requise ; la présence d'une contre-indication médicale à la pratique d'une activité physique. Le protocole de recherche précisait qu'un sujet pouvait se retirer à tout moment de l'étude s'il le souhaitait, sans justification, et que si le critère de jugement principal n'était pas recueilli pour un patient inclus dans l'étude, celui-ci pourrait être remplacé.

L'étude ACTIVDIAL, décrite par la figure 4, est un programme d'activité physique perodialytique de 3 mois dont l'objectif principal est de mettre en évidence une amélioration de la microcirculation des membres inférieurs. L'activité physique consiste en une séance de vélo de 30 minutes au cours de chaque séance de dialyse, soit 3 fois par semaine, sur le vélo ergonomique MOTOmed Letto®.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation de l'impact de la pratique régulière d'une activité physique perodialytique sur l'index de PGO, ainsi que sur la qualité de vie, le statut nutritionnel, la force musculaire, l'inflammation et le métabolisme phosphocalcique.

Etude ActivDial Hospices civils de Lyon

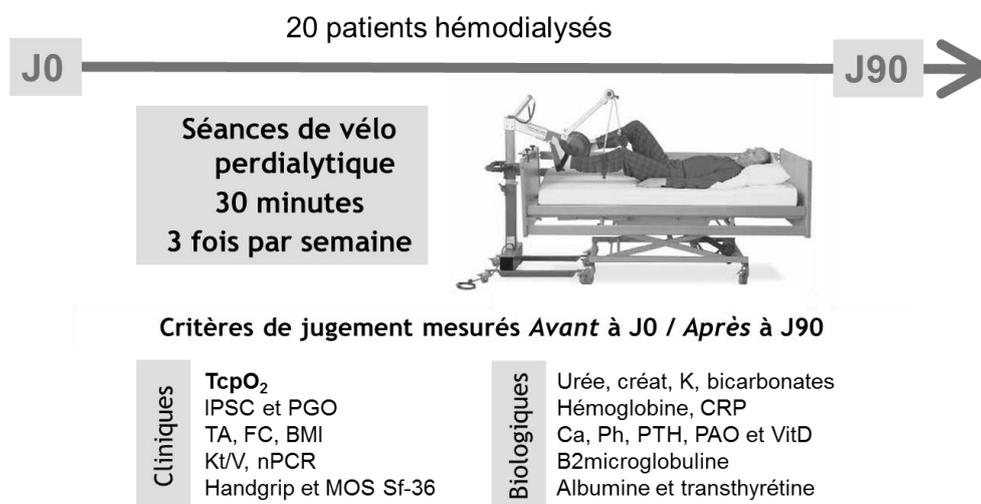


Figure 4 : Schéma descriptif de l'étude ACTIVDIAL.

3) Vélo MOTOmed Letto® :

L'entraîneur thérapeutique utilisé dans le cadre de cette étude est le MOTOmed Letto® commercialisé par la société Reck (Figure 5). Dans le cadre de l'étude ACTIVDIAL, ce dispositif médical a été utilisé conformément à l'indication pour laquelle il a obtenu son marquage CE. La société MOTOmed a développé un vélo ou entraîneur thérapeutique motorisé d'utilisation facile pour les patients alités. Il s'adapte sous le lit des patients, ceux-ci restant dans leur lit, en position semi-assise pour éviter une mauvaise cambrure du dos ; leurs jambes positionnées dans le pédalier. Ce dispositif a pour avantages d'avoir été conçu pour un entraînement de mouvements quotidiens passifs, assistés ou actifs. En effet, il dispose d'un moteur électrique dont les réglages s'effectuent à l'aide d'un boîtier de commande numérique. L'appareil présente également une ergonomie maximale : semelles de sécurité avec rotation extérieure, protection des mouvements et contrôle des spasmes. Les réglages fins de l'appareil permettent de faire varier la vitesse ou la force du mouvement de manière séparée, de façon à adapter l'activité aux possibilités de chaque patient. Enfin, il permet aussi d'enregistrer le temps d'exercice effectué, le tour par minute et la performance (watt) de chaque séance pour une analyse fine de l'activité réellement réalisée.



Figure 5 : Entraîneur thérapeutique MOTomed Letto®, source www.motomed.com

4) Principaux facteurs étudiés :

Tous les paramètres cliniques et biologiques des critères de jugement principal et secondaire ont été mesurés ou relevés une première fois à l'inclusion, *avant* la période de 3 mois d'exercice, puis *après* celle-ci, à la fin de l'étude. L'objectif principal d'amélioration de la microcirculation a donc été évalué par une mesure de la TcPO₂ aux membres inférieurs, au début de l'étude puis au terme des 3 mois d'exercice physique perodialytique. Les mesures de TcPO₂ ont été effectuées de façon bilatérale, en plaçant le capteur sur le dos du pied, dans des conditions systématisées de repos et de température. Les autres examens d'explorations fonctionnelles vasculaires étaient un doppler artériel des membres inférieurs, une mesure de l'IPS et de la PGO.

La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire généraliste MOS Sf-36, de l'anglais « Medical outcomes study short form-36 ». Ce questionnaire simple et facile à remplir, s'adresse à toute personne ayant des difficultés de santé. Il évalue 8 critères principaux qui sont : la fonction physique ; les limitations dues à l'état physique ; la douleur physique ; la vie et relation avec les autres ; la santé psychique ; les limitations dues à l'état affectif ; la vitalité et l'état de santé général perçu. Tous ces items sont cotés sur 100 et un algorithme permet ensuite de calculer un score global de santé physique (Physical Component Summary ou PCS) et un score global de santé mentale (Mental Component Summary ou MCS).

L'état nutritionnel a été évalué par la mesure plasmatique de la créatinine, de l'albumine et de la pré-albumine. Le calcul du nPCR (normalized Protein Catabolic Rate), en g/kg/24h, a

permis d'estimer les apports protéiques par mesure des concentrations plasmatiques en urée en début et fin de dialyse grâce à la formule suivante : $nPCR = [0,0504 (1-0,162 R) (1-R + \Delta Poids/0,58 Poids \text{ sec})] \times Urée_{pré} / (1-0,0003t) + 0,17$; dans laquelle R représente le quotient des concentrations d'urée de fin et début de séance, t le temps de dialyse. La force musculaire a été évaluée à l'aide d'un dynamomètre manuel de type « handgrip » permettant la mesure de la force de préhension de la main dominante.

L'inflammation et le métabolisme phosphocalcique étaient explorés par des mesures biologiques plasmatiques de CRP, calcium, phosphore, parathormone (PTH), 25OH vitamine D et phosphatases alcalines osseuses (PAO). Toutes les analyses biologiques étaient réalisées dans le cadre des analyses de suivi normal des patients, en début de séance de dialyse, par prélèvement sanguin de la ligne artérielle du circuit de dialyse, c'est-à-dire en amont du filtre.

5) Tolérance et compliance à l'exercice :

Selon les données de la littérature, l'exercice physique perodialytique ne présente pas de risque notable et n'est à l'origine d'aucun effet indésirable ou de complication inquiétante. Cependant, la pratique du vélo perodialytique n'étant pas encore très répandue, le protocole d'étude a été établi afin que toutes les séances d'activité physique soient surveillées, tracées et que tout évènement indésirable potentiel soit rapporté.

Par ailleurs, dans le but d'évaluer la compliance des patients à l'exercice proposé et étudier leur possible progression au cours des 3 mois d'étude, un relevé de séance était réalisé comprenant les critères suivants :

- la résistance réglée par le patient (Unité arbitraire)
- la durée de la séance (min)
- la distance moyenne parcourue (km)
- la performance moyenne (watt)

6) Analyses statistiques :

Le nombre de sujet nécessaire a été calculé à partir des données de la littérature sur l'écart type des mesures de TcPO₂ au sein d'une population de patients dialysés (48,49) et pour une différence attendue entre les 2 moyennes après traitement de 10 mmHg. Le risque de

première espèce (α) a été fixé à 0,05, le risque de 2^{ème} espèce (β) à 0,20 et la puissance ($1-\beta$) à 0,80.

L'hypothèse scientifique testée est que la pratique régulière d'une activité per dialytique permet d'améliorer la microcirculation des membres inférieurs, appréciée par la mesure de TcPO₂. Une augmentation de la pression de 10 mmHg constituerait un bénéfice clinique justifiant la pratique du vélo en cours de séances de dialyse. Dans le cadre d'une comparaison de moyennes en formulation bilatérale et portant sur des échantillons appariés, les hypothèses statistiques testées sont : H0, les TcPO₂ ne varient pas avant et après l'entraînement per dialytique et H1 : les TcPO₂ varient avant et après l'exercice physique.

La formule utilisée pour calculer le nombre de sujets nécessaires était la suivante :
$$N = \frac{2\sigma^2}{\Delta^2} x (z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2$$
 ; avec σ l'écart-type de la TcPO₂ et Δ la différence attendue entre les moyennes avant et après entraînement. Le nombre de sujet nécessaire calculé était donc de 20 sujets.

Ce nombre de sujet étant relativement faible, l'analyse statistique n'a pas été réalisée en intention de traiter : les résultats des patients n'ont été considérés interprétables qu'à condition qu'ils aient effectué un minimum de la moitié du protocole, soit 50% des séances de vélo initialement prévues.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Graphpad Prism 6. Les comparaisons de moyennes (avant/après) ont été réalisées à l'aide de test t de Student pour échantillons appariés, après vérification de la répartition normale des données par un test d'Agostino et Pearson. Les différences étaient considérées significatives si $p < 0,05$.

III- Résultats

1) Etude descriptive de l'AOMI chez les patients hémodialysés chroniques à l'hôpital Edouard Herriot, Lyon :

L'enquête transversale préalable, portant sur l'ensemble des patients hémodialysés chroniques a permis d'examiner 77 patients, âgés en moyenne de $66,1 \pm 16,1$ ans, en hémodialyse depuis en moyenne $7,3 \pm 9,0$ ans. Les résultats présentés dans le tableau 2, confirment la prévalence extrêmement élevée des facteurs de risques cardio-vasculaires traditionnels puisque 44,2% des patients sont diabétiques (11,8% DT1 et 88,2% DT2), 67,5% des patients sont hypertendus et qu'une large majorité sont des hommes (61%). On retrouve par ailleurs un antécédent de tabagisme chez 46,8% d'entre eux pour une consommation moyenne de 33,1 paquet-années. La répartition des patients selon leur nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire présents parmi le diabète, le tabac et l'HTA (figure 6), montre que seuls 16% d'entre eux ne présentent pas de facteur de risque cardio-vasculaire supplémentaire à l'IRC ; alors que 25% des patients présentent 1 facteur de risque, 45% présentent 2 facteurs de risque et 14% jusqu'aux 3 facteurs de risque cardio-vasculaire précédemment cités.

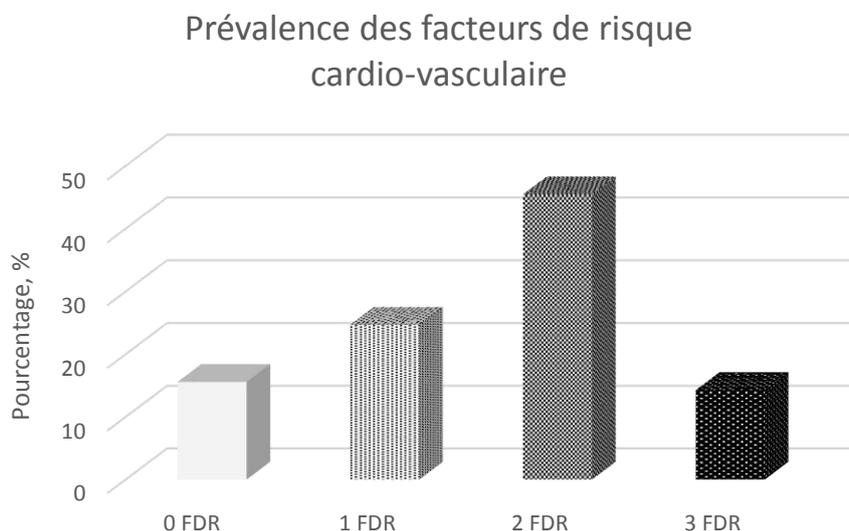


Figure 6 : Répartition des patients hémodialysés chroniques en fonction du nombre de facteurs de risques cardio-vasculaires présents (FDR), n=77.

Concernant les atteintes vasculaires artérielles périphériques, le tableau 2 montre que parmi les 67,5% des patients ne présentant pas d'impotence fonctionnelle majeure, 19,2% souffrent de claudication intermittente. Par ailleurs, 15,6% d'entre eux ont déjà bénéficié d'un geste de revascularisation des membres inférieurs et 23,4% des patients hémodialysés sont amputés des membres inférieurs (50% d'amputations mineures et 50% d'amputations majeures).

Tableau 2 : Facteurs de risque cardio-vasculaire et conséquences lésionnelles de l'AOMI chez les patients hémodialysés chroniques de l'hôpital E. Herriot.

Effectif	n=77
Age, années	66,1 ± 16,1
Sexe, femme/homme	30/47
Ancienneté en dialyse, années	7,3 ± 9,0
Antécédent de tabagisme, %	46,8
Quantité moyenne tabagisme, PA	33,1 ± 24,4
Diabète, %	44,2
Ancienneté du diabète, années	23,7 ± 11,4
HTA, %	67,5
Claudication intermittente des MI, %	19,2
Antécédent de revascularisation des MI, %	15,6
Amputations, %	23,4
dont majeures	n=9
dont mineures	n=9

Données exprimées en moyennes ± écart-types, valeurs absolues ou pourcentages. AOMI artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HTA hypertension artérielle, MI membres inférieurs, PA paquet-année.

2) Etude ACTIVDIAL

Vingt et un patients hémodialysés chroniques ont été recrutés dans le service de dialyse de l'hôpital Edouard Herriot, HCL, Lyon et inclus dans l'étude ACTIVDIAL, après obtention de leurs consentements libres et éclairés. Sur ces 21 patients inclus, seuls les résultats de 14 d'entre eux sont présentés dans ce travail. En effet, 5 patients ont été exclus : 2 pour impossibilité physique à réaliser l'exercice, 1 pour retrait de consentement et 2 pour quantité d'exercice physique insuffisante. Enfin, 2 patients sont toujours en cours d'étude, pour lesquels les résultats ne sont pas encore disponibles.

Le tableau 3 résume les caractéristiques cliniques des 14 patients ayant complété l'étude et permis l'obtention du critère de jugement principal. L'âge moyen de ces patients était de 60,9 ± 17,2 ans. En sus de l'IRC et du traitement par hémodialyse appliqué depuis 4,2 ans (valeur

médiane), ces patients présentaient d'importants facteurs de risque cardio-vasculaire puisqu'il s'agissait en majorité d'hommes (57%) et que leurs antécédents comprenaient un diabète pour 35,7%, une HTA pour 35,7% et un tabagisme pour 42,9% d'entre eux. Par ailleurs en bonne adéquation avec leur prise en charge en centre lourd, la moyenne des indices de Charlson, score co-morbidités (103) était élevée à $5,7 \pm 3,7$, ce qui correspond à une prédiction moyenne d'environ 20% de survie à 10 ans. Presque tous les patients sauf 1 étaient traités par hémodiafiltration (HDF), en moyenne 12,3 heures par semaine. La moyenne des Kt/V équilibrés calculés était de $1,82 \pm 0,32$. Cinq patients étaient dialysés via un cathéter veineux central contre 9 patients sur fistule artério-veineuse. Le recueil des données cliniques rapporte un indice de masse corporelle (IMC) moyen de $25,1 \pm 5,5$ kg/m², des PAS moyennes de $124,0 \pm 18,6$ mmHg et des PAD moyennes de $65,3 \pm 13,9$ mmHg.

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude ACTIVDIAL

Effectif	n=14
Sexe, femme/homme	6/8
Age, années	60,9 \pm 17,2
IMC, kg/m ²	25,10 \pm 5,5
PA systolique, mmHg	124,0 \pm 18,6
PA diastolique, mmHg	65,3 \pm 13,9
Fréquence cardiaque, bpm	74,4 \pm 13,4
Score de Charlson	5,7 \pm 3,7
Diabète, %	35,7
HTA, %	35,7
Tabagisme, %	42,9
Ancienneté en dialyse, en années (médiane)	4,2
Abord vasculaire, n=	5 KTC / 9 FAV
Technique de dialyse, n=	1 HD / 13 HDF
Temps de dialyse, h/semaine	12,3 \pm 1,5
Kt/V	1,82 \pm 0,32

Données exprimées en moyennes \pm écart-types, valeurs absolues, médianes ou pourcentages. FAV fistule artério-veineuse, HD hémodialyse, HDF hémodiafiltration, HTA hypertension artérielle, IMC indice de masse corporelle, KTC cathéter veineux central, Kt/V indice d'épuration, MI membres inférieurs, PA pression artérielle.

Sur le plan vasculaire, à l'inclusion (tableau 4), l'interrogatoire retrouvait la présence d'une claudication intermittente des membres inférieurs chez 1 patient sur les 12 patients ne présentant pas d'impotence fonctionnelle majeure ; 2 patients avaient déjà bénéficié d'une procédure de revascularisation des membres inférieurs et 2 autres patients étaient amputés de plusieurs orteils ou de l'avant pied (amputation trans-métatarsienne).

Sur le plan hémodynamique, pieds droits et gauches confondus, la moyenne des mesures d'IPS était normale à $1,1 \pm 0,1$, mais il faut préciser que cette moyenne ne comprend pas les 21,4% de mesures anormalement élevées, pour lesquels les résultats n'ont pas été chiffrés et uniquement exprimés en terme d'artères incompressibles. On note également que parmi les 28 membres inférieurs explorés, aucune valeur anormale d'IPS $< 0,9$ n'a été relevée. La moyenne des mesures de PGO était elle aussi normale à $90,1 \pm 29,6$ mmHg. Aucune valeur pathologique < 50 mmHg n'a été relevée mais l'on précise que cette moyenne est d'interprétation délicate puisque la mesure de PGO n'a pu être réalisée que sur 58% des membres inférieurs. Enfin la moyenne des mesures de TcPO₂ était de $56,4 \pm 15,8$ mmHg, soit une valeur proche de la limite inférieure de la normale. Presque un tiers des mesures de TcPO₂ étaient pathologiques < 50 mmHg, en faveur d'une AOMI sous-jacente.

Tableau 4 : Caractéristiques vasculaires des patients inclus dans l'étude ACTIVDIAL

Effectif	n=14
Claudication intermittente des MI, n=	1/12
Revascularisation des MI, n=	2/14
Amputation mineure, n=	2/14
IPS	1,1 ± 0,1
dont artères incompressibles, %	21,4
PGO, mmHg	90,1 ± 29,6
TcPO ₂ , mmHg	56,4 ± 15,8
dont pathologiques < 50 mmHg	30,8

Données exprimées en moyennes \pm écart-types, pourcentages ou valeurs absolues. IPS index de pression systolique à la cheville, MI membres inférieurs, PGO pression au gros orteil et TcPO₂ pression transcutanée en oxygène.

Au final, si l'on considère la présence d'une claudication intermittente des membres inférieurs et/ou un antécédent d'amputation et/ou une TcPO₂ pathologique < 50 mmHg comme témoin de troubles de la perfusion des membres inférieurs ; alors 6 patients parmi les 14 participants à l'étude ACTIVDIAL (43%) présentaient, à l'inclusion, des troubles de perfusion des membres inférieurs, secondaires à une AOMI, possiblement associée à des lésions de la microcirculation.

3) Résultats de l'exercice physique réalisé au cours de l'étude ACTIVDIAL

Au cours de leur participation au programme d'activité physique du protocole ACTIVDIAL, chaque patient avait pour objectif de pédaler pendant 30 minutes, lors de chaque séance de dialyse. Cependant, ils restaient libres de réaliser ou non l'exercice proposé et de choisir la durée de la séance et son intensité, en réglant la résistance de l'appareil à leur convenance.

Le tableau 5 résume l'activité physique effectivement réalisée par les participants de l'étude ACTIVDIAL. Les 14 participants ayant terminé l'étude ont donc réalisé en moyenne 72,9% des séances initialement prévues. Cependant, on rappelle que 2 patients sur les 21 inclus ont été exclus de ces résultats pour n'avoir pas réalisé suffisamment d'exercice physique au cours des 3 mois d'étude. Ce pourcentage ne reflète donc que la compliance des patients ayant atteint l'objectif minimal imposé par le protocole de 50% des séances de vélo programmées. La durée moyenne des séances de vélo perdiaalytique était conforme à l'objectif de 30 minutes proposé, soit 30,3 minutes en moyenne. Les niveaux de résistance appliqués lors de l'exercice et les distances parcourues par séance étaient assez homogènes, à respectivement $6,5 \pm 2,6$ unités arbitraires et $7,95 \pm 2,77$ miles en moyenne. Enfin le recueil des données rapporte une dépense énergétique moyenne de $9,8 \pm 6,3$ watts.

Tableau 5 : Résultats de l'exercice physique réalisé au cours de l'étude ACTIVDIAL

Séances de vélo réalisées/programmées, %	72,3 \pm 16,2
Durée des séances de vélo, min	30,3 \pm 1,0
Résistance, UA	6,5 \pm 2,6
Distance, mi	7,95 \pm 2,77
Performance énergétique, watts	9,8 \pm 6,3

Les données sont exprimées en moyennes \pm écart-types pour n=14. UA unité arbitraire.

4) Critère de jugement principal

La comparaison des mesures de TcPO₂ réalisées *avant* puis *après* les 3 mois d'exercice physique de l'étude ACTIVDIAL, aux pieds gauches et droits des participants ne montre pas de différence significative (figure 7). A gauche la moyenne de TcPO₂ diminue de 58,15 ± 16,4 mmHg à 56,77 ± 11,7 mmHg (p=0,735). A l'inverse, à droite, elle augmente de 54,69 ± 15,8 à 57,85 ± 11,0 mmHg (p=0,379).

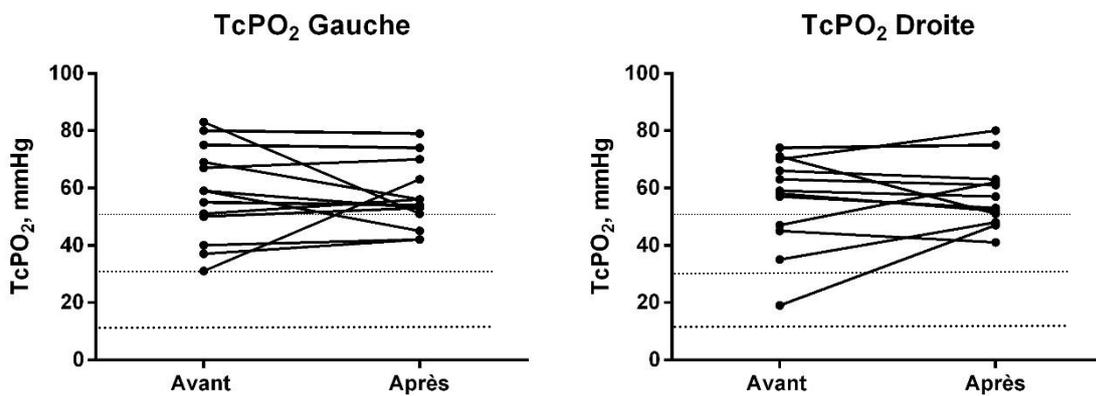


Figure 7 : Valeurs de TcPO₂ avant et après les 3 mois d'exercice physique per dialytique de l'étude ACTIVDIAL, aux pieds gauches et droits des patients participants (n=13).

Sur cette figure on observe qu'une large majorité des mesures de TcPO₂ sont normales > 50 mmHg, que quelques-unes sont pathologiques < 50 mmHg et qu'une seule valeur est inférieure au seuil d'ischémie sévère de 30 mmHg. Aucune mesure n'est inférieure au seuil d'ischémie critique de 10 mmHg.

De façon intéressante, on observe que les valeurs de TcPO₂ (*avant / après* la période d'exercice) ne varient pas de la même façon aux membres inférieurs droit et gauche d'un même sujet (figure 8). En effet la relation entre les variations de TcPO₂ aux membres inférieurs droits et gauches n'est pas du tout linéaire ($R^2 = 0,3833$). Ce constat nous permet donc de considérer les membres inférieurs droits et gauches des patients comme indépendants les uns des autres et d'interpréter les valeurs de TcPO₂ non plus comme 13 valeurs reliées et latéralisées droites et gauches mais comme 26 valeurs indépendantes.

Relation des $\Delta TcPO_2$ aux MI droits et gauches

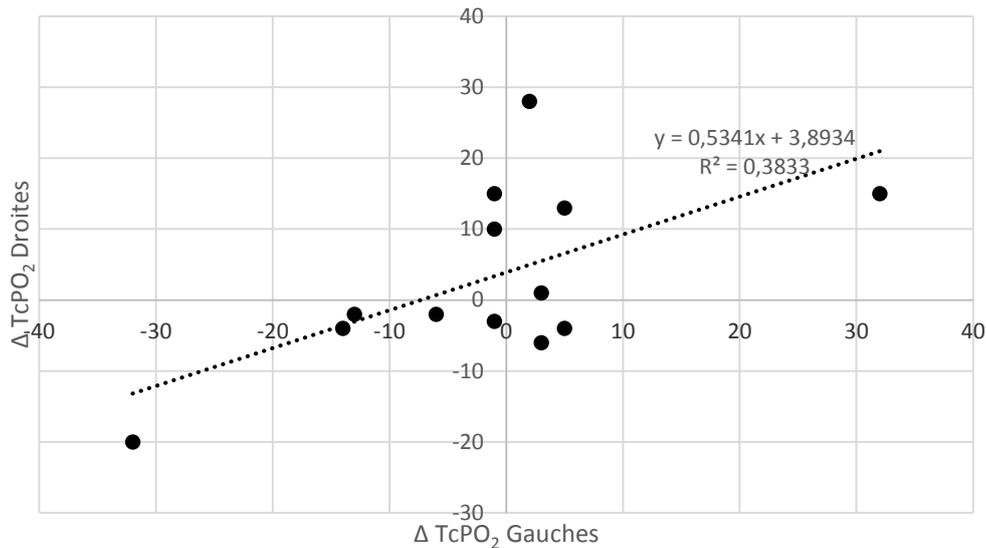


Figure 8 : Relation entre les variations (Δ) de $TcPO_2$ aux membres inférieurs droits et gauches, avant et après les 3 mois d'exercice physique, $n=13$.

Si l'on considère ainsi indépendants les résultats de $TcPO_2$, la comparaison entre les valeurs *avant* et *après* les 3 mois d'exercice physique ne montre toujours aucune différence significative puisque la moyenne des $TcPO_2$ augmente très légèrement de $56,4 \pm 15,8$ à $57,3 \pm 11,2$ mmHg ($p = 0,739$). Cependant, et de façon bien plus intéressante, si l'on ne s'intéresse qu'aux valeurs de $TcPO_2$ initialement pathologiques inférieures à 50 mmHg ($n=9$), alors on observe une différence toute à fait significative entre les valeurs de $TcPO_2$ *avant* et *après* la période d'exercice. La moyenne des mesures de $TcPO_2$ augmente en effet alors significativement de $37,6 \pm 9,5$ à $50,9 \pm 9,8$ mmHg, $p = 0,017$ (figure 9). A l'inverse, si l'on compare les valeurs de $TcPO_2$ initialement supérieures à 50 mmHg ($n=17$), il n'existe aucune différence significative, les moyennes passant de $65,65 \pm 9,10$ *avant* à $60,59 \pm 10,93$ mmHg *après*, $p=0,053$ (figure 10).

TcPO₂ <50 mmHg, p=0,017

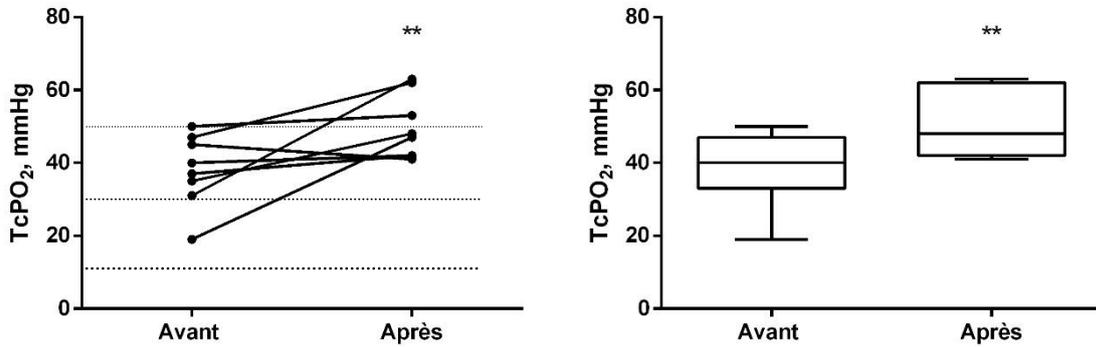


Figure 9 : Evolution des valeurs de TcPO₂ initialement inférieures à 50 mmHg après 3 mois d'exercice physique perdiaalytique de l'étude ACTIVDIAL, n=9.

TcPO₂ >50 mmHg, p=0,053

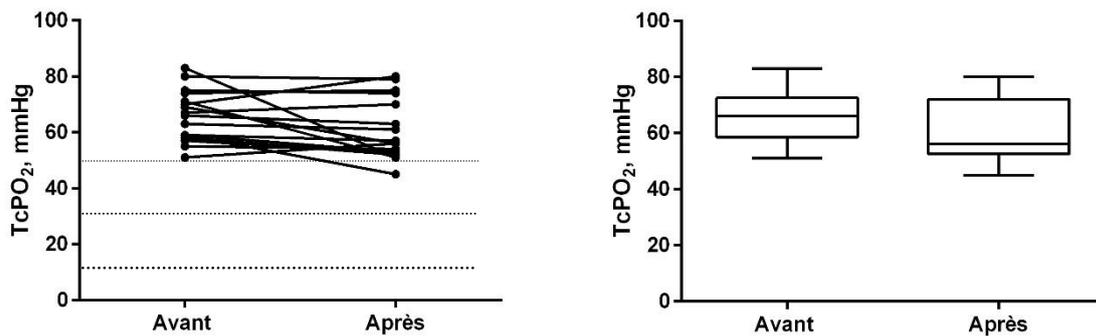


Figure 10 : Evolution des valeurs de TcPO₂ initialement supérieures à 50 mmHg après 3 mois d'exercice physique perdiaalytique de l'étude ACTIVDIAL, n=17.

5) Critères de jugement secondaires

Les tableaux 6 et 7, présentent les résultats détaillés pour les critères de jugement secondaires, respectivement, cliniques et paracliniques.

Sur le plan cardio-vasculaire, seule la PAS varie de façon significative, en augmentant de $124,0 \pm 18,6$ mmHg *avant* à $126,6 \pm 23,4$ mmHg *après* la période d'exercice physique ($p=0,02$). Les valeurs de PAD et FC ne présentent aucune différence significative entre *avant* et *après* les 3 mois d'exercice physique perdiaalytique.

L'analyse des critères de la sphère nutritionnelle ne suggère pas d'amélioration secondaire à la pratique de 3 mois d'exercice physique régulier per dialytique. En effet, cliniquement, le poids ou l'IMC ne présentent aucune variation significative, de même que les valeurs de nPCR, qui permet d'évaluer les apports nutritionnels protéiques des patients hémodialysés. Biologiquement les taux plasmatiques d'albumine, de transthyréline (pré-albumine), ou même encore de créatinine et de phosphore ne présentent eux aussi aucune variation significative. Le statut inflammatoire des patients n'est également pas modifié avec des taux plasmatiques de CRP non différents *avant* et *après* la période d'exercice de 3 mois.

Toujours cliniquement, la réalisation de 3 mois d'exercice physique régulier per dialytique ne semble pas suffisante pour entraîner une amélioration physique ou psychique et qui se traduirait par une amélioration de la qualité de vie. En effet, le test de force musculaire au membre supérieur (handgrip), les composantes physiques (PCS) et psychiques (MCS) du score de qualité de vie MOS Sf-36 restent inchangés au décours de l'exercice physique, dans cette étude.

Si l'on s'intéresse aux critères d'évaluation de l'épuration en hémodialyse qui sont le Kt/V et le taux plasmatique de β_2 microglobuline, l'exercice physique per dialytique n'entraîne pas d'amélioration de l'épuration avec un Kt/V quasi identique avant / après et des moyennes de β_2 microglobuline qui aurait même plutôt tendance à augmenter, mais de façon non significative.

Enfin, de façon tout à fait intéressante et inattendue, on observe un impact significatif de l'exercice physique sur certains paramètres biologiques du métabolisme phospho-calcique (figure 11). La pratique régulière de 3 mois d'exercice physique per dialytique entraîne une augmentation de la calcémie moyenne de $2,12 \pm 0,14$ mmol/L *avant* à $2,18 \pm 0,13$ mmol/L *après* ($p=0,049$) et une augmentation à la limite de la significativité des phosphatases alcalines osseuses (PAO) dont les taux plasmatiques passent en moyenne de $22,8 \pm 16,7$ $\mu\text{g/L}$ *avant* à $27,9 \pm 18,4$ $\mu\text{g/L}$ *après* la période d'exercice physique ($p=0,064$). Aucune différence n'est observée sur les valeurs moyennes de la phosphorémie ou sur les taux plasmatiques de parathormone (PTH) *avant* et *après* la période d'exercice physique.

Tableau 6 : Résultats cliniques après 3 mois d'activité physique per dialytique

	AVANT	APRES	p
Poids sec, kg	67,1 ± 15,5	67,3 ± 15,9	0,74
IMC, kg/m ²	25,14 ± 5,49	25,15 ± 5,51	0,97
PA systolique, mmHg	124,0 ± 18,6	136,6 ± 23,4	0,02*
PA diastolique, mmHg	65,3 ± 13,9	69,4 ± 16,5	0,21
Fréquence cardiaque, bpm	74,4 ± 13,4	72,29 ± 12,4	0,38
nPCR, g/kg/day	1,19 ± 0,26	1,18 ± 0,2	0,85
Kt/V	1,82 ± 0,32	1,82 ± 0,39	0,97
Handgrip, kg	28,4 ± 9,9	31,7 ± 12,5	0,09
Sf-36 / PCS	55,87 ± 16,64	56,7 ± 16,41	0,85
Sf-36 / MCS	61,4 ± 15,59	61,85 ± 17,5	0,93

Les données sont exprimées en moyennes ± écart-types pour n=14 et comparées par des tests t de Student pour échantillons appariés, après vérification de leur répartition normale par un test d'Agostino et Pearson. Une valeur de p<0,05 est considérée comme significative. IMC indice de masse corporelle, Kt/V indice d'épuration, MCS mental composite score, nPCR normalized protein catabolic rate, PA pression artérielle, PCS physical composite score.

Tableau 7 : Résultats biologiques après 3 mois d'activité physique per dialytique

	AVANT	APRES	p
Potassium, mmol/L	4,8 ± 0,7	4,8 ± 0,6	0,81
Bicarbonates, mmol/L	23,4 ± 2,3	23,0 ± 1,8	0,38
Urée, mmol/L	19,7 ± 5,0	19,7 ± 5,7	1,00
Créatinine, µmol/L	670 ± 188	698 ± 203	0,34
CRP, mg/L	7,0 ± 6,1	9,5 ± 15,0	0,61
Calcium, mmol/L	2,12 ± 0,14	2,18 ± 0,13	0,05*
Phosphore, mmol/L	1,58 ± 0,46	1,54 ± 0,44	0,78
Parathormone, ng/L	251 ± 190	303 ± 251	0,51
25OH vitamine D, ng/ml	39,9 ± 15,6	36,2 ± 14,3	0,21
Phosphatases alcalines osseuses, µg/L	22,8 ± 16,7	27,9 ± 18,4	0,06
Hémoglobine, g/L	107,9 ± 12,5	108,2 ± 10,9	0,93
β2microglobuline, mg/L	28,86 ± 7,55	32,77 ± 9,85	0,22
Albumine, g/L	36,1 ± 5,1	36,5 ± 4,8	0,70
Transthyréline, mg/L	0,29 ± 0,074	0,306 ± 0,112	0,35

Les données sont exprimées en moyennes ± écart-types pour n=14 et comparées par des tests t de Student pour échantillons appariés, après vérification de leur répartition normale par un test d'Agostino et Pearson. Une valeur de p<0,05 est considérée comme significative. CRP C reactiv protein.

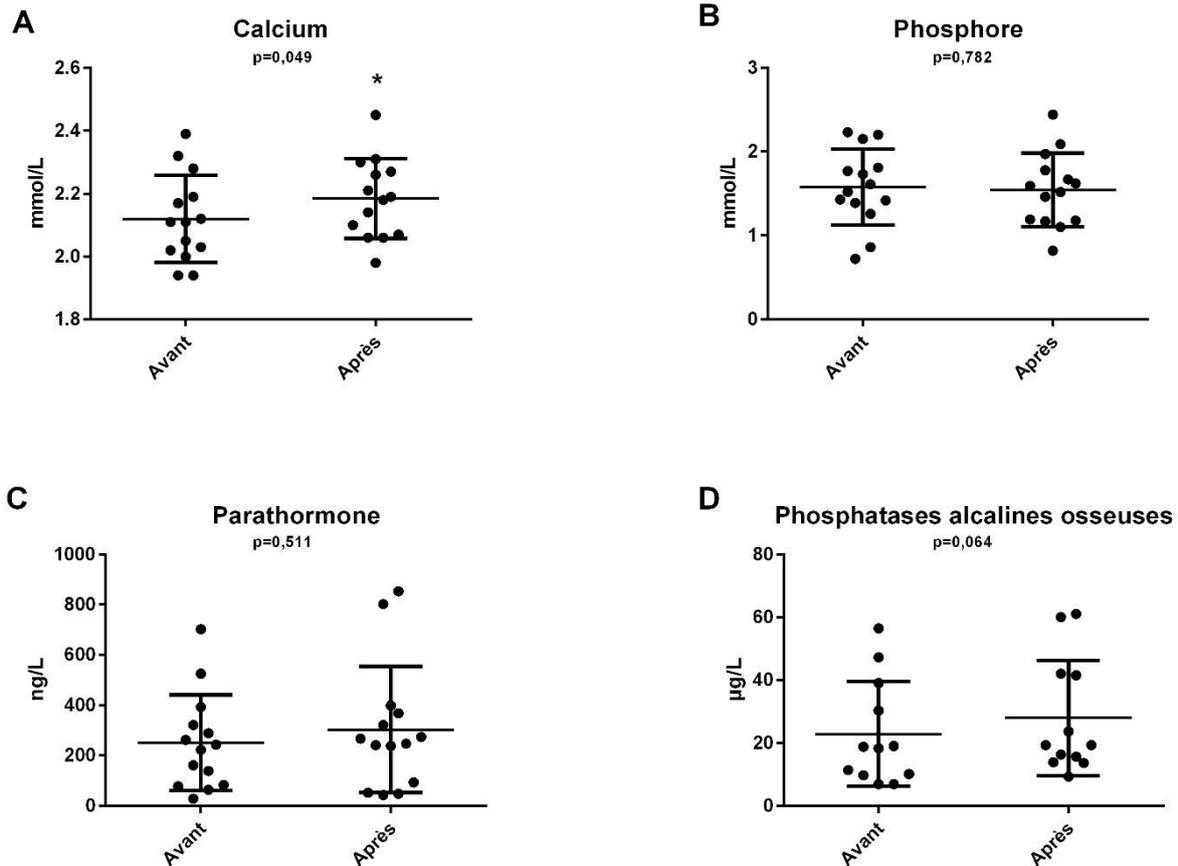


Figure 11 : Impact de l'activité physique perodialytique sur les paramètres biologiques du métabolisme phospho-calcique, $n = 14$.

6) Compliance et tolérance de l'exercice physique

Seuls 2 patients sur les 21 inclus dans l'étude ACTIVDIAL, ont présenté une incapacité physique à réaliser l'exercice, après l'inclusion. Le premier patient a été limité par son insuffisance cardiaque sévère et l'équipe médicale a jugé préférable d'interrompre sa participation à l'étude. Le second patient présentait une AOMI sévère avec des lésions nécrotiques d'un orteil, pour lequel l'amputation n'a pu être évitée en raison d'une infection surajoutée. Tous les autres patients volontaires, en dehors d'1 retrait de consentement au bout d'une semaine, ont complété l'étude. Parmi eux seuls 2 patients n'ont pas réalisé suffisamment de séances de vélo (33,3 et 38,9% des séances prévues) pour que les résultats soient pris en compte dans l'analyse statistique, ce qui démontre une bonne participation des 14 autres patients qui ont réalisés 72,3% des séances prévues (tableau 5).

Bien qu'aucune différence n'ait été mise en évidence sur les paramètres physiques et psychiques de la qualité de vie (PCS et MCS du MOS Sf-36), les participants à l'étude se sont révélés enthousiastes et satisfaits de leur participation. Deux d'entre eux poursuivent toujours la pratique occasionnelle du vélo au cours de leurs séances de dialyse.

Enfin, aucun effet indésirable grave, relié à l'activité physique, n'a été enregistré au cours de l'étude. Aucun incident n'est survenu au cours des séances de vélo, nécessitant une interruption de l'exercice.

IV- Discussion

Dans un premier temps, ce travail a confirmé le niveau de risque cardio-vasculaire élevé des patients hémodialysés chroniques de l'hôpital Edouard Herriot, à Lyon ainsi que la sévérité des atteintes artérielles périphériques et de la microcirculation de cette population, avec près d'un quart des patients déjà amputés. La prévalence des artériopathies dans notre service est donc plus importante encore que celle des grandes études de cohorte internationales (1) ou que les chiffres nationaux du rapport REIN 2012 (3) qui estiment à 25% environ la prévalence de l'AOMI en hémodialyse, et non des amputations qui ne constituent que le stade le plus sévère de l'AOMI. Cette sévérité s'explique principalement par un biais de sélection puisque le service de dialyse de l'hôpital Edouard Herriot est un centre d'hémodialyse qualifié de « centre lourd », c'est-à-dire qui répond à la définition de l'article R. 6123-58 du code de la santé publique qui impose la présence permanente d'un médecin néphrologue. Il s'agit donc d'un centre destiné à accueillir et prendre en charge les patients insuffisants rénaux terminaux les plus graves et donc susceptibles de présenter le plus grand nombre de comorbidités. La prévalence du diabète dans notre centre par exemple (44,2%) est donc, elle aussi, supérieure à la moyenne nationale (38%) (3). Les patients hémodialysés chroniques de l'hôpital Edouard Herriot, à Lyon sont donc tout à fait représentatifs du sur-risque et des complications cardio-vasculaires, comprenant l'AOMI et constituent donc une population d'étude des troubles de la microcirculation tout à fait adaptée.

L'étude clinique pilote ACTIVDIAL a évalué l'impact de 3 mois d'exercice physique régulier per dialytique, à raison de 30 minutes, 3 fois par semaine, sur la microcirculation des membres inférieurs, évaluée par une mesure de la TcPO₂ au dos du pied, chez les patients hémodialysés chroniques de l'hôpital Edouard Herriot. Les valeurs de TcPO₂ recueillies dans notre étude, sur 13 patients hémodialysés chroniques, sont en moyenne de 56,4 ± 15,8 mmHg. Ces chiffres sont bien cohérents avec les données de la littérature puisque l'étude de Weiss et al. rapporte des moyennes de TcPO₂ au repos de 59 ± 2 mmHg pour le groupe hémodialysé contrôle ; et de 62 ± 3 mmHg pour le groupe hémodialysé AOMI (48). De manière comparable, Hinchliffe et al. rapportait une TcPO₂ moyenne de 54,5 mmHg chez 10 patients hémodialysés chroniques diabétiques (49). Les résultats de l'étude ACTIVDIAL montrent que l'activité physique régulière per dialytique n'entraîne pas de modification significative des valeurs de TcPO₂ chez l'ensemble des patients hémodialysés chroniques inclus dans l'étude, et ce, que

l'on considère les membres inférieurs droits et gauches comme reliés entre eux ou indépendants. Ce résultat global est négatif au regard de l'hypothèse initialement avancée que l'exercice physique régulier per dialytique pourrait améliorer la microcirculation des membres inférieurs chez les patients hémodialysés chroniques.

Cependant, nous avons pour la première fois, mis en évidence une amélioration significative de la microcirculation, pour le sous-groupe des patients hémodialysés chroniques qui présentaient initialement des troubles de perfusion des membres inférieurs, c'est-à-dire dont les valeurs initiales de TcPO₂ étaient inférieures à 50 mmHg. L'observation d'un effet positif, uniquement sur le sous-groupe de patients présentant des stigmates hémodynamiques d'AOMI, n'est finalement pas surprenante car les mécanismes mêmes à l'origine de l'amélioration du débit de perfusion, par la réhabilitation à la marche, se fondent sur le phénomène d'ischémie d'effort. En effet, les altérations physiologiques, métaboliques et mécaniques qui surviendraient lors des périodes d'ischémie d'effort, induites par les séances d'exercice physique, seraient les déclencheurs de réponses adaptatives de la part de l'organisme, qui permettraient au final une amélioration des symptômes (64). Ceci expliquerait donc que tous les patients hémodialysés chroniques ne présentent pas d'amélioration significative de leur microcirculation, après 3 mois d'exercice physique régulier, et que les effets bénéfiques ne soient observés que chez les patients souffrant, à minima, d'un certain degré d'ischémie d'effort.

Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence un effet délétère des séances d'hémodialyse sur la microcirculation des membres inférieurs avec des baisses de TcPO₂ en cours de séance (48,50–52). Récemment, Benhamou et al. a par exemple observé chez 50 patients hémodialysés, une diminution de 23,9% de la TcPO₂ au cours d'une séance de 4h d'hémodialyse (52). Le retentissement négatif de l'hémodialyse sur la TcPO₂ était, dans ces études, d'autant plus important que les patients présentaient une pathologie vasculaire sous-jacente (48,52). Si l'on se réfère au phénomène d'adaptation, induit par la réadaptation vasculaire dans l'AOMI, on pourrait considérer ce trouble de perfusion per dialytique comme un équivalent d'ischémie d'effort, et penser à tort, qu'il pourrait être à l'origine des mêmes bénéfices que la marche. En fait, les quelques études sur le sujet réprouvent entièrement cette hypothèse. Bien que l'origine de ces troubles de perfusion per dialytiques ne soient pas encore clairement expliqués (défaillance hémodynamique, mauvaise adaptation vasculaire ou troubles métaboliques), ces études évoquent systématiquement des conséquences délétères sur l'organisme, liés à des mécanismes pathogènes d'ischémie/reperfusion. L'étude de Sato et al. montre par exemple que les répercussions de l'hémodialyse sur la microcirculation ne sont pas

les mêmes selon le type de membrane utilisée. Les dialyses avec des membranes en polysulfone, par exemple, s'accompagnent de dégradations plus importantes de la TcPO₂ et sont associées à des niveaux plus élevés de peroxydation lipidique (50). Les auteurs suggèrent que les perturbations répétées de la microcirculation pourrait être à l'origine d'une dysfonction endothéliale chronique et participer à la survenue de complications cardio-vasculaires. Benhamou et al. estime également que ces épisodes d'ischémie/reperfusion, à répétition, seraient à l'origine d'une production excessive de dérivés réactifs de l'oxygène et de cytokines pro inflammatoires. Il semble donc que tous les troubles de perfusion transitoires ne se valent pas en termes de retentissement sur l'organisme. L'origine de cette ischémie, selon qu'elle découle d'un effort physique (ischémie d'effort), ou qu'elle résulte de la pathogénicité de l'hémodialyse, aurait alors un rôle déterminant. L'amélioration de la microcirculation, observée dans le sous-groupe des patients dont les mesures de TcPO₂ initiales sont inférieures à 50 mmHg, reste donc mal expliquée et il se peut aussi que l'exercice physique en lui-même, et pas seulement l'ischémie d'effort qu'il induit, joue un rôle sur la microcirculation.

Ce travail a également permis de constater une importante discordance entre les valeurs des IPS et des TcPO₂ chez les patients hémodialysés chroniques. En effet, aucun des 14 patients inclus dans l'étude ACTIVDIAL ne présentait de valeur anormale d'IPS (< 0,9), suggérant donc une absence totale d'AOMI. Pourtant, lors de l'inclusion, 5 patients avaient parallèlement une mesure de TcPO₂ pathologique (< à 50 mmHg) au dos de l'un ou des 2 pieds. Cette discordance, ajoutée aux 21,4% de résultats non déterminés pour cause d' « artères incompressibles », nous laisse penser que les valeurs des IPS, dans cette population, sont probablement très largement faussées par la rigidité artérielle secondaire à la médiocalcose. La mesure de l'IPS ne semble donc pas être un outil fiable pour le diagnostic de l'AOMI chez les patients hémodialysés chroniques. Cette conclusion concorde tout à fait avec les résultats de l'étude de Benhamou et al. qui montrait, en 2012, avec la réalisation de TcPO₂ systématiques, que le diagnostic d'AOMI était sous-évalué en hémodialyse (47). Nous rejoignons donc les conclusions de l'auteur, qui proposait la réalisation systématique de mesures de TcPO₂, en complément des explorations vasculaires traditionnelles, pour le diagnostic de l'AOMI, chez les patients hémodialysés chroniques. Ces observations soutiennent également que les critères diagnostiques de l'AOMI, au sein desquelles la mesure de l'IPS tient une place cruciale (4,29), ne sont pas applicables aux patients hémodialysés. Il nous paraît donc actuellement très important et nécessaire, compte-tenu des conséquences fonctionnelles et vitales de la pathologie, de définir des critères

diagnostiques et des recommandations de prise en charge de l'AOMI, spécifiques à cette population.

D'autre part, l'IRC se complique dès le stade 3, de troubles du métabolisme osseux. La complexité de ces troubles tient au fait qu'ils peuvent se manifester sous différentes formes selon le degré de freination de l'hyperparathyroïdie secondaire. On distingue donc 2 principales entités qui sont les formes classiques d'ostéites fibreuses (caractérisées par une fibrose médullaire extensive et une hyper résorption ostéoclastique, liée à l'hypersécrétion de PTH) et l'ostéopathie adynamique (caractérisée par un taux bas de formation osseuse, par freination exagérée et iatrogène de la sécrétion de PTH). Finalement différentes perturbations osseuses de l'IRC sont souvent intriquées comme dans l'ostéopathie mixte qui peut être considérée comme l'association d'ostéite fibreuse (donc à remodelage élevé) et d'ostéomalacie (défaut de minéralisation) (104). Les paramètres biologiques tels que les dosages plasmatiques de calcémie, phosphorémie, PTH, 25OH-vitamine D, PAO ou d'autres marqueurs osseux ne permettent souvent pas de caractériser précisément le type d'atteinte osseuse qui touche nos patients (105). C'est pourquoi, en absence de biopsie osseuse, qui constitue l'examen de référence, il est difficile de se prononcer sur les atteintes osseuses potentielles des patients inclus dans l'étude ACTIVDIAL.

Cependant, l'analyse des critères de jugement secondaires de notre étude montre, de façon inattendue, un retentissement de l'activité physique sur le métabolisme osseux. En effet on observe une augmentation significative de la calcémie moyenne de $2,12 \pm 0,14$ mmol/L à $2,18 \pm 0,13$ mmol/L ($p=0,049$). On remarque que la moyenne initiale est nettement au-dessous des valeurs normales de la calcémie, comprises entre 2,20 et 2,60 mmol/L, ce qui serait plutôt en faveur d'une freination importante de l'hyperparathyroïdie secondaire et donc d'ostéopathies adynamiques. La moyenne des PTH initiales à 251 ± 190 ng/L (normales entre 15 et 65 ng/L) n'est pas incompatible avec cette interprétation puisqu'elle se situe sous la médiane des valeurs recommandées par les K/DIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) pour les patients en hémodialyse (entre 2 et 9 fois la norme haute) (106), soit entre 130 et 585 ng/L pour notre laboratoire. L'interprétation de ces calcémies reste toutefois particulièrement délicate puisqu'il s'agit ici de calcémies totales, non corrigées sur les valeurs de l'albuminémie, manquantes pour un certain nombre de patients.

Par ailleurs, la pratique de l'exercice physique semble également entraîner une augmentation des PAO dont les valeurs moyennes passent de $22,8 \pm 16,7$ $\mu\text{g/L}$ à $27,9 \pm 18,4$ $\mu\text{g/L}$ ($p=0,064$). Bien que cette différence se situe à la limite de la significativité sur un effectif

de 14 patients, nous jugeons cette augmentation bien réelle et non liée au hasard. Ces valeurs moyennes de PAO sont élevées (normales entre 4 et 21 $\mu\text{g/L}$). L'augmentation des PAO, marqueur de la formation osseuse, laisse supposer une stimulation du remodelage osseux chez ces patients (108). De nombreux travaux ont démontré la perte de masse osseuse lorsque le squelette n'était plus soumis aux contraintes mécaniques de la gravité (voyage dans l'espace) ou encore de la station debout (coma ou paraplégie). A l'inverse, ces études ont mis en évidence un gain de densité osseuse induit par l'exercice physique, chez l'adulte ou la femme ménopausée (109,110). Notre hypothèse est, qu'en plus des troubles osseux et phosphocalciques compliquant la MRC, les patients hémodialysés chroniques représentent une population associée à une sédentarité exceptionnelle. Celle-ci s'accompagne d'un déconditionnement physique, actuellement bien décrit, avec une diminution des capacités physiques notable dès le stade 3 de la MRC (111). Cette inactivité accrue, doit aussi, selon nous, très probablement s'associer à une part de déconditionnement osseux avec notamment une diminution du remodelage osseux pour les patients les plus sédentaires. L'augmentation des contraintes mécaniques, liée à la reprise d'une activité physique régulière, comme dans l'étude ACTIVDIAL, pourrait donc stimuler le remodelage osseux des patients hémodialysés. Bien que les mécanismes qui transforment les contraintes mécaniques en stimuli biochimiques améliorant la formation osseuse ne soient pas clairement identifiés (109), cette hypothèse permettrait d'expliquer les augmentations de PAO observées chez nos patients, au décours des 3 mois d'exercice physique régulier per dialytique.

A l'heure actuelle, très peu d'équipes de recherche n'a étudié les effets potentiels de l'activité physique sur le métabolisme osseux des patients IRC ou hémodialysés. Afsar et al. a étudié la relation entre le niveau d'activité physique quotidien et la concentration de PTH mais n'a pas trouvé de relation linéaire entre les deux paramètres (112). Tandis que Morishita et al. ne rapporte pas d'effet d'une semaine d'activité physique sur le métabolisme osseux (113). Seule l'étude de Tomayko et al. réalisée sur un modèle de souris IRC, rapporte un réel effet de l'exercice sur l'os (volume osseux, nombre et densité des trabécules) (114). Bien qu'on ne puisse se prononcer sur son caractère bénéfique ou non, notre étude est la première à suggérer un retentissement de l'exercice physique sur l'os des patients hémodialysés.

Enfin, l'étude ACTIVDIAL, rapporte une parfaite faisabilité de l'exercice physique, tel que la pratique du vélo per dialytique, en centre lourd d'hémodialyse. Les résultats montrent une bonne compliance des patients puisque seuls 2 patients sur 16 n'ont finalement pas réalisés l'objectif des 50% de séances de vélo, initialement prévues par le protocole. La tolérance de

cette activité physique régulière perodialytique, s'est également révélée excellente, sans aucune complication. Nous suggérons donc le développement de l'exercice perodialytique et l'équipement large des centres d'hémodialyse, afin que tous les patients qui le souhaitent, puissent mettre à profit le temps de la dialyse pour lutter contre la sédentarité.

Malgré ces résultats encourageants sur la microcirculation de certains patients hémodialysés et un possible retentissement de l'exercice physique sur le métabolisme osseux, notre étude comporte de nombreuses limites. Tout d'abord l'effectif reste faible. Seuls 14 patients sur les 20 prévus par le protocole de recherche, ont actuellement complété l'étude et les résultats positifs sur le sous-groupe de patients présentant des TcPO₂ initiales inférieures à 50 mmHg n'ont été mis en évidence que sur un effectif de 9 valeurs. Ces résultats devront donc être confirmés dans un premier temps par les résultats définitifs de l'étude ACTIVDIAL puis par de nouvelles études portant sur des effectifs plus importants. De plus, le principal biais de cette étude est de ne pas comporter de groupe contrôle. Cela a pour conséquences la présence d'un certain nombre de facteurs de confusion tels que le phénomène de régression à la moyenne. En effet, celui-ci peut tout à fait rendre discutables les résultats observés sur le sous-groupe de patients dont les TcPO₂ initiales sont inférieures à 50 mmHg et expliquer que lors de secondes mesures, les valeurs se normalisent, sans qu'il ne s'agisse alors d'un effet de l'exercice physique. La mise en place d'un groupe contrôle diminuerait ces biais et sera nécessaire lors de futures études sur le sujet. Par ailleurs, si les valeurs de TcPO₂ aux membres inférieurs de ce groupe contrôle diminuaient, celui-ci permettrait également de démontrer que l'activité physique peut potentiellement stopper la dégradation vasculaire des patients hémodialysés chroniques.

De nouvelles études cliniques sont donc nécessaires pour affirmer l'effet bénéfique de l'activité physique sur la microcirculation des patients hémodialysés ainsi que pour explorer le retentissement possible de l'exercice sur leur métabolisme osseux.

Nom, prénom du candidat : PELLETIER Caroline

CONCLUSIONS

L'IRC est associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire élevée, notamment au stade terminal de la maladie lorsqu'elle nécessite un traitement de suppléance. Parmi ces complications cardio-vasculaires, l'AOMI est particulièrement sévère et constitue une menace fonctionnelle et vitale. Potentiellement associée à la médiacalcosse, l'AOMI entraîne d'importants troubles de perfusion des membres inférieurs et des lésions qui évoluent souvent de façon défavorable jusqu'à l'amputation. Les traitements médicaux actuellement recommandés ne permettent généralement que de freiner l'évolution des lésions. Par ailleurs, le bénéfice du réentraînement à la marche sur la reperfusion se heurte à une sédentarité accrue des patients hémodialysés, pour qui il n'existe actuellement aucune recommandation spécifique de prise en charge.

Une première étude transversale menée sur les patients hémodialysés chroniques du service de l'hôpital Edouard Herriot des Hospices civils de Lyon a confirmé la sévérité des lésions artérielles avec près de 25% de patients amputés. Nous avons alors fait l'hypothèse que la pratique régulière d'une activité physique pourrait avoir un impact bénéfique sur la microcirculation des membres inférieurs, chez ces patients particulièrement sédentaires. L'étude clinique pilote ACTIVDIAL nous permet de répondre que la pratique régulière du vélo perodialytique pendant 3 mois, à raison de 30 minutes 3 fois par semaine, n'entraînerait pas d'amélioration significative des valeurs de TcPO₂, reflet de la microcirculation aux membres inférieurs. L'exercice physique présenterait toutefois certains bénéfices méconnus sur des critères secondaires de l'étude tels que le métabolisme phosphocalcique avec notamment une augmentation de la calcémie et des phosphatases alcalines.

Le Président de la thèse,
Pr Laurent JUILLARD
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 08/07/14
15 JUL. 2014



VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est

Professeur Jérôme ETIENNE



VU :
Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales
Professeur François-Noël GILLY



BIBLIOGRAPHIE

1. Rajagopalan S, Dellegrottaglie S, Furniss AL, Gillespie BW, Satayathum S, Lameire N, et al. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation*. 31 oct 2006;114(18):1914-1922.
2. Liu T, Liang KV, Rosenbaum A, Stephenson R, Pike F, Weissfeld L, et al. Peripheral vascular disease severity impacts health outcomes and health-related quality of life in maintenance hemodialysis patients in the HEMO Study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. juill 2012;27(7):2929-2936.
3. Agence de la Biomédecine. Rapport REIN 2012.
4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. janv 2007;45(1, Supplement):S5-S67.
5. 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*. févr 2000;25(1):38-46.
6. O'Hare AM. Management of peripheral arterial disease in chronic kidney disease. *Cardiol Clin*. août 2005;23(3):225-236.
7. Lehr HA, Messmer K. The microcirculation in atherogenesis. *Cardiovasc Res*. oct 1996;32(4):781-788.
8. Mazzoni MC, Schmid-Schönbein GW. Mechanisms and consequences of cell activation in the microcirculation. *Cardiovasc Res*. oct 1996;32(4):709-719.
9. Ichimaru K, Horie A. Microangiopathic changes of subepidermal capillaries in end-stage renal failure. *Nephron*. 1987;46(2):144-149.
10. Gilchrist BA, Rowe JW, Mihm MC. Clinical and histological skin changes in chronic renal failure: evidence for a dialysis-resistant, transplant-responsive microangiopathy. *Lancet*. 13 déc 1980;2(8207):1271-1275.
11. O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. déc 2001;12(12):2838-2847.
12. Selvin E, Erlinger TP. 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*. 10 août 2004;110(6):738-743.
13. O'Hare AM, Hsu C, Bacchetti P, Johansen KL. Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol JASN*. févr 2002;13(2):497-503.
14. Bommer J, Strohbeck E, Goerich J, Bahner M, Zuna I. Arteriosclerosis in dialysis patients. *Int J Artif Organs*. nov 1996;19(11):638-644.
15. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 18 mai 2000;342(20):1478-1483.

16. Hung P-H, Tsai H-B, Lin C-H, Hung K-Y. Abdominal obesity is associated with peripheral artery disease in hemodialysis patients. *PloS One*. 2013;8(6):e67555.
17. Bachmann J, Tepel M, Raidt H, Riezler R, Graefe U, Langer K, et al. Hyperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol JASN*. juill 1995;6(1):121-125.
18. Manns BJ, Burgess ED, Hyndman ME, Parsons HG, Schaefer JP, Scott-Douglas NW. Hyperhomocyst(e)inemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. oct 1999;34(4):669-677.
19. Jaar BG, Plantinga LC, Astor BC, Fink NE, Longenecker C, Tracy RP, et al. Novel and traditional cardiovascular risk factors for peripheral arterial disease in incident-dialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. juill 2007;14(3):304-313.
20. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. mai 1999;55(5):1899-1911.
21. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res*. 17 sept 2004;95(6):560-567.
22. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. juill 2000;15(7):1014-1021.
23. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 11 mai 1999;99(18):2434-2439.
24. Titapiccolo JJ, Cerutti S, Garzotto F, Cruz D, Moissl U, Tetta C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular autonomic control during hemodialysis in peripheral vascular disease patients. *Physiol Meas*. avr 2012;33(4):667-678.
25. Eggers PW, Gohdes D, Pugh J. Nontraumatic lower extremity amputations in the Medicare end-stage renal disease population. *Kidney Int*. oct 1999;56(4):1524-1533.
26. Orimoto Y, Ohta T, Ishibashi H, Sugimoto I, Iwata H, Yamada T, et al. The prognosis of patients on hemodialysis with foot lesions. *J Vasc Surg*. nov 2013;58(5):1291-1299.
27. Liew YP, Bartholomew JR, Demirjian S, Michaels J, Schreiber MJ. Combined effect of chronic kidney disease and peripheral arterial disease on all-cause mortality in a high-risk population. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. juill 2008;3(4):1084-1089.
28. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta*. déc 1954;21(5-6):499-533.
29. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Avril 2006. www.has.fr [Internet]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/AOMI_recos.pdf
30. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology

Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 15 mars 2011;123(10):e269-367.

31. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries * The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. nov 2011;32(22):2851-2906.
32. Leskinen Y, Salenius JP, Lehtimäki T, Huhtala H, Saha H. The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: requirements for diagnostics. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. sept 2002;40(3):472-479.
33. Adragao T, Pires A, Branco P, Castro R, Oliveira A, Nogueira C, et al. Ankle--brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. janv 2012;27(1):318-325.
34. Ogata H, Kumata-Maeta C, Shishido K, Mizobuchi M, Yamamoto M, Koiwa F, et al. Detection of peripheral artery disease by duplex ultrasonography among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. déc 2010;5(12):2199-2206.
35. Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Circulation*. nov 1991;84(4 Suppl):IV1-26.
36. Got I. [Transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂): advantages and limitations]. *Diabetes Metab*. sept 1998;24(4):379-384.
37. Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jörneskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. janv 1999;22(1):147-151.
38. Zimny S, Dessel F, Ehren M, Pfohl M, Schatz H. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk. *Diabetes Care*. oct 2001;24(10):1810-1814.
39. Bongard O, Krähenbühl B. Predicting amputation in severe ischaemia. The value of transcutaneous PO₂ measurement. *J Bone Joint Surg Br*. mai 1988;70(3):465-467.
40. Kram HB, Schwartz C, Veith FJ. Open technique for removal of intraarterial sheath after urokinase infusion in patients undergoing heparinization. *J Vasc Surg*. mai 1992;15(5):937-938.
41. Bacharach JM, Rooke TW, Osmundson PJ, Gloviczki P. Predictive value of transcutaneous oxygen pressure and amputation success by use of supine and elevation measurements. *J Vasc Surg*. mars 1992;15(3):558-563.
42. Vayssairat M, Mathieu JF, Priollet P, Vellay P, Pines JC, Housset E. [Transcutaneous measurement of oxygen partial pressure. A new method for functional study in vascular pathology]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 30 juin 1984;13(27):1683-1686.
43. Krahenbuhl B, Bongard O. [Transcutaneous measurement of the partial pressure of the oxygen. Theoretical bases and hemodynamic significance]. *J Mal Vasc*. 1984;9(3):179-183.
44. Franzeck UK, Talke P, Bernstein EF, Golbranson FL, Fronck A. Transcutaneous PO₂ measurements in health and peripheral arterial occlusive disease. *Surgery*. févr 1982;91(2):156-163.

45. Becker F, Gabrielle F, Raoux MH, Brenot R, David M. [Value of measuring transcutaneous oxygen pressure in arterial disease of the legs]. *Ann Cardiol Angéiologie*. oct 1989;38(8):465-472.
46. Rooke TW, Osmundson PJ. The influence of age, sex, smoking, and diabetes on lower limb transcutaneous oxygen tension in patients with arterial occlusive disease. *Arch Intern Med*. janv 1990;150(1):129-132.
47. Benhamou Y, Edet S, Begarin L, Cailleux N, Hanoy M, Bessin C, et al. Transcutaneous oxymetry as predictive test of peripheral vascular revascularization in haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mai 2012;27(5):2066-2069.
48. Weiss T, Windthorst C, Weiss C, Kreuzer J, Bommer J, Kübler W. Acute effects of haemodialysis on cutaneous microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. sept 1998;13(9):2317-2321.
49. Hinchliffe RJ, Kirk B, Bhattacharjee D, Roe S, Jeffcoate W, Game F. The effect of haemodialysis on transcutaneous oxygen tension in patients with diabetes-a pilot study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. juill 2006;21(7):1981-1983.
50. Sato M, Morita H, Ema H, Yamaguchi S, Amano I. Effect of different dialyzer membranes on cutaneous microcirculation during hemodialysis. *Clin Nephrol*. déc 2006;66(6):426-432.
51. Santesson P, Danielsson A, Iseda I, Adamson U, Lins PE, Jörneskog G. Impaired peripheral micro- and macrocirculation during hemodialysis in uremic patients. *Int Angiol J Int Union Angiol*. août 2010;29(4):362-370.
52. Benhamou Y, Begarin L, David N, Cailleux N, Bessin C, Lévesque H, et al. Detection of microcirculatory impairment by transcutaneous oxymetry monitoring during hemodialysis: an observational study. *BMC Nephrol*. 2014;15(1):4.
53. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice 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, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 21 mars 2006;113(11):e463-654.
54. Larsen OA, Lassen NA. Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. *Lancet*. 19 nov 1966;2(7473):1093-1096.
55. Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. févr 1990;81(2):602-609.
56. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation*. oct 1994;90(4):1866-1874.
57. Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Bradham DD, Hochberg MC, Flinn WR, et al. Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. juin 2001;49(6):755-762.

58. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 24 mai 2001;344(21):1608-1621.
59. McDermott MM, Ades P, Guralnik JM, Dyer A, Ferrucci L, Liu K, et al. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 14 janv 2009;301(2):165-174.
60. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000990.
61. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2008;(4):CD000990.
62. Bendermacher BLW, Willigendael EM, Tejjink JAW, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2006;(2):CD005263.
63. Perkins JM, Collin J, Creasy TS, Fletcher EW, Morris PJ. Exercise training versus angioplasty for stable claudication. Long and medium term results of a prospective, randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. mai 1996;11(4):409-413.
64. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. *N Engl J Med*. 12 déc 2002;347(24):1941-1951.
65. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. avr 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.
66. DeLoach SS, Mohler ER. Peripheral arterial disease: a guide for nephrologists. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. juill 2007;2(4):839-846.
67. Pisoni RL, Greenwood RN. Selected lessons learned from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Contrib Nephrol*. 2005;149:58-68.
68. Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. janv 2012;59(1):126-134.
69. Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J, Neilson J, Greene T. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. déc 2009;4(12):1901-1906.
70. Agarwal R, Light RP. Sleep and activity in chronic kidney disease: a longitudinal study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. juin 2011;6(6):1258-1265.
71. Johansen KL, Chertow GM, Kutner NG, Dalrymple LS, Grimes BA, Kaysen GA. Low level of self-reported physical activity in ambulatory patients new to dialysis. *Kidney Int*. déc 2010;78(11):1164-1170.
72. Akber A, Portale AA, Johansen KL. Pedometer-Assessed Physical Activity in Children and Young Adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 5 janv 2012;7(5):720-726.
73. Pechter U, Maarros J, Mesikepp S, Veraksits A, Ots M. Regular low-intensity aquatic exercise improves cardio-respiratory functional capacity and reduces proteinuria in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mars 2003;18(3):624-625.

74. Mustata S, Groeneveld S, Davidson W, Ford G, Kiland K, Manns B. Effects of exercise training on physical impairment, arterial stiffness and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a pilot study. *Int Urol Nephrol.* déc 2011;43(4):1133-1141.
75. Padilla J, Krasnoff J, Da Silva M, Hsu C-Y, Frassetto L, Johansen KL, et al. Physical functioning in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* août 2008;21(4):550-559.
76. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* févr 2003;41(2):447-454.
77. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, Pisoni RL, Bommer J, Fissell RB, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* sept 2010;25(9):3050-3062.
78. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA J Am Med Assoc.* 13 avr 2005;293(14):1737-1745.
79. Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* févr 2004;65(2):719-724.
80. Chen I-R, Wang S-M, Liang C-C, Kuo H-L, Chang C-T, Liu J-H, et al. Association of Walking with Survival and RRT Among Patients with CKD Stages 3-5. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 juill 2014;9(7):1183-1189.
81. Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, Ayers E, Littman AJ, de Boer IH, et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol JASN.* avr 2013;24(5):822-830.
82. Johansen KL. Exercise and dialysis. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial.* juill 2008;12(3):290-300.
83. Segura-Orti E, Johansen KL. Exercise in end-stage renal disease. *Semin Dial.* août 2010;23(4):422-430.
84. Smart N, Steele M. Exercise training in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Carlton Vic.* sept 2011;16(7):626-632.
85. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD003236.
86. Castaneda C, Gordon PL, Parker RC, Uhlin KL, Roubenoff R, Levey AS. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* avr 2004;43(4):607-616.
87. Johansen KL. Exercise in the end-stage renal disease population. *J Am Soc Nephrol JASN.* juin 2007;18(6):1845-1854.
88. Robinson ES, Fisher ND, Forman JP, Curhan GC. Physical activity and albuminuria. *Am J Epidemiol.* 1 mars 2010;171(5):515-521.
89. Kouidi E, Iacovides A, Iordanidis P, Vassiliou S, Deligiannis A, Ierodiakonou C, et al. Exercise renal rehabilitation program: psychosocial effects. *Nephron.* 1997;77(2):152-158.

90. Kouidi E, Karagiannis V, Grekas D, Iakovides A, Kaprinis G, Tourkantonis A, et al. Depression, heart rate variability, and exercise training in dialysis patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* avr 2010;17(2):160-167.
91. Kouidi EJ, Grekas DM, Deligiannis AP. Effects of exercise training on noninvasive cardiac measures in patients undergoing long-term hemodialysis: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* sept 2009;54(3):511-521.
92. Deligiannis A, Kouidi E, Tassoulas E, Gigis P, Tourkantonis A, Coats A. Cardiac effects of exercise rehabilitation in hemodialysis patients. *Int J Cardiol.* 31 août 1999;70(3):253-266.
93. Fabbian F, Manfredini F, Malagoni AM, Malacarne F, Russo G, Soffritti S, et al. Exercise training in peripheral vascular arterial disease in hemodialysis patients: a case report and a review. *J Nephrol.* avr 2006;19(2):144-149.
94. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 23 sept 2004;351(13):1296-1305.
95. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA J Am Med Assoc.* 1 févr 1995;273(5):402-407.
96. Delgado C, Johansen KL. Barriers to exercise participation among dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc [Internet].* 26 juill 2011 [cité 14 janv 2012]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795245>
97. Johansen KL. Exercise and chronic kidney disease: current recommendations. *Sports Med Auckl NZ.* 2005;35(6):485-499.
98. Cheema BSB, Singh MAF. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: a systematic review of clinical trials. *Am J Nephrol.* août 2005;25(4):352-364.
99. Miller BW, Cress CL, Johnson ME, Nichols DH, Schnitzler MA. Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* avr 2002;39(4):828-833.
100. Wilund KR, Tomayko EJ, Wu P-T, Ryong Chung H, Vallurupalli S, Lakshminarayanan B, et al. Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* août 2010;25(8):2695-2701.
101. Kong CH, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. The effect of exercise during haemodialysis on solute removal. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* déc 1999;14(12):2927-2931.
102. Farese S, Budmiger R, Aregger F, Bergmann I, Frey FJ, Uehlinger DE. Effect of transcutaneous electrical muscle stimulation and passive cycling movements on blood pressure and removal of urea and phosphate during hemodialysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* oct 2008;52(4):745-752.
103. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383.

104. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* juin 2006;69(11):1945-1953.
105. Moorthi RN, Moe SM. Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy. *Kidney Int.* nov 2013;84(5):886-894.
106. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* août 2009;(113):S1-130.
107. Ureña P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol JASN.* mars 1996;7(3):506-512.
108. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* déc 1993;8 Suppl 2:S549-555.
109. Chilibeck PD, Sale DG, Webber CE. Exercise and bone mineral density. *Sports Med Auckl NZ.* févr 1995;19(2):103-122.
110. Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med Auckl NZ.* 2005;35(9):779-830.
111. Rognant N, Pouliquen É, Fave S, Jolivot A, Laville M. [Physical activity and chronic kidney disease: an update in 2013?]. *Néphrologie Thérapeutique.* avr 2014;10(2):86-93.
112. Afsar B. The relationship between intact parathyroid hormone levels and daily physical activity in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs.* mai 2014;37(5):350-357.
113. Morishita Y, Kubo K, Miki A, Ishibashi K, Kusano E, Nagata D. Positive association of vigorous and moderate physical activity volumes with skeletal muscle mass but not bone density or metabolism markers in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* mars 2014;46(3):633-639.
114. Tomayko EJ, Chung HR, Wilund KR. Soy protein diet and exercise training increase relative bone volume and enhance bone microarchitecture in a mouse model of uremia. *J Bone Miner Metab.* nov 2011;29(6):682-690.

ANNEXES

- I- Protocole d'étude ACTIVDIAL, V2 du 07/07/2014**
- II- Note d'information du protocole ACTIVDIAL, V2 du 15/10/2012**
- III- Formulaire de consentement du protocole ACTIVDIAL, V1 du 15/07/2012**

**IMPACT DE LA PRATIQUE D'UNE ACTIVITE PHYSIQUE REGULIERE
PERDIALYTIQUE SUR LA MICROCIRCULATION DES MEMBRES
INFERIEURS CHEZ LES PATIENTS HEMODIALYSES CHRONIQUES**

- ETUDE ACTIVDIAL -

Protocole de recherche Biomédicale portant sur un
dispositif médical

Version n° 2 le 07/07/2014

INVESTIGATEUR PRINCIPAL :

Docteur Anne JOLIVOT, PH
Service de Néphrologie, Hôpital Edouard Herriot.
Pavillon P, Place d'Arsonval, 69 437 Lyon cedex 03
anne.jolivot@chu-lyon.fr

PROMOTEUR DE L'ETUDE :

Hospices Civils de Lyon
Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)
Hospices Civils de Lyon
3 quai des Célestins
69229 Lyon Cedex 02

Table des matières

1. Informations générales	80
1.1 Identifiants du projet	80
1.2 Titre complet de la recherche	80
1.3 Investigateur principal	80
1.4 Investigateurs associés	80
1.5 Scientifiques associés	81
1.6 Centre de recherche	81
1.7 Promoteur	81
1.7.1 Identité :.....	81
1.7.2 Signature du protocole au nom du Promoteur :.....	81
1.7.3 Responsable de la recherche au niveau du Promoteur :.....	81
1.7.4 Responsable de la vigilance des essais au niveau du Promoteur :.....	81
2. Contexte de l'étude	82
2.1 Etat des lieux	82
2.2 Atteintes vasculaires et IRC	82
2.3 Méthodes de diagnostic des atteintes artérielles chez les patients insuffisants rénaux	83
2.4 Intérêt de l'activité physique dans les atteintes vasculaires des membres inférieurs	83
2.5 Intérêt et faisabilité de l'exercice physique pendant la séance de dialyse	84
3. Justification de l'étude dans ce contexte et hypothèse de travail	85
4. Hypothèse de la recherche et Objectifs de l'étude :.....	85
4.1 Objectif principal :.....	85
4.2 Objectifs secondaires	86
5. Méthodologie	86
5.1 Type d'étude	86
5.2 Intervention proposée	86
5.3 Dispositif médical expérimental	86
5.4 Population	87

5.4.1	Recrutement.....	87
5.4.2	Critères d'inclusion.....	87
5.4.3	Critères d'exclusion.....	87
5.4.4	Fin de participation à l'étude normale ou prématurée.....	88
5.5	Principaux facteurs étudiés.....	88
5.5.1	La microcirculation et la vascularisation des membres inférieurs.....	88
5.5.2	La qualité de vie.....	88
5.5.3	L'appétit et les paramètres nutritionnels.....	89
5.5.4	L'activité physique quotidienne et la force musculaire.....	89
5.6	Critères de jugement.....	89
5.6.1	Critère d'évaluation principal.....	89
5.6.2	Critères d'évaluation secondaires.....	89
6.	Description de l'étude.....	90
6.1	Visite 1 (J0).....	90
6.2	Visite 2 (J52).....	90
6.3	Visite 3 (J104).....	90
6.4	Séance d'hémodialyse.....	91
6.5	Calendrier des visites.....	91
7.	Evaluation de la balance bénéfiques/risques.....	92
7.1	Bénéfices de l'essai.....	92
7.2	Risques et contraintes liés à l'essai.....	92
7.2.1	Risques liés aux investigations métaboliques.....	92
7.2.2	Contraintes de l'essai.....	92
8.	Evaluation de la sécurité.....	93
8.1	Définitions.....	93
8.1.1	Evènement indésirable (EI).....	93
8.1.2	Evènement indésirables grave (EIG).....	93
8.2	Enregistrement, notification des événements indésirables.....	93

8.3	Conduite à tenir par l'investigateur en cas d'événement indésirable grave	94
8.4	Responsabilités du promoteur	94
8.5	Evénements attendus	94
8.6	Comité de surveillance indépendant.....	95
9.	Recueil des données et analyses statistiques	95
9.1	Recueil des données.....	95
9.2	Archivage - Conservation des données.....	95
9.3	Analyse statistique.....	95
9.3.1	Choix du nombre de sujet	95
9.3.2	Analyse statistique des données	96
9.3.3	Gestion des modifications apportées au plan d'analyse.....	96
9.3.4	Méthode de prise en compte des données manquantes et choix des personnes à inclure dans les analyses	96
10.	Aspects éthiques et réglementaires	97
10.1	Déclaration du début de la recherche.....	97
10.2	Notice d'information	97
10.3	Confidentialité des données	97
10.4	Lois et Bonnes Pratiques Cliniques.....	98
10.5	Soumission du protocole au CPP et à l'ANSM.....	98
10.6	Assurance	98
10.7	Informatisation des données.....	98
10.8	Droit d'accès aux données et documents sources	99
10.8.1	Accès aux données	99
10.8.2	Documents sources	99
10.9	Indemnisation	99
11.	Fin de l'essai clinique et Publications	99
11.1	Déclaration de fin d'essai.....	99
11.2	Rapport final / Publications.....	99
12.	Calendrier prévisionnel et échéances.....	100

13.	Références bibliographiques.....	100
14.	Annexes.....	Erreur ! Signet non défini.

RESUME

TITRE	Impact de la pratique d'une activité physique régulière per dialytique sur la microcirculation des membres inférieurs chez les patients hémodialysés chroniques.
PROMOTEUR	Hospices Civils de Lyon BP 2251 3 quai des Célestins, 69229 LYON cedex 02
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Docteur Anne JOLIVOT, PH Service de Néphrologie, Hôpital Edouard Herriot. Pavillon P, Place d'Arsonval, 69 437 Lyon cedex 03 anne.jolivot@chu-lyon.fr
VERSION DU PROTOCOLE	1 du 15/07/2012
JUSTIFICATION / CONTEXTE	L'insuffisance rénale chronique est associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire élevée, notamment au stade terminal de la maladie lorsqu'elle nécessite un traitement de suppléance. Parmi ces complications cardio-vasculaires, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est particulièrement sévère et constitue une menace fonctionnelle et vitale. Associée à la médiocalcose, l'AOMI entraîne d'importants troubles de perfusion des membres inférieurs par altération de la microcirculation. Ces lésions évoluent vers de lourdes complications médicales allant très souvent jusqu'à l'amputation et altèrent fortement la qualité de vie des patients. Les traitements médicaux actuellement recommandés ne permettent généralement que de freiner l'évolution des lésions sans améliorer la perfusion des membres inférieurs. Par ailleurs, le bénéfice du réentraînement à la marche sur la reperfusion se heurte à une sédentarité accrue des patients hémodialysés. De récents travaux ont montré de multiples bénéfices à la pratique d'une activité physique per dialytique par des mouvements de gymnastique ou de pédalage, sur des appareils spécifiquement conçu pour être utilisés en position allongée. Aucune données n'existent actuellement pour évaluer l'effet de la pratique du vélo per dialytique sur la microcirculation des membres inférieurs. Notre proposons de recueillir ces données dans le cadre d'une étude pilote comparant les atteintes microvasculaires avant et après 3 mois d'activité physique régulière per dialytique.
OBJECTIF PRINCIPAL	L'objectif principal est de mettre en évidence une amélioration de la microcirculation des membres inférieurs chez les patients pratiquant le vélo pendant les séances d'hémodialyse par mesure de la T _{cp} O ₂ au début de l'étude et au terme de 3 mois d'exercice physique per dialytique.
OBJECTIFS SECONDAIRES	Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de la pratique régulière d'une activité physique per dialytique sur :

	<ul style="list-style-type: none"> - D'autres paramètres vasculaires : Echo-doppler des membres inférieurs et index de pression systolique au gros orteil (TBI). - La qualité de vie - L'appétit et le statut nutritionnel - L'activité physique quotidienne et la force musculaire <p>ainsi que la tolérance liée à la pratique régulière d'une activité physique per dialytique.</p>
METHODOLOGIE / SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude pilote prospective, monocentrique, de type avant-après, portant sur des échantillons appariés.
CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL	La microcirculation des membres inférieurs évaluée par la mesure de la pression transcutanée en oxygène (T _{cpO} ²) avant et après 3 mois de pratique régulière du vélo au cours des séances de dialyse.
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	<p>Seront évalués avant et après 3 mois d'activité physique régulière per dialytique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La vascularisation des membres inférieurs à l'aide d'un doppler artériel et de la mesure de la pression systolique au gros orteil - La qualité de vie à l'aide du questionnaire SF-36 - L'appétit (scorage), l'apport protéique (nPCR) et des paramètres sanguins nutritionnels (créatinine, albumine, pré-albumine) - L'activité physique quotidienne (nombre de pas mesurés par podomètre pendant 7 jours) et la force musculaire (handgrip) <p>La tolérance liée à l'activité physique régulière du vélo sera évaluée lors de chaque séance de dialyse et de chaque visite prévue au protocole.</p>
POPULATION CIBLE	Patients hémodialysés chroniques
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patients hémodialysés chroniques depuis plus de 3 mois dans le service d'hémodialyse de l'hôpital Edouard Herriot, Lyon, France. - Age supérieur ou égal à 18 ans. - Lettre d'information remise au patient. - Patient ayant donné son consentement libre et éclairé par écrit. - Patient cliniquement stable - Patient volontaire pour pratiquer 30 minutes de vélo lors de chaque séance de dialyse - Affilié à la sécurité sociale ou à un régime assimilé.
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Sujets ne présentant pas les critères d'inclusions précédents - Femmes enceintes (diagnostique d'interrogatoire) - Patients protégés selon les termes de la loi. - Impossibilité physique de réaliser l'activité requise. - Contre-indication médicale à la pratique d'une activité physique.

PROCEDURES	Les patients inclus dans l'étude suivront pendant 3 mois à partir de leur inclusion, un programme d'activité physique per dialytique de 30 minutes à chaque séance de dialyse. L'activité physique consistera à pédaler en position semi allongée sur le vélo ergonomique adapté aux patients alités. L'effort sera adapté aux possibilités du patient et pourra s'étendre d'un travail passif jusqu'à différents degrés de résistance.
RAPPORT BENEFICES/RISQUES	<p>L'amélioration de la microcirculation des membres inférieurs pourrait directement bénéficier aux patients en améliorant leurs éventuels signes cliniques de claudication mais surtout en prévenant l'apparition ou l'aggravation de troubles trophiques.</p> <p>L'activité physique réalisée au cours d'une séance d'hémodialyse ne comporte pas plus de risque cardiaque que celle réalisée entre les séances et préconisée par les différentes recommandations internationales. Par ailleurs, celle-ci sera réalisée de façon médicalement surveillée afin d'être immédiatement interrompue en cas de survenue de douleurs, de crampes ou d'autres incidents.</p> <p>Ainsi, la balance bénéfice/risque pour chaque sujet qui acceptera de participer à l'étude ne paraît pas défavorable.</p>
NOMBRE DE PATIENTS	20 sujets
DUREE DE L'ETUDE	<p>Durée de la période d'inclusion : 33 mois</p> <p>Durée de participation pour chaque patient : 3 mois +/- 2 semaines</p> <p>Durée totale de l'étude : 36 mois +/- 2 sem</p> <p>Début des inclusions : 3^{ème} trimestre 2012</p>
LIEU DE LA RECHERCHE	Service de Néphrologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
RETOMBES ATTENDUES	Les perspectives sont d'identifier une nouvelle stratégie thérapeutique pour la prise en charge des troubles de la microcirculation en hémodialyse, qui permettrait une amélioration directes des symptômes (claudication, troubles trophiques), et ainsi une diminution du nombre d'amputations nécessaires.

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
EIG	Effet Indésirable Grave
EIGI	Effet Indésirable Grave Inattendu
EvIG	Evènement Indésirable Grave
HTA	Hypertension Artérielle
ICH	International Conference on Harmonisation
IPS	Index de Pression Systolique
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
MR	Méthodologie de Référence
nPCR	normalized Protein Catabolic Rate
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TBI	Index de pression systolique au gros orteil
TcpO²	Pression transcutanée en oxygène

1. Informations générales

1.1 Identifiants du projet

Code promoteur : 2012.744

Numéro d'enregistrement clinicaltrials.gov : NCTXXXXX

Avis favorable du CPP sud-est IV le : 18/09/2012

Autorisation de l'ANSM le : 02/08/2012

1.2 Titre complet de la recherche

Impact de la pratique d'une activité physique régulière peridialytique sur la microcirculation des membres inférieurs chez les patients hémodialysés chroniques.

1.3 Investigateur principal

- Docteur Anne JOLIVOT, PH

Service de Néphrologie, Hôpital Edouard Herriot.

Pavillon P, Place d'Arsonval, 69 437 Lyon cedex 03

anne.jolivot@chu-lyon.fr

1.4 Investigateurs associés

- Professeur Denis FOUQUE, PU-PH

Service de Néphrologie, laboratoire CarMeN, INSERM U1060, Hôpital Edouard Herriot et Faculté de Médecine Grange-Blanche, Lyon.

Pavillon P, Place d'Arsonval, 69 437 Lyon cedex 03

denis.fouque@chu-lyon.fr

- Professeur Laurent JUILLARD, PU-PH

Service de Néphrologie, INSERM U1060, Hôpital Edouard Herriot et Faculté de Médecine Grange-Blanche, Lyon.

Pavillon P, Place d'Arsonval, 69 437 Lyon cedex 03

laurent.juillard@chu-lyon.fr

- Docteur Pascale BUREAU DU COLOMBIER, PH

Service d'explorations fonctionnelles vasculaires et cardiaques, Hôpital Edouard Herriot, Lyon.

Pavillon M, Place d'Arsonval, 69 437 Lyon cedex 03

pascale.bureau-du-colombier@chu-lyon.fr

- Docteur Nicolas ROGNANT, PH

Service de Néphrologie, INSERM U1060, Hôpital Edouard Herriot, Lyon.

Pavillon P, Place d'Arsonval, 69 437 Lyon cedex 03

nicolas.rognant@chu-lyon.fr

- Docteur David FUMEAUX, Assistant

Service de Néphrologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon.

Pavillon P, Place d'Arsonval, 69 437 Lyon cedex 03

david.fumeaux@chu-lyon.fr

1.5 Scientifiques associés

- Caroline PELLETIER, interne
Service de Néphrologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon.
Pavillon P, Place d'Arsonval, 69 437 Lyon cedex 03
caroline.pelletier02@chu-lyon.fr

1.6 Centre de recherche

Hôpital Edouard Herriot, 69 437 Lyon cedex 03
Service de Néphrologie, Dialyse et Nutrition Clinique (Pavillon P)

1.7 Promoteur

1.7.1 Identité :

Hospices Civils de Lyon
BP 2251
3 Quai des Célestins
69229 LYON Cedex 02

1.7.2 Signature du protocole au nom du Promoteur :

- Odile GELPI, Directeur de la Recherche Clinique
Hospices Civils de Lyon, Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, Siège Administratif, BP 2251, 3 Quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02
Tél : 04 72 40 68 52, Fax : 04 72 40 68 69

1.7.3 Responsable de la recherche au niveau du Promoteur :

- Valérie PLATTNER, médecin référent
Hospices Civils de Lyon, Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, Siège Administratif, BP 2251, 3 Quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02
Tél : 04 72 11 52 13, Fax : 04 72 11 51 90

1.7.4 Responsable de la vigilance des essais au niveau du Promoteur :

- Delphine BERTRAM, pharmacien référent
Hospices Civils de Lyon, Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, Siège Administratif, BP 2251, 3 Quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02
Tél : 04 72 11 52 64, Fax : 04 72 11 51 90

2. Contexte de l'étude

2.1 Etat des lieux

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une affection dont la fréquence augmente du fait de la prévalence croissante de l'hypertension artérielle, du diabète et de l'obésité. Il est actuellement admis que cette pathologie est associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire élevée (1), notamment au stade terminal de la maladie lorsqu'elle nécessite un traitement de suppléance. Parmi toutes les complications cardiovasculaires dont souffrent les patients hémodialisés, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est particulièrement fréquente et sévère et constitue une menace fonctionnelle et vitale (2). Associée à la médiocalcose, l'AOMI entraîne d'importants troubles de perfusion des membres inférieurs par altération de la microcirculation. Ces lésions évoluent souvent vers de lourdes complications médicales allant jusqu'à l'amputation et altèrent fortement la qualité de vie des patients. Les traitements médicaux actuellement recommandés ne permettent généralement que de freiner l'évolution des lésions sans améliorer la perfusion des membres inférieurs. L'intérêt médical pour ces atteintes vasculaires est relativement faible (3) et elles restent ainsi souvent sous-diagnostiquées et sous-traitées. Très peu d'équipes se sont intéressées à la prise en charge des atteintes de la microcirculation en hémodialyse et les solutions thérapeutiques restent bien souvent inefficaces sur leur évolution.

2.2 Atteintes vasculaires et IRC

Les données du registre national REIN 2009 rapportent 20.1% d'artériopathie chez les patients IRC terminaux. Plus récemment, l'étude internationale observationnelle DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) (4) a étudié la prévalence des atteintes artérielles périphériques sur près de 30 000 patients hémodialisés. Les résultats montrent qu'un patient sur 4 présentait une artériopathie au moment de l'inclusion soit une prévalence de 25,3. La prévalence de la maladie était donc en moyenne 20 fois plus élevée que celle de la population générale française (1%).

La physiopathologie des atteintes artérielles périphériques et microcirculatoires dans l'IRC est particulière et d'autant plus sévère qu'elle associe l'athérosclérose traditionnelle à l'origine de l'AOMI à la médiocalcose. Celle-ci se définit par la calcification de la média et de la limitante élastique interne, source de rigidité artérielle et présente de façon plus ou moins importante chez une majorité des patients hémodialisés. Les facteurs de développement et de progression des lésions vasculaires spécifiques à l'hémodialyse restent encore mal précisés (5). Les différentes études mettent en évidence des facteurs de risque souvent différents mais incriminent de façon unanime la prévalence élevée des principaux facteurs de risques cardio-vasculaires en hémodialyse (diabète, HTA, dyslipidémies), le diabète et l'HTA représentant les deux principales causes d'IRC terminale. Les complications métaboliques de l'IRC (anémie, troubles phospho-calciques, toxines urémiques) participent aussi plus ou moins directement au développement de l'athérosclérose et de la médiocalcose. Les calcifications vasculaires, conséquences de l'hyperparathyroïdisme et de l'hyperphosphorémie ont été corrélées à la rigidité artérielle (6), elle-même élément prédictif de mortalité cardio-vasculaire (7). Enfin, il est probable que les complications inhérentes à l'hémodialyse telles que les variations tensionnelles, ioniques, le stress oxydant ou encore l'inflammation jouent également un rôle pathogène et entraînent une majoration de la dysfonction endothéliale responsable d'une athérosclérose accélérée. Très récemment, les résultats préliminaires d'une étude portant sur 50 patients hémodialisés (Begarín et al.) mettaient en évidence l'effet délétère des séances d'hémodialyse sur la microcirculation avec une diminution de 26% de la TCPO₂ au cours d'une séance de 4h d'hémodialyse, probablement par un phénomène d'ischémie-reperfusion, principalement chez les patients présentant une pathologie vasculaire sous-jacente.

Les conséquences de ces lésions artérielles et microcirculatoires sont fonctionnelles et vitales. L'AOMI entraîne un sur-risque de mortalité globale avec un risque relatif évalué à 2-3,

indépendamment de la présence d'atteinte coronaire ou cérébrovasculaire (2). L'étude DOPPS, confirme ces données et montre que quelque soit la région du monde, l'artériopathie distale augmente le risque de décès (HR=1,36 pour les décès toutes causes et HR=1,43 pour les décès d'origine cardiaque). La présence de lésions artérielles impacte par ailleurs significativement sur le nombre des hospitalisations, toutes causes confondues. Enfin, l'étude parallèle sur la qualité de vie a rapporté de façon évidente une moindre qualité de vie chez les patients hémodialysés souffrant de troubles vasculaires périphériques.

2.3 Méthodes de diagnostic des atteintes artérielles chez les patients insuffisants rénaux

Outre l'échographie Doppler qui visualise les plaques et permet la mesure du degré de sténose des artères de moyen calibre, la mesure de la pression artérielle systolique à la cheville avec un doppler de poche et le calcul de l'index de pression systolique (IPS) (rapport de la pression systolique cheville/pression systolique humérale) permet d'en évaluer la sévérité de manière rapide et non invasive. Classiquement, les valeurs normales de l'IPS se situent entre 0,9 et 1,3. Un IPS>1,3 traduit la présence d'artères incompressibles (rigidité artérielle, médiocalcose) alors que <0,9, il existe une AOMI. Celle-ci est bien compensée entre 0,9 et 0,75, moyennement compensée entre 0,75 et 0,4 et de retentissement sévère <0,4. En 2011, l'ACC/AHA a adapté ses recommandations (8) et considère normales les valeurs comprises entre 1 et 1,4 et « borderline », celles comprises entre 0,91 et 0,99. En cas de rigidité artérielle anormale susceptible de masquer le retentissement des lésions sur l'IPS et comme chez de nombreux hémodialysés qui souffrent par ailleurs de médiocalcose, il est possible de mesurer l'index de pression au gros orteil (TBI). La présence d'un IPS<0,9 est souvent retenue comme un des critères diagnostics d'AOMI dans les études cliniques, que la maladie soit symptomatique ou non. La mesure transcutanée de la pression en oxygène (TcPO²) constitue une mesure valable de la perfusion cutanée et donc le meilleur examen pour mesurer l'atteinte de la microcirculation. En pratique courante, cet examen est principalement utilisé pour préciser le degré de perfusion tissulaire et identifier un niveau d'amputation. Chez le sujet sain, la valeur de la TcPO² au niveau du pied est d'environ 60 mmHg. Une valeur de TcPO² > 35 mmHg chez un artériopathe témoigne d'une bonne compensation métabolique de l'artériopathie. Comprise entre 10 et 35 mmHg, elle traduit la présence d'une hypoxie continue et < 10 mmHg est la preuve d'une hypoxie critique.

2.4 Intérêt de l'activité physique dans les atteintes vasculaires des membres inférieurs

Les différentes recommandations internationales (9,10) pour la prise en charge des patients artéritiques articulent le traitement autour de trois axes : la correction des facteurs de risque (sevrage tabagique, traitement du diabète, de l'hypertension artérielle, des dyslipidémies, prise en charge de l'obésité), la prévention des aggravations brutales de la maladie par des thérapeutiques antithrombotiques (antiagrégants plaquettaires, prostaglandines, anticoagulants et fibrinolytiques) et l'amélioration du débit distal dans le membre ischémié (traitements médicaux vasoactifs et exercice physique). En effet, la notion de développement de la collatéralité artérielle au fur et à mesure que la sténose athéroscléreuse s'aggrave est très importante. Cette circulation collatérale va réinjecter le lit artériel en aval de la zone atteinte et peut éviter l'aggravation sévère ou même permettre une amélioration clinique. L'entraînement à la marche, préconisé par les différentes recommandations (9,10) (30 minutes, 3 fois par semaine pendant 2 mois) aura pour but de développer cette circulation collatérale. L'exercice physique a montré son efficacité sur l'amélioration des symptômes et l'accroissement des capacités physiques dans la plupart des études sur la prise en charge médicale de l'AOMI (11,12). Dans une récente méta-analyse portant sur 1200 patients (13), l'exercice physique versus traitement standard ou placebo améliorait significativement le temps et le périmètre de marche (+50 à +200%). La meilleure efficacité provient des études analysant une courte période de réhabilitation à l'effort, médicalement encadrée (14). Les mécanismes physiologiques expliquant les

effets bénéfiques de l'activité physiques sont encore mal identifiés. Ils pourraient associer : une amélioration de la fonction endothéliale via une augmentation de la NO synthase et des prostacyclines, une diminution des radicaux libres et de l'inflammation, une stimulation de l'angiogénèse, une amélioration du métabolisme musculaire (augmentation de sa capacité oxydative, des activités enzymatiques) et une amélioration des paramètres rhéologiques (diminution de la viscosité sanguine et diminution de l'agrégation des hématies).

La prise en charge de l'AOMI en hémodialyse n'est à l'heure actuelle pas codifiée par une pratique médicale fondée sur des preuves et suit donc les recommandations des différentes sociétés savantes internationales pour la prise en charge de l'AOMI dans la population générale (9,10).

2.5 Intérêt et faisabilité de l'exercice physique pendant la séance de dialyse

En hémodialyse, les bénéfices de l'exercice physique, réalisé entre les séances d'hémodialyse, sont connus depuis longtemps. Dans une revue de 2007, Johansen résumait les effets bénéfiques de l'activité physique au travers de la figure ci-dessous (15). On remarque qu'il mettait alors en évidence des effets notablement bénéfiques sur un certain nombre de facteurs, identifiés comme facteurs de développement des lésions artérielles et microcirculatoire (Diabète, HTA, dysfonction endothéliale inflammation, stress oxydant).

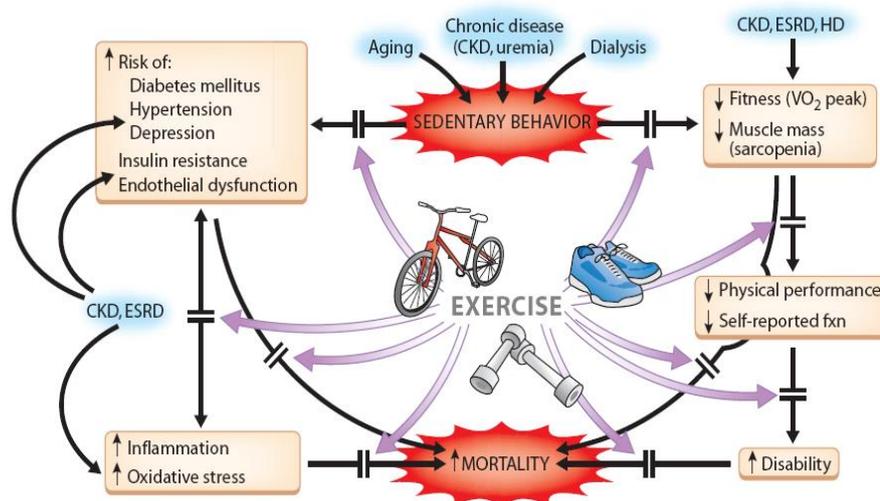


Figure 2. Diagram of potential adverse effects of sedentary behavior and chronic kidney disease and potential beneficial effects of exercise interventions.

Cependant malgré les recommandations sur l'exercice physique, de nombreuses études ont montré que les patients hémodialysés étaient dans les faits bien moins actifs que les personnes déjà qualifiées de sédentaires (16,17). Ce défaut d'activité physique n'est pas anodin puisqu'il est significativement corrélé au risque de décès (18) et bien sûr au risque cardio-vasculaire (19). De façon plus récente, Delgado et Johansen ont mis en évidence les barrières rencontrées par les patients hémodialysés à la pratique d'une activité physique. L'étude montre que le manque de motivation, le poids des problèmes médicaux, et le manque de temps sont significativement reliés au défaut d'activité (20). Pour pallier cette sédentarité significative et délétère des patients hémodialysés, de plus en plus d'équipes ont mis en évidence l'intérêt de l'exercice physique pratiqué pendant les séances d'hémodialyse (21,22). Certaines d'entre elles observent une amélioration des facteurs de risque cardiovasculaires : HTA (23,24), inflammation (25) et stress oxydant (26) tandis que d'autres montrent une amélioration de la qualité de vie par l'amélioration du syndrome des jambes sans repos (27), de la qualité du sommeil (28) ou des performances physiques (29). Enfin certains auteurs évoquent même une amélioration des paramètres de dialyse (30,31). De façon concordante, la multiplicité de ces études a également démontré l'innocuité de la pratique d'une activité physique per

dialytique, sous réserve qu'elle soit effectuée par des patients stables, sans contre-indication connue à la pratique d'un exercice physique et sous surveillance médicale (22). Il est certain que les contraintes matérielles, médicales et pratiques d'une séance d'hémodialyse ne permettent la réalisation per-dialytique que d'un nombre limité d'activités physiques. Comme le montrent Segura-Orti et Johansen dans une revue des pratiques sur l'exercice physique per-dialytique (22), toutes les études sur ce sujet mettent en application soit une série de mouvements de gymnastique aérobies et contre résistance adaptés, soit des programmes d'entraînement sur vélo. Ces deux modes s'exercent peuvent donc être réalisés en position couchée voire assise et de plus en plus de centres de dialyse s'équipent de matériels adaptés pour l'exercice physique per-dialytique.

La société MOTOMed a développé un vélo ou entraîneur thérapeutique motorisé d'utilisation facile pour les patients alités. Il a initialement été utilisé dans les services de réanimation et de rééducation pour les patients en coma. Il s'adapte sous le lit du patient, le patient reste dans son lit, est installé en position semi-assise pour éviter une mauvaise cambrure du dos et ses jambes sont positionnées dans le pédalier. Il a pour avantages d'être conçu pour un entraînement de mouvements quotidiens passifs, assistés ou actifs. L'appareil présente également une ergonomie maximale : semelles de sécurité avec rotation extérieure, protection des mouvements et contrôle des spasmes. Les réglages fins de l'appareil permettent de faire varier la vitesse ou la force du mouvement de manière séparée, de façon à adapter l'activité aux possibilités de chaque patient. Enfin, il permet aussi d'enregistrer le temps d'exercice effectué, le tour par minute et la performance (watt) de chaque séance pour une analyse fine de l'activité réellement réalisée.

3. Justification de l'étude dans ce contexte et hypothèse de travail

De la même façon que la marche améliore la microcirculation des patients artéritiques non IRC, en favorisant le développement d'une circulation collatérale, nous pensons que la pratique régulière du vélo au cours des séances d'hémodialyse pourrait améliorer la microcirculation des membres inférieurs des patients hémodialysés chroniques. L'intérêt de cette étude repose principalement sur l'importance des atteintes de la microcirculation chez les patients hémodialysés et sur le manque actuel de thérapeutiques efficaces sur cette maladie. Il s'agit de mettre en pratique une prise en charge reconnue pour son innocuité et son efficacité pour améliorer la microcirculation des membres inférieurs et limiter l'apparition des troubles trophiques. Cette étude s'intègre dans la prise en charge globale des artériopathies et atteintes de la microcirculation chez les hémodialysés. Les perspectives sont d'apporter une amélioration de la symptomatologie chez les patients souffrants de claudication ou de troubles trophiques, et ainsi une diminution du nombre d'amputations nécessaires. Cela permettrait alors de développer la pratique d'une activité physique per-dialytique dans la prise en charge spécifique des troubles de la microcirculation des membres inférieurs en hémodialyse.

Nous proposons donc d'étudier l'impact de la pratique régulière du vélo au cours des séances d'hémodialyse sur la microcirculation des membres inférieurs des patients hémodialysés.

4. Hypothèse de la recherche et Objectifs de l'étude :

L'hypothèse de cette étude est que **la pratique d'une activité physique régulière per-dialytique pourrait améliorer la microcirculation des membres inférieurs chez les patients hémodialysés chroniques et ainsi prévenir l'apparition des troubles trophiques et limiter les amputations.**

4.1 Objectif principal :

L'objectif principal est de mettre en évidence une amélioration de la microcirculation des membres inférieurs chez les patients pratiquant le vélo pendant les séances d'hémodialyse par mesure de la TcPO₂ au début de l'étude et au terme de 3 mois d'exercice physique perodialytique.

4.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont l'évaluation de l'impact de la pratique régulière d'une activité physique perodialytique sur :

- D'autres paramètres vasculaires : Echo-doppler des membres inférieurs et index de pression systolique au gros orteil (TBI).
- La qualité de vie
- L'appétit et le statut nutritionnel
- L'activité physique quotidienne et la force musculaire

Ainsi que la tolérance liée à la pratique régulière d'une activité physique perodialytique.

5. Méthodologie

5.1 Type d'étude

Cette étude est une étude clinique prospective interventionnelle d'évaluation d'un dispositif médical. Il s'agit d'un essai clinique pilote monocentrique, ouvert, de type avant-après, portant sur des échantillons appariés.

5.2 Intervention proposée

Les patients inclus dans l'étude suivront pendant 3 mois à partir de leur inclusion, un programme d'activité physique perodialytique de 30 minutes à chaque séance de dialyse. L'activité physique consistera à pédaler en position semi allongée sur le vélo ergonomique MOTOMed. L'effort sera adapté aux possibilités du patient et pourra s'étendre d'un travail passif jusqu'à différents degrés de résistance.

5.3 Dispositif médical expérimental

L'entraîneur thérapeutique utilisé dans le cadre de cette étude est le MOTOMed letto commercialisé par la société Reck. Il a été spécialement développé pour l'entraînement de patients alités. Dans le cadre de l'étude ACTIVDIAL, ce dispositif médical sera utilisé conformément à l'indication pour laquelle il a obtenu son marquage CE. Un appareillage est disponible dans le service de Néphrologie de l'Hôpital Edouard Herriot. L'installation des jambes dans le dispositif ne nécessite pas de déplacer le patient de son lit. L'entraînement des jambes est assisté par un moteur électrique dont les réglages s'effectuent à l'aide d'une télécommande. Une illustration du dispositif est présentée ci-dessous (source : www.motomed.com)



5.4 Population

5.4.1 Recrutement

Les sujets seront recrutés parmi les patients hémodialysés chroniques au centre d'hémodialyse du pavillon P de l'hôpital Edouard Herriot, à Lyon. Un des médecins néphrologue investigateur, à l'occasion d'une séance d'hémodialyse, proposera au patient la participation à l'étude et vérifiera les critères d'inclusion et les critères d'exclusion. Lors de cette consultation, une information claire, loyale et appropriée des buts, de la nature et des risques possibles de l'étude sera donnée au patient, ainsi qu'une lettre d'information expliquant les objectifs et le déroulement du protocole. Le praticien remettra également un formulaire de consentement au malade en double exemplaire. Les patients bénéficient de trois séances hebdomadaires d'hémodialyse. Il sera laissé un délai de réflexion entre deux séances consécutives pour que le patient décide de sa participation à l'étude. Ce délai pourra être prolongé à la demande du sujet. S'il est d'accord pour participer, le consentement sera signé par le patient et l'investigateur en double exemplaire. L'un sera conservé par le sujet, l'autre sera conservé dans le classeur investigateur. Le jour de signature du consentement définit le J0 de participation à l'étude.

5.4.2 Critères d'inclusion

Patients hémodialysés chroniques depuis plus de 3 mois dans le service d'hémodialyse de l'hôpital Edouard Herriot, LYON, France :

- D'âge supérieur ou égal à 18 ans.
- Ayant donné son consentement de participation libre et éclairé par écrit
- Cliniquement stable.
- Volontaire pour pratiquer 30 minutes de vélo lors de chaque séance de dialyse.
- Affilié à la sécurité sociale ou à un régime assimilé.

5.4.3 Critères d'exclusion

- Sujets ne présentant pas les critères d'inclusions précédents
- Femme enceinte (diagnostic d'interrogatoire)
- Patient protégé selon les termes de la loi.
- Impossibilité physique de réaliser l'activité requise.

- Contre-indication médicale à la pratique d'une activité physique.

5.4.4 Fin de participation à l'étude normale ou prématurée

- Arrêt de participation d'une personne à la recherche :

Un sujet pourra se retirer à tout moment de l'étude s'il le souhaite sans justification. En cas d'arrêt prématuré, il sera noté sur le dossier du sujet la date et la raison de l'arrêt (si communiquée).

Toute personne sera exclue de façon définitive s'il apparaît au cours de l'étude un des critères d'exclusion. Si le critère de jugement principal n'était pas recueilli pour un patient inclus dans l'étude, le patient serait remplacé.

La fin de participation à l'étude est prévue après 3 mois +/- 2 semaines.

Le patient sera pendant et après l'étude suivi et traité normalement dans le cadre de sa pathologie dans le service d'hémodialyse.

- Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche :

L'étude peut être interrompue prématurément en cas de survenue d'événements indésirables inattendus, graves nécessitant une revue du profil des stratégies médicales comparées. De même, des événements imprévus ou de nouvelles informations relatives aux stratégies médicales, au vu desquels les objectifs de l'étude ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur à interrompre prématurément l'étude.

Les Hospices Civils de Lyon se réservent le droit d'interrompre l'étude à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

En cas d'arrêt prématuré de l'étude, l'information sera transmise par le promoteur dans un délai de 15 jours à l'ANSM et au CPP.

5.5 Principaux facteurs étudiés

5.5.1 La microcirculation et la vascularisation des membres inférieurs

La microcirculation des membres inférieurs sera évaluée par une mesure de la TcPO₂ qui consiste à mesurer le contenu tissulaire en oxygène dissout grâce à des électrodes placées sur le dos du pied. Cet examen dure généralement entre 20 et 30 minutes. Les mesures seront effectuées de façon bilatérale, dans des conditions systématisées, le lendemain d'une séance d'hémodialyse afin de réduire les risques de perturbations des mesures liées à la séance d'hémodialyse ou à la présence d'œdème.

Les autres examens d'évaluation de la vascularisation des membres inférieurs seront un doppler artériel des membres inférieurs à la recherche de sténoses artérielles, d'accélération des flux ou même de thrombose artérielle et une mesure de la pression systolique au gros orteil afin de calculer l'index de pression systolique au gros orteil (TBI) (= pression artérielle systolique humérale / pression artérielle systolique au gros orteil). Cet index est équivalent à l'index de pression systolique à la cheville (IPS) plus utilisé mais possède l'avantage de s'affranchir du retentissement d'une possible médiocalcose qui peut faussement normaliser les résultats de l'IPS. Ces examens seront également réalisés entre 2 séances d'hémodialyse, en même temps que la mesure de la TcPO₂ à l'inclusion et à la fin de l'intervention.

Tous ces examens seront réalisés de façon réunie lors d'une même consultation dans le service d'exploration vasculaire de l'hôpital Edouard Herriot.

5.5.2 La qualité de vie

La qualité de vie sera évaluée par le questionnaire généraliste Sf-36 (Annexe) utilisé dans la plupart des études réalisées en hémodialyse. Ce questionnaire est simple, facile à remplir, s'adresse à toute personne ayant des difficultés de santé. Il évalue 8 critères principaux qui sont :

- La fonction physique
- Les limitations dues à l'état physique
- La douleur physique
- La vie et relation avec les autres
- La santé psychique
- Les limitations dues à l'état affectif
- La vitalité
- L'état de santé général perçu.

Tous ces items sont cotés sur 100 et un algorithme permet ensuite de calculer un score global de santé physique (Physical Component Summary ou PCS) et un score global de santé mentale (Mental Component Summary ou MCS).

5.5.3 L'appétit et les paramètres nutritionnels

L'appétit sera évalué par un score d'appétit simple, présent dans le cahier d'observation (Annexe n°3). L'état nutritionnel sera évalué par la mesure plasmatique de la créatinine, de l'albumine et de la pré-albumine.

Le calcul du nPCR (normalized Protein Catabolic Rate), en g/kg/24h, permettra d'estimer les apports protéiques par mesure des concentrations plasmatiques en urée en début et fin de dialyse grâce à la formule suivante :

$$\text{nPCR} = [0,0504 (1-0,162 R) (1-R + \Delta\text{Poids}/0,58 \text{ Poids sec})] \times \text{Urée}_{\text{pré}} / (1-0,0003t) + 0,17$$

Dans laquelle R représente le quotient des concentrations d'urée de fin et début de séance, t le temps de dialyse.

5.5.4 L'activité physique quotidienne et la force musculaire

L'activité physique quotidienne des patients sera estimée par la quantité de pas marchés pendant 7 jours consécutifs, au début et à la fin de l'étude. Le nombre de pas marchés par jour sera mesuré grâce à un podomètre modèle N° PE 317 C et les résultats recueillis permettront de calculer une moyenne hebdomadaire en nombre de pas / jour, reflétant leur activité moyenne sur la semaine.

La force musculaire sera évaluée simplement grâce à un dynamomètre manuel de type « handgrip » permettant la mesure de la force de préhension de la main dominante.

5.6 Critères de jugement

5.6.1 Critère d'évaluation principal

Amélioration de la mesure de la T_{cp}O₂, en comparant pour chaque patient les résultats des mesures avant et après 3 mois d'activité physique per dialytique.

5.6.2 Critères d'évaluation secondaires

- Amélioration ou non aggravation des autres paramètres vasculaires : écho-doppler artériel des membres inférieurs et index de pression systolique au gros orteil (TBI)
- Amélioration de la force musculaire mesurée par dynamomètre de type « handgrip »

- Amélioration du nombre de pas / jour mesuré sur 7 jours consécutifs
- Amélioration du score d'appétit et du nPCR
- Amélioration des paramètres nutritionnels : élévation de la créatininémie, albuminémie et pré-albuminémie
- Amélioration de la qualité de vie, évaluée par le questionnaire Sf-36 (Annexe)

6. Description de l'étude

L'ensemble des visites aura lieu lors des séances d'hémodialyse au pavillon P, Hôpital Édouard Herriot (HEH). Toutes les données recueillies au cours de l'étude seront consignées dans un cahier d'observation (Annexe n°3) spécifique à chaque patient.

6.1 Visite 1 (J0)

- Recueil du consentement écrit
- Inclusion après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion
- Examen médical et recueil des données :
 - Antécédents médicaux
 - Technique de dialyse et critères de qualité
 - Traitements en cours
- Programmation du bilan sanguin, dans le cadre du bilan habituel de sa pathologie en pré-dialyse de la séance suivante avec prélèvement direct sur la ligne artérielle de dialyse
- Programmation d'une mesure de la TcpO₂, de la pression systolique au gros orteil (TBI) et écho-doppler artériel des membres inférieurs dans un délai d'une semaine
- Mesure de la force musculaire par dynamomètre de type « handgrip »
- Remise du podomètre pour l'enregistrement du nombre de pas marchés sur 7 jours consécutifs
- Questionnaire qualité de vie Sf-36 (Annexe)

A partir de cette première visite d'inclusion (J0), les paramètres de dialyse habituels du patient, à savoir la membrane de dialyse, la fréquence et la durée des séances d'hémodialyse, la composition du dialysat et les débits (sang et dialysat) ne seront pas modifiés pendant toute la durée de l'étude. De la même façon, afin de limiter les biais de confusion, seules les modifications thérapeutiques strictement nécessaires seront réalisées.

6.2 Visite 2 (J52)

- Examen médical et recueil des données :
 - Événements intercurrents
 - Technique de dialyse et critères de qualité
 - Traitements en cours

6.3 Visite 3 (J104)

- Examen médical et recueil des données
- Programmation du bilan sanguin, dans le cadre du bilan habituel de sa pathologie en pré-dialyse de la séance suivante avec prélèvement direct sur la ligne artérielle de dialyse
- Programmation d'une mesure de la TcpO₂, de la pression systolique au gros orteil (TBI) et écho-doppler artériel des membres inférieurs dans un délai d'une semaine

- Mesure de la force musculaire par dynamomètre de type « handgrip »
- Questionnaire qualité de vie Sf-36 (Annexe)
- Remise du podomètre pour l'enregistrement du nombre de pas marchés sur 7 jours consécutifs
- Sortie de l'étude et arrêt de l'activité physique per dialytique.

6.4 Séance d'hémodialyse

Les patients inclus dans l'étude réaliseront au cours de chaque séance d'hémodialyse un temps d'activité physique adapté à leurs capacités physiques de 30 minutes environ. Cette période d'activité sera médicalement surveillée à l'aide d'une fiche de recueil de données du cahier d'observation sur laquelle seront consignés les paramètres hémodynamiques du patient, les paramètres de dialyse et les événements indésirables susceptibles de survenir ou d'interrompre la séance d'activité physique. L'activité réellement effectuée sera également documentée sur cette feuille de séance avec relevé du temps de pédalage, du rapport travail actif/travail passif, de la vitesse (tours par minute) et de la performance (en watt).

6.5 Calendrier des visites

Etapas	Screening	Inclusion	Bilan de début de l'activité physique	Période d'activité physique			Bilan de fin de l'activité physique
				J+8 à J+51	J+52	J+53 à J+96	
Jour	J-2 à -8	J0	J+1 à J+7	J+8 à J+51	J+52	J+53 à J+96	J+97 à J+104
Information	X	X					
Recueil du consentement signé		X					
Examen médical et recueil de données cliniques		X			X		X
Séance d'activité physique per dialytique sur MOTomed 3 fois par semaine				X	X	X	
Evaluation de la microcirculation et de la vascularisation des membres inférieurs : <ul style="list-style-type: none"> • TcpO² • Doppler artériel • TBI 			X				X
Qualité de vie : SF-36			X				X
Appétit et paramètres nutritionnels : <ul style="list-style-type: none"> • Scorage de l'appétit • Dosages sanguins : créatinine, albumine, pré-albumine • Apports protéiques (nPCR) 			X				X
Activité physique quotidienne et force musculaire : <ul style="list-style-type: none"> • Podomètre pendant 7 jours 			X				X

• Dynamomètre handgrip							
Tolérance liée à l'intervention				X	X	X	X

Compte tenu du suivi très régulier des patients liés à la fréquence des dialyses, nous prévoyons un intervalle de tolérance de +/- 4 jours autour des dates théoriques de visite.

7. Evaluation de la balance bénéfiques/risques

7.1 Bénéfices de l'essai

Cette étude va nous permettre d'évaluer l'impact de la pratique d'une activité physique régulière perodialytique sur la microcirculation des membres inférieurs. Si notre hypothèse s'avère vraie, l'amélioration de la microcirculation des membres inférieurs pourrait directement bénéficier aux patients en améliorant leurs éventuels signes cliniques de claudication mais surtout en prévenant l'apparition ou l'aggravation de troubles trophiques. Par ailleurs, comme l'ont montré de nombreuses études, cette pratique peut également être à l'origine de bénéfices sur l'efficacité et la tolérance des séances de dialyse ainsi que sur la qualité de vie (sommeil, tonus, force musculaire, appétit, état nutritionnel).

7.2 Risques et contraintes liés à l'essai

7.2.1 Risques liés aux investigations métaboliques

- Les prélèvements biologiques :

Le protocole prévoit de réaliser l'ensemble des prélèvements biologiques au cours des séances d'hémodialyse, par prélèvement direct sur la ligne artérielle de dialyse, c'est-à-dire sans nécessité de ponction veineuse. Ceux-ci seront donc parfaitement indolores. De plus, ils entrent dans le cadre du suivi habituel de la maladie et n'entraîneront donc pas de prélèvements supplémentaires.

- Risques liés à l'activité physique :

L'activité physique réalisée au cours d'une séance d'hémodialyse ne comporte pas plus de risque cardiaque que celle réalisée entre les séances et préconisée par les différentes recommandations. Les critères d'exclusion comprennent bien sûr toute contre-indication médicale à la pratique d'une activité physique. Par ailleurs, celle-ci sera réalisée de façon médicalement surveillée afin d'être immédiatement interrompue en cas de survenue de douleurs, de crampes ou d'autres incidents. Des douleurs lombaires ou tendineuses peuvent apparaître du fait d'une malposition ou de mouvements répétés qui seront dépistés à chaque séance.

- Risques liés aux examens vasculaires :

La mesure de la TcPO₂, la mesure de l'index de pression au gros orteil et l'écho-doppler des membres inférieurs sont non invasifs. L'unique contrainte liée à leur réalisation est la nécessité d'un déplacement supplémentaire à l'hôpital à l'inclusion et à la sortie de l'étude, dans la mesure où ces examens doivent être réalisés entre 2 séances de dialyse. Cette contrainte sera limitée par la programmation réunie des 3 examens lors d'une même consultation qui pourra donc durer jusqu'à 1h environ.

7.2.2 Contraintes de l'essai

Si les sujets acceptent de participer à cette étude, ils ne doivent pas participer à un autre essai interventionnel pendant la même période afin d'éviter toute interférence avec les résultats de l'étude ACTIVDIAL.

Aucune administration de substance potentiellement toxique, ni aucun examen d'imagerie irradiant n'étant prévu par le protocole, il n'est pas défini de période d'exclusion à l'issue de l'étude ACTIVDIAL.

Au total, la balance bénéfique/risque pour chaque sujet qui acceptera de participer à l'étude ne paraît pas défavorable.

8. Evaluation de la sécurité

Pour cette étude, le promoteur a choisi de participer à la phase pilote relative à la déclaration des événements indésirables graves survenus au cours des recherches biomédicales portant sur un dispositif médical dans le cadre des mesures transitoires dans le cadre de la transposition de la Directive 93/42/CE révisée et de la Directive 90/385/ CE révisée.

8.1 Définitions

8.1.1 Evènement indésirable (EI)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche.

8.1.2 Evènement indésirables grave (EIG)

Ils sont définis comme tout évènement dont l'issue peut être l'une des suivantes :

- Le décès ou menace vitale immédiate et ce indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative.
- L'hospitalisation provoquée ou prolongation d'une hospitalisation existante.
- Une invalidité ou une incapacité correspondant à tout handicap cliniquement significatif, temporaire ou permanent.
- Une anomalie ou malformation congénitale.
- Une situation jugée "potentiellement grave" notamment certaines anomalies biologiques ou événement médicalement pertinent selon le jugement de la personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche.

8.2 Enregistrement, notification des événements indésirables

Tous les événements indésirables doivent être recherchés, rapportés et enregistrés, traités et évalués de la première visite d'inclusion (J0) jusqu'à la fin de l'étude et jusqu'à leurs résolutions. Tout événement indésirable non grave observé lors de la recherche et dans ses suites devra être reporté dans le cahier d'observation, dans la section prévue à cet effet. L'évènement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif, ou peut être rapporté spontanément par le sujet. Tous les éléments cliniques ou para-cliniques permettant de décrire au mieux l'évènement correspondant doivent être reportés.

Les événements indésirables sont recueillis :

- Lors des examens cliniques, biologiques ou autres prévus.
- Par un interrogatoire systématique par l'investigateur.
- Par notification spontanée par les participants, qui seront informés de la nécessité de contacter le médecin investigateur en cas d'évènement indésirable.

Tous les événements indésirables seront notés sur les formulaires de recueil des événements indésirables du cahier d'observation. Chaque événement indésirable observé sera consigné individuellement. L'intensité des événements indésirables sera déterminée de la façon suivante :

- Légère (grade1) : pas d'interférence sur l'activité au quotidienne du patient.

- Modérée (grade2) : interférence modérée sur l'activité quotidienne du patient mais encore acceptable.
- Sévère (grade3) : interférence importante sur l'activité quotidienne du patient et inacceptable.
- Menace du pronostic vital (grade 4).
- Décès (grade 5).

8.3 Conduite à tenir par l'investigateur en cas d'événement indésirable grave

L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité. L'investigateur doit notifier par FAX au promoteur, dans des délais acceptables et ne dépassant pas les 3 jours calendaires, à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves survenus dans l'essai à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole comme ne nécessitant pas une notification immédiate :

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation 04 72 11 51 90

Cette notification initiale fait l'objet d'un rapport écrit (formulaire de déclaration) et doit être suivie si nécessaire par un ou des rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s)

L'investigateur doit documenter au mieux l'événement (grâce aux copies des résultats de laboratoires ou des comptes rendus d'examens ou d'hospitalisation renseignant l'événement grave, y compris les résultats négatifs pertinents, sans omettre de rendre ces documents anonymes et d'inscrire le numéro et le code du patient), le diagnostic médical et établir un lien de causalité (relié/non relié) entre l'événement indésirable grave et le dispositif expérimental et/ou la procédure de mise en œuvre et/ou la recherche.

La déclaration est transmise au promoteur à l'aide du formulaire de déclaration d'événement indésirable grave daté et signé.

L'investigateur doit s'assurer que des informations pertinentes de suivi soient communiquées au promoteur dans les meilleurs délais.

8.4 Responsabilités du promoteur

Le promoteur déclarera à l'ANSM et au CPP tous les événements indésirables graves associés à un risque imminent de décès, ou toute blessure ou maladie grave qui justifie un traitement curatif rapide ou toute nouvelle information s'y rapportant sans délai et au plus tard dans les 48h. Pour les autres événements indésirables graves ou toute nouvelle information s'y rapportant, le promoteur les déclarera à l'ANSM et au CPP sans délai et au plus tard dans les 7 jours.

Le promoteur déclarera également les faits nouveaux de sécurité et établira un rapport annuel de sécurité conformément à la Loi du 9 Août 2004.

8.5 Evénements attendus

Les effets indésirables mineurs qui ont été rapportés au cours de précédentes études sont :

- Douleurs lombaires
- Tendinopathies
- Asthénie

Aucun effet indésirable grave n'a été observé, aucun événement indésirable grave n'est attendu dans le cadre de l'étude.

8.6 Comité de surveillance indépendant

Dans la mesure où aucun événement indésirable grave n'est attendu dans le cadre de cette étude pilote, nous n'avons pas prévu de constituer de comité de surveillance indépendant.

9. Recueil des données et analyses statistiques

9.1 Recueil des données

Dans les cahiers d'observation seront notés les renseignements administratifs, les critères d'inclusion et exclusion. Les données seront transférées dans les cahiers d'observation au fur et à mesure qu'elles sont obtenues qu'ils s'agissent des données cliniques ou paracliniques. Les données seront copiées de façon nette et lisible au stylo à bille noire dans ces cahiers (ceci afin de faciliter la duplication et la saisie informatique). Chaque fin de page sera datée et paraphée par l'investigateur signifiant ainsi son accord avec les données figurant dans le cahier d'observation.

Le cahier d'observation ne comportera que les données nécessaires à l'analyse en vue de publication. Les autres données relatives au patient et nécessaires à son suivi en dehors de l'étude, seront colligées dans son dossier médical.

Ces cahiers d'observation seront imprimés en un exemplaire.

9.2 Archivage - Conservation des données

Après saisie informatique, le cahier d'observation sera conservé par l'investigateur principal.

Les documents sources sont les documents originaux, les données concernant le patient sont reportées dans le cahier d'observation. Un accès direct aux données sources de l'étude sera possible en cas de visites de contrôle, d'audits ou d'inspection.

Les documents suivants seront archivés par l'investigateur coordonnateur pendant toute la période de l'étude et de l'analyse des données :

- Protocole avec annexes, amendements éventuels.
- Cahiers d'observation (originaux) avec documents annexes.
- Document de suivi de la recherche ;
- Toutes les pièces administratives et correspondances liées à l'étude.
- Rapports d'étude.

A l'issue de l'étude, le centre de traitement des données, sous la responsabilité du gestionnaire de l'étude, sera en charge d'organiser l'archivage, dans des locaux appropriés, de tous les documents relatifs à l'étude pour une durée de 15 ans après la fin de la recherche conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques. Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du gestionnaire de l'étude.

9.3 Analyse statistique

9.3.1 Choix du nombre de sujet

Le nombre de sujet nécessaire a été calculé à partir des données de la littérature (32) sur l'écart type des mesures de $Tcpo^2$ au sein d'une population de patients dialysés (8,3) et pour une différence

attendue entre les 2 moyennes après traitement de 10 mmHg. Le risque de première espèce (α) a été fixé à 0,05, le risque de 2^{ème} espèce (β) à 0,20 et la puissance ($1-\beta$) à 0,80.

L'hypothèse scientifique testée est que la pratique régulière d'une activité per dialytique permet d'améliorer la microcirculation des membres inférieurs. Celle-ci est appréciée par la mesure de TcPO₂ que nous espérons voir augmenter à l'issue de la période d'entraînement. Une augmentation de la pression de 10 mmHg constituerait un bénéfice clinique justifiant la pratique du vélo en cours de séances de dialyse.

Dans le cadre d'une comparaison de moyennes en formulation bilatérale et portant sur des échantillons appariés, les hypothèses statistiques testées seront :

H0 : les pressions transcutanées en oxygène ne varient pas avant et après entraînement régulier per dialytique.

H1 : les pressions transcutanées en oxygène varient avant et après traitement régulier per dialytique.

La formule utilisée pour calculer le nombre de sujets nécessaires est la suivante :

$$N = \frac{2\sigma^2}{\Delta^2} x (z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2$$

Avec σ l'écart-type de la TcPO₂ et Δ la différence attendue entre les moyennes avant et après entraînement.

Le nombre de sujet nécessaire calculé est donc de 20 sujets.

En pratique, du fait de la contrainte matérielle de ne disposer que d'un seul vélo ergonomique MOTOMed, un maximum de 3 patients par séance pourront utiliser le vélo dans des conditions optimales, soit 6 patients par jour (une séance du matin et une de l'après-midi). Sachant que les patients viennent dialyser trois fois par semaine (les lundi mercredi et vendredi ou les mardi, jeudi et samedi), on ne peut inclure que 12 patients sur une période de 3 mois.

9.3.2 Analyse statistique des données

L'analyse statistique ne sera pas faite en intention de traiter : les résultats des patients seront analysés à condition qu'ils aient suivi un minimum de la moitié du protocole, soit une séance d'activité physique au cours d'une séance d'hémodialyse sur deux en moyenne.

Toutes les analyses statistiques seront réalisées à l'aide des logiciels Statview 4.1 et Graphpad. Les comparaisons de moyennes (avant/après) seront réalisées à l'aide de test t de Student pour échantillons appariés, vérifiées par des test U de Wilcoxon-Mann-Witney. Les différences seront considérées significatives si $p < 0,05$.

9.3.3 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse

Un plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé avant le gel de la base des données. Il tiendra compte de toute modification du protocole ou de tout événement inattendu survenu au cours de l'étude et ayant un impact sur les analyses présentées ci-dessus. Les analyses planifiées pourront être complétées en cohérence avec les objectifs de l'étude.

Toute modification apportée par la suite au plan d'analyse statistique devra être justifiée et donnera lieu à une nouvelle version du document. Ces déviations au plan d'analyse seront reportées dans le rapport final de l'étude. L'ensemble des documents sera conservé dans le dossier de l'étude.

9.3.4 Méthode de prise en compte des données manquantes et choix des personnes à inclure dans les analyses

S'agissant d'une étude exploratoire, il n'est pas prévu de méthode de remplacement ou d'extrapolation des données manquantes. Si le critère de jugement principal n'était pas recueilli pour un patient inclus dans l'étude, le patient serait remplacé.

10. Aspects éthiques et réglementaires

10.1 Déclaration du début de la recherche

Le promoteur doit informer le CPP et l'ANSM de la date effective de début de l'essai qui correspond à la date d'inclusion de la première personne qui se prête à la recherche.

- Durée de la période d'inclusion : 33 mois.
- Durée de participation pour chaque patient : 3 mois +/- 2 semaines.
- Durée totale de l'étude : 36 mois +/- 2 semaines.
- Début des inclusions : 3^{ème} trimestre 2012

10.2 Notice d'information

Les patients ne pourront participer à cette étude que s'ils ont été informés de façon éclairée, orale et écrite de la part de leur médecin sur : le but de cette étude, la durée de leur participation, les procédures qui seront suivies, les bénéfices, les risques prévisibles et la confidentialité des données.

L'ensemble de ces informations sera résumé sur une note d'information remise à chaque patient.

Le consentement libre, éclairé et écrit du patient sera recueilli par l'investigateur, ou un médecin qui le représente avant l'inclusion définitive dans l'étude. Une copie du formulaire d'information et de consentement signé par les deux parties sera remise au patient, l'investigateur en conservera l'original.

10.3 Confidentialité des données

L'ensemble des données recueillies sera traité de façon anonyme en étant couvert par le secret médical.

L'investigateur doit s'assurer que la confidentialité du patient est maintenue. Sur les cahiers d'observation ou sur tous les autres documents, les patients seront identifiés par leurs initiales et leur numéro d'étude seulement. Les documents dans lesquels l'anonymat n'est pas assuré seront maintenus dans la plus stricte confidentialité par l'investigateur.

On demande à l'investigateur d'autoriser les personnes mandatées par le promoteur et les représentants des autorités légales à accéder directement aux dossiers médicaux originaux du patient pour la vérification des procédures de l'étude et des données. L'investigateur doit informer le patient que ses dossiers en rapport avec l'étude seront passés en revue par les représentants susmentionnés sans violer sa confidentialité.

Conformément aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche biomédicale (article L.1121-3 du code de la santé publique), conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche biomédicale ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s’y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules les 3 premières lettres du nom du sujet et les 2 premières lettres de son prénom seront enregistrées, accompagnées d’un numéro codé propre à l’étude indiquant l’ordre d’inclusion des sujets.

Le promoteur s’assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord pour l’accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

10.4 Lois et Bonnes Pratiques Cliniques

Les investigateurs s’engagent à ce que cette étude soit réalisée en conformité avec la législation en vigueur du Code de la Santé Publique ainsi qu’en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (loi du 09/08/2004, révision de la Loi Huriet Serusclat).

10.5 Soumission du protocole au CPP et à l’ANSM

Le promoteur soumettra ce protocole pour avis au Comité de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale de Lyon Sud Est IV, en accord avec la législation en vigueur du Code de la Santé Publique.

La notification de l’avis favorable du CPP sera transmise au promoteur de l’étude et à l’ANSM.

Une demande d’autorisation d’étude sera également adressée par le promoteur à l’ANSM.

Le promoteur s’engage à ce que le démarrage de l’étude ne se fasse qu’après obtention de l’avis favorable du CPP et de l’autorisation d’étude de l’ANSM.

En cas de modification substantielle apportée au protocole par l’investigateur, elle sera approuvée par le promoteur. Ce dernier devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP et une autorisation de l’ANSM dans le cadre de leurs compétences respectives. Un nouveau consentement des personnes participant à la recherche sera recueilli si nécessaire.

10.6 Assurance

Le promoteur a souscrit pour toute la durée de l’étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de l’étude. Il assurera également l’indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s’y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n’est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d’un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Le contrat d’assurance a été souscrit avant le démarrage de l’étude auprès de la Société Hospitalière d’Assurance Mutuelle, 18 rue Edouard Rochet, 69008 Lyon, sous le numéro 134823.

10.7 Informatisation des données

Conformément à la loi Informatique et Liberté en vigueur, le patient dispose d’un droit d’accès, de communication, d’opposition et rectification des informations nominatives, qui s’exerce sur simple demande écrite adressée à l’investigateur. Les données enregistrées à l’occasion de cette étude peuvent faire l’objet d’un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte en conformité avec la législation de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l’informatique, aux fichiers et aux libertés de la loi subséquentes qui l’ont modifiée. A tout moment, les sujets pourront exercer auprès du responsable de l’étude, leur droit d’accès ainsi que leur droit de rectification des données prévus par la loi informatique et liberté modifiée par la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994 (articles 36 et 40).

Cette étude entre dans le cadre de la méthodologie de référence MR001 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour laquelle les Hospices Civils de Lyon ont signé un engagement de conformité.

10.8 Droit d'accès aux données et documents sources

10.8.1 Accès aux données

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.

Les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de la recherche biomédicale, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

10.8.2 Documents sources

Les documents sources sont définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de l'étude clinique. Ils seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

Le dossier médical, les carnets de rendez-vous, les résultats des examens constituent donc des documents sources. Les questionnaires de qualité de vie SF-36 constituent des données sources directement recueillies dans le cahier d'observation.

10.9 Indemnisation

Il n'est pas prévu d'indemniser les sujets qui accepteront de participer à l'étude. L'objet de la recherche étant en rapport direct avec l'état pathologique des sujets, l'inscription au fichier national des volontaires se prêtant à une recherche biomédicale n'est pas requise.

11. Fin de l'essai clinique et Publications

11.1 Déclaration de fin d'essai

La fin de l'essai doit être déclarée au CPP et à l'ANSM dans les 90 jours si la recherche a atteint son terme (arrêt prévu) ou dans les 15 jours accompagné des raisons qui motivent cet arrêt en cas d'arrêt définitif anticipé. La fin de l'essai correspond à la date de la dernière visite de la dernière personne incluse.

11.2 Rapport final / Publications

Le rapport final de l'étude sera écrit en collaboration avec les investigateurs et la personne responsable de l'analyse des données.

Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis et une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la signature de chacun des investigateurs.

Le rapport final complet ne sera pas envoyé à l'ANSM et au CPP mais il devra être tenu à sa disposition. Seul un résumé de ce rapport lui sera transmis dans un délai d'un an.

Les résultats de l'étude, quels qu'ils soient, seront soumis à publication.

Les règles concernant la publication des résultats devront être définies à priori (forme, ordre des auteurs, mention de tous les participants). Les publications suivront les recommandations des éditeurs de revues médicales (International Committee of medical journal editors) : Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Lancet 336;4:309-15.

12. Calendrier prévisionnel et échéances

Durée totale prévue pour l'ensemble de l'étude : 3 ans (du 3ème trimestre 2012 au 3ème trimestre 2015)

Durée de l'étude pour chaque patient inclus : 3 mois +/- 2 semaines.

Analyse des données : 3 mois (4ème trimestre 2015)

Rédaction du rapport final : 3 mois (1er trimestre 2016)

13. Références bibliographiques

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 23 sept 2004;351(13):1296-1305.
2. O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* déc 2001;12(12):2838-2847.
3. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 19 sept 2001;286(11):1317-1324.
4. Rajagopalan S, Dellegrottaglie S, Furniss AL, Gillespie BW, Satayathum S, Lameire N, et al. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation.* 31 oct 2006;114(18):1914-1922.
5. Selvin E, Erlinger TP. 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.* 10 août 2004;110(6):738-743.
6. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* juill 2000;15(7):1014-1021.
7. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 11 mai 1999;99(18):2434-2439.
8. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 1 nov 2011;124(18):2020-2045.
9. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries * The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* nov 2011;32(22):2851-2906.

10. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice 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, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 21 mars 2006;113(11):e463-654.
11. McDermott MM, Ades P, Guralnik JM, Dyer A, Ferrucci L, Liu K, et al. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA*. 14 janv 2009;301(2):165-174.
12. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 24 mai 2001;344(21):1608-1621.
13. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD000990.
14. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA*. 27 sept 1995;274(12):975-980.
15. Johansen KL. Exercise in the end-stage renal disease population. *J Am Soc Nephrol*. juin 2007;18(6):1845-1854.
16. Johansen KL, Chertow GM, Ng AV, Mulligan K, Carey S, Schoenfeld PY, et al. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int*. juin 2000;57(6):2564-2570.
17. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Johansen KL. Depressed mood, usual activity level, and continued employment after starting dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. nov 2010;5(11):2040-2045.
18. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis*. févr 2003;41(2):447-454.
19. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA*. 13 avr 2005;293(14):1737-1745.
20. Delgado C, Johansen KL. Barriers to exercise participation among dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 26 juill 2011 [cité 14 janv 2012]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795245>
21. Goldberg AP, Geltman EM, Hagberg JM, Gavin JR 3rd, Delmez JA, Carney RM, et al. Therapeutic benefits of exercise training for hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl*. déc 1983;16:S303-309.
22. Segura-Orti E, Johansen KL. Exercise in end-stage renal disease. *Semin Dial*. août 2010;23(4):422-430.

23. Miller BW, Cress CL, Johnson ME, Nichols DH, Schnitzler MA. Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. *Am J Kidney Dis.* avr 2002;39(4):828-833.
24. Hagberg JM, Goldberg AP, Ehsani AA, Heath GW, Delmez JA, Harter HR. Exercise training improves hypertension in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* août 1983;3(4):209-212.
25. Afshar R, Shegarfy L, Shavandi N, Sanavi S. Effects of aerobic exercise and resistance training on lipid profiles and inflammation status in patients on maintenance hemodialysis. *Indian J Nephrol.* oct 2010;20(4):185-189.
26. Wilund KR, Tomayko EJ, Wu P-T, Ryong Chung H, Vallurupalli S, Lakshminarayanan B, et al. Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant.* août 2010;25(8):2695-2701.
27. Giannaki CD, Sakkas GK, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, Patramani G, Lavdas E, et al. Non-pharmacological management of periodic limb movements during hemodialysis session in patients with uremic restless legs syndrome. *ASAIO J.* déc 2010;56(6):538-542.
28. Afshar R, Emany A, Saremi A, Shavandi N, Sanavi S. Effects of intradialytic aerobic training on sleep quality in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* mars 2011;5(2):119-123.
29. Cappy CS, Jablonka J, Schroeder ET. The effects of exercise during hemodialysis on physical performance and nutrition assessment. *J Ren Nutr.* avr 1999;9(2):63-70.
30. Farese S, Budmiger R, Aregger F, Bergmann I, Frey FJ, Uehlinger DE. Effect of transcutaneous electrical muscle stimulation and passive cycling movements on blood pressure and removal of urea and phosphate during hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* oct 2008;52(4):745-752.
31. Giannaki CD, Stefanidis I, Karatzaferi C, Liakos N, Roka V, Ntente I, et al. The effect of prolonged intradialytic exercise in hemodialysis efficiency indices. *ASAIO J.* juin 2011;57(3):213-218.
32. Weiss T, Windthorst C, Weiss C, Kreuzer J, Bommer J, Kübler W. Acute effects of haemodialysis on cutaneous microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Nephrol Dial Transplant.* sept 1998;13(9):2317-2321.

**LETTRE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS
POUR PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE**

***IMPACT DE LA PRATIQUE D'UNE ACTIVITE PHYSIQUE REGULIERE
PERDIALYTIQUE SUR LA MICROCIRCULATION DES MEMBRES INFERIEURS
CHEZ LES PATIENTS HEMODIALYSES CHRONIQUES***

- ETUDE ACTIVEDIAL -

PROMOTEUR : Hospices Civils de Lyon
3 quai des Célestins
69229 Lyon Cedex 02
Tél. : 04 72 11 52 13
Fax : 04 72 11 51 90

INVESTIGATEUR PRINCIPAL : Docteur Anne JOLIVOT, PH
Service de Néphrologie, Hôpital Edouard Herriot.
Pavillon P, Place d'Arsonval, 69 437 Lyon cedex 03

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude de recherche clinique en hémodialyse. Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste cette étude.

Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations, réfléchir à votre participation, et pour demander au médecin responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.

LE BUT DE L'ETUDE EST D'EVALUER SI LA PRATIQUE D'UNE ACTIVITE PHYSIQUE REGULIERE, MEME MODEREE, PENDANT LA SEANCE DE DIALYSE, AMELIORE LA CIRCULATION DES JAMBES.

BENEFICES ATTENDUS

Beaucoup de patients dialysés souffrent d'une mauvaise vascularisation des jambes, que l'on nomme artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) ainsi que d'atteintes de la microcirculation qui souvent s'aggravent avec le temps. Pour éviter l'aggravation de ces lésions, qui peuvent dans les cas les plus sévères nécessiter une amputation, il est recommandé de pratiquer une activité physique régulière d'environ 30 minutes, 3 fois par semaine. Pour beaucoup de raisons, il est souvent difficile de conserver une activité physique en hémodialyse. Pour compenser ce manque d'activité, il est possible de profiter de la séance de dialyse pour faire de l'exercice physique. Des chercheurs ont montré que cette pratique améliorerait l'efficacité ainsi que la tolérance des dialyses : diminuait les chutes de tension, améliorerait le sommeil et la qualité de vie. Nous pensons que cela pourrait également

permettre d'améliorer la microcirculation des jambes et ainsi lutter contre le développement de lésions d'ischémie chronique (mauvais apport d'oxygène aux tissus).

DEROULEMENT DE L'ETUDE

L'étude à laquelle nous vous proposons de participer durera 3 mois (+/- 2 semaines). Pendant cette période, vous réaliserez 30 minutes d'exercice physique lors de chaque séance de dialyse. L'exercice consistera à pédaler sur un vélo conçu spécialement pour être utilisé en milieu médical, en position allongée. La durée et la régularité de l'activité physique sont bien plus importantes que son intensité. L'effort physique ne sera donc pas majeur. Des examens seront réalisés au début et à la fin de l'étude dans le but de mettre en évidence une amélioration de la microcirculation des jambes. Ces examens ne sont pas invasifs, il s'agit d'une *Echographie-Doppler des membres inférieurs*, d'une *mesure de l'index de pression systolique au gros orteil (mesure de tension au bras et à la jambe)*, et d'une *mesure de la pression transcutanée en oxygène, effectuée grâce à un simple capteur autocollant placé sur le dos du pied*, ainsi que des prélèvements sanguins standards.

De plus, afin d'évaluer votre activité physique globale et votre qualité de vie, nous recueillerons le nombre de pas que vous marchez par jour, pendant une semaine, grâce à un podomètre, au début et à la fin de l'étude et vous devrez également compléter un questionnaire de qualité de vie.

RISQUES POTENTIELS

Les effets indésirables possibles sont peu nombreux. La pratique du vélo pendant la séance d'hémodialyse peut bien sûr entraîner une fatigue musculaire mais les efforts seront adaptés aux possibilités de chacun. Toutes les séances d'exercice physique seront médicalement surveillées de façon à être immédiatement interrompues en cas de survenue d'incidents ou de complications.

VOS DROITS

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui vous seront prodigués. Vous pouvez également décider en cours d'étude d'arrêter votre participation sans avoir à vous justifier. Vous avez le droit de prendre un délai de réflexion avant d'accepter ou de refuser votre participation à cette étude.

A la fin de l'étude, vous pourrez, si vous le souhaitez, être tenu informé(e) des résultats globaux de l'étude en vous adressant au Dr Jolivot.

Pour participer à cette étude, vous devez être affilié(e) à un régime de sécurité sociale et ne pas être sous sauvegarde de justice, ni sous tutelle, ni sous curatelle.

Si vous acceptez de participer à cette étude, il vous sera demandé de ne pas participer à un autre protocole de recherche pendant toute la durée de l'étude.

Conformément aux dispositions de l'article L. 1121-10 du code de la santé publique, le promoteur de l'essai a souscrit une assurance responsabilité civile auprès de la Société Hospitalière d'Assurance Mutuelle, 18 rue Edouard Rochet, 69008 Lyon, sous le numéro de contrat 134823.

FRAIS MEDICAUX

Votre collaboration à ce protocole de recherche biomédicale n'entraînera pas de participation financière de votre part. Conformément à la loi, tous les frais liés à l'étude seront pris en charge par le promoteur de l'étude.

DECLARATION

Conformément au Code de la Santé Publique ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (loi du 09/08/2004, révision de la Loi Huriet Serusclat) relative à la protection des personnes qui participent à des recherches biomédicales, cette étude a obtenu :

L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Est IV en date du 18/09/2012.

L'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en date du 02/08/2012.

LEGISLATION - CONFIDENTIALITE

Toute information vous concernant recueillie pendant cet essai sera traitée de façon confidentielle. Seuls les responsables de l'étude, les personnes mandatées par le promoteur et éventuellement les autorités de Santé pourront avoir accès à ces données. Ces personnes sont soumises au secret professionnel. Votre anonymat sera préservé. La publication des résultats de l'étude ne comportera aucun résultat individuel.

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé. Vous bénéficiez à tout moment, du droit d'accès et de rectification des données vous concernant auprès des responsables de l'étude conformément à la loi 78-17 du 06 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, modifiée par la loi n°94-548 du 1er juillet 1994, relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé. Ce droit s'exerce directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

CONTACT

Si vous avez des questions pendant votre participation à cette étude, vous pourrez contacter le médecin responsable de l'étude, le **Dr Anne JOLIVOT, tél : 04 71 11 01 59.**

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information.

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE**

***IMPACT DE LA PRATIQUE D'UNE ACTIVITE PHYSIQUE REGULIERE
PERDIALYTIQUE SUR LA MICROCIRCULATION DES MEMBRES INFERIEURS
CHEZ LES PATIENTS HEMODIALYSES CHRONIQUES***

- ETUDE ACTIVDIAL -

PROMOTEUR : Hospices Civils de Lyon
3 quai des Célestins
69229 Lyon Cedex 02

INVESTIGATEUR PRINCIPAL : Docteur Anne JOLIVOT, PH
Service de Néphrologie, Hôpital Edouard Herriot.
Pavillon P, Place d'Arsonval, 69 437 Lyon cedex 03

Je soussigné(e)
Mr/Me....., accepte de
participer à l'étude **ACTIVDIAL « Impact de la pratique d'une activité physique régulière
perdialytique sur la microcirculation des membres inférieurs chez les patients hémodialysés
chroniques.»**

J'ai bien lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise et il est entendu que :

√ Le médecin qui m'a informé(e) et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que ma participation est libre et que mon droit de retrait à cette recherche peut s'exercer à tout moment. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui me sont prodigués.

√ J'ai pris connaissance que ma participation à l'étude sera de 3 mois (+/- 2 semaines) et que je réaliserai une activité physique de 30 minutes (vélo en position allongée) à chaque séance de dialyse.

√ J'accepte que les données anonymes me concernant, puissent faire l'objet d'un traitement automatisé des données par les organisateurs de la recherche. Je pourrai exercer mon droit d'accès, de rectification ou d'opposition auprès des responsables de la recherche. Ces données resteront strictement confidentielles. La publication des résultats ne comportera aucun résultat individuel.

√ Les Hospices Civils de Lyon, promoteur de cette recherche biomédicale, conformément à la loi, ont contracté une assurance garantissant sa responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de l'étude.

√ Ce projet d'étude a reçu un avis favorable auprès des autorités compétentes.

√ Je suis affilié(e) à un régime de Sécurité Social.

√ Pendant toute la durée de l'étude, il m'est impossible de participer à aucun autre protocole de recherche.

√ Si je le désire, je peux être tenu(e) au courant des résultats globaux de la recherche, en m'adressant au Dr Jolivot.

√ Mon consentement ne décharge en rien le médecin et les Hospices Civils de Lyon de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

Fait en deux exemplaires* à, le

<u>Nom et Prénom du patient</u>	<u>Signature</u>
---------------------------------	------------------

Signature de l'investigateur qui atteste avoir pleinement expliqué à la personne signataire le but, les modalités ainsi que les risques potentiels de la recherche :

<u>Nom de l'investigateur</u>	<u>Signature</u>
-------------------------------	------------------

**Un exemplaire est à conserver par le patient, l'autre exemplaire est à conserver dans le dossier médical du patient.*

PELLETIER Caroline

Impact de la pratique d'une activité physique régulière perdiaalytique sur la microcirculation des membres inférieurs chez les patients hémodialysés chroniques : résultats de l'étude ACTIVDIAL.

Nbre f. 11 ill. tabl. 6

Th. Med : Lyon 2014 n°

RESUME :

L'insuffisance rénale chronique est associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire élevée. Au stade terminal de l'hémodialyse, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est particulièrement sévère et constitue une menace fonctionnelle et vitale. Potentiellement associée à la médiocalcose, elle entraîne d'importants troubles de perfusion des membres inférieurs et des lésions qui évoluent souvent de façon défavorable jusqu'à l'amputation. Les traitements médicaux actuellement recommandés sont peu efficaces et le bénéfice du réentraînement à la marche sur la reperfusion se heurte à une sédentarité accrue des patients hémodialysés.

Une première étude transversale menée sur les patients hémodialysés chroniques du service de l'hôpital Edouard Herriot des Hospices civils de Lyon a confirmé la sévérité des lésions artérielles avec près de 25% de patients amputés. Nous avons alors fait l'hypothèse que la pratique régulière d'une activité physique pourrait avoir un impact bénéfique sur la microcirculation des membres inférieurs, chez ces patients particulièrement sédentaires. L'étude clinique pilote ACTIVDIAL nous permet de répondre que la pratique régulière du vélo perdiaalytique pendant 3 mois, à raison de 30 minutes 3 fois par semaine, n'entraînerait pas d'amélioration significative des valeurs de TcPO₂, reflet de la microcirculation aux membres inférieurs. L'exercice physique présenterait toutefois certains bénéfices méconnus sur des critères secondaires de l'étude tels que le métabolisme phosphocalcique avec notamment une augmentation de la calcémie et des phosphatases alcalines.

MOTS CLES : Exercice physique, Hémodialyse, Microcirculation, TcPO₂, Phosphatases alcalines osseuses

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Laurent JUILLARD

Membres : Monsieur le Professeur Maurice LAVILLE

Monsieur le Professeur Denis FOUQUE

Madame le Professeur Anne LONG

Madame le Docteur Anne JOLIVOT

DATE DE SOUTENANCE : 25 Septembre 2014**ADRESSE DE L'AUTEUR :** c.pelletier.5@gmail.com