



**HAL**  
open science

# Angioplastie par ballon actif des lésions athéromateuses de novo de l'axe fémoro-poplité: données actuelles et expérience bicentrique de 21 patients

Emilie Lakhlifi

► **To cite this version:**

Emilie Lakhlifi. Angioplastie par ballon actif des lésions athéromateuses de novo de l'axe fémoro-poplité: données actuelles et expérience bicentrique de 21 patients. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01645073

**HAL Id: dumas-01645073**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01645073>**

Submitted on 22 Nov 2017

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

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

# Angioplastie par ballon actif des lésions athéromateuses de novo de l'axe fémoro-poplité : données actuelles et expérience bicentrique de 21 patients

Emilie Lakhlifi

► **To cite this version:**

Emilie Lakhlifi. Angioplastie par ballon actif des lésions athéromateuses de novo de l'axe fémoro-poplité : données actuelles et expérience bicentrique de 21 patients. Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01645073>

**HAL Id: dumas-01645073**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01645073>**

Submitted on 22 Nov 2017

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

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

Année 2017

N° 3194

THESE POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
Le 30 Octobre 2017  
Par LAKHLIFI Emilie  
Née le 29 Mai 1986 à La Rochelle

Angioplastie par ballon actif des lésions athéromateuses  
*de novo* de l'axe fémoro-poplité :  
Données actuelles et expérience bicentrique de 21 patients

**Directeur de thèse**

Monsieur le Professeur Éric DUCASSE

**Jury**

Monsieur le Professeur Dominique MIDY	Président
Monsieur le Professeur Éric DUCASSE	Juge
Monsieur le Professeur Xavier BERARD	Juge
Monsieur le Professeur Louis LABROUSSE	Juge
Monsieur le Docteur Vincenzo BRIZZI	Juge
Monsieur le Docteur Mathieu POIRIER	Juge

**Rapporteur**

Monsieur le Docteur Raphaël COSCAS

**A notre Maître et Président du jury**

**Monsieur le Professeur Dominique MIDY**  
**Professeur des Universités**  
**Praticien Hospitalier**  
**Service de Chirurgie Vasculaire du CHU de Bordeaux**  
**Directeur de l'Ecole de Chirurgie de Bordeaux**

Vos connaissances et votre expérience, que vous avez à cœur de partager, ont fait la renommée de cette école bordelaise. Votre paternalisme envers tous les internes et chefs que vous avez accueillis et formés, en a de plus fait une grande famille au sein de laquelle il est agréable d'évoluer.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et je vous en remercie infiniment.

**A notre Directeur de thèse**

**Monsieur le Professeur Éric DUCASSE**  
**Professeur des Universités**  
**Praticien Hospitalier**  
**Chef de Service de Chirurgie Vasculaire du CHU de Bordeaux**

Votre quête d'innovation permanente et votre technicité en matière de chirurgie endovasculaire ont permis d'accroître la renommée internationale de notre service. J'ai hâte de pouvoir continuer à profiter de vos connaissances et de votre expertise pendant mon clinat.

Vos conseils et votre disponibilité ont été précieux pour l'élaboration de cette thèse et je vous remercie. J'espère être digne de la confiance que m'avez accordée en me proposant ce sujet.

## **A nos juges**

**Monsieur le Professeur Xavier BERARD**  
**Professeur des Universités**  
**Praticien Hospitalier**  
**Service de Chirurgie Vasculaire du CHU de Bordeaux**

Tes conseils, ta rigueur, et ton sens inné de la transmission des connaissances sont un atout indispensable à notre formation. Je resterai toujours impressionnée par ce calme olympien qui te caractérise.

Tu as accepté de juger ce travail, reçois ici le témoignage de mon plus grand respect.

**Monsieur le Professeur Louis LABROUSSE**  
**Professeur des Universités**  
**Praticien Hospitalier**  
**Chef de Service de Chirurgie Cardiaque, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux**

Mon expérience au sein de votre service de chirurgie cardiaque m'a permis de découvrir les bases de cette spécialité dans laquelle vous excellez, et de me forger comme interne.

Je vous suis extrêmement reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

**Monsieur le Docteur Vincenzo BRIZZI**  
**Praticien Hospitalier**  
**Chef de Service de Chirurgie Vasculaire du CH d'Arcachon**

J'ai pu profiter de tes connaissances et tes conseils depuis déjà mon externat. Je te remercie de m'avoir toujours fait confiance à travers les années. C'est avec grand plaisir que je m'appête à te rejoindre pour continuer à apprendre à tes côtés pendant l'année qui arrive.

Tu me fais l'honneur de juger ce travail et je t'en remercie.

**Monsieur le Docteur Mathieu POIRIER**  
**Praticien Hospitalier**  
**Chef de Service de Chirurgie Vasculaire du CH de Mont de Marsan**

Ces semestres à tes côtés ont été déterminants dans ma formation. Tes « conseils du chef », tes troubles obsessionnels compulsifs contagieux, ta rigueur, ton exigence, mais surtout ta confiance, m'ont permis de gagner en autonomie et de grandir. J'attends avec impatience cette nouvelle année à tes côtés.

Je suis honorée que tu aies accepté de juger ce travail. Reçois ici l'expression de mon infinie gratitude.

**A notre Rapporteur**

**Monsieur le Docteur Raphaël COSCAS**  
**Praticien Hospitalier**  
**Service de Chirurgie Vasculaire du CHU Ambroise-Paré (AP-HP)**

Je suis honorée d'avoir pu bénéficier de vos remarques et conseils sur cette thèse dont vous connaissez particulièrement bien le sujet.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de l'avoir fait en un temps record.

## **A nos Maîtres**

**Docteur Gérard SASSOUST** : Pour la confiance que vous m'avez accordée malgré mon absence de latéralisation, pour le partage de vos connaissances en chirurgie vasculaire mais pas seulement, et pour ces conversations riches et honnêtes qui vous rendent unique.

**Docteur Pierre-Jean BOUILLANNE** : Pour m'avoir enseigné les bases de la chirurgie vasculaire lors de mon premier semestre dans la spécialité, et pour m'avoir fait confiance alors que j'étais encore toute jeune. Que ces longues conversations (que ce soit sur un sujet métaphysique ou sur les séries TV) me manquent ! Je regretterai longtemps de ne pas avoir pu travailler un plus long moment à vos côtés. PS : j'attends toujours que la roue tourne en ma faveur à la loterie de Babylone...

**Docteur Gaël LEDOYER** : Pour votre accueil et cette générosité qui vous caractérise, pour m'avoir appris à réfléchir avant d'agir, et pour vos encouragements constants.

**Docteur Vincent DUBUISSON** : Pour ton énergie et ta passion pour ton boulot et tes patients... J'ai beau être réservée et discrète, cela ne signifie pas que je n'appréciais pas ton humour, et plus d'une fois je me suis gardée de surenchérir.

**Aux Professeur Vincent CASOLI, Docteur Romain WEIGERT, Docteur Ciprian ISACU, et au regretté Docteur Jean-Claude CASTEDE** : Pour avoir accompagné mes premiers pas d'interne de chirurgie, m'avoir fait partager les différentes facettes de votre spécialité, et m'avoir permis d'appréhender très tôt ce monde complexe de la cicatrisation.

**Aux Professeur ROQUES, Professeur BARANDON, Docteur MADONNA, Docteur CHOUKROUN, Docteur LABORDE, Docteur COLONNA** : Pour votre enseignement de la chirurgie cardiaque

**Aux Docteurs Patrick LESIMPLE, Yann BASSO, Pierre BRAX** : Pour m'avoir enseigné les bases de la chirurgie orthopédique

**Au Docteur Claude CHAUSSENDE** : Pour ton accueil dans ce service qui m'est cher

**Aux Docteurs Mohammed FAIK, Antonio MINNITI et Diana MAYEUR**

## **A ma Famille**

**Papa, Maman** : Merci pour tout. Vous vous êtes démenés pour me permettre d'accéder à la meilleure éducation possible depuis très tôt, vous m'avez donné tout ce que vous n'avez jamais eu. Cela fait maintenant presque 25ans que je vous ai annoncé que je voulais être chirurgien quand je serais grande, et vos sacrifices m'ont permis d'atteindre ce but. Je ne suis probablement pas la fille parfaite, je ne vous appelle pas assez souvent, je ne rentre pas assez à la maison... Cela ne signifie pas que je ne pense pas à vous. Ma pudeur m'empêchera sûrement de vous le dire, mais je vous aime.

**Otmane, Adrien** : Nos premières années n'ont pas été des plus simples, toujours 2 contre 1, surtout quand il fallait terroriser le dernier pendant sa sieste... J'ai toujours voulu le meilleur pour vous, et j'ai toujours cherché à vous protéger. Je suis fier des hommes, des pères, que vous êtes devenus. Merci à Elodie et Camille de continuer à prendre soin d'eux. Merci pour ces amours de neveu et nièces que vous m'avez donnés. Je vous aime.

**A Mamie** : J'aurais aimé que Papy soit encore avec nous. Je t'aime.

**A Christophe, Nathalie, Marion, Maëva**

**A Azzedine, Maryline, Camille** (C'est Docteur Nini maintenant !)

**A Régine et Joël**

## **A mes ami(e)s,**

**Marion et Chloé**, mes inséparables : Merci pour toutes ces années d'amitié mes chéries, tous ces délires, toutes ces soirées, ces repas, et votre soutien qui m'ont permis de passer un externat et un internat plus doux. Je regrette de ne pas avoir plus de temps pour vous. Ma ptite strasbourgeoise tu me manques ! (Même si t'es urgentiste, promis)

**Stéphanie**, mon arracheuse de dents : Une bonne dizaine d'années qu'on se connaît maintenant... Nos longues conversations me manquent. Tu as longtemps attendu ton retour sur île natale, mais moi j'avoue que je le regrette un peu...

**Elsa**, ma co-pâtissière : que j'aimerais te revoir pour nous lancer dans de nouvelles expériences culinaires... Dès que je peux, je te retrouverai sur ta presque'île, ou qui sait, à New York ? Toi seule comprenait mon sarcasme et savait l'égaliser... Tu me manques !

**Marco** : pas facile de te retrouver comme chef de clinique alors qu'on se connaît depuis 10ans et que je t'ai vu dans des tenues de carnaval, comment dire... osées... merci pour ton amitié, ta générosité, tes gratins de bananes plantains et tes ti'punch !

**A mes antillais préférés** : Jean-Jacques et Teddy ("Merci pour les coquillages"), Sandrine, Elrick, Alice, Audrey, Astrid, Yasmina, Agnès, Talal, Charlotte, Floriane.

**A mes amis du lycée**, qui me manquent aussi : Alice, Marine, Tony, Thomas

## **A mes cointernes,**

**Caroline** : Les mots me manquent pour t'exprimer toute ma gratitude... Cela fait déjà plusieurs années que je ne te considère plus seulement comme cointerne, mais également comme mon amie. Alors que nous étions dans la même promo à la fac, nous ne sommes vraiment rencontrées que pendant l'internat, dans ce lieu pourtant peu propice pour créer des liens d'amitié avec quelqu'un... Tu as depuis longtemps toute mon admiration, pour tes connaissances, ton assurance, et tous les sacrifices que tu fais au quotidien. J'ai hâte de pouvoir travailler à nouveau avec toi, pendant le clinicat, mais aussi pour toutes les années à suivre...

**Charlotte** : Pour ta rigueur et ton sérieux

**Noémie** : Pour ton humour et tes revues de la littérature dans les magazines people

**Céline** : Pour ta spontanéité et ton sourire quotidien

**Louis** : Parce que j'ai plaisir à te retrouver lors des réunions et congrès, et je regrette de ne pas avoir pu travailler avec toi, mais ce n'est que partie remise !

**Wajih** : Pour ton aide lors de notre semestre ensemble et ta peur des rongeurs. Merci d'avoir supporté mon exigence pendant ma période hyper pas fun...

**Valérian** : Bienvenue dans cette grande famille et au plaisir de travailler avec toi dans le futur...

**A mes cointernes de la première heure** : Alison, Charlie, Tiphaine, Thibaut

**A mes cointernes périgourdins**, pour mes 2 meilleurs semestres d'interne : Vincent, Samuel, Jessica, Quentin, Dim, Claire, Grég, Arabelle, Flo, Céline, Noémie, Alexandre, Laura, Elodie, Clarissa, Clément, Nico, Rabia, Juliette, Hélène J et Hélène Fougou, Jérémie, Isaure, Mathieu, Guillaume, Romain, Anne-Laure, Stéphanie, Pauline, Floriane, Fabien, Anna, Aurore, Agathe, Sophie, Marion, Sylvestre, Magali, Kheir, les 3 Pierres, Giulia, Antoine, Clément, Romain, et j'en oublie...

A **Elodie** (non je n'utiliserai pas ton surnom), **Jean-Philippe, Clément, Pauline, Céline, Thibaut, Olivier.**

## **A mes chefs de cliniques et assistants,**

**Dorothée** : Pour ta bonne humeur constante et la confiance que tu m'as accordée. N'oublie pas que le truc bleu c'est la veine, et le truc rouge c'est l'artère...

**Julien** : Pour ta curiosité et ta soif d'apprendre les techniques que tu n'as pas encore testées, ou d'essayer les dernières nouveautés. La fenestration in situ des endoprothèses par laser restera pour moi ta création !

**Coline** : Pour ton approche décontractée de la chirurgie vasculaire

**Héloïse** : Pour tes conseils, ton impressionnante maîtrise technique, toujours dans le calme, même dans l'urgence (et c'est pas faute de t'avoir testée avec les multiples FAD et rompus pour lesquels je t'ai appelée).

**Nicolas** : Pour ta curiosité toi aussi, ta disponibilité, et ton envie de transmettre tout ce que tu as appris à travers les années

**Julie** : Pour ton approche très humaine avec tes patients, et pour m'avoir fait rire avec ces expressions qui portaient ta signature (mais quelle saucisse...)

**Aurélie** : J'ai beaucoup aimé ce semestre à tes côtés, qui m'a permis d'apprendre à te connaître, à apprécier ta rigueur, mais aussi à découvrir ton talent au bloc alors que tu faisais tes premiers pas de chef.

**Anne-Sophie** : Parce que même si tout n'a pas été simple, pour ces multiples fous-rires, pour Céline Dion, et pour cette capacité à ne pas te laisser marcher sur les pieds.

**Johanna** : Pour tes playlists, tes « jvais péter un câble » et ton envie de nous faire aimer un peu plus la chirurgie viscérale

Et **Eva** : Pour ce super semestre chez les brûlés ! Manger ?

## Au « petit » personnel...

C'est en effet la façon dont nombre de gens vous considèrent et pourtant, à mes yeux, vous n'avez rien de petit, bien au contraire...

Vous êtes celles et ceux sans qui nous ne pourrions fonctionner au quotidien, vous nous assistez, vous nous formez, vous nous corrigez, vous prenez soin de nos patients, et vous faites parfois, voire trop souvent, notre boulot. Et nous ne vous facilitons pas la tâche...

Vous êtes celles et ceux sans qui je n'aurais probablement pas pu finir ces 5 années.

Vous m'avez fait rire, vous m'avez fait pleurer, et souvent les deux en même temps, et vous m'avez surtout soutenue tout au long de mon internat. Vous étiez régulièrement la raison pour laquelle je me levais pour aller travailler, mais aussi pour laquelle je trainais des pattes pour repartir. Vous avez été mes piliers.

Ce fut à chaque fois un déchirement de vous quitter, même quand d'autres raisons me poussaient à partir vite. Et j'ai hâte de vous retrouver pendant ces prochaines années.

Je tiens à vous remercier sincèrement de tout ce que vous faites, de tout ce que vous continuez à donner, alors que les conditions sont de plus en plus difficiles, de tout ce que vous avez été pour moi, et de ces moments de votre vie que vous avez partagés avec moi.

Un certain nombre d'entre vous font désormais partie de mes ami(e)s, et donc merci à vous de me supporter non seulement à l'hôpital mais aussi en dehors...

Et toutes mes excuses pour cette liste probablement non exhaustive... mais c'est qu'elle est longue !

A la Dream Team du 4<sup>ème</sup> Est, qui m'a permis de rester en vie dans ce milieu si hostile : Stéphanie, Barbara, Hélène, Célia et Adeline.

A la seule équipe d'un service d'orthopédie pour lequel j'ai un immense respect : Stéphanie x 2, Maguy, Pauline, Vanessa ma Ch'ti, Sophie, Justine, Valérie, Cécile, Cathy....

Au service de chirurgie vasculaire périgourdin : Annabelle, Laura (ma copine qui râle tout comme moi, si si c'est vrai !), Florence, Sylvie, Suzanne, Rizou, Carole, Béa...

Au bloc périgourdin, avec mention pour les IBODE/ITB d'ortho, Christelle, Sarah, Marie... et à Philippe, qui m'a appris à poser un clou gamma.

Au service palois : Aline, Marie-Christine, Charlène, Emilie, Yolaine, Julie...

Au bloc palois : Anne, Agnès, Gladys...

Aux secrétaires paloises : Maïtena, Cécile et Aurélie

Aux différents services de vasculaire bordelais à travers les âges (et les étages) : Ma ptite Audrey préférée qui n'hésite pas à m'envoyer des ptits mots doux dans les dossiers médicaux qui traversent la région, mais aussi mes 2 Laura, Marlène, Emilie, Séverine, Anne (merci pour tes blagues), Hélène, Laetitia, Christine, Sarah, Christelle, Morgane, Jessica, Caroline, Marion, Marie-Josée, et tant d'autres... Pour votre soutien, particulièrement sur ce dernier semestre ensemble.

Au bloc vasculaire du sous-sol bordelais, abritant la crème de la crème : Mag (qui m'apprend à faire un stripping), Karine, Laëti la Ch'ti, aux 15000 Isabelles et Laurences, Marine, Manue, Aurélie x 2, Cathy, Maryse, Noémie, Nathalie, Bruno, Hervé, Pascal, Thierry (qui m'a appris à poser un KT de dialyse).

Au bloc septique : Maryse, Véro, Christelle, Cécile, Sandrine, Nathalie, et aux dernières arrivées.

Aux secrétaires bordelaises, overbookées mais toujours dispo : Emilie, Aurélie, Michelle, Jennifer

J'ai hâte de revenir travailler à vos côtés !

A mon service montois, ma maison : Loubère (la seule avec qui j'ai partagé mon lit !), ma petite Manue, Julie la vieille, Amélie la rousse, Lucie S que je ne pourrai me lasser d'embêter, Mélanie, Cédric l'éphémère, Gab la rock star, Laëti la morue, Mélo la nocturne, Kevin le motard, Cindy, Charlotte, Mélissa, Maïlys, Elise, Aurélie, Sylvie, Marie, Kidest et tout le monde. Merci pour votre soutien et vos sourires même quand tout allait mal pour vous, surtout ces six derniers mois, où j'aurais aimé faire beaucoup plus pour vous...

Au bloc montois : Ingrid, Fanny, Ilsé, Stéphanie, Nathalie x2, Fabienne, Maryline, Alison... et tant de monde. Mention spéciale aux IADE : Muriel, Fred (oui oui bien sûr j'infiltrer...), Momo, Kate, Isabelle la vilaine, Maïlys, Yves, Seb, Xavier, Christophe, ...

Aux seules et uniques, donc mes préférées, spécialistes de plaies et cicat' : Sandrine et Céline, et Isa. Vous pourriez me faire cicatrifier n'importe quoi, peut-être même une plaie sur un cadavre. N'oubliez pas ma proposition de VACulta à l'eau bénite, c'est l'avenir !

Et à mes mamans, mes codeuses, mes droguées à la caféine et au chocolat, mes agenda et réveil-matin, mes formatrices, mes programmeuses, mon bureau des pleurs, à mes wonderwomen quoi : Béa (et son éternelle jeunesse), Caro mon ptit chat (il est où mon brownie ?), Marie-Pierre (Mme l'attachée parlementaire). Béa, tiens le coup, mais pense à t'économiser un peu, pas facile à dire à quelqu'un qui sait pas s'arrêter, mais tu vois, même ton orteil craque ! Moi et ma bouteille de rosé viendrons te tenir compagnie à Ciboure et profiter des blagues de ton ptit clown. Caroline, j'ai hâte de te découvrir maman, et de rencontrer mon ptit Thibaut. Je suis dispo quand tu veux pour le babysitting, il va craquer sous les gâteaux au chocolat ce ptit chaton ! Ce dernier semestre n'aurait pas été tenable sans vous... Et c'est pas parce que je reviens en hiver la prochaine fois qu'il faudra en profiter pour me sortir toutes vos chaussettes !!

Six mois sans vous avaient déjà été longs, mais l'année à venir va être bien pire... A très bientôt, peut-être aux fêtes de Larbey, ou au pire à la Madeleine 2018 ! Vous allez me manquer !!

A Gabriel, Rachel et Anna

# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>17</b>
<b>ABBREVIATIONS</b> .....	<b>19</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>20</b>
<b>I. ARTERIOPATHIE OBLITERANTE DES MEMBRES INFERIEURS</b> .....	<b>20</b>
1. DEFINITION ET DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	20
2. FACTEURS DE RISQUE .....	21
<b>II. EVOLUTION NATURELLE DE L'AOMI</b> .....	<b>23</b>
<b>III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'AOMI</b> .....	<b>24</b>
1. MEDICALE .....	25
2. REVASCULARISATION .....	26
a. <i>Indications</i> .....	26
b. <i>Chirurgie conventionnelle</i> .....	28
c. <i>Traitement endovasculaire</i> .....	31
<b>IV. HYPERPLASIE MYO-INTIMALE</b> .....	<b>37</b>
<b>V. STENTS ACTIFS</b> .....	<b>39</b>
<b>VI. BALLONS ACTIFS</b> .....	<b>42</b>
1. BALLONS .....	43
2. PACLITAXEL .....	44
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>48</b>
<b>I. OBJECTIF</b> .....	<b>48</b>
<b>II. SCHEMA</b> .....	<b>48</b>
<b>III. CRITERES DE SELECTION DES PATIENTS</b> .....	<b>48</b>
1. CRITERES D'INCLUSION .....	48
2. CRITERES D'EXCLUSION .....	50
3. RECRUTEMENT DES PATIENTS .....	50
<b>IV. PROCÉDURE</b> .....	<b>50</b>
<b>V. DONNÉES ÉTUDIÉES</b> .....	<b>52</b>
1. PRE-OPERATOIRES .....	52
2. PER-OPERATOIRES .....	52
3. POST-OPERATOIRES .....	53
<b>VI. CRITERES DE JUGEMENT</b> .....	<b>53</b>
<b>VII. ANALYSE STATISTIQUE</b> .....	<b>54</b>

<b>RESULTATS</b> .....	<b>55</b>
<b>I. RESULTATS GENERAUX</b> .....	<b>55</b>
1. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DE LA POPULATION .....	55
2. CARACTERISTIQUES DES LESIONS ETUDIEES .....	57
<b>II. RESULTATS PEROPERATOIRES</b> .....	<b>59</b>
<b>III. RESULTATS POST-OPERATOIRES</b> .....	<b>61</b>
1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : AMELIORATION CLINIQUE.....	61
2. TAUX DE REINTERVENTIONS .....	62
3. PERMEABILITES PRIMAIRE ET SECONDAIRE .....	63
4. DECES – AMPUTATIONS MAJEURES SUR LE MEMBRE .....	65
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>66</b>
<b>I. METHODOLOGIE DES ETUDES</b> .....	<b>67</b>
1. RANDOMISATION ET PREDILATATION .....	67
2. LOCALISATION DES LESIONS .....	69
3. CARACTERISTIQUES DE L'ANGIOPLASTIE .....	70
4. STENTING .....	76
<b>II. RESULTATS DES ETUDES</b> .....	<b>80</b>
1. DEMOGRAPHIE DES PATIENTS.....	80
2. CARACTERISTIQUES DES LESIONS.....	83
a. <i>Lit d'aval</i> .....	83
b. <i>Longueur de la lésion</i> .....	83
c. <i>De novo ou resténose</i> .....	85
d. <i>Occlusions versus sténoses</i> .....	88
e. <i>Calcifications</i> .....	89
3. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL D'EFFICACITE.....	91
4. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES .....	94
a. <i>Succès procédural</i> .....	94
b. <i>Critère de sécurité</i> .....	94
c. <i>Resténose</i> .....	95
d. <i>Taux de CD-TLR</i> .....	96
e. <i>Amélioration fonctionnelle clinique</i> .....	89
f. <i>Décès – Amputations majeures</i> .....	100
<b>III. DIFFERENCES ENTRE LES BALLONS</b> .....	<b>101</b>
<b>IV. PERSPECTIVES</b> .....	<b>104</b>
<b>V. LIMITES DE NOTRE ETUDE</b> .....	<b>110</b>
<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>111</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>112</b>

## ABBREVIATIONS

**AFS** : Artère fémorale superficielle

**AOMI** : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

**ASA** : American Society of Anesthesiologists

**BMS** (Bare Metal Stent) : Stent simple

**CD-TLR** (Clinically-Driven Target Lesion Revascularization) : Revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée

**CML** : Cellules musculaires lisses

**CTO** (Chronic Total Occlusion) : Occlusion chronique

**DEB** (Drug-Eluting Balloon) : Ballon actif

**DES** (Drug-Eluting Stent) : Stent actif

**IC95%** : Intervalle de confiance à 95%

**IMC** : Indice de masse corporelle

**IPS** : Indice de pression systolique

**LLL** (Late Lumen Loss) : Perte tardive de diamètre luminal

**PFP** : Pontage fémoro-poplité

**POBA** (Plain Old Balloon Angioplasty) : Ballon simple

**PTA** : Angioplastie percutanée

**PTFE** : Polytétrafluoroéthylène

**SAFARI** (Subintimal Arterial Flossing with Anterograde Retrograde Intervention) : Recanalisation sous-intimale par voie antérograde et rétrograde

**TASC** : Trans-Atlantic Inter-Society Consensus

**TLR** (Target Lesion Revascularization) : Revascularisation de la lésion cible

**TVR** (Target Vessel Revascularization) : Revascularisation du vaisseau cible

# INTRODUCTION

## I. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

### 1. Définition et données épidémiologiques

**L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)** est caractérisée par la présence d'une sténose artérielle hémodynamiquement significative, en très grande majorité d'origine athéromateuse. Elle se traduit cliniquement par la présence d'un **indice de pression systolique (IPS) inférieur ou égal à 0,9 au repos [1]**.

Elle peut être asymptomatique, ou symptomatique chez des patients présentant une ischémie d'effort traduite par la survenue d'une claudication intermittente à la marche, ou une ischémie critique définie par la présence de douleurs de décubitus ou de troubles trophiques (associée à une pression artérielle systolique inférieure à 50mmHg à la cheville, ou inférieure à 30mmHg au niveau des orteils) depuis plus de 15 jours.

Plusieurs classifications existent pour définir différents stades d'AOMI selon leur présentation clinique. Les plus utilisées sont la classification de Leriche et Fontaine [2] (de 1 à 4) et celle de Rutherford [3] (de 0 à 6) (Figure 1).

<i>Fontaine</i>		<i>Rutherford</i>		
<i>Stage</i>	<i>Clinical</i>	<i>Grade</i>	<i>Category</i>	<i>Clinical</i>
I	Asymptomatic	0	0	Asymptomatic
IIa	Mild claudication	I	1	Mild claudication
IIb	Moderate to severe claudication	I	2	Moderate claudication
		I	3	Severe claudication
III	Ischemic rest pain	II	4	Ischemic rest pain
IV	Ulceration or gangrene	III	5	Minor tissue loss
		III	6	Major tissue loss

**Figure 1. Classifications de l'AOMI de Leriche et Fontaine, et de Rutherford**

L'AOMI est une maladie **fréquente**, retrouvée, dans sa forme asymptomatique ou symptomatique, chez 3 à 10% de la population générale, et 15-20% de la population âgée de plus de 70ans [4].

L'ischémie d'effort est quant à elle retrouvée chez environ 3 à 7% de la population globale, sa prévalence augmentant avec l'âge (Figure 2).

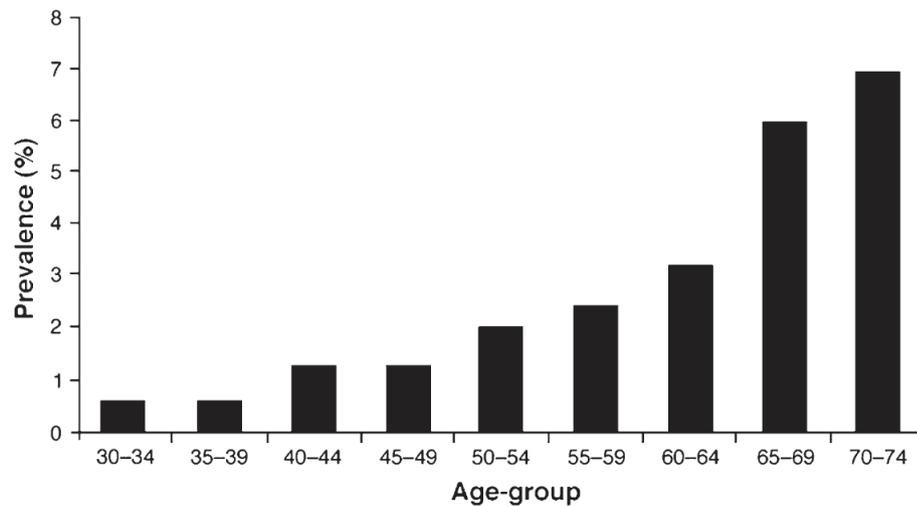


Figure 2. Prévalence de la claudication intermittente selon tranches d'âge

## 2. Facteurs de risque

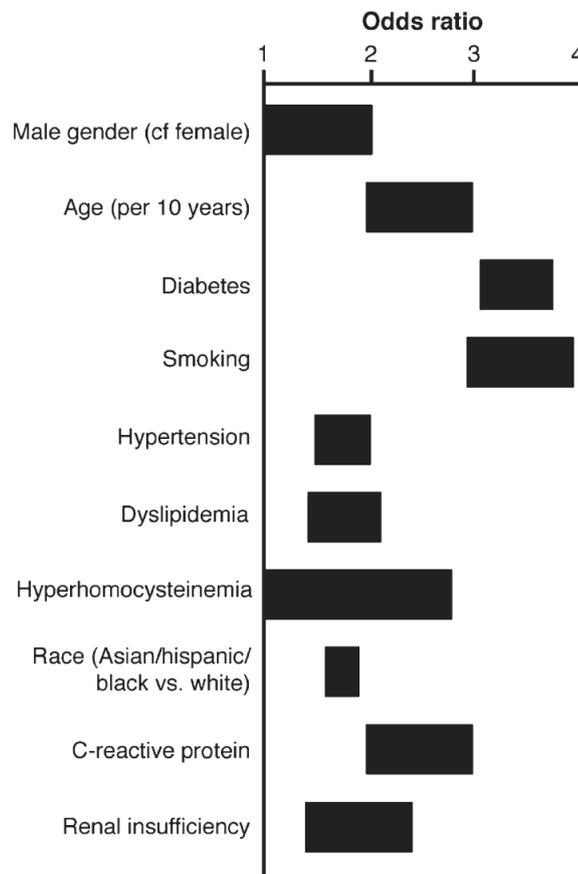
Les facteurs de risque de l'AOMI sont ceux de la maladie athéromateuse (Figure 3).

Le **tabagisme** fait partie des facteurs de risque majeurs, avec probablement un lien plus fort avec l'AOMI qu'avec la coronaropathie. Le risque de présenter une AOMI symptomatique est presque 4 fois supérieur chez les patients fumeurs comparés aux patients non-fumeurs. Ce risque est légèrement moindre chez les anciens fumeurs mais reste tout de même élevé avec un risque environ 3 fois supérieur [5]. Il a également été montré que ce risque augmentait avec le nombre de cigarettes consommées.

Le **diabète** a aussi un impact majeur sur le risque d'AOMI. La claudication intermittente est en effet 2 fois plus fréquente chez les patients diabétiques. Une étude a montré que plus l'hémoglobine HbA1c était élevée, plus le risque de développer une AOMI était important [6].

**L'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'âge** sont également des facteurs de risque importants d'AOMI.

Les autres facteurs de risque comprennent le sexe masculin, les marqueurs inflammatoires, l'hyperhomocystéinémie, l'insuffisance rénale, et certains groupes ethniques.



**Figure 3. Estimation des Odds Ratio des différents facteurs de risque de l'AOMI symptomatique [4]**

## II. Evolution naturelle de l'AOMI

**L'évolution de l'AOMI est identique que le patient soit symptomatique ou non**, c'est à dire que la progression vers l'ischémie critique sera la même, que le patient présente une claudication intermittente ou non, étant donné que ce symptôme ne pourra être détecté que chez les patients ayant une activité physique suffisante. Les patients sédentaires peuvent en effet passer du stade asymptomatique au stade de troubles trophiques, sans passer par les stades II et III de la classification de Leriche et Fontaine.

**Au stade d'ischémie d'effort**, l'évolution est assez stable, avec une **détérioration clinique significative chez seulement 25% des patients**. Cette stabilité peut notamment être expliquée par le développement d'un réseau de collatérales artérielles. L'amputation majeure (au-dessus de la cheville) reste rare chez les patients claudicants, estimée à environ 1 à 3% à 5ans. Cette évolution péjorative est cependant nettement plus fréquente chez les patients diabétiques. Le diabète induit en effet une forme plus agressive de l'athéromatose des membres inférieurs avec un risque 5 à 10 fois plus élevé d'amputation majeure par rapport aux patients non diabétiques.

**Au stade d'ischémie critique**, le pronostic est plus sombre. Le risque de **mortalité à un an est 25%**, 30% des patients nécessiteront une amputation, et seulement 45% des patients seront vivants sans amputation majeure à 1an.

L'athérosclérose étant une maladie diffuse, et non exclusivement localisée aux membres inférieurs, il est logique de retrouver ses autres manifestations chez les patients porteurs d'AOMI [7]. L'étude REACH [8] retrouvait en effet chez 65% des patients présentant une AOMI symptomatique, la présence d'une **atteinte athéromateuse coronarienne et/ou carotidienne concomitante**.

Le risque d'événement majeur cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, ou décès d'origine vasculaire) est d'environ 5 à 7% chez les patients porteurs d'une AOMI.

La coronaropathie est la cause la plus fréquente de décès chez ces patients (40 à 60%) et 10 à 20% des décès sont dus à l'atteinte neuro-vasculaire de l'athérosclérose [4].

La mortalité globale des patients claudicants est environ 2,5 fois plus importante que celle des patients non claudicants de même âge, et nettement supérieure chez les patients en ischémie critique (Figure 4).

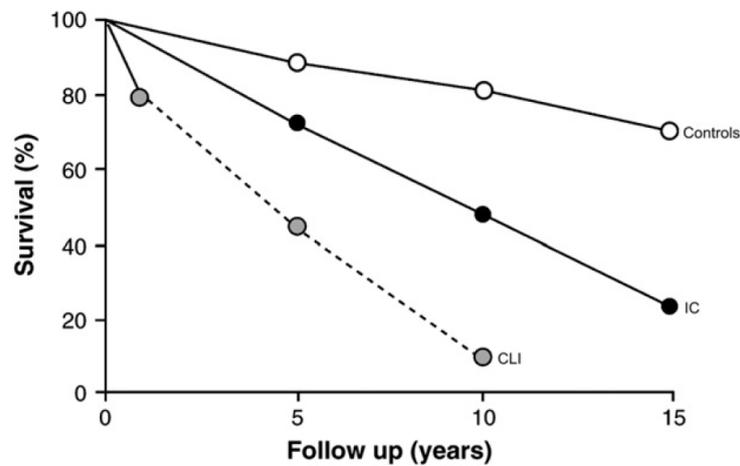


Figure 4. Survie des patients présentant une AOMI [4]

### III. Prise en charge thérapeutique de l'AOMI

Les objectifs de la prise en charge de l'AOMI selon les recommandations de l'HAS [1] sont la prévention des complications cardio-vasculaires et des accidents thrombotiques, la stabilisation de la maladie athéromateuse, et l'obtention d'une amélioration fonctionnelle pour augmenter la qualité de vie. Cette prise en charge est pluridisciplinaire. Au stade d'ischémie critique, il faut y rajouter la nécessité de sauvetage du membre.

## 1. Médicale

La prise en charge globale du patient porteur d'une AOMI passe tout d'abord par la correction de ses facteurs de risque modifiables.

Le **sevrage tabagique** doit systématiquement être proposé et conseillé au patient. Le patient doit être accompagné dans cette démarche : évaluation de la dépendance, consultation spécialisée avec un tabacologue, prise en charge psychologique, nutritionnelle, et éventuellement prescription de substituts nicotiques.

**Le diabète doit être équilibré**, grâce aux mesures diététiques et traitements médicamenteux (insuline et/ou antidiabétiques oraux). L'hémoglobine glyquée doit avoir pour objectif d'être inférieure à 7% pour la plupart des patients.

L'hypertension artérielle et la dyslipidémie sont également traitées par mise en place d'un régime équilibré, et par moyens pharmacologiques. Les objectifs sont une tension artérielle inférieure à 140/90mmHg (<130/80mmHg si insuffisance rénale chronique ou diabète associé) et un taux de LDL-cholestérol inférieur à 1g /L (voire < 0,7g/L si antécédent d'autre localisation de maladie cardio-vasculaire).

La **lutte contre la sédentarité** est également importante dans la prise en charge de ces patients. Il doit être expliqué à tout patient porteur d'une AOMI la nécessité d'une activité physique quotidienne, d'au moins 30minutes par jour. Un programme de réadaptation vasculaire peut être proposé au patient. La marche reste l'exercice le plus efficace et permet non seulement de réduire le risque cardio-vasculaire global, mais aussi de développer le réseau artériel collatéral des membres inférieurs nécessaire à la stabilisation de la claudication intermittente.

Les patients en surpoids (Indice de masse corporelle (IMC) = 25-30) ou obèses (IMC > 30) doivent recevoir des conseils ayant pour objectif la perte de poids, avec la mise en place d'un régime hypocalorique et d'une activité physique régulière.

Enfin, la prévention de la survenue d'événements cardio-vasculaires passe aussi par la mise en place d'un **traitement médicamenteux optimal** qui doit inclure un antiagrégant plaquettaire (aspirine à faible dose ou clopidogrel), une statine et un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

## 2. Revascularisation

### a. Indications

Le recours à une procédure de revascularisation de membre inférieur est indiqué **chez les patients claudicants après échec d'un traitement médical bien mené pendant au moins 3 mois, et chez tous les patients en ischémie critique** [1].

Le choix de la technique de revascularisation s'effectue selon la symptomatologie clinique, le siège de la lésion, sa longueur, son degré de sténose, l'état artériel d'amont et d'aval, et selon l'état général du patient.

Le **Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document II (TASC II)**[4], publié en 2007, et faisant référence dans la prise en charge de l'AOMI, classe les lésions fémoro-poplitées en **4 stades**, des plus simples aux plus complexes. Cette classification fait suite à la première classification TASC I publiée en 2000 [9], et reflète les progrès thérapeutiques grâce aux dernières avancées technologiques, notamment dans le cadre du traitement endovasculaire.

Cette classification est décrite dans la Figure 5.

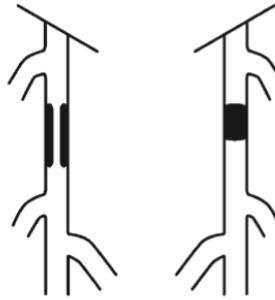
Ainsi, les recommandations sont pour les lésions :

- Type A : traitement endovasculaire de 1<sup>ère</sup> intention
- Type B : plutôt en faveur du traitement endovasculaire
- Type C : plutôt en faveur du traitement chirurgical (sauf si haut risque chirurgical : traitement endovasculaire)
- Type D : traitement chirurgical de 1<sup>ère</sup> intention

Une mise à jour a été publiée en 2015 [10] et recommande maintenant une approche endovasculaire en 1<sup>ère</sup> intention, particulièrement chez les patients ayant une espérance de vie inférieure à 2ans, réservant ainsi le traitement chirurgical pour les lésions extensives chez des patients avec une espérance de vie suffisante.

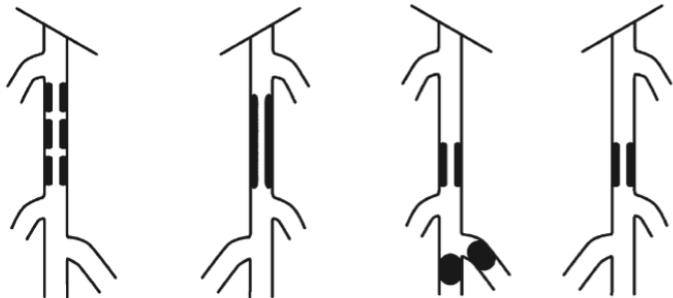
#### Type A lesions

- Single stenosis  $\leq 10$  cm in length
- Single occlusion  $\leq 5$  cm in length



#### Type B lesions:

- Multiple lesions (stenoses or occlusions), each  $\leq 5$  cm
- Single stenosis or occlusion  $\leq 15$  cm not involving the infrageniculate popliteal artery
- Single or multiple lesions in the absence of continuous tibial vessels to improve inflow for a distal bypass
- Heavily calcified occlusion  $\leq 5$  cm in length
- Single popliteal stenosis



#### Type C lesions

- Multiple stenoses or occlusions totaling  $>15$  cm with or without heavy calcification
- Recurrent stenoses or occlusions that need treatment after two endovascular interventions



#### Type D lesions

- Chronic total occlusions of CFA or SFA ( $>20$  cm, involving the popliteal artery)
- Chronic total occlusion of popliteal artery and proximal trifurcation vessels

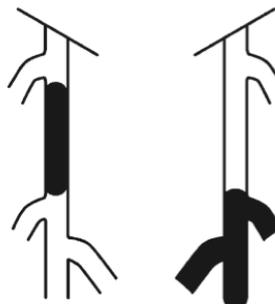


Figure 5. Classification TASC II des lésions fémoro-poplitées

## b. Chirurgie conventionnelle

En 1948, Künlin propose de traiter l'ischémie artérielle par la réalisation d'une greffe veineuse longue, c'est à dire un pontage fémoro-poplité (PFP) à l'aide d'une veine saphène interne [11]. Puis en 1976, Campbell réalise les premiers PFP prothétiques en polytétrafluoroéthylène (PTFE) [12]. Le PFP reste le traitement chirurgical de **référence** des lésions de l'axe fémoro-poplité, en particulier des lésions longues. Il peut être sus ou sous-articulaire selon l'atteinte ou non de l'artère poplitée (Figure 6). Seuls les patients présentant une ischémie critique peuvent bénéficier d'un PFP sous articulaire.

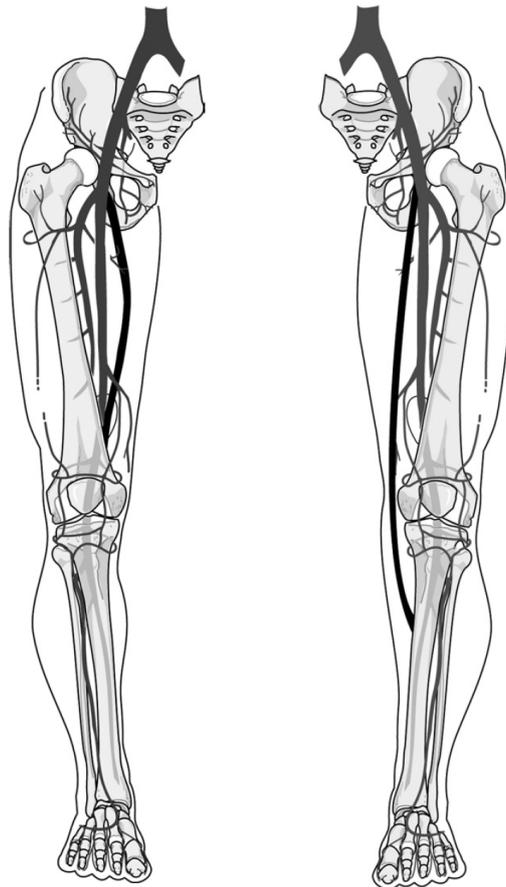


Figure 6. Schéma des pontages fémoro-poplités sus-articulaire (à gauche) et sous-articulaire (à droite) [4]

**En sus articulaire, le PFP en veine saphène interne semble donner de meilleurs résultats** en termes de perméabilité primaire à 5ans comparé au PFP prothétique comme le montre la revue Cochrane de Twine en 2010 (OR 0.39, IC 95% 0.22 - 0.69)[13]. L'étude de Midy *et al.* [14] n'est pas parvenue à prouver la non-infériorité du PFP prothétique par rapport au PFP veineux. De plus, il n'existe pas de différence entre le PFP en veine saphène inversée et celui en veine saphène in situ [4].

Dans le cas où le PFP veineux n'est pas une option pour le patient, l'utilisation d'une **prothèse en Dacron donne des résultats significativement meilleurs** en termes de perméabilité primaire à 5ans **comparé à une prothèse en PTFE** (RR 0,85 ; IC95% ; 0,74-0,98, p=0,02) [13,15].

Certaines études ne retrouvent pas cette différence significative entre la veine et la prothèse pour les PFP sus-articulaires. L'étude d'AbuRahma *et al.* en 1999 [16] montrait une perméabilité primaire à 3ans de 68% pour la prothèse en PTFE contre 76% pour la veine chez des patients claudicants. Cependant, il est possible que cette absence de significativité soit due à une durée de suivi trop court. La revue Cochrane de Twine *et al.* [13] montrait en effet que la différence entre la veine et la prothèse ne devenait significative que pour les résultats à 5ans. L'étude de Veith *et al.* ne montre pas non plus de différence significative à 5ans mais suggère tout de même une tendance en faveur de la veine saphène (perméabilité primaire de 61% pour la veine contre 38% pour le PTFE) [17].

Dans les études randomisées, **la perméabilité primaire à 5ans du PFP veineux sus-articulaire est de 74-76% contre 39-52% pour le PFP prothétique** [16,18,19]. Ces études ne retrouvent pas de différence significative entre les 2 techniques en termes de sauvetage de membre.

**En sous-articulaire, le PFP veineux est significativement supérieur au PFP prothétique**, avec une perméabilité primaire à 5ans de 76% contre 54% respectivement [17].

La méta-analyse de Pereira *et al.* en 2006 [20] résume les perméabilités primaires des différents PFP à 1 an et à 5ans (Tableau 1).

	Claudicants		Ischémie critique	
	PP à 1 an	PP à 5 ans	PP à 1 an	PP à 5 ans
<b>Prothèse sus-articulaire</b>	85,3%	57,4%	76,3%	48,3%
<b>Veine sus-articulaire</b>	87,5%	77,2%	83,2%	69,4%
<b>Veine sous-articulaire</b>	81,4%	64,8%	84,3%	68,9%

**Tableau 1. Perméabilités primaires à 1an et 5ans des différents pontages fémoro-poplités**

PP = perméabilité primaire

Les PFP souffrent d'une **importante morbi-mortalité** [4].

Le taux de décès péri-opératoires s'élève entre 1 et 2%, 10% des patients seront décédés à 1an, et 30 à 50% à 5ans.

15 à 25% des PFP sont suivis d'une complication de cicatrisation de la voie d'abord. Le taux d'amputation majeure est de 5-10% à 1an, et de 10-20% à 5ans. On retrouve une infection du PFP dans 1 à 3% des cas.

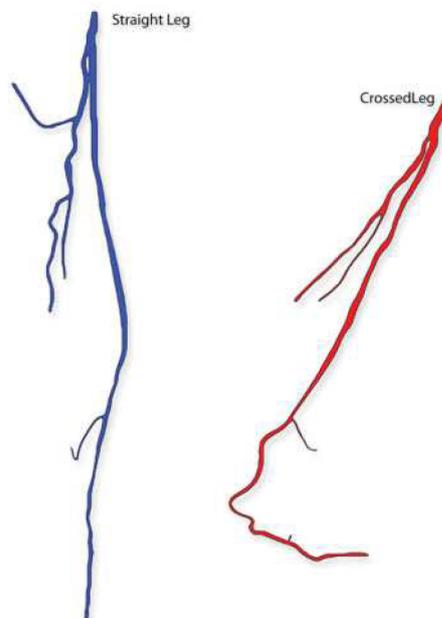
L'étude BASIL comparant le PFP à l'angioplastie chez les patients en ischémie critique, retrouve 5% de mortalité dans les 30jours post-opératoires, et jusqu'à 57% de morbidité sur cette même période. Les complications sont principalement des infections et hématomes de la voie d'abord, et des complications cardio-vasculaires [21]

### c. Traitement endovasculaire

Devant une population de plus en plus âgée, des techniques de revascularisation du membre inférieur moins invasives ont été recherchées afin de diminuer l'importante morbi-mortalité des techniques chirurgicales tout en maintenant des taux de perméabilité suffisants.

Les premiers cathéters à ballonnet pour l'angioplastie percutanée des artères pelviennes ont été proposés par Gruntzig en 1974 [22].

Le traitement endovasculaire de l'axe fémoro-poplité est compliqué par le fait qu'il constitue l'une des plus longues artères du corps humain (environ 50cm), et qu'il subit de nombreuses contraintes imposées par les mouvements du membre inférieur (torsion, élongation, compression, flexion), particulièrement au niveau de la partie distale de l'artère fémorale superficielle (AFS) et de l'artère poplitée [23] (Figure 7).



**Figure 7. Représentation en 3D de l'axe fémoro-poplité en position membre inférieur tendu (Straight Leg, à gauche), et en position membre inférieur fléchi (Crossed Leg, à droite) [23]**

La comparaison des perméabilités primaires des techniques endovasculaires avec celles des PFP est difficilement réalisable puisque leur définition même varie selon le traitement. Dans les PFP, la perméabilité primaire est maintenue jusqu'à thrombose du pontage, alors que dans les techniques endovasculaires, elle correspond à l'absence de resténose significative ou de thrombose.

Le traitement endovasculaire des lésions de l'axe fémoro-poplité montre un **taux de complications faible**, d'environ 0,5 à 4% [4,9], et son taux de succès technique initial avoisine les 90%, y compris dans les lésions les plus complexes grâce aux techniques et matériels les plus récents (recanalisation sous-intimale, systèmes de réentrée...).

i. Angioplastie seule

L'inflation d'un ballon simple (POBA) au niveau d'une lésion athéromateuse permet, par écrasement de la plaque d'athérome et par déchirure intimale, l'augmentation du diamètre de la lumière artérielle.

Malgré un **succès initial important** (évalué à 93,6% par une méta-analyse de 2008 [24]), l'angioplastie par POBA réalisée de manière isolée est grevée d'un **taux de resténose de l'ordre de 40-60% à 1an** [9,25,26], voire de 70% dans le cas des lésions longues.

La perméabilité primaire à 1an est très variable selon les études, allant de 33 à 84% [24,27-33].

Ces résultats peuvent être expliqués par plusieurs phénomènes :

- Le retour élastique, ou **recoil**, immédiat après déflation du ballon
- La **dissection** sous-intimale créée par la déchirure intimale, qui peut dans ses formes les plus importantes engendrer une sténose significative majeure avec limitation du flux sanguin dans l'artère
- Et de manière plus tardive, le remodelage négatif induit par **hyperplasie myo-intimale**, en réponse à l'agression de la dilatation.

Les facteurs influençant négativement le résultat semblent être la longueur importante de la lésion, le mauvais résultat immédiat de l'angioplastie (sténose résiduelle) et le diabète [29].

## ii. Stents en acier

Pour régler le problème du recoil élastique et de la dissection intimale après inflation du ballon, la mise en place d'endoprothèses métalliques au niveau des lésions a été proposée. Les premiers stents, comme le Palmaz® (Cordis) ou le Wallstent® (Boston Scientific), étaient en acier inoxydable. Le premier était monté sur un ballon, alors que le second était auto-expansible.

Plusieurs études randomisées comparant l'angioplastie au POBA avec ces stents ont été menées [30–32]. Elles portaient sur des lésions très courtes, puisque les longueurs moyennes de lésions traitées étaient inférieures à 5cm.

La perméabilité primaire à 1an retrouvée était certes correcte, allant de 61 à 75%, mais **aucune différence significative** n'était mise en évidence face aux POBA.

Une étude a évalué l'efficacité de ces stents sur les lésions intermédiaires (de 6 à 15 cm) et longues (de 16 à 35cm) non efficacement traitées par une angioplastie au POBA préalable [34]. Les lésions de cette série étaient particulièrement complexes puisque l'on comptait 89% d'occlusions chroniques (CTO), et 62% de patients présentant un lit artériel d'aval de mauvaise qualité (aucune ou 1 artère jambière perméable). La perméabilité primaire à 1an était alors de seulement 22%, et le taux de resténose de 70%.

## iii. Stents en nitinol

Face au manque de bénéfice apporté par le stent en acier face au POBA, des stents en nitinol auto-expansibles ont été développés. Le nitinol est un alliage de nickel et de titane. Leur force radiale est certes inférieure à celle des stents en acier, mais ils font preuve de **résistance à la compression** grâce à leur mémoire de forme, ne présentent aucun rétrécissement en longueur lors de leur déploiement permettant une plus grande précision. Ils sont également plus **flexibles**, caractéristique importante quand on souhaite traiter une artère extrêmement mobile.

Le succès procédural a été évalué à 98% par Mwipatayi *et al.* [24].

Dans les lésions courtes et intermédiaires (de 4 à 10cm de longueur en moyenne), les études randomisées retrouvent des taux de resténose d'environ 30-35% [25,26,35,36] pour les groupes traités par stent en nitinol.

**Sur les lésions courtes (4cm en moyenne), il semble qu'il n'y ait pas de bénéfice à la pose de stent**, aucune différence significative n'étant retrouvée avec le taux de resténose des angioplasties seules [36]. Les lésions intermédiaires par contre tireraient un bénéfice de la pose du stent [25,26,35].

La perméabilité primaire à 1an du stenting en nitinol est évaluée **entre 56 et 81%** dans des études portant sur des **lésions intermédiaires** [33,37,38]. L'étude RESILIENT [37] la trouvait significativement supérieure à celle des angioplasties seules (66,9%, p=0,05), alors que Armstrong *et al.* [33] ne la retrouvait significativement supérieure que pour le sous-groupe des lésions de plus de 15cm (49 vs. 34%, p=0,006). La méta-analyse de Mwiipatayi *et al.* [24] confirmait encore une fois l'absence de différence significative entre le stenting et l'angioplastie pure (OR 0,99, IC95%= 0,62-1,57) pour des lésions courtes de 4,5cm en moyenne.

Dans les **lésions plus complexes** (TASC II C et D), la perméabilité primaire à 1an est estimée **entre 64 et 81%** [39-42] pour des longueurs moyenne de 17 à 24cm. La fabrication de stents plus longs explique ces résultats favorables, car ils permettent d'éviter les chevauchements de plusieurs stents, à l'origine de phénomènes de resténose.

Les contraintes dynamiques exercées sur les stents lors des mouvements de l'AFS peuvent provoquer des **fractures de stent** et donc augmenter le taux de resténoses intra-stent. Scheinert *et al.* [43] a montré dans une série de 134patients traités par stent en nitinol, un taux de fractures de stent de 24,5% à 1an. Ce taux était significativement plus élevé pour les lésions intermédiaires (8-16cm) et longues (> 16cm) que pour les lésions courtes. Il était également plus important de manière significative pour les lésions traitées par au moins 2 stents par rapport aux lésions traitées par un stent unique. Cette étude a également montré l'influence péjorative des fractures de stent sur la perméabilité puisque la perméabilité primaire à 1an était significativement plus élevée en l'absence de fracture (84% contre 41% si présence de fracture).

L'amélioration de la structure des stents et l'augmentation des longueurs de stents proposés a permis la diminution de ce taux de fractures. Ainsi, dans une étude évaluant l'efficacité du stenting primaire de l'axe fémoro-poplité dans les lésions TASC II C et D [42], le taux de fractures était seulement proche de 10% alors que la longueur moyenne de lésion stentée avoisinait les 25cm.

Plus récemment, est apparu le stent Supera® (Abbott), extrêmement flexible et résistant aux compressions extérieures, fait de fils de nitinol entrelacés, permettant de mimer l'anatomie de l'artère. Son taux de perméabilité primaire à 1an est de 86,3% sur des lésions de 7,8cm en moyenne (principalement TASC II A et B, avec 44% de lésions présentant des calcifications sévères) [44]. Sur des lésions plus complexes, de 12,6cm en moyenne (dont un tiers de plus de 15cm), avec 30% de calcifications sévères, 52% de CTO, et dont 80% étaient situées sur la partie distale de l'AFS ou l'artère poplitée (donc la partie la plus mobile), la perméabilité primaire se maintenait à 83% à 1an, et à 73% à 2ans [45].

Ces 2 études, portant sur un total de 734 patients, n'ont par ailleurs retrouvé aucune fracture de stent à 1an.

Les **facteurs de risque** retrouvés de resténoses intra-stent pour les stents en nitinol, outre la présence d'une **fracture** du stent, sont la **mauvaise qualité du lit artériel d'aval**, l'**ischémie critique**, la **complexité de la lésion** (TASC II C et D), le **diabète**, et le **sexe féminin** [4,9,46].

La resténose est prédominante dans la 1<sup>ère</sup> année après la pose du stent.

Une étude rétrospective de Scali *et al.* [47] a comparé les résultats à long terme du traitement chirurgical par PFP et du traitement endovasculaire par angioplastie-stenting de l'axe fémoro-poplité. La définition de perméabilité primaire n'était pas exactement la même dans les groupes. La survie à 6ans était de 64% pour les PFP contre 67% pour les poses de stents. La perméabilité primaire à 4ans était équivalente dans les 2 groupes (69% et 67% respectivement). Le taux de complications était significativement supérieur dans le groupe des PFP, 21% contre 2,1% pour les stents ( $p < 0,0001$ ).

#### iv. Stents couverts

Les stents en nitinol couverts d'un film de PTFE ont été proposés pour le traitement des lésions de l'axe fémoro-poplité, en particulier les lésions longues et complexes, dans le but d'éviter le passage de l'hyperplasie entre les mailles du stent.

Plusieurs études ont évalué ces stents, notamment le Viabahn® (Gore), sur les lésions intermédiaires et longues.

L'étude VIBRANT [48] n'a montré aucune différence significative en termes de perméabilité primaire (24,2% et 25,9% respectivement) ou de taux de revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée (CD-TLR) (35%) à 3ans entre le traitement par Viabahn® ou par stent nitinol non couvert sur des lésions ayant une longueur moyenne de 18cm. Les fractures de stents étaient par contre significativement plus nombreuses et plus graves sur les stents en nitinol non couverts.

L'étude VIASTAR [49,50] compare l'utilisation des stents en nitinol non couverts face aux Viabahn® dont le PTFE est enduit de Propaten® (héparine), sur des lésions fémoro-poplitées *de novo* longues de 18cm en moyenne. L'analyse en intention de traiter ne retrouve **pas de différence significative quant à la perméabilité primaire à 1an** (70,9% pour les Viabahn® et 55,1% pour les stents non couverts,  $p=0,11$ ) **sauf dans le sous-groupe des lésions les plus complexes classées TASC II D**. Seule l'analyse per protocole, excluant les déviations majeures au protocole, montre de manière significative une supériorité du Viabahn® avec une perméabilité de 78,1% à 1an (contre 53,5% pour le stent non couvert,  $p=0,009$ ). A 2ans, la perméabilité primaire était significativement supérieure dans le groupe Viabahn® quelle que soit l'analyse (63,1% contre 41,2% pour les stents non couverts,  $p=0,04$ ).

Cette étude semblait également montrer un taux plus élevé de thromboses dans les lésions traitées par Viabahn® mais sans différence significative.

## IV. Hyperplasie myo-intimale

Un des acteurs majeurs de la resténose, l'hyperplasie myo-intimale, est connu depuis déjà une trentaine d'années [51,52].

Elle peut apparaître après n'importe quel geste de revascularisation, que ce soit une angioplastie percutanée, un pontage ou une endartériectomie.

Le facteur déclenchant de ce phénomène est l'**agression de la paroi artérielle**, par la dilatation au ballon par exemple. L'angioplastie au ballonnet induit des lésions endothéliales, une compression de la plaque athéromateuse et un étirement de l'artère avec souvent une dissection pariétale entre la média et l'adventice.

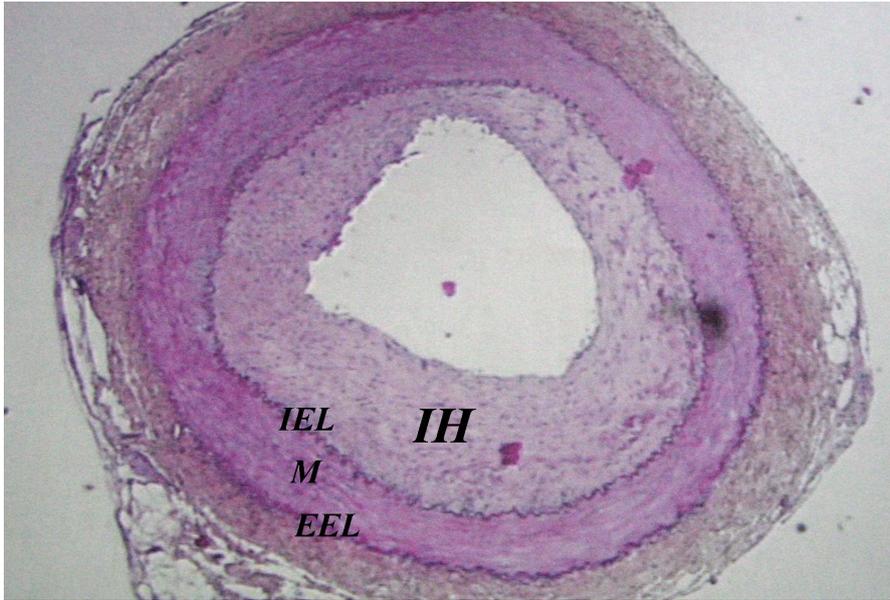
Les **lésions endothéliales** entraînent une exposition du sous-endothélium aboutissant à l'**apposition de plaquettes** et de fibrine. S'en suit alors une réponse biologique complexe [53] avec relargage de cytokines à l'origine d'une **réaction inflammatoire** avec migration de leucocytes dans les 72 premières heures.

On assiste ensuite à une phase de granulation avec **migration des cellules musculaires lisses** (CML) de la media vers le néo-intima, et **prolifération** de celles-ci entre 4 et 14 jours après l'agression pariétale. La phase de **cicatrisation** voit enfin la formation d'un nouvel endothélium (réendothélialisation) et la différenciation des CML passant d'un phénotype contractile à un phénotype sécrétoire, produisant des composants de la matrice extracellulaire, riche en protéoglycanes et de collagène [54].

L'hyperplasie myo-intimale correspond donc à une réaction de **sécrétion excessive de matrice extracellulaire**, équivalent à une cicatrice hypertrophique (Figure 8) [55].

La réaction d'hyperplasie est **dépendante du degré d'agression**, la surdilatation artérielle entraîne donc une hyperplasie plus importante [56].

Par ailleurs, l'apposition d'un stent dans l'artère constitue un corps étranger permanent à l'origine d'une réaction d'hyperplasie intimale plus importante, notamment du fait d'une réendothélialisation incomplète de la zone traitée.



**Figure 8. Coupe histologique d'une artère présentant une hyperplasie myo-intimale**

HI = Hyperplasie myo-intimale ; IEL = Limitante élastique interne ; M = Media ; EEL = Limitante élastique externe

## V. Stents actifs

Dans le but de limiter voire d'inhiber cette réaction d'hyperplasie myo-intimale, ont été développés des stents actifs (DES), c'est à dire imprégnés d'une substance active antiproliférative à base de médicaments immunosuppresseurs ou de la classe des chimiothérapies (principalement le sirolimus et le paclitaxel).

Ils ont été tout d'abord utilisés dans le cadre du traitement de l'artériopathie coronarienne, et leur efficacité a été prouvée, avec un avantage pour les DES recouverts de sirolimus (ou rapamycine), qui possède un effet anti-inflammatoire et cytostatique [57].

Les premières études sur l'utilisation des DES au sirolimus sur l'athéromatose de l'AFS n'ont pas réussi à prouver leur efficacité sur cette localisation. L'étude SIROCCO [58] a été la première étude randomisée en double aveugle comparant un stent en nitinol nu avec le même mais recouvert de sirolimus, sur des lésions de 8,5cm de longueur en moyenne. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les 2 traitements à 6mois, ni à plus long terme [59], que ce soit sur la perte tardive de diamètre luminal (LLL), le taux de resténose ou de revascularisations sur la lésion cible (TLR), ou l'amélioration clinique.

L'étude STRIDES [60] a évalué l'efficacité de DES recouverts d'évérolimus, dérivé du sirolimus également efficace sur les sténoses des artères coronaires. Sur des lésions d'une longueur moyenne de 9cm, le taux de resténose à 6mois était de 14% et la perméabilité primaire à 1an était de 68%. Il s'agissait d'une étude non randomisée mais les auteurs concluent ne trouver que peu de différence avec leurs résultats obtenus précédemment avec le même stent mais non actif.

Devant **l'absence de bénéfice apporté par les DES avec les molécules de la famille des -limus**, une volumineuse étude randomisée [61-63] a été menée pour comparer l'efficacité d'un DES en nitinol auto-expansible au paclitaxel, le ZilverPTX® (Cook Medical). 474 patients ont subi une première randomisation décidant du traitement par angioplastie simple ou par stenting actif primaire. Puis, dans le cas où l'angioplastie pure ne permettait pas d'obtenir un résultat satisfaisant, une seconde randomisation permettait de traiter le patient par stent en nitinol simple ou DES.

Les lésions étudiées étaient de longueur intermédiaire (65mm en moyenne), à 95% *de novo*, occluses dans 27% des cas, et chez des patients présentant une claudication intermédiaire modérée à sévère ou une ischémie critique (Rutherford  $\geq 2$ ).

Les taux d'amputation, de décès et de dégradation du stade clinique de Rutherford étaient similaires dans les 2 groupes.

La perméabilité primaire à 1an était significativement supérieure dans le groupe traité par DES avec un taux de 83,1%, quels que soient les critères utilisés pour définir la perméabilité primaire. Dans le groupe angioplastie percutanée (PTA), elle était de 32,8% quand on considérait que l'échec de la PTA correspondait à une perte de perméabilité ( $p < 0,001$ ), 65,3% ( $p < 0,001$ ) chez les patients ayant bénéficié d'une PTA efficace (donc en excluant les patients ayant bénéficié d'un stenting secondaire), et 73,4% ( $p = 0,01$ ) en considérant que le stenting n'était pas une perte de perméabilité chez tous les patients randomisés dans le groupe PTA. La perméabilité primaire restait significativement supérieure dans le groupe DES à plus long terme, et était de 74,9% à 2an, et de 65% à 5ans.

Dans le groupe des patients ayant bénéficié de la 2<sup>ème</sup> randomisation, c'est à dire ceux qui ont bénéficié du stent nitinol ou DES secondairement, la perméabilité primaire était également significativement supérieure pour les DES, à 1, 2 et 5ans.

L'amélioration clinique était significative dans les 2 groupes, sans différence entre les 2 groupes, mais avec significativement moins de CD-TLR dans le groupe DES (à 1an, 9,5% contre 17,5% dans le groupe PTA,  $p = 0,01$ ). Ce taux restait assez stable et montrait toujours une supériorité du DES à plus long terme (13,4% à 2ans, 17% à 5ans).

Un registre de Dake *et al.* [64] regroupant une cohorte de 787patients avec des lésions légèrement plus longues (10cm en moyenne) retrouve une perméabilité primaire et un taux de CD-TLR comparable à l'étude randomisée (86,2% et 9,5% respectivement).

Dans ce registre, un sous-groupe des lésions de plus de 15cm de long a été étudié, correspondant aux lésions TASC II C et D [65]. Sur 135 lésions d'une longueur moyenne de 22,6cm, comprenant 84% de CTO, la perméabilité primaire à 1an était de 77,6%, et le taux de CD-TLR de 14,6%.

Les résultats préliminaires à 1an de l'étude ZilverPass [66], randomisée, comparant dans les lésions longues (25cm en moyenne) de l'axe fémoro-poplité les PFP avec le stenting par ZilverPTX®, montrent une non-infériorité des DES face aux PFP en termes de perméabilité primaire et de CD-TLR.

L'absence d'efficacité des DES au sirolimus ou à l'évérolimus pourrait en partie être expliquée par la présence de polymères non résorbables sur le stent, responsables d'une réaction inflammatoire et donc d'une hyperplasie myo-intimale majorée, alors que le ZilverPTX® n'en contient pas [67].

Les DES posent l'inconvénient d'une **distribution non homogène** de la substance active : son absorption semble limitée aux zones en contact direct avec les mailles du stent, alors que celles-ci laissent environ 85% de la paroi artérielle non couverte [68,69]. De plus, la molécule antiproliférative **interfère dans le processus de réendothélialisation**, rendant son délai beaucoup plus long. Ainsi, les mailles du stent, zones où la cicatrisation est la plus importante, restent exposées au flux sanguin puisque la concentration en substance active y est maximale, avec risque de formation de thrombus à leur contact [68,70,71].

## VI. Ballons actifs

Malgré leur efficacité, les DES impose de laisser un implant métallique définitif dans l'artère. L'application locale de l'agent antiprolifératif sur la paroi artérielle sans mise en place de stent permettrait, outre le fait d'éviter de laisser un corps étranger, de traiter des lésions inaccessibles aux stents (les resténoses intra-stent, les bifurcations artérielles, les petites artères...), et de laisser la possibilité d'un traitement ultérieur. De plus, l'absence de stent respecte l'anatomie de l'AFS et de l'artère poplitée.

Plusieurs méthodes ont été proposées pour délivrer l'agent antiprolifératif au site de la lésion sans avoir à laisser en place de corps étranger notamment l'injection intra-artérielle directe de paclitaxel associé au produit de contraste [72].

Puis il a été proposé d'enduire la surface du ballon d'angioplastie par du paclitaxel, combinant ainsi l'effet de la dilatation physique de la lésion avec la diminution de la réponse proliférative. L'étude THUNDER [73] est la première étude randomisée évaluant l'efficacité des ballons actifs (DEB) sur les lésions de l'axe fémoro-poplitée chez l'homme.

Les DEB permettent une délivrance **uniforme et homogène** de l'agent-antiprolifératif sur la paroi artérielle.

Contrairement aux DES qui libèrent progressivement l'agent antiprolifératif, la concentration de paclitaxel délivrée par les DEB est maximale au début, juste après l'agression pariétale par la dilatation, c'est à dire pendant que la formation du néo-intima est la plus importante, et diminue progressivement pour permettre la réendothélialisation.

Les DEB posent par ailleurs les mêmes inconvénients que les POBA, à savoir qu'ils n'empêchent pas le recoil élastique de la lésion artérielle, et qu'ils peuvent aussi résulter en une dissection pariétale avec un freinage du flux artériel. Tout comme dans la PTA simple, il est donc possible d'implanter un stent de manière secondaire pour corriger ces complications et obtenir en fin d'intervention l'absence de sténose significative sur l'artère.

Les DEB sont composés d'un cathéter d'angioplastie à ballonnet, recouvert d'un agent antiprolifératif et d'un excipient.

Un peu moins d'une quinzaine de DEB sont commercialisés (Tableau 2). Tous utilisent le paclitaxel comme principe actif.

Nom	Laboratoire	Dosage ( $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ )	Excipient
Advance PTX®	Cook Medical	3	Aucun
Cotavance®	MEDRAD/Possis	3	Ultravist (produit de contraste)
Elutax®	Aachen Resonance	2,2	Aucun
BioPath® (Freeway)	Biosensors (Eurocor)	3	Shellac
In.Pact Admiral®	Medtronic	3,5	Urée
Legflow®	Cardionovum	3	Sels d'ammonium
Luminor®	iVascular	3	Organic ester (TranferTech)
Lutonix®	Bard	2	Polysorbate et sorbitol
Passeo-18 Lux®	Biotronik	3	BTHC (butyryl-trihexylcitrate) (analogue produit de contraste)
Ranger®	Boston Scientific	2	ATBC (acétyl-tributylcitrate) ( <i>Transpax</i> )
SeQuent Please OTW®	B.Braun	3	Resveratrol
Stellarex®	Spectranetics	2	Polyéthylène glycol
Orchid®	Acotec Scientific	3	Magnesium stearate

Tableau 2. Liste des différents DEB commercialisés

## 1. Ballons

Il existe 2 types de ballons : les ballons à double lumière (coaxiaux ou « over the wire ») et les ballons monorail à échange rapide.

La base de tous les DEB est constituée d'un **cathéter à double lumière** (Figure 9).

Une des lumières permet le passage du guide qui entre à la partie distale et sort à la partie proximale. Tous les DEB admettent des guides de diamètre 0,035", hormis les ballons Advance PTX® (Cook Medical), Elutax® (Aachen Resonance) et Passeo-18 Lux® (Biotronik), qui n'admettent que des guides de 0,018" maximum.

L'autre lumière permet, par l'injection de produit de contraste dans l'entrée latérale, de gonfler le ballon, qui est collé ou scellé par fusion sur le corps du cathéter.

Les ballons sont composés de polymères plastiques : polyéthylène ou polyéthylène téréphtalate.

Les ballons d'angioplastie sont caractérisés par leur compliance, c'est à dire leur déformabilité en fonction de la pression d'inflation. Un ballon non compliant est un ballon dont le diamètre ne varie pas quelle que soit la pression, sa pression limite de rupture est donc élevée, alors qu'un ballon compliant augmente son calibre avec la pression, sa rupture se fait donc à une pression faible.

Les ballons des DEB sont tous **semi-compliants**. Leur force de dilatation est importante, leur calibre est prévisible, ils se déforment moins, et permettent donc de gagner quelques dixièmes de millimètres de diamètre en augmentant la pression au-dessus de la pression nominale si le calibre de l'artère a été sous-estimé.

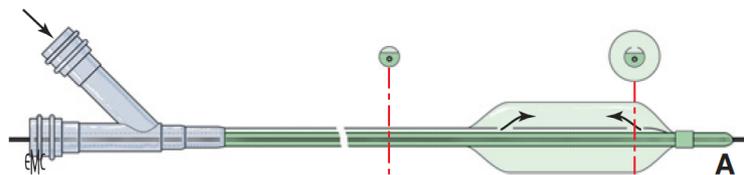


Figure 9. Schéma d'un cathéter d'angioplastie à double lumière [74]

## 2. Paclitaxel

Le paclitaxel ( $C_{47}H_{51}NO_{14}$ ) (Figure 10) est une molécule extraite de l'écorce d'if de l'Ouest (*Taxus brevifolia*), découverte en 1962. Il est maintenant produit de manière semi-synthétique.

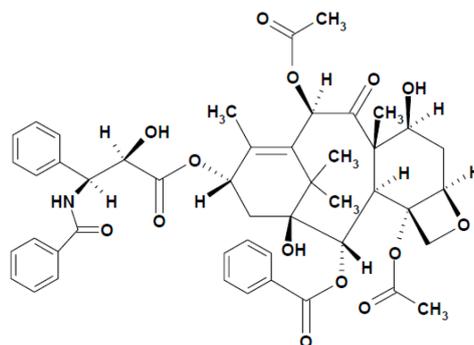
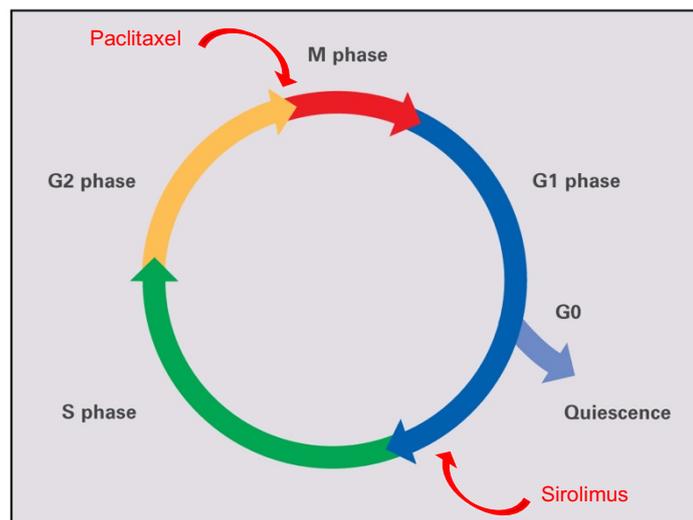


Figure 10. Structure chimique du paclitaxel

C'est un agent cytotoxique appartenant à la classe pharmacologique des poisons du fuseau, il fait partie de la sous-classe des taxanes, tout comme le docétaxel.

Les poisons du fuseau, ou agents tubulo-affines, génèrent des anomalies du cytosquelette cellulaire, induisant ainsi une impossibilité de séparation du matériel chromosomique en lots égaux lors de la phase M de mitose du cycle cellulaire (Figure 11).

Sous-groupe des poisons du fuseau, les taxanes sont de nouvelles drogues développées depuis les années 1990, même si elles étaient connues depuis déjà longtemps. Les taxanes agissent en **stabilisant les microtubules** induisant un blocage du fuseau mitotique empêchant alors les phénomènes dépolymérisation-repolymérisation, et donc la prolifération cellulaire.



**Figure 11. Cycle cellulaire et mode d'action du Paclitaxel et du Sirolimus**

Phase G1= phase de croissance et de préparation à la réplication d'ADN

Phase S = phase de synthèse d'ADN

Phase G2 = phase de croissance et de préparation à la mitose

Phase M = phase de division cellulaire

Le paclitaxel est habituellement utilisé comme chimiothérapie anti-cancéreuse pour le traitement des cancers du poumons, du sein, des cancers gynécologiques et du sarcome de Kaposi.

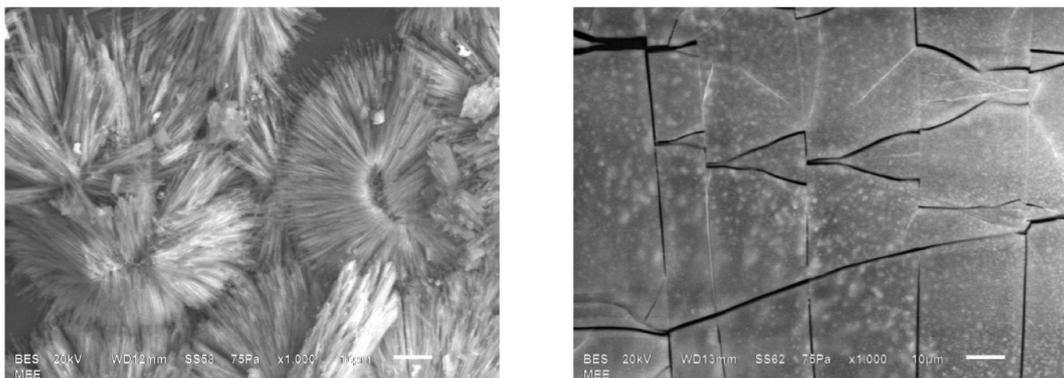
Le paclitaxel a été choisi pour recouvrir la surface des DEB en raison de leur très grand caractère **lipophile**. Cette caractéristique lui permet

- un **transfert rapide** à la paroi artérielle et sa **réention** sur la zone cible,
- une **absorption passive** à travers la membrane cellulaire,
- une **haute stabilité** : il fonctionne seul sans implant et sur une longue durée (la molécule peut par exemple être retrouvée jusqu'à 180 jours après l'angioplastie avec un ballon Lutonix® [55]), lui conférant un effet biologique à long terme.

Contrairement au DES qui reste en place, le DEB doit délivrer un maximum de paclitaxel, en un minimum de temps. Des études in vitro ont montré qu'une dose unique de l'agent antiprolifératif pouvait empêcher la migration des CML vers les cellules endothéliales [75].

Le paclitaxel nécessite la présence d'un **excipient** dans le coating du ballon. Les excipients, hydrophiles, augmentent en effet l'efficacité du transfert du paclitaxel vers la paroi artérielle [76]. Sans ces excipients, la quantité de drogue délivrée à la paroi serait trop faible pour la prévention de l'hyperplasie myo-intimale. Chaque marque de ballon possède son propre excipient hydrophile (Tableau 2).

Le paclitaxel peut être retrouvé sous 2 formes différentes sur la surface du ballon : cristalline ou amorphe (Figure 12).



**Figure 12. Formes cristalline (à gauche) et amorphe (à droite) du coating au paclitaxel en microscopie électronique [77]**

La forme cristalline permet une meilleure rétention de la molécule au sein de la paroi artérielle, par la formation de « réservoirs », et donc une meilleure efficacité biologique [77,78], mais induit un risque plus important d'embolisation distale de paclitaxel perdu pendant la durée de transit du ballon vers la lésion à traiter [76], alors que la forme « amorphe » permet une couverture du ballon plus uniforme et une plus faible toxicité vasculaire en aval [69].

Chaque ballon présente une différente forme de la molécule, certaines très cristallines, d'autres hybrides (mélange des 2 formes).

Les méthodes de couverture du ballon par l'agent prolifératif sont variables selon les laboratoires : micro-piquetage, pulvérisation... Celles-ci ne sont que rarement communiquées par les fabricants des DEB.

Selon les excipients et méthodes de coating, la perte de paclitaxel et son transfert à la paroi peuvent être très différents [79,80].

On évalue globalement que moins de 20% du paclitaxel présent sur le ballon sera transféré à la paroi artérielle [68,72,81]. Le reste du paclitaxel peut être retrouvé sur la ballon en fin d'utilisation (environ 10% de la dose de départ), emboliser dans la vascularisation distale, être retrouvé dans la circulation générale, sur la valve de l'introducteur [68,81].

L'inhibition de la prolifération des CML et des cellules endothéliales est dose-dépendante [75] : l'effet biologique du paclitaxel est retrouvé pour des dosages supérieurs à  $1\mu\text{g}/\text{mm}^2$  sur les ballons. Au-delà de  $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ , il n'existe pas de bénéfice supplémentaire [82].

La dose totale d'un ballon reste donc bien en dessous des doses utilisées en cancérologie. La concentration de paclitaxel dans la circulation sanguine générale est maximale immédiatement après utilisation du DEB, et diminue très rapidement, devenant indétectable à 24h [83]. Les effets secondaires de la molécule (toxicité hématologique, hépatique, manifestations allergiques, cardio-vasculaires), sont donc extrêmement rares.

Les CML sont plus sensibles au paclitaxel que les cellules endothéliales, ce qui explique la possibilité d'une réendothélialisation suite à l'agression de la paroi [75].

# MATERIEL ET METHODES

## I. Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité clinique de l'angioplastie par DEB des lésions athéromateuses *de novo* de l'axe fémoro-poplité sur la symptomatologie clinique des patients présentant une AOMI au stade de claudication intermittente ou de douleurs de décubitus, et de rechercher une éventuelle influence de l'étendue anatomique des lésions sur les résultats de l'angioplastie de par DEB en comparant les sous-groupes de lésions classées TASC II A et B avec celles classées TASC II C et D.

## II. Schéma

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, de cohorte, non randomisée, rétrospective, bicentrique, incluant des patients issus des services de chirurgie vasculaire du CHU de Bordeaux et du CHG de Mont de Marsan, entre le 1<sup>er</sup> Mai 2014 et le 1<sup>er</sup> Avril 2017.

## III. Critères de sélection des patients

### 1. Critères d'inclusion

Etaient inclus les patients :

- Présentant une AOMI au stade de claudication intermittente moyenne à sévère ou de douleurs de décubitus (Stade Rutherford 2 à 4),
- Ayant été traités par angioplastie par DEB pour des lésions athéromateuses *de novo*, sténosantes de manière significative (sténose > 70% du diamètre de l'artère ou thrombose), de l'AFS ou de l'artère poplitée dans ses segments P1 et P2 (Figure 13).

Il n'existait pas de limite de longueur de la lésion, les patients étaient inclus quel que soit le stade de la lésion dans la classification TASC II.

Les autres critères d'inclusion étaient :

- L'absence de calcification, ou des calcifications de grade 1 à 2 (Figure 14)
- L'absence de lésion sténosante résiduelle en amont de la zone traitée
- Une artère poplitée basse (segment P3) (Figure 13) indemne de lésion et au moins une des 3 artères de jambe perméable jusque dans le pied

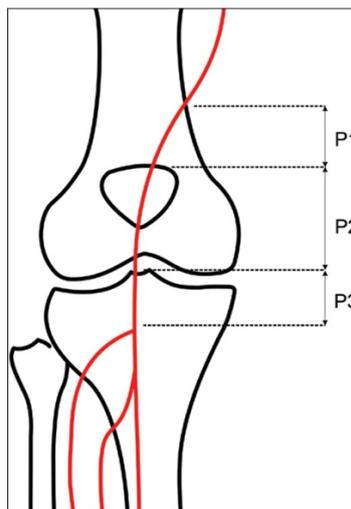


Figure 13. Segments de l'artère poplitée

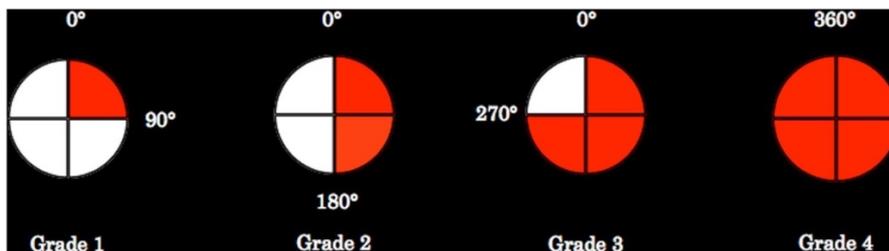


Figure 14. Grade de calcification des artères selon la répartition des plaques calcifiées en coupe transversale

## 2. Critères d'exclusion

Etaient exclus les patients présentant :

- Une absence de symptomatologie, une claudication intermittente légère, ou des troubles trophiques (Stades Rutherford 0 à 1 et 5 à 6)
- Un antécédent d'angioplastie avec ou sans stenting, ou d'un PFP sur l'axe fémoro-poplitée étudié
- Des lésions sévèrement calcifiées (grade 3 ou 4)
- Une contre-indication au paclitaxel
- Une survenue aiguë de la symptomatologie

## 3. Recrutement des patients

La recherche des patients a été menée grâce aux cahiers de bloc opératoire où sont tracées les références des DEB utilisés. Les malades ont ensuite été sélectionnés selon les critères d'inclusion et d'exclusion par analyse de leurs dossiers médicaux.

## IV. Procédure

Les procédures de revascularisation étaient réalisées sous anesthésie générale ou locale.

L'abord était soit chirurgical, soit percutané. La ponction pouvait alors être antérograde homolatérale, ou controlatérale pour réaliser un cross-over, et pouvait associer une deuxième ponction rétrograde poplitée pour recanaliser la lésion selon la technique SAFARI (recanalisation sous-intimale par voie antérograde et rétrograde).

L'intervention se déroulait sous héparinothérapie par voie générale et/ou locale, à dose efficace (soit 0,5mg/kg dès la mise en place de l'introducteur, puis une nouvelle injection équivalent à la moitié de la 1<sup>ère</sup> dose était réalisée à 2 heures de la 1<sup>ère</sup> injection si l'intervention n'était pas terminée).

Avant de traiter la lésion étudiée de l'axe fémoro-poplitée, l'absence de lésion d'amont devait être vérifiée soit sur le scanner pré-opératoire, soit par artériographie peropératoire. Dans le cas où il existait une sténose significative (>70%) en amont, celle-ci devait être traitée, soit par dilatation endoluminale, soit de manière chirurgicale (la thrombo-endarterectomie du trépied fémoral était autorisée si la lésion étudiée débutait au moins 1cm après la fin de l'endarterectomie).

Il était ensuite réalisé une artériographie de l'axe fémoro-poplitée afin de situer la lésion étudiée et d'en mesurer la longueur, de vérifier l'absence de lésion poplitée basse et de vérifier la perméabilité des axes artériels de jambe. Le traitement de lésions poplitée basse ou des artères de jambe n'était pas autorisé.

Une fois la lésion cathétérisée ou recanalisée, on effectuait une préparation du vaisseau par pré-dilatation à l'aide d'un POBA semi-compliant, puis une angioplastie par DEB. Le POBA devait avoir un diamètre inférieur d'au moins 1mm par rapport à celui de l'artère en zone saine, alors que le DEB devait avoir un diamètre égal à celui de l'artère (*sizing* 1 :1). Un ou plusieurs DEB pouvaient être utilisés afin de traiter l'ensemble de la lésion, en dépassant d'1cm en amont et en aval les bornes de la lésion, et si plusieurs DEB étaient utilisés, les zones de traitement devaient se chevaucher d'au moins 1cm, ceci afin de réduire les zones de lésion non couvertes par le paclitaxel (zones de « *geographic miss* »).

Si l'artériographie de contrôle retrouvait une sténose résiduelle significative ou une dissection artérielle séquellaire, le chirurgien pouvait faire le choix d'un stenting secondaire de la lésion à l'aide d'un stent en nitinol. Le choix de la marque du stent était à la discrétion du chirurgien. Si nécessaire, le chirurgien pouvait alors réaliser une post-dilatation du stent avec un POBA semi-compliant.

L'hémostase était obtenue par compression manuelle du point de ponction, par système de fermeture percutanée, ou de manière chirurgicale dans le cas d'un abord direct artériel.

En post-opératoire, les patients étaient placés sous double anti-agrégation plaquettaire pendant une durée minimale de 1mois, sauf contre-indication. Les patients étaient revus régulièrement par le chirurgien à 1mois, 6mois, 1an, puis annuellement.

## V. Données étudiées

### 1. Pré-opératoires

Nous avons recueilli :

- Les caractéristiques générales des patients
- Leurs facteurs de risque cardio-vasculaires
- Leurs comorbidités, antécédents médicaux et chirurgicaux, notamment concernant les atteintes coronarienne et neurologique de la maladie athéromateuse
- Leurs traitements médicamenteux en cours
- Leur débit de filtration glomérulaire
- Leur score ASA
- Leur stade d'AOMI dans la classification de Rutherford
- Leur périmètre de marche
- Leur IPS du côté étudié

### 2. Per-opératoires

Il s'agissait :

- Du côté opéré
- Du type d'anesthésie
- De la voie d'abord
- Du traitement éventuel des lésions d'amont, et de l'état du réseau artériel distal
- Des caractéristiques de l'artère et de la lésion étudiée : diamètre théorique, situation, degré de sténose, grade de calcification, stade TASC II
- Des caractéristiques des pré-dilatation et angioplastie au DEB : nombre et type de ballon, dimensions, pression et durée d'inflation, du caractère endoluminal ou subintimal, de la présence ou non de dissection séquellaire

- Des caractéristiques du stenting secondaire le cas échéant
- Du type d'hémostase
- Du temps d'intervention, de scopie, et de la dose de produit de contraste utilisée
- De la survenue d'éventuelle complications

### 3. Post-opératoires

En période post-opératoire immédiate, on relevait le temps d'hospitalisation et la survenue de complications.

Pendant le suivi, le stade clinique de l'AOMI dans la classification de Rutherford, le périmètre de marche, la survenue de complications, les traitements médicamenteux en cours, les données de l'échographie-doppler des artères de membres inférieurs, l'IPS, et la nécessité d'une revascularisation sur le membre étudié étaient rapportés à chaque consultation

## VI. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'amélioration clinique définie par la diminution d'au moins 1 stade dans la classification de Rutherford entre les données pré-opératoires et celles de la dernière date de suivi.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La survie sans TLR à 1an et 2ans
- La survie sans revascularisation sur le vaisseau cible (TVR) à 1an et 2ans
- Les perméabilités primaire et secondaire des lésions cibles à 1an et 2ans
- Le taux de décès
- Les amputations majeures et mineures sur le membre

La perméabilité primaire était définie comme l'absence de TLR ou de resténose (ratio de pic de vitesse systolique inférieur ou égal à 2.4 en échographie-doppler).

La perméabilité secondaire était définie par l'absence de resténose chez les patients ayant bénéficié ou non d'une TLR par voie endovasculaire. Les patients ayant nécessité un PFP secondaire étaient considérés comme non perméables et censurés.

Les TLR correspondaient aux réinterventions sur la lésion cible, motivées par l'aggravation de symptômes, le passage à un stade de Rutherford plus élevé, ou la resténose supérieure à 70%. Les TVR étaient les réinterventions sur l'artère traitée, même en dehors de la lésion cible, motivées par les mêmes raisons que les TLR.

Les amputations majeures correspondaient aux amputations au-dessus de la cheville sur le membre traité, et les mineures à celles en dessous de la cheville.

## VII. Analyse statistique

Les données qualitatives et quantitatives ont été répertoriées dans un tableur Excel® (Microsoft, Version 15.38.0).

Les analyses statistiques étaient effectuées à l'aide du logiciel GraphPad Prism v7.0 (GraphPad Inc, San Diego, Californie).

Les analyses de Kaplan-Meier étaient utilisées pour évaluer la survie, l'absence de TLR ou de TVR, l'absence d'amputation majeure, ainsi que la perméabilité primaire et secondaire des vaisseaux cibles, puis comparées au moyen d'un test de log-rank.

Les données catégorielles étaient rapportées en nombres absolus et pourcentage de prévalence (%) et les variables continues en moyenne  $\pm$  écart-type puis comparées à l'aide des tests de Mann Whitney ou de Fisher. Etant donné l'effectif faible de la population, nous avons considéré que les variables ne suivaient pas une loi normale. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

Afin d'examiner la relation entre l'étendue anatomique des lésions selon la classification TASC II et l'évolution des critères de jugement principal et secondaires, les patients étaient affectés en 2 sous-groupes, le premier incluait les patients présentant des lésions TASC II A ou B et le second des lésions TASC II C ou D.

# RESULTATS

## I. Résultats généraux

### 1. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population

Du 1<sup>er</sup> Mai 2014 au 1<sup>er</sup> Avril 2017, 21 patients ont été inclus, pour un total de 22 revascularisations. 18 patients ont été traités au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux (dont une patiente traitée de manière bilatérale), et 3 patients au Centre Hospitalier Général de Mont de Marsan.

17 de ces patients ont été traités par un DEB dans le cadre d'un protocole d'étude clinique : 5 dans l'étude Lutonix Long Lesion (étude observationnelle utilisant le ballon Lutonix® (Bard Peripheral Vascular Inc) sur les lésions de plus de 14cm), 6 dans l'étude MAGNIFICENT (étude randomisée contrôlée comparant le ballon Legflow® (Cardionovum) avec le POBA sur les lésions de 13cm maximum), et 6 dans le registre IN.PACT Global (registre des ballons In.Pact Admiral® (Medtronic) sur tout type de lésion).

Les caractéristiques démographiques et cliniques sont reprises dans le Tableau 3.

L'âge moyen était de 63,8ans et 63,6% des patients étaient de sexe masculin. Les principaux facteurs de risque cardiovasculaires retrouvés étaient l'hypertension artérielle (81,8%) et de tabagisme actif ou sévère (81,9%), et 36,4% des patients étaient atteints de diabète. Ainsi, 27,3% des patients avaient déjà présenté une manifestation coronarienne de la maladie athéromateuse.

Les patients présentaient un score ASA 2 (54,5%) ou 3 (45,5%). Par ailleurs, le débit de filtration glomérulaire moyen était de 85ml/min, et aucun ne présentait de maladie rénale chronique (définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60ml/min).

Il s'agissait en grande majorité de patients claudicants (86,4%), et les patients restants présentaient une ischémie de repos.

Les sous-groupes de patients TASC II A/B et TASC C/D, comprenant 11 patients chacun, ne présentaient pas de différence significative quant à ces variables.

Variabiles	Population entière Patients (%) (N=22)	TASC II A/B (N=11)	TASC II C/D (N=11)	Valeur p
<b>Sexe masculin</b>	14 (63,6)	8 (72,7)	6 (54,5)	0,7
<b>Age (années) (moyenne +/- écart-type)</b>	63,8 +/- 9	64,2 +/- 11,4	63,5 +/- 7	0,7
<b>Facteurs de risque cardio-vasculaires</b>				
• Hypertension artérielle	18 (81,8)	10 (90,9)	8 (72,7)	0,6
• Diabète	8 (36,4)	6 (54,5)	2 (18,2)	0,2
• Tabagisme				
○ Actif	8 (36,4)	3 (27,3)	5 (45,5)	0,7
○ Sevré	10 (45,5)	5 (45,4)	5 (45,4)	> 0,9
• Dyslipidémie	15 (68,2)	8 (72,7)	7 (63,6)	> 0,9
• Obésité (IMC >30)	6 (27,3)	3 (27,3)	3 (27,3)	> 0,9
<b>Antécédents</b>				
• Cardiopathie ischémique	6 (27,3)	3 (27,3)	3 (27,3)	> 0,9
• Pathologie vasculaire cérébrale	3 (13,6)	3 (27,3)	0 (0)	0,2
• AOMI opérée	11 (50)	5 (45,4)	6 (54,5)	> 0,9
<b>Score ASA</b>				
• 2	12 (54,5)	5 (45,5)	7 (63,6)	0,7
• 3	10 (45,5)	6 (54,5)	4 (36,4)	0,7
<b>Maladie rénale chronique</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
<b>Stade Rutherford</b>				
• 2	4 (18,2)	2 (18,2)	2 (18,2)	0,5
• 3	15 (68,2)	9 (81,8)	6 (54,5)	
• 4	3 (13,6)	0 (0)	3 (27,3)	
<b>Périmètre de marche (mètres) (moyenne)</b>	124	133	115	0,3
<b>IPS (moyenne +/- écart-type)</b>	0,69 +/- 0,1 <sup>£</sup>	0,72 +/- 0,1 <sup>\$</sup>	0,64 +/- 0,01 <sup>€</sup>	0,3

**Tableau 3. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population incluse**

IMC = Indice de masse corporelle ; AOMI = artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; ASA = American Society of Anesthesiologists ; IPS = Indice de pression systolique

£ : Données manquantes pour 9 patients et IPS imprenable pour 2 patients (médiacalcose)

\$ : Données manquantes pour 3 patients et IPS imprenable pour 1 patient (médiacalcose)

€ : Données manquantes pour 6 patients et IPS imprenable pour 1 patient (médiacalcose)

## 2. Caractéristiques des lésions étudiées

Les caractéristiques des lésions sont reprises dans le Tableau 4.

Les lésions siégeaient en majorité sur l'AFS, 27,2% atteignaient exclusivement ou partiellement les segments P1 ou P2 de l'artère poplitée.

Les artères traitées avaient un diamètre moyen de 5,27mm, et les lésions mesuraient en moyenne 183mm. La moitié des lésions correspondaient aux catégories C et D de la classification TASC II. 72,7% présentaient des calcifications (légères à modérées), et 54,5% étaient thrombosées. La majorité des patients avaient un lit d'aval artériel jambier de bonne qualité (2 ou 3 artères de jambe perméables).

Les caractéristiques des lésions étaient semblables dans les sous-groupes TASC II A/B et C/D, à l'exception de la longueur de la lésion (105 vs. 262mm en moyenne respectivement,  $p < 0,0001$ ) et du taux de lésions thrombosées, qui était significativement supérieur dans le sous-groupe des lésions TASC II C/D (81,8%, vs. 27,2% dans le groupe TASC II A/B,  $p=0,03$ ).

Variable	Population entière N (%) ou moyenne +/- écart-type	TASC II A/B (N=11)	TASC II C/D (N=11)	Valeur p
Côté droit	12 (54,5%)	6 (54,5)	6 (54,5)	> 0,9
Atteinte poplitée	6 (27,2%)	3 (27,2)	3 (27,2)	> 0,9
Diamètre de l'artère (mm)	5,27	5,45 +/- 0,5	5,09 +/- 0,7	0,7
Longueur de la lésion (mm)	183,1 +/- 93,4	104,5 +/- 45,2	261,8 +/- 51,9	< 0,0001
<b>Catégorie TASC II</b>				
• A	3 (13,6%)	3 (27,2)	0 (0)	
• B	8 (36,4%)	8 (72,7)	0 (0)	
• C	4 (18,2%)	0 (0)	4 (36,4)	
• D	7 (31,8%)	0 (0)	7 (63,6)	
Thrombose	12 (54,5%)	3 (27,2)	9 (81,8)	<b>0,03</b>
<b>Grade de calcification</b>				0,2
• 0	6 (27,3%)	2 (18,2)	4 (36,4)	
• 1	9 (40,9%)	4 (36,4)	5 (45,5)	
• 2	7 (31,8%)	5 (45,5)	2 (18,2)	
<b>Nombre d'artères de jambe perméables</b>				0,9
• 1	3 (13,6%)	1 (9,1)	2 (18,2)	
• 2	8 (36,4%)	5 (45,5)	3 (27,2)	
• 3	11 (50%)	5 (45,5)	6 (54,5)	

**Tableau 4. Caractéristiques des lésions étudiées**

## II. Résultats peropératoires

Les données peropératoires sont résumées dans le Tableau 5.

90% des patients ont bénéficié d'une anesthésie générale.

La ponction ou l'abord chirurgical étaient effectués principalement du côté controlatéral à la lésion cible. Dans 7 cas, il a été nécessaire de traiter au préalable une lésion artérielle d'amont (6 PTA iliaques et 1 thrombo-endarterectomie du carrefour fémoral).

Les lésions ont été franchies par voie antérograde dans 90,9% des cas et par recanalisation subintimale dans 10 cas (45,5%). Le taux de recanalisation subintimale était significativement supérieur dans le sous-groupe des lésions TASC II C/D (72,7% vs 18,2%,  $p=0,03$ ).

Une prédilatation de la lésion a systématiquement été réalisée. Dans 77,2% des lésions, elle a été faite avec un ballon de diamètre inférieur à celui de l'artère. La durée moyenne d'inflation était de 1,8minutes, et la pression d'inflation de 8,8atmosphères. Le nombre d'inflations du ballon de prédilatation était significativement plus important dans le groupe des lésions TASC II C/D (2,4 vs. 1,  $p= 0,0002$ ).

Les DEB utilisés étaient des ballons In.Pact Admiral® dans 7interventions, des Lutonix® dans 8, et des Legflow® dans 7. Les Lutonix® étaient significativement plus utilisés dans le sous-groupe TASC II C/D puisque l'étude Lutonix Long Lesion incluait les lésions d'au moins 14cm, et les Legflow® dans le sous-groupe TASC II A/B puisque l'étude MAGNIFICENT n'incluait que les lésions de 13cm maximum.

Le nombre de DEB utilisés et la longueur des ballons étaient significativement plus importants dans le sous-groupe des lésions TASC II C/D (2 vs. 1 ballon en moyenne pour les lésions TASC II A/B,  $p= 0,0002$ , et 252,7 vs. 119,1mm respectivement,  $p < 0,0001$ ). Le diamètre du DEB était le même que celui de l'artère dans plus de 80% des cas. Le temps de transit était toujours inférieur à 30secondes, le DEB était inflaté en moyenne pendant 2,4minutes à une pression moyenne de 8,8atmosphères.

Le taux de stenting de sauvetage était de 68,2%, et 80% de ces stents ont bénéficié d'une post-dilatation par un POBA. Au total, 23 stents ont été implantés : 6 Absolute® (Abbott Vascular), 5 Lifestent® (Bard Peripheral Vascular Inc.), 4 SMART Flex® (Cordis), 3 Complete SE® (Medtronic), 2 EasyFlype® (Alvimedica), 2 Misago® (Terumo), et 1 Tigris® (Gore).

L'hémostase a principalement été réalisée par des systèmes de fermeture percutanée, dont 12 Exoseal® (Cordis), 3 Femoseal® (Terumo) et 3 StarClose® (Abbott Vascular).

Variable	Population entière N (%) ou moyenne +/- écart-type	TASC II A/B (N=11)	TASC II C/D (N=11)	Valeur p
Anesthésie générale	20 (90,9%)	9 (81,8)	11 (100)	0,5
Abord				0,3
• Homolatéral	5 (22,7%)	4 (36,4)	1 (9,1)	
• Cross-over	17 (77,3%)	7 (63,6)	10 (90,9)	
Voie				
• Antérograde	20 (90,9%)	10 (90,9)	10 (90,9)	> 0,9
• SAFARI	2 (9,1%)	1 (9,1)	1 (9,1)	> 0,9
Héparinothérapie (mg)	35,1 +/- 12,7	35,6 +/- 12,8	34,5 +/- 13,3	0,5
Traitement lésion amont	7 (31,8%)	3 (27,2)	4 (36,4)	> 0,9
Recanalisation subintimale	10 (45,5)	2 (18,2)	8 (72,7)	<b>0,03</b>
Prédilatation				
• Nombre de ballon	1,2 +/- 0,5	1,1 +/- 0,3	1,4 +/- 0,7	0,5
• Diamètre du ballon (mm)	4,4 +/- 0,8	4,6 +/- 0,5	4,2 +/- 1	0,4
○ ≥ 1mm sous le diamètre de l'artère native	17 (77,2)	9 (81,8)	8 (72,7)	> 0,9
• Longueur de ballon (mm)	140 +/- 53,6	126 +/- 54	154 +/- 52,1	0,3
• Dissection séquelleaire	7 (31,8)	2 (18,2)	5 (45,5)	0,4
• Durée d'inflation (min)	1,8 +/- 0,6	1,7 +/- 0,5	1,8 +/- 0,8	> 0,9
• Nombre d'inflation	1,7 +/- 0,9	1,0 +/- 0	2,4 +/- 0,7	<b>0,0002</b>
• Pression d'inflation (atm)	8,8 +/- 1,3	8,3 +/- 0,8	9,3 +/- 1,6	0,08
Dilatation par le DEB				
• Type				
○ In.Pact Admiral®	7 (31,8)	3 (27,3)	4 (36,4)	> 0,9
○ Lutonix®	8 (36,4)	1 (9,1)	7 (63,6)	<b>0,02</b>
○ Legflow®	7 (31,8)	7 (63,6)	0 (0)	<b>0,004</b>
• Nombre de ballons	1,5 +/- 0,7	1,0 +/- 0	2,0 +/- 0,6	<b>0,0002</b>
• Diamètre du ballon (mm)	5,5 +/- 0,6	5,5 +/- 0,5	5,4 +/- 0,7	0,7
○ Même diamètre que l'artère	18 (81,8)	10 (90,9)	8 (72,7)	0,6
• Longueur de ballon (mm)	185,9 +/- 83,8	119,1 +/- 37,5	252,7 +/- 59,2	<b>&lt; 0,0001</b>
• Temps de transit (sec)	26,4 +/- 8,1	23,3 +/- 10,3	30 +/- 0	0,5
• Dissection séquelleaire	14 (63,6)	5 (45,5)	9 (81,8)	0,2
• Durée d'inflation (min)	2,4 +/- 0,6	2,2 +/- 0,4	2,7 +/- 0,8	0,1
• Pression d'inflation (atm)	8,8 +/- 1,4	8,4 +/- 0,9	9,3 +/- 1,8	0,2
Stenting				
• Bail-out stenting	15 (68,2)	8 (72,7)	7 (63,6)	> 0,9
• Diamètre du stent (mm)	5,9 +/- 0,5	5,8 +/- 0,5	6,0 +/- 0,6	0,6
• Longueur totale de stent (mm)	146,7 +/- 127,3	102,5 +/- 60,7	197,1 +/- 167,2	0,4
• Nombre de stent/patient	1,5 +/- 1	1,1 +/- 0,4	2,0 +/- 1,3	0,1
• Post-dilatation	12/15 (80)	6/8 (75)	6/7 (85,7)	> 0,9
Type hémostase				0,6
• Compression manuelle	2 (9,1%)	2 (18,2)	0 (0)	
• Fermeture percutanée	18 (81,8%)	8 (72,7)	10 (90,9)	
• Chirurgicale	2 (9,1%)	1 (9,1)	1 (9,1)	
Temps de fluoroscopie (min)	23 +/- 21	16,5 +/- 6,4	28,2 +/- 30,6	0,3
Temps d'intervention (min)	72,3 +/- 49	65,4 +/- 26	79,2 +/- 66	0,9
Dose produit de contraste (ml)	80,4 +/- 40,5	62 +/- 27,6	98,8 +/- 52,4	<b>0,05</b>

Tableau 5. Données opératoires

### III. Résultats post-opératoires

La durée d'hospitalisation en post-opératoire était en moyenne de 1,4 jours, 64% des patients ont pu rentrer à leur domicile le jour même ou le lendemain de l'intervention.

La durée moyenne de suivi en post-opératoire est de 569 jours (intervalle : 28 à 1038 jours), soit une durée médiane de 22 mois (calculée selon la méthode de Kaplan Meier inversée).

#### 1. Critère de jugement principal : Amélioration clinique

On observe la diminution d'au moins 1 stade de Rutherford entre la période pré-opératoire et la dernière date de suivi dans 20 cas, soit une amélioration clinique dans 90,9% des cas. Ainsi, les stades de Rutherford sont significativement inférieurs à la dernière date de suivi par rapport aux stades préopératoires ( $p < 0,0001$ ) (Figure 15).

Il n'existe pas de différence significative entre les 2 sous-groupes concernant le critère de jugement principal (100% pour les lésions TASC II A/B vs. 81,8% pour les lésions TASC II C/D,  $p = 0,1$ ).

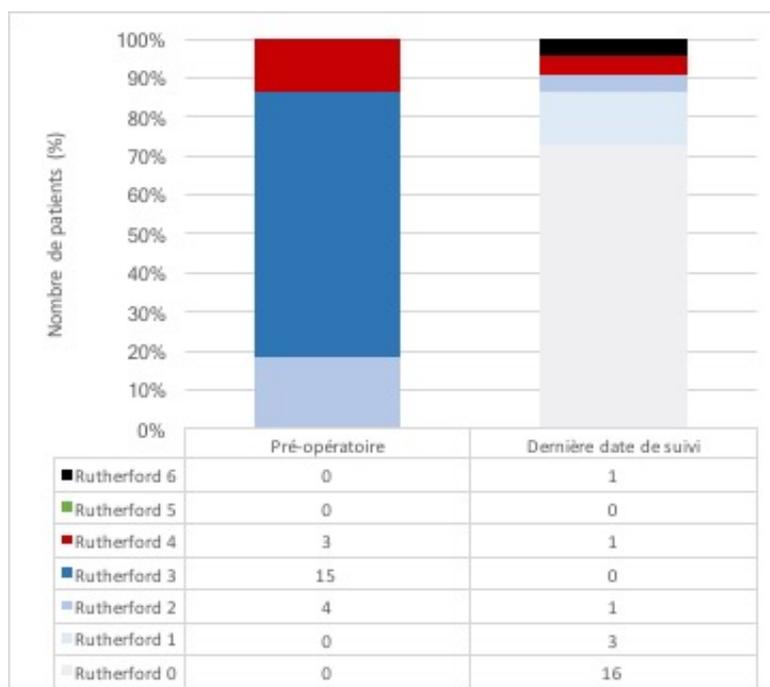


Figure 15. Répartition des stades de Rutherford avant l'intervention et à la dernière date de suivi.

## 2. Taux de réinterventions

Au total, au cours du suivi, 7 lésions ont bénéficié d'au moins 1 réintervention (3 dans le groupe TASC II A/B et 4 dans le groupe TASC II C/D). En effet, la patiente traitée de manière bilatérale a bénéficié d'une réintervention sur chaque lésion, et un patient a été réopéré à 3 reprises au niveau de l'artère initialement traitée, mais à distance de la lésion cible initiale, ces réinterventions correspondent donc à des TVR.

Parmi les lésions ayant bénéficié d'une TLR, seulement une patiente a été traitée d'emblée par un PFP. Les 5 autres lésions ont été traitées par 1 voire 2 revascularisations par voie endovasculaire. Deux de ces patients ont finalement nécessité un PFP devant une dégradation de leur symptomatologie.

Le taux de survie sans TLR estimé par l'analyse de Kaplan-Meier était de 79,6% et de 70,3%, et le taux de survie sans TVR de 71,4% et 64,9% à 1 et 2ans respectivement (Figure 16), avec une durée moyenne avant la 1<sup>ère</sup> TLR de 350 +/- 267 jours.

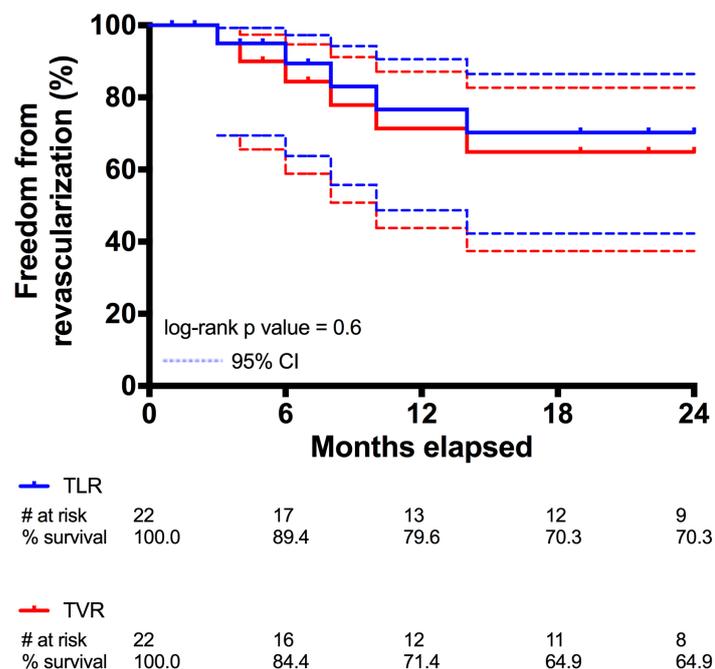


Figure 16. Courbes de survie sans TLR et sans TVR (Kaplan-Meier)

Il n'existait pas de différence significative concernant la survie sans TLR entre les 2 sous-groupes de patients ( $p > 0,9$ ) (Figure 17).

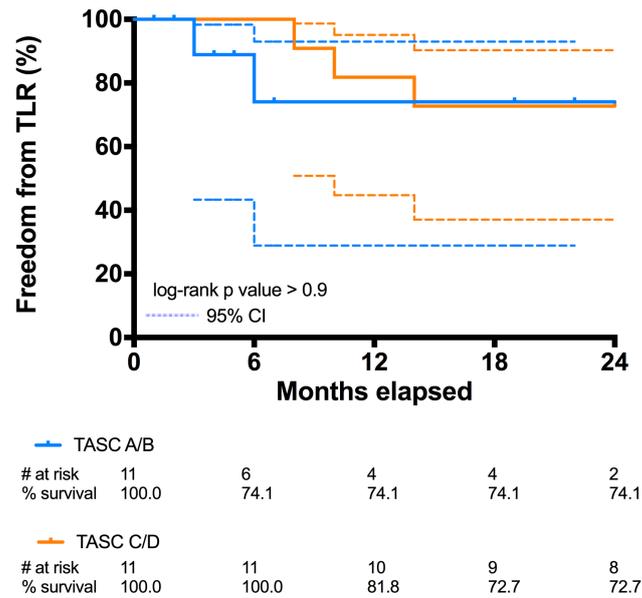


Figure 17. Courbes de survie sans TLR dans les sous-groupes TASC II A/B et TASC II C/D (Kaplan-Meier)

### 3. Perméabilités primaire et secondaire

La perméabilité primaire était de 76,6% et 70,3%, et la perméabilité secondaire de 87,1% et 87,1%, respectivement à 1 et 2ans (Figure 18).

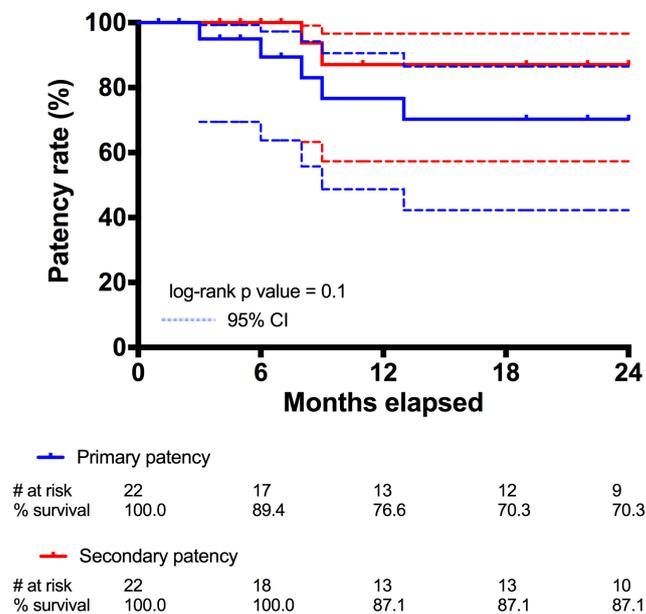


Figure 18. Courbes de perméabilités primaire et secondaire (Kaplan-Meier)

Il n'existe pas de différence significative entre les 2 sous-groupes concernant les perméabilités primaire et secondaire (Figures 19 et 20).

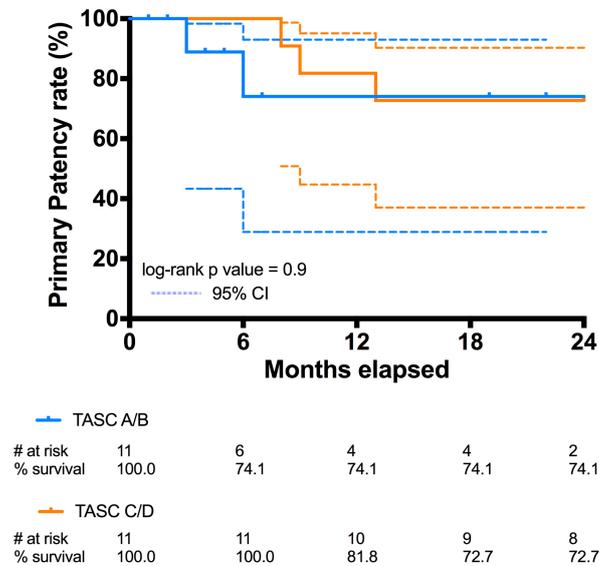


Figure 19. Courbes de perméabilité primaire des sous-groupes TASC II A/B et TASC II C/D

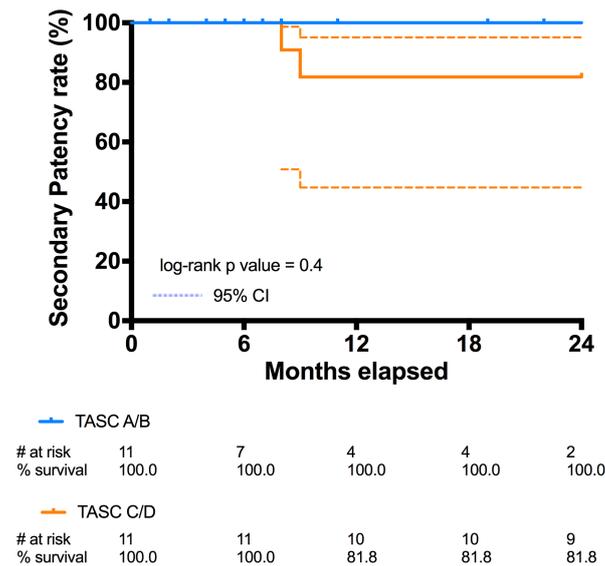


Figure 20. Courbes de perméabilité secondaire des sous-groupes TASC II A/B et TASC II C/D

#### 4. Décès – Amputations majeures sur le membre traité

**Aucun décès** n'a été enregistré durant la période de suivi.

**Une amputation majeure** (4,5%) a été recensée, chez une patiente du sous-groupe TASC II C/D initialement en ischémie de repos. Cette patiente présentait des artères de petit calibre (4mm), mais également un diabète déséquilibré, notamment par manque de compliance face aux mesures diététiques et aux traitements antidiabétiques, et un tabagisme actif. Elle avait bénéficié d'une recanalisation d'une lésion de 30cm de l'AFS, et d'un traitement par 3 DEB, sans stenting de sauvetage associé. Elle a présenté un stade Rutherford 5 environ 8mois après son intervention initiale, en lien avec une thrombose de la lésion cible. Une première TLR a été tentée par voie endovasculaire mais son échec a conduit à réaliser un PFP veineux sous-articulaire. Ce PFP s'est thrombosé 8mois après implantation. Les troubles trophiques ont continué de se dégrader, si bien qu'une première amputation mineure, transmétatarsienne, a été réalisée, mais la cicatrisation n'a pas pu être acquise, aussi, une amputation majeure, transtibiale, a finalement été réalisée. La patiente est à ce jour appareillée.

Aucune autre complication majeure n'a été observée.

## DISCUSSION

L'utilisation des DEB dans les lésions *de novo* de l'axe fémoro-poplité est relativement récente. Bien qu'en cours d'évaluation dans ces indications [84,85], ils étaient jusqu'à maintenant utilisés en pratique courante pour le traitement des resténoses intra-stent pour limiter la récurrence de l'hyperplasie myo-intimale, en l'absence d'autre solution thérapeutique efficace [86–94].

Les premières études randomisées comparant l'efficacité des DEB à celle des POBA ont été menées en Allemagne et datent de 2008 [73,95]. Elles évaluaient des ballons enduits ou non de Paccocath® (Bavaria MedizinTechnologie, paclitaxel à la dose de 3µg/mm<sup>2</sup>, avec comme excipient l'iopromide, c'est à dire un produit de contraste iodé).

La majorité des études randomisées contrôlées publiées ensuite datent des 3 dernières années, et sont initiées par les fabricants de DEB. Les trois principales sont les études IN.PACT SFA I et II [96,97], LEVANT 2 (le plus grand essai randomisé contrôlé disponible ce jour) [98] et ILLUMENATE EU RCT [99].

Cependant, il est intéressant de noter les résultats d'autres études randomisées [100–104], de plusieurs études observationnelles non randomisées [105–108] et des registres globaux [109–111], qui ont pour avantage d'être plus représentatifs des patients vus en pratique clinique quotidienne.

# I. Méthodologie des études

## 1. Randomisation et prédilatation

Il est désormais admis que la prédilatation est indispensable à la préparation du vaisseau. Elle permet de limiter l'agressivité de l'angioplastie sur la paroi artérielle et par conséquent le taux de dissection pariétale limitant le flux sanguin. De plus, elle permet de limiter la perte de paclitaxel lors du franchissement de la lésion par le DEB et d'optimiser son apposition sur l'ensemble de la paroi artérielle de la zone lésée (diminution des zones de « *geographic miss* »).

Dans les premières études randomisées [73,95], aucune prédilatation n'était réalisée. Dans l'étude chinoise AcoArt [104], elle était optionnelle, et désormais, elle est considérée comme faisant partie intégrante de la procédure (IN.PACT SFA [96], LEVANT 1 [100] et 2 [98], ILLUMENATE EU RCT [99], registres italiens de Micari *et al.* [105,106]), comme le montre notre étude où elle était systématique. Ainsi, les taux de prédilatation sont généralement supérieurs à 90% (Tableau 6).

Cependant, il est important de noter que dans les études IN.PACT SFA [96] et BIOLUX [102], les taux de prédilatation étaient significativement plus importants dans le groupe DEB (96,4 vs. 85,6%,  $p < 0,001$ , et 66,7 vs. 30%,  $p = 0,01$  respectivement). Ainsi, cette meilleure préparation du vaisseau pourrait être responsable de l'accentuation d'une différence d'efficacité en faveur du DEB.

Par ailleurs, les caractéristiques techniques de la prédilatation servant à la préparation du vaisseau, telles que sa durée, la pression d'inflation du ballon ou son diamètre, étaient rarement précisées. Seuls les registres de Micari *et al.* [105,106] exigeaient une durée de prédilatation  $\geq 120$  sec. Ainsi, la préparation de l'artère cible pouvait être sub-optimale puisque l'importance d'une inflation prolongée a déjà été démontrée et permet l'augmentation du taux de succès initial de la procédure et la diminution du taux de réinterventions [112]. Une approche très prudente avec un diamètre de ballon inférieur d'au moins 1mm par rapport au diamètre de l'artère cible était généralement recommandée [96,98-100,105,106], ce qui a été appliqué chez nous dans 77% des lésions, dans l'espoir de minimiser le traumatisme pariétal, les risques de dissection et par conséquent les nécessités de stenting secondaire.

La randomisation des patients avait toujours lieu après le franchissement de la lésion avec un guide. Cependant, il est important de noter que le schéma de randomisation des principales études actuelles a entraîné une « sur-sélection » des lésions en n'incluant les patients uniquement en cas de succès de prédilatation. Le succès de la prédilatation correspondait à une sténose résiduelle <70% dans LEVANT 2 [98] et ILLUMENATE EU RCT [99] ou était non précisée dans IN.PACT SFA II (phase II de l'étude IN.PACT SFA menée aux Etats-Unis, de façon séquentielle après la phase I européenne), et à l'absence de dissection limitant le flux artériel. Ainsi, les patients les plus susceptibles de nécessiter un stent secondaire étaient exclus. Ceci explique, en partie, les faibles taux de stenting et de réintervention retrouvés dans les principaux essais randomisés contrôlés en comparaison aux taux des registres globaux.

L'étude LEVANT 1 [100] présentait un schéma de randomisation légèrement différent. En effet, après franchissement de la lésion avec le guide, une stratification était réalisée en fonction du résultat de la prédilatation entre « intention de stenter » et « intention de réaliser une PTA simple sans stent » (« *intended stenting* » ou « *intended balloon only* »). Cette analyse a permis de démontrer que la différence de LLL entre les groupes DEB et POBA était significative dans le bras « *intended balloon only* » (0,45mm vs. 1,19mm, p= 0,024), alors qu'elle ne l'était plus dans le bras « *intended stenting* » (0,49mm vs. 0,90mm, p=0,37). Ce résultat peut être expliqué par le fait que les patients du bras « *intended stenting* » correspondaient aux patients dont la préparation du vaisseau était un échec (sténose résiduelle >70% et dissection limitant le flux artériel) et dont les lésions étaient probablement plus complexes. Il souligne encore une fois l'importance du geste de prédilatation et surtout le caractère pronostique d'un résultat favorable de cette prédilatation initiale.

La préparation du vaisseau par une prédilatation prudente et longue permettrait d'optimiser les résultats de l'angioplastie par DEB et de limiter le stenting secondaire.

Les populations des principales études randomisées ont donc été sursélectionnées puisqu'elles excluaient les patients dont la prédilatation était un échec.

## 2. Localisation des lésions

Les lésions étudiées concernaient l'axe fémoro-poplitée et pouvaient donc être situées en partie ou exclusivement sur l'artère poplitée. Cependant, les critères d'inclusion divergeaient selon les études. Ainsi, dans les études IN.PACT SFA [37] et ILLUMINATE EU RCT [99], seul le segment P1 était accepté, dans les études LEVANT 1 [100] et 2 [98], les segments P1 à P3 étaient acceptés, tandis que ce critère n'était pas clairement défini dans les autres études randomisées.

Or, les segments P2 et P3 sont soumis à des contraintes, notamment de flexion, plus importantes comparé au segment P1, et le pronostic des lésions atteignant ces segments est par conséquent plus péjoratif.

Les 3 principales études randomisées [96,98,99] présentaient de faibles taux d'atteinte poplitée, allant de 2,3 à 12,6% (Tableau 9), et même les études AcoArt [104] et THUNDER [73], aux lésions plus complexes, ne dépassaient pas 24 et 35%, respectivement. Dans notre étude, les lésions impliquaient l'artère poplitée (P1 et/ou P2) dans 27% des cas, les rendant donc plus complexes que dans la plupart des études.

L'étude de sous-groupe de la cohorte rétrospective allemande de Schmidt *et al.*, montrait que les lésions situées exclusivement sur l'AFS présentaient une perméabilité primaire significativement supérieure comparée à celle des lésions localisées exclusivement sur l'artère poplitée ou s'étendant de l'AFS à l'artère poplitée (84% et 57% pour les lésions de l'AFS vs. 69% et 47% à 1 et 2ans respectivement,  $p=0,015$ ).

Les lésions de la plupart des études ne présentaient que peu d'atteinte poplitée. Or, cette zone pourrait particulièrement bénéficier d'un traitement optimal par DEB, puisqu'elle n'est pas favorable au stenting de par ses contraintes de flexion notamment.

Par contre, le traitement du segment P3 est discutable du fait qu'il s'agit de la zone d'implantation du PFP sous-articulaire, en dehors des patients chez qui l'état général contre-indique la réalisation du PFP.

### 3. Caractéristiques de l'angioplastie

Toutes les données concernant les caractéristiques de l'angioplastie rapportées par les études sont retrouvées dans le Tableau 6.

Peu de données sont disponibles concernant le temps de transit du DEB, c'est à dire la durée entre le passage de la valve de l'introducteur par le ballon et son inflation au niveau de la zone cible. Seules les études LEVANT 1 [100] et 2 [98] préconisaient un temps de transit inférieur à 180sec, permettant ainsi l'obtention d'un temps de transit de 35,2sec en moyenne dans l'étude LEVANT 2.

La pression d'inflation du DEB ou POBA devait être comprise entre 6 et 12atm dans les registres italiens de Micari *et al.* [105,106], entre 8 et 12atm dans l'étude PACIFIER [103], et en dessous de 12atm dans les études FEMPAC [95] et THUNDER [73]. Les autres études ne donnaient pas de limites de pression d'inflation.

Les pressions moyennes rapportées étaient supérieures à 7,8atm. Seule l'étude ILLUMENATE EU RCT [99] retrouvait des pressions d'inflation moyennes nettement plus élevées, à 11,6atm. Il est important de souligner que dans l'étude LEVANT 2 [98], la pression d'inflation dans le groupe POBA était significativement plus élevée par rapport au groupe DEB ( $7.8 \pm 2.0$  atm dans le groupe DEB vs.  $8.4 \pm 2.6$  atm,  $p=0,002$ ), et qu'elle était aussi plus élevée dans le registre global (9.5 atm)[110]. La pression d'inflation plus élevée du registre global entraînait un pourcentage plus faible de sténose résiduelle (14.6% vs. 23.4% dans le groupe DEB de l'étude randomisée contrôlée) mais surtout, de façon surprenante, elle entraînait une diminution des taux de dissection (18.4% vs. 63.4% dans le groupe DEB de l'étude randomisée contrôlée) et ce malgré des taux inférieurs de prédilatation (64,9% vs. 100% dans le groupe DEB de l'étude randomisée contrôlée).

Concernant le diamètre du ballon, seules les études BIOLUX [102] et PACIFIER [103] et les registres de Micari *et al.* [105,106] conseillaient d'utiliser un ballon de diamètre égal au calibre de l'artère cible (*sizing* 1 :1).

Il n'existe en effet pas d'intérêt à surdilater une lésion avec un ballon de plus grand diamètre que celui de l'artère puisque plus cette surdilatation est importante, plus l'hyperplasie intimale sera exacerbée [113].

Les durées d'inflation du DEB imposées étaient, elles-aussi, très variables, avec au moins 30sec dans les études LEVANT [98,100], BIOLUX [102] et AcoArt [104], 60sec dans les études ILLUMENATE EU RCT [99], FEMPAC [95], THUNDER [73] et PACIFIER [103], et 180sec dans les études IN.PACT SFA [96] et les registres italiens de Micari *et al.* [105,106].

La durée moyenne d'inflation était en réalité majoritairement supérieure à 100sec. Cependant, elle était significativement supérieure dans le groupe POBA de l'étude LEVANT 2 (151,2 sec dans le groupe DEB vs. 173,6sec,  $p=0,004$ ) [98]. Or, le bénéfice d'une inflation longue (180sec vs. 30sec) a été démontré, notamment dans l'étude de Zorger *et al.*, qui retrouvait des taux de dissection et de réintervention significativement inférieurs [112].

Au total, il apparaît que le diamètre du ballon, son temps de transit, sa pression d'inflation et son temps d'inflation sont des variables extrêmement importantes et qu'un meilleur contrôle de ces paramètres semble permettre une amélioration des résultats, comme montré dans l'étude LEVANT 2.

Etude	Nombre de patients	Succès procédure (%)		Prédilatation POBA (%)		Pression inflation DEB (atm)		Temps d'inflation DEB (sec)		Stenting (%)	
		DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA
IN.PACT SFA [96]	331	99,5	98,2	96,4§	85,6§	8,3	8,6	NR	NR	7,3	12,6
LEVANT 1 [100]	101	100	99	NR	NR	9	9	109	96	27	38
LEVANT 2 [98]	476	88,9	86,8	100	100	7,8£	8,4£	151,2¶	173,6¶	2,5§	6,9§
ILLUMENATE EU RCT [99]	294	NR	NR	100	98,7	11,6	NR	NR	NR	15	11
ILLUMENATE Pivotal [101]	300	98,5	98	100	100	NR	NR	234	222	15,5	12
FEMPAC [95]	87	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	9	14
THUNDER [73]	154	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4&	22&
BIOLUX [102]	60	NR	NR	66,7#	30#	NR	NR	NR	NR	6,7€	26,7€
PACIFIER [103]	85	100	100	13,6	6,4	9,3	9,3	76	76	20,5	34
AcoArt [104]	200	100	100	100	85	8,97	9,19	157	147	19	21
IN.PACT Global [109]	1406	99,3	NA	78	NA	NR	NA	NR	NA	25,3	NA
LEVANT 2 Global [110]	691	87,7	NA	64,9	NA	9,7	NA	108	NA	25,2	NA
ILLUMENATE Global [111]	371	94,7	NA	98,1	NA	NR	NA	NR	NA	17,3	NA
Lutonix Long Lesion [108]	118	NR	NA	98,3	NA	8,6	NA	137	NA	39,8	NA
SFA-Long Study [106]	105	NR	NA	100	NA	NR	NA	181	NA	10,5	NA
Registre italien de Micari <i>et al.</i> [105]	105	100	NA	99,1	NA	NR	NA	181	NA	12,3	NA
ILLUMENATE FIH [107]	50	100	NA	100	NA	11,6	NA	NR	NA	5,1	NA

**Tableau 6. Résultats procéduraux des études randomisées, observationnelles et registres**

DEB = ballon actif ; POBA = ballon simple

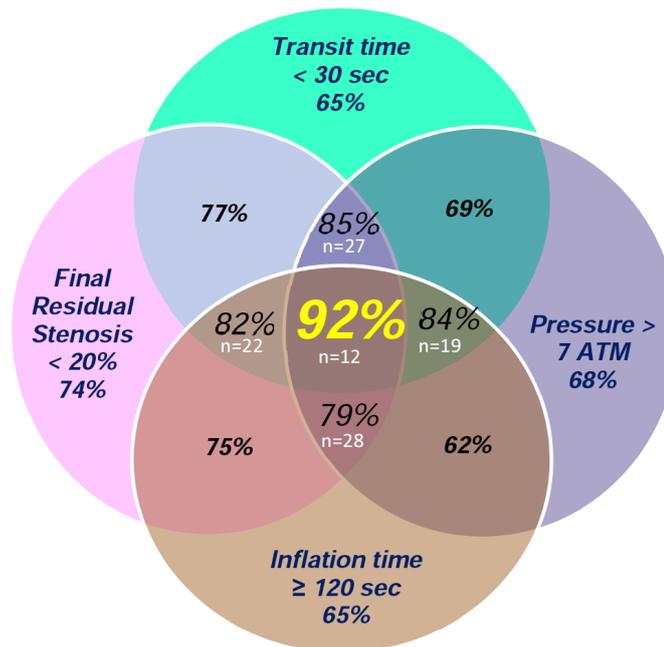
NR = Non rapporté ; NA = Non applicable

§ : p < 0,001 ; £ : p = 0,002 ; ¶ : p = 0,004 ; § : p = 0,022 ; & : p = 0,009 ; # : p = 0,01 ; € : p = 0,038

L'expérience des opérateurs pourrait être au centre de ces différences. Ce phénomène a été illustré plus particulièrement dans l'étude de Scheinert *et al.* comparant la sous-population Allemande de l'étude LEVANT 2 au reste de la cohorte [114]. En effet, les DEB sont répandus depuis plus longtemps en Allemagne par rapport aux autres régions du monde. Les deux sous-groupes présentaient des caractéristiques démographiques et lésionnelles semblables, à l'exception de la qualité du lit d'aval artériel et de la complexité des lésions, qui étaient significativement plus péjoratifs dans la cohorte Allemande. Cette étude retrouvait des différences significatives des données procédurales, avec un temps de transit plus court (21,8sec dans le sous-groupe allemand vs. 39,5sec,  $p < 0,001$ ) et une pression d'inflation maximale du DEB plus élevée (9atm dans le sous-groupe allemand vs. 7,7atm,  $p < 0,001$ ), permettant d'obtenir des sténoses résiduelles plus faibles (19% vs. 22%,  $p = 0,04$ ) malgré des sténoses préopératoires plus importantes, et de creuser l'écart entre les deux groupes DEB et POBA en termes de perméabilité primaire à 1an (80% vs. 58% respectivement,  $p = 0,015$ ) mais aussi d'obtenir une différence significative des taux de survie sans CD-TLR à 1 an (96% dans le groupe DEB vs. 82%,  $p=0,012$ ).

En effet, l'augmentation de la pression d'inflation semble permettre d'obtenir un meilleur résultat de l'angioplastie initiale en atteignant plus facilement le calibre nominal de l'artère cible, ce qui maximise l'apposition du DEB et optimise le passage du paclitaxel dans la paroi artérielle. Ces données semblent se confirmer par les résultats du registre global LEVANT 2 [110], avec un effet majoré dans l'étude de sous-groupe des lésions longues. De plus, l'analyse *post-hoc* des données de l'étude LEVANT 2 [110] suggère qu'une apposition complète du ballon sur la paroi artérielle donne de meilleurs résultats sur la perméabilité primaire. En effet, lorsque le diamètre du ballon inflaté est inférieur à celui de la lumière artérielle (ratio ballon/artère = 0,9), la perméabilité primaire à 1an est de 73,5% pour les DEB vs. 56,8% pour les POBA, soit une amélioration de 29%, alors que si le ballon et l'artère ont le même diamètre (ratio = 1,04), la perméabilité primaire passe à 79,9% vs. 48,2%, soit 65% d'amélioration.

Cette même analyse suggère ainsi que la perméabilité primaire à 1an serait influencée positivement par plusieurs critères : un temps de transit inférieur à 30sec, une pression d'inflation  $\geq 7$ atm, une durée d'inflation  $\geq 120$ sec, et une sténose résiduelle finale  $< 20\%$ . En effet, la présence de 3 de ces critères permet d'améliorer la perméabilité primaire, qui atteint 79 à 85%, et lorsque tous sont présents la perméabilité primaire devient optimale avec un taux de 92% (Figure 21). Dans notre étude, le temps de transit était de 26,4sec en moyenne, la pression d'inflation de 8,8atm, et la durée d'inflation du DEB de 2,4min. La sténose résiduelle finale n'était pas renseignée. Notre perméabilité primaire était de 76,6% à 1an, ce qui est légèrement inférieur aux résultats retrouvés dans cette cohorte allemande. Cependant, notre population montrait des lésions plus complexes avec notamment 54,5% de CTO (contre 23%), 27% d'atteinte poplitée (contre 7,2%) et une longueur moyenne de 18,3cm (contre 5,8cm).



**Figure 21. Analyse de la perméabilité primaire à 1an des patients de LEVANT 2 selon la présence de différentes variables procédurales [115]**

De plus, l'étude sur modèle porcin de la concentration de paclitaxel dans la paroi artérielle en fonction des différentes caractéristiques de dilatation précédemment citées, a permis de mettre en évidence des concentrations plus élevées pour des temps de transit de 30sec (vs. 3min), des durées d'inflation de 3min (vs. 30sec), et une pression d'inflation de 12atm (vs. 6 et 18atm) [55].

Quant à la nécessité de l'obtention d'une sténose résiduelle faible, elle pourrait être expliquée par l'hyperplasie qui peut s'accroître juste en aval d'une sténose en raison d'une augmentation des forces de cisaillement, comme montré dans une étude sur la resténose coronarienne après angioplastie [51].

Il existe peu de données de la littérature concernant l'efficacité du DEB selon le type de franchissement de la lésion et donc l'emplacement de l'angioplastie (à savoir endoluminal ou subintimal). L'étude de Liistro *et al.* [116] montre une supériorité du DEB face au POBA (associés dans les 2 cas à un stenting secondaire) dans le sous-groupe « endoluminal » mais aussi dans le sous-groupe « subintimal ». Cependant, le taux de resténose après traitement par DEB est plus élevé dans le sous-groupe « endoluminal » que dans le groupe « subintimal » (20,9 vs. 0%), alors que ce taux est identique pour les POBA dans les 2 groupes (47,4% vs. 47,1%), sans indication quant à l'éventuelle significativité de cette différence.

Ces observations soulignent l'importance de l'arrivée rapide du DEB sur le site de dilatation, afin de limiter la perte de paclitaxel dans le flux lors de son transit. Elles témoignent également de la nécessité d'une apposition optimale du ballon sur la paroi artérielle, obtenue par une pression d'inflation légèrement supérieure à la pression nominale et par une durée d'inflation longue, afin de permettre un transfert plus important du paclitaxel du ballon vers la paroi. Une sténose résiduelle très faible en fin d'intervention favorise également le maintien d'une perméabilité primaire à moyen terme. L'efficacité du DEB pourrait être plus importante lors d'une recanalisation subintimale en comparaison avec une recanalisation endoluminale, ce qui contribuerait à améliorer ses résultats dans les CTO.

## 4. Stenting

Une post-dilatation était généralement recommandée dans les études avant d'envisager la pose d'un stent. La durée de post-dilatation était variable, elle pouvait atteindre jusqu'à 5min dans l'étude THUNDER [73] et elle pouvait être répétée à de multiples reprises. Elle était effectuée exclusivement avec un POBA, sauf dans l'étude ILLUMENATE EU RCT [99] qui permettait l'utilisation d'un DEB pour post-dilater les lésions incluses dans le groupe DEB.

Comme après toute PTA, un stenting de sauvetage (ou « bail-out stenting ») pouvait être réalisé en cas de résultat suboptimal, c'est-à-dire s'il était retrouvé au contrôle angiographique une sténose > 50% [96,98,105,106] (>30% dans ILLUMENATE EU RCT [99]) ou une dissection de haut grade limitant le flux artériel. L'importance de cette dissection était authentifiée par un gradient de pression entre l'aval et l'amont de la lésion supérieur à 10mmHg dans l'étude IN.PACT SFA [96] ou à 20mmHg dans l'étude LEVANT 2 [98].

Ainsi, les taux de stenting (Tableau 6) sont inférieurs à 15% dans la majorité des études randomisées contrôlées [96,98–101]. Les taux les plus bas ont été rapportés dans l'étude LEVANT 2 (2.5% dans le groupe DEB vs. 6.9% dans le groupe POBA ;  $p = 0.022$ ) [98], cependant, comme expliqué précédemment, les patients susceptibles de nécessiter une pose de stent après prédilatation étaient exclus de l'étude. De plus, il est important de noter que dans les études LEVANT 2 [98], THUNDER [73] et BIOLUX [102], significativement plus de stents étaient posés dans le groupe POBA. Scheinert *et al.* [102] justifient cette différence par une confiance accrue acquise dans les DEB grâce aux précédentes études randomisées. Le taux de stenting le plus élevé est celui de l'étude AcoArt [104] qui avoisine plutôt les 20%, mais les lésions étaient globalement plus complexes.

Néanmoins, les registres globaux IN.PACT [109] et LEVANT 2 [110] rapportent des taux de stenting plus élevés, d'environ 25%. De plus, si l'on s'intéresse aux lésions complexes et plus spécifiquement aux lésions longues, près de 40% des patients ont bénéficié d'un stent dans le registre LUTONIX Long Lesion [108] contrastant avec les 10,5% du registre italien de Micari *et al.* SFA-Long [106], malgré des longueurs de lésions équivalentes (21,3cm pour Lutonix Long Lesion vs. 25,1cm pour SFA-Long) et un taux de CTO similaire (52,1% vs. 49,5% respectivement), seul le taux de calcifications était plus important dans le registre LUTONIX Long Lesion (88,1% vs. 50,4% dans SFA-Long).

Il est intéressant de remarquer que dans l'étude de sous-groupes de SFA-Long, il n'existait pas de différence significative de perméabilité primaire entre les patients stentés et non stentés (Hazard Ratio = 4, IC95% = 0,54-29,44, p = 0,17). Le même constat était réalisé dans l'étude de sous-groupe des patients traités par DEB de l'étude ILLUMINATE EU RCT [99], il n'a pas été retrouvé de différence significative de perméabilité primaire à 1an entre les patients stentés et non stentés (75 vs. 85,9%, p=0,09). De même, dans l'étude AcoArt [104], les LLL étaient significativement inférieurs dans le groupe DEB, que ce soit chez les patients stentés ou non stentés.

Suite à l'étude ILLUMINATE EU RCT [99], une cohorte a été réalisée en marge de la population randomisée, à partir des patients exclus en raison d'un échec de prédilatation. Ces 33 patients ont tous été stentés puis traités par DEB. Leurs lésions étaient plus longues (8,8cm en moyenne vs. 7,1cm dans ILLUMINATE EU RCT), présentaient plus souvent des degrés de calcification sévères (15,6% vs. 12% dans ILLUMINATE EU RCT) et des CTO (54,5% vs. 19% dans ILLUMINATE EU RCT). La perméabilité primaire et le taux de CD-TLR à 1an étaient de 78,8% et 12% respectivement. Les résultats sont donc légèrement inférieurs à ceux du groupe DEB (83,9% et 5,9% respectivement) mais restent meilleurs que ceux du groupe POBA de l'étude ILLUMINATE EU RCT (60,6% et 16,8% respectivement), malgré des lésions plus complexes et 100% de stenting primaire.

Les effets du DEB post-stenting primaire avaient également été étudiés dans l'étude randomisée contrôlée DEBATE-SFA [116] qui comparait les résultats du DEB vs. POBA post-stenting primaire chez des patients claudicants ou en ischémie critique présentant des lésions de plus de 4cm de l'axe fémoro-poplité. Ainsi, 55 patients ont été analysés dans chaque groupe. La longueur moyenne des lésions était de 9,5cm, soit légèrement supérieure à celle des études randomisées sans stenting primaire. Cependant, les lésions étaient plus complexes avec 54,5 à 69% de CTO et 21% de calcifications sévères. Malgré tout, les résultats du DEB post stenting primaire à 1an étaient encourageants avec une diminution significative des taux de resténose (17% vs. 47,3%, p=0,008), y compris pour les lésions longues de plus de 10cm (21% vs. 62%, p=0,01), ainsi que du LLL, quelle que soit la longueur de la lésion (0,86mm vs. 1,68mm, p< 0,001). De plus, il existait une tendance vers une diminution du taux de CD-TLR (p=0,07).

Malgré ces études qui suggèrent un effet néfaste limité du *bail-out* stenting, il paraît tout de même intéressant de limiter celui-ci afin de préserver des possibilités de traitement ultérieur en cas de nouvelle dégradation de la lésion. Une analyse secondaire des résultats de l'étude THUNDER a montré que, en l'absence de limitation du flux artériel, l'utilisation de DEB permettait d'obtenir des résultats significativement meilleurs en termes de LLL (0,4 vs. 2,4mm,  $p=0,05$ ) et de resténose (20 vs. 55%,  $p=0,02$ ) même dans les dissections de haut grade, limitant ainsi la nécessité d'utilisation de stents en systématique [117].

Notre étude retrouve un taux de stenting de sauvetage d'environ 68%, excédant très largement les taux des données de la littérature.

Une première explication peut être liée au caractère très complexe des lésions de notre population, avec notamment 50% de patients TASC C et D et 54,5% de CTO.

Ces résultats peuvent aussi s'expliquer par des critères de stenting moins systématisés que dans les études publiées, comme souvent en pratique courante. En effet, une très large majorité des dissections post-dilatation ont été stentées, sans données objectives sur le caractère limitant ou non sur le flux artériel et très souvent sans bénéficier de nouvelles inflations pour tenter une stabilisation de la dissection sans pose de stent. Dans le contexte économique actuel, la rentabilité est le maître-mot des blocs opératoires. Ainsi, la mesure des gradients de pression à travers la lésion est fastidieuse et demande du temps, de même que la réalisation des plusieurs incidences pour évaluer plus précisément les dissections artérielles, et les inflations longues répétées. Le nombre de patients à traiter étant en augmentation constante contrairement aux moyens humains et matériels, le chirurgien se doit de traiter le malade de manière rapide et efficace, et le stenting contribue à ce besoin.

La recherche d'un résultat angiographique optimal peut aussi inciter à stenter plus que nécessaire afin d'obtenir des taux de sténose résiduelle immédiate les plus faibles possibles.

Enfin, la différence de remboursement en France entre une PTA avec et sans stenting pousse très clairement le chirurgien à l'utilisation d'un stent simple (BMS).

Quoi qu'il en soit, aux Etats-Unis, presque 50% de toutes les procédures de l'AFS bénéficieraient de la pose d'un stent, confirmant donc que les taux de stenting en pratique courante sont bien plus élevés que ceux retrouvés dans les études randomisées.

Le bail-out stenting doit être réservé aux lésions complexes présentant des sténoses résiduelles malgré plusieurs dilatations prolongées, et aux dissections majeures avec limitation du flux artériel. Il ne semble pas influencer significativement sur les taux de perméabilité primaire à 1an.

## II. Résultats des études

### 1. Démographie des patients

La population de notre étude est comparable aux données de la littérature actuelle (Tableaux 7 et 8), avec un âge moyen d'environ 65-70 ans (65% d'hommes) et 30 à 40% de tabagisme actif, même si les études ne précisent pas toujours s'il s'agit d'un tabagisme actif et/ou passif.

Seule l'étude préliminaire ILLUMENATE FIH [107] a réalisé une étude de sous-groupe entre les patients tabagiques et non tabagiques. Cependant, elle n'a pas mis en évidence de différence significative de perméabilité primaire entre les 2 sous-groupes, contrairement aux études de sous-groupe des PTA par POBA qui semblaient retrouver significativement plus de taux de resténose chez les patients tabagiques, suggérant ainsi une efficacité du DEB malgré la poursuite du tabagisme.

Les taux de patients diabétiques variaient entre 35 et 50% selon les études. Seules les études AcoArt [104] et SFA-Long [106] avaient inclus des populations potentiellement plus à risque avec 54 à 57% de diabétiques. Dans les études randomisées, la différence n'était pas significative entre les 2 groupes, mais il existait une tendance vers un nombre plus important de patients diabétiques dans les groupes POBA comparés aux groupes DEB des études IN.PACT SFA [96] et FEMPAC [95] qui aurait pu entraîner des résultats plus péjoratifs dans le groupe POBA.

Dans l'étude AcoArt [104], le LLL à 6mois était significativement plus faible dans le groupe DEB comparativement au groupe POBA, même lors de l'analyse du sous-groupe de patients diabétiques. En revanche, l'étude de cohorte d'ILLUMENATE FIH [107] montrait une nette tendance vers une diminution de la perméabilité primaire entre les patients diabétiques et non diabétiques (80,4% et 63,3% chez les diabétiques, vs. 94,6% et 88,9% chez les non diabétiques à 1 et 2 ans respectivement,  $p=0,056$ ).

Ces données suggèrent une efficacité du DEB sur le LLL et la perméabilité primaire dans la population générale mais également chez les patients diabétiques. Cependant, il n'existe pour l'instant que des études de sous-groupes. Un niveau de preuve scientifique plus satisfaisant serait apporté par une étude randomisée dans une population diabétique, généralement plus à risque d'évolution péjorative.

Les patients inclus dans notre étude présentaient, comme dans les principales études randomisées contrôlées (IN.PACT SFA [96], LEVANT 2 [98], et ILLUMENATE EU RCT[99]), une claudication modérée à sévère ou une ischémie de repos (Stades de Rutherford 2 à 4), tandis que d'autres études incluait également des patients avec des troubles trophiques mineurs (Stade de Rutherford 5) [73,95,100,102-104]. Ainsi, plus de 90% des patients inclus dans les études randomisées sont des claudicants (Tableau 7), tandis que les registres globaux comptent 72 à 88% de claudicants (Tableau 8). Il est important de noter que les principales études, présentaient plus de patients avec un stade de Rutherford 2 que de patients avec un stade de Rutherford 4. Seules les études BIOLUX [102] et AcoArt [104] se distinguent en incluant des patients avec une AOMI plus évoluée, avec 13-20% et 40-44% de patients en ischémie critique (Rutherford 4 et 5) respectivement, ce qui semble être plus représentatif des populations traitées en pratique courante. Leurs résultats concernant leur critère de jugement principal d'efficacité (LLL) sont au moins équivalents à ceux des autres études randomisées utilisant le même critère. Bien qu'étant un critère de jugement secondaire, la perméabilité primaire à 1an des DEB dans l'étude AcoArt est même la plus élevée des études randomisées publiées actuellement (84,1%).

Cependant, à l'heure actuelle, aucune étude n'a effectué de comparaison sur l'efficacité des DEB entre les patients claudicants et ceux en ischémie critique.

Variable	IN.PACT SFA [96]		LEVANT 1 [100]		LEVANT 2 [98]		ILLUMENATE EU RCT [99]		ILLUMENATE PIVOTAL [101]		FEMPAC [95]		THUNDER [73]		BIOLUX [102]		PACIFIER [103]		AcoArt [104]	
	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA
	Age (années)	67,5	68	67	70	67,8	69	66,8	69	68,3	69,8	67,3	70,2	69	68	70,1	71,4	71	71	65,9
Hommes (%)	65	67,6	69	58	61,1	66,9	72,1	68,1	56	64		60	65	63	56,7	56,7	59	64	73	74
Tabac actif (%)	38,6	36	31	39	35,1	33,8	89,2*	83,3*	84*	75*	47	36	23	22	60*	63,3*	48,8*	59,6*	29	33
Diabète (%)	40,5	48,6	45	50	43,4	41,9	37,4	36,1	49,5	52	40	55	50	46	36,7	30	43	27,7	54	57
Rutherford (%)																				
- 2	37,7	37,8	22	21	29,4	34,4	15,4	21,1	31,5	35	22	17	NR	NR	23,3	30	9,1	12,8	14	12
- 3	57,3	55,9	72	71	62,7	57,5	82,8	77,5	64,5	60	69	74			56,7	56,7	86,4	83	46	44
- 4	5	5,4	2	4	7,9	8,1	1,8	1,4	4	5	4	7			13,3	6,7	0	4,3	24	27
- 5			4	4											6,7	6,7	4,5	0	16	17

**Tableau 7. Caractéristiques démographiques des patients dans les études randomisées**

DEB = ballon actif ; POBA= ballon simple ; NR = Non rapporté

\* = tabagisme ancien + tabagisme actif

Variable	IN.PACT	LEVANT 2	ILLUMENATE	Lutonix	SFA-Long	Registre	ILLUMENATE
	Global	Global	Global [111]	Long Lesion	[106]	italien Micari	FIH [107]
	[109]	[110]		[108]		<i>et al</i> [105]	
Age (années)	68	68,2	69,3	67,6	68	68	69
Hommes (%)	63,2	67,9	72,5	73,7	81,9	81	62
Tabac actif (%)	60,4*	36,9	37,3	41,5	68,6*	62,6*	52
Diabète (%)	46,2	39,6	35,3	36,4	57,2	48,6	34
Rutherford (%)							
- 2	3,8	20,6	28,1	24,1	27,6	26,7	12
- 3	68,1	66,9	60,1	69	61,9	64,8	86
- 4	11,5	7,4	7,2	5,2	8,6	7,6	2
- 5	15 £			0,9			

**Tableau 8. Caractéristiques démographiques dans les études non randomisées et registres globaux**

\* = Tabagisme actif + tabagisme ancien

£ = Stades Rutherford 5 et 6

## 2. Caractéristiques des lésions

Les caractéristiques des lésions dans les différentes études sont résumées dans les Tableaux 9 et 10.

### a. Lit d'aval

L'absence de lit artériel d'aval, c'est à dire l'absence d'au moins une artère de jambe perméable jusqu'au pied, était un critère d'exclusion dans toutes les études randomisées. Le traitement des artères de jambe afin de restaurer au moins 1 axe n'était autorisé que dans les 2 études de Micari *et al.* [105,106].

Le taux de patients présentant 2 à 3 artères de jambe perméables était d'environ 70 à 80%. Il est important de noter que dans l'étude IN.PACT SFA [96], ce taux était significativement supérieur dans le groupe DEB (83% dans le groupe DEB vs. 68.7% dans le groupe POBA,  $p=0.04$ ), pouvant ainsi mener à une surestimation de la perméabilité dans ce groupe, quand on sait l'importance de la qualité du lit d'aval sur la perméabilité à long terme de toute revascularisation, qu'elle soit endovasculaire ou par chirurgie ouverte [118]. Cependant, il n'existe à ce jour aucune donnée de la littérature sur l'efficacité du DEB en fonction du nombre d'artères de jambe perméables en aval.

### b. Longueur de la lésion

La longueur maximale de lésion autorisée par les critères d'inclusion variait de 15cm pour LEVANT 1 [100] et 2 [98] et le registre italien de Micari *et al.* [105], à 18cm pour IN.PACT SFA (avec cependant une limitation à 10cm seulement pour les CTO) [96], 20cm pour ILLUMENATE EU RCT [99], voire jusqu'à 30cm pour PACIFIER [103] et 40cm pour AcoArt [104].

Ainsi les longueurs moyennes des lésions étudiées dans les études randomisées restent relativement courtes, allant de 4 à 9cm, tandis que les lésions de l'étude AcoArt [104], avec des critères d'inclusion beaucoup moins restrictifs mesuraient en moyenne 15cm. Les registres globaux ne rapportent pas, non plus, des lésions très longues (7 à 10cm en moyenne), à l'exception du registre IN.PACT Global, dont le sous-groupe « lésions longues » a permis le recrutement de lésions mesurant 21 à 25cm en moyenne.

Cependant, très peu d'études ont décrit la répartition des lésions selon la classification TASC II [98], il est donc possible que la majorité des lésions incluses était courtes et qu'elles se trouvaient contrebalancées par quelques lésions plus longues, entraînant le calcul des longueurs moyennes sus-citées.

Notre registre comportait des lésions nettement plus longues, avec une longueur moyenne de 18,3cm, et dont la répartition dans la classification TASC II est très équilibrée puisque la moitié était considérée TASC II A/B et l'autre moitié TASC II C/D.

La supériorité du DEB face au POBA en termes de LLL restait significative dans le sous-groupe de lésions longues des études PACIFIER (-0,01mm dans le groupe DEB vs. 0,65mm dans le groupe POBA,  $p=0.01$ ) et AcoArt ( $0.23 \pm 0.84$  dans le groupe DEB vs.  $1.35 \pm 0.23$  dans le groupe POBA,  $p<0.001$ ).

Par ailleurs, l'étude SFA-Long [119] ne retrouvait pas de différence significative en terme de perméabilité primaire entre les groupes « lésion de 15 à 25 cm » et « lésion de plus de 25cm » (75 vs. 66% à 2ans respectivement,  $p=0,25$ ), de même que l'étude IN.PACT SFA [120] entre les groupes « moins de 5cm », « 5 à 10cm » et « 10 à 18cm » (89 vs. 79,1 vs. 72,6% à 2ans respectivement,  $p=0,57$ ). On constate tout de même une diminution progressive de la perméabilité primaire au fur et à mesure que la longueur de la lésion augmente.

Pour finir, l'étude de Schmidt *et al.* [121] portant sur des lésions complexes ( $\geq 10$ cm), mesurant 24cm en moyenne, avec 65% de CTO, et 52% de lésions *de novo*, retrouvait des taux de perméabilité primaire de 79 et 54% et de CD-TLR de 15 et 32% à 1 et 2ans respectivement.

Les principales études randomisées ont inclus des lésions courtes ou intermédiaires. Cependant, l'angioplastie par DEB paraît également significativement supérieure au POBA dans les lésions longues ( $>15$ cm).

### c. *De novo* ou resténose

La plupart des études incluait des lésions *de novo* ou des resténoses après PTA seule (lésions non stentées). En effet, le taux de lésions *de novo* des études randomisées dépassait souvent 80 à 90% [96,98–100]. En revanche, les taux de lésions *de novo* des premières études comparatives sur les DEB [73,95] et de l'étude AcoArt [104], étaient plus faibles (62 à 77%).

Seule l'étude PACIFIER [103], qui incluait 68 à 82% de lésions *de novo*, a réalisé une analyse de sous-groupe des lésions *de novo* qui confirmait l'obtention d'un LLL significativement inférieur dans le groupe DEB comparé au groupe POBA (p=0.025).

Par ailleurs, l'étude rétrospective de Herten *et al.*[122] retrouvait des taux de perméabilité primaire à 1an significativement supérieurs dans les lésions *de novo* (85% vs. 68% dans les resténoses, p=0,021). Cette différence se confirmait même lors de l'exclusion des lésions ayant reçu un stenting provisionnel, et ce malgré le fait que les lésions *de novo* présentaient un taux de stenting provisionnel plus élevé. De plus, le taux de CD-TLR à 1 an était significativement plus faible dans le sous-groupe des lésions *de novo* (15% vs. 32%, p=0.021).

En effet, les lésions *de novo* et les lésions resténotiques ne présentent pas les mêmes caractéristiques histologiques. Les lésions resténotiques sont dues à l'hyperplasie intimale faisant suite à l'agression pariétale par l'angioplastie. Ces lésions présentent une paroi nettement plus pauvre en CML, une dédifférenciation importante de ces CML et beaucoup plus de matériel acellulaire (matrice extracellulaire avec notamment beaucoup de fibrine) [54]. Le paclitaxel atteindrait donc plus difficilement la couche de CML la plus profonde et son efficacité pourrait ainsi s'en trouver diminuée.

Ainsi, dans cette indication, les techniques d'athérectomie percutanée pourraient offrir la possibilité au paclitaxel d'accéder aux cellules cibles. En effet, l'efficacité des techniques de « *debulking* » isolées n'a pas été prouvée, cependant leur association avec les DEB semble prometteuse, notamment dans les resténoses intra-stent [123,124]. Il est donc important de noter que dans le registre IN.PACT Global , ces techniques d'athérectomie étaient utilisées dans 83 sur 288 membres (28.8%), avec l'utilisation de l'athérectomie directionnelle par Turbo-Hawk® (Medtronic) dans 5.6% des cas, de l'athérectomie rotationnelle par Rotarex® (Straub Medical AG) dans 19.8% et de la photoablation par laser Excimer dans 3.5%. De plus, les « cutting » ou « scoring balloons » étaient utilisés dans 18 lésions (6.3%).

L'efficacité du DEB semble plus importante sur les lésions *de novo* en comparaison aux lésions resténotiques. Cette différence s'explique en partie par des divergences histologiques. Les méthodes de « *debulking* » pourraient améliorer les résultats de l'angioplastie par DEB sur ces dernières.

Variable	IN.PACT SFA [96]		LEVANT 1 [100]		LEVANT 2 [98]		ILLUMENATE EU RCT [99]		ILLUMENATE PIVOTAL [101]		FEMPAC [95]		THUNDER [73]		BIOLUX [102]		PACIFIER [103]		AcoArt [104]			
	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA	DEB	POBA		
	De novo (%)	95	94,6	90	88	83,9	87,5	92,1	89,9	90,5	82	64	67	62	70	NR	NR	68,2	82,9	73	77	
2-3artères d'aval perméables (%)	83 $\epsilon$	68,7 $\epsilon$	NR	NR	NR	NR	71	80	67,5	69,5	69	84	NR	NR	NR	NR	72	64	NR	NR		
Calcifications (%) - sévères (%)	8,1	6,2	NR	NR	59,2	58,1	10,4	8,1	12,7	10,1	43,9	43	53	52	50	52	14,7	14,7	63,6	66	NR	NR
Lésion poplitée (%)	2,3	5,3	NR	NR	9,7	7,5	10,8	12,6	4,5	9	13	19	31	35	6,1	17,1	NR	NR	26	24		
Longueur lésion (cm)	8,94	8,81	8,08	8,02	6,27	6,32	7,18	7,08	7,97	8,88	4	4,7	7,5	7,4	5,14	6,85	7	6,6	14,7	15,2		
CTO (%)	25,8	19,5	41	42	20,6	21,9	19,2	19	19	18	13	19	27	26	38,2	22,7	38,3	57	52			

**Tableau 9. Caractéristiques des lésions dans les études randomisées**

DEB = ballon actif ; POBA= ballon simple ; CTO = occlusion ; NR = Non rapporté  
 $\epsilon$  :  $p < 0,05$

Variable	IN.PACT	LEVANT 2	ILLUMENATE	Lutonix	SFA-Long	Registre	ILLUMENATE
	Global [109]	Global [110]	Global [111]	Long Lesion [108]	[106]	italien Micari <i>et al</i> [105]	FIH [107]
De novo (%)	51,7	NR	94,3	NR	91,4	95,6	NR
2-3artères d'aval perméables (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	79,4
Calcifications (%) -sévères (%)	71,8	50,2	NR	88,1	50,4	66,7	62,1
	NR	NR	42,4	21	13,3	16,7	13,8
Lésion poplitée (%)	36,5	30	16	5,2	NR	10,5	5,2
Longueur lésion (cm)	24	10,1	7,3	21,3	25,1	7,63	7,2
CTO (%)	65,3	31,2	25,6	52,1	49,5	29,8	12,1

**Tableau 10. Caractéristiques des lésions dans les études non randomisées et registres globaux**

CTO = occlusion ; NR = Non rapporté

#### d. Occlusions versus sténoses

Les 3 principales études randomisées contrôlées [96,98,99] ne présentaient que 20% de CTO. De plus, les critères d'inclusion de l'étude randomisée contrôlée IN.PACT SFA [96] autorisaient la prise en charge de lésions de 18 cm uniquement en cas de sténose. Lorsque les patients présentaient des CTO, la longueur se trouvait limitée à 10 cm, tandis que dans toutes les autres études, la longueur maximale était fixée indépendamment de la présence ou non d'une CTO.

Les taux de CTO des études BIOLUX [102], PACIFIER [103], THUNDER [73] et LEVANT 1 [100] étaient plus élevés, entre 22 et 42%, et atteignaient même 52-57% dans l'étude AcoArt [104], tandis que les registres globaux [109-111] en comptaient 25 à 65%. L'intérêt du DEB, et notamment du ballon IN.PACT Admiral<sup>®</sup> (Medtronic Inc, Santa Rosa, CA) dans ces lésions complexes a pu être mis en avant dans l'étude de sous-groupe du registre IN.PACT Global portant sur les CTO (longueur moyenne totale de 22,8 cm, longueur occluse de 11,86 cm). En effet, cette dernière retrouvait une perméabilité primaire de 85,3% et un taux de CD-TLR de 11,3% à 1 an.

De plus, les registres sur les lésions longues [106,108] ont inclus environ 50% de CTO.

Notre population comptait en moyenne 54,5% de CTO, avec notamment 81,8% de CTO dans le sous-groupe des lésions longues (TASC II C/D), les rendant nettement plus complexes que dans les principales publications.

L'étude de sous-groupe de SFA-Long par Micari *et al.* [106] comparant les CTO et les lésions sténosées ne retrouvait pas de différence significative en terme de perméabilité primaire à 1an (88,4% et 91,5% respectivement,  $p=0,16$ ), tout comme dans les études de sous-groupes dans PACIFIER [103] et AcoArt [104], où la supériorité du DEB en termes de LLL était montrée aussi bien dans les CTO que dans les lésions sténosées.

Les principales études randomisées portaient sur des lésions peu complexes avec peu de CTO. Les registres portant sur des lésions moins « sur-sélectionnées » montrent tout de même des perméabilités primaires très satisfaisantes dans les CTO, sans différence significative avec les lésions sténosées.

#### e. Calcifications

Il est difficile de comparer les degrés de calcification des différentes études publiées car toutes ne rapportent pas les mêmes données. Certains auteurs choisissent de donner le pourcentage de lésions calcifiées, quel que soit leur stade, d'autres décrivent le taux de lésions avec des calcifications sévères (et là encore, les définitions de « calcifications sévères » sont variables), alors que d'autres ne rapportent aucune donnée.

Au total, les 3 principales études randomisées présentaient des taux de 6 à 12% de lésions sévèrement calcifiées [96,98,99], contre 13 à 21% pour les registres globaux [109,110], atteignant même 42% dans le registre global ILLUMENATE [111].

Ainsi, les études de sous-groupes de l'étude ILLUMENATE FIH [107] et du registre SFA-Long [106] comparant les lésions calcifiées et non calcifiées n'ont pas montré de différence significative en terme de perméabilité primaire.

Cependant, l'étude rétrospective de Schmidt *et al.* [121] portant sur l'utilisation des DEB dans les lésions complexes (> 10cm) de l'axe fémoro-poplitée (lésions *de novo*, resténotiques et resténoses intra-stent), retrouvait que les calcifications sévères montraient une perméabilité primaire significativement inférieure en analyse de sous-groupe (60 et 36% dans les lésions sévèrement calcifiées contre 82 et 56% dans les lésions non/peu/modérément calcifiées à 1 et 2ans respectivement,  $p=0,023$ ), et étaient un facteur de risque indépendant de resténose de la lésion traitée en analyse par régression logistique (Odds Ratio = 2,15, IC95% = 1,018-4,54,  $p=0,045$ ).

L'étude de Fanelli *et al.* [125] faisait le même constat après avoir classé les patients de sa cohorte en 8 groupes selon leur degré de calcification. Ainsi, à 1 an, la perméabilité primaire globale et le taux de CD-TLR global étaient de 88,3% et 5%, respectivement, et les 3 patients ayant montré une perte de leur perméabilité étaient classés dans les grades de calcification les plus sévères. De plus, une forte corrélation était retrouvée entre le degré de sévérité des calcifications et les critères de LLL et de perméabilité primaire à 1an (Figure 22).

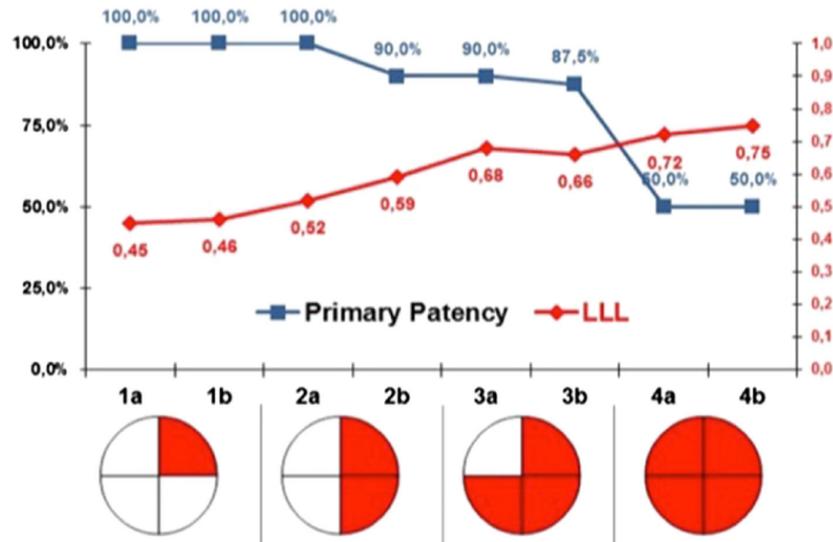


Figure 22. Perméabilité primaire et LLL à 1an des lésions traitées par DEB en fonction de leur stade de calcifications dans l'étude de Fanelli *et al.* [125]

Ainsi, les auteurs concluent que plus les calcifications sont importantes, plus les resténoses sont fréquentes, en raison de la diminution de l'effet du DEB. En effet, les calcifications constituent une barrière physique à la pénétration optimale et homogène du paclitaxel au niveau de la paroi artérielle. De plus, les calcifications sévères altèrent la morphologie et la compliance de la paroi artérielle, réduisant l'effet de l'angioplastie, et induisant plus de dissections pariétales et de recoil élastique, aboutissant à l'utilisation plus importante de stents, qui seront l'objet d'expansion incomplète, de malposition voire de fractures. Les techniques d'athérectomie percutanée pourraient là encore trouver leur place en permettant au paclitaxel d'atteindre leurs cellules cibles, et de réduire la nécessité d'un stenting de sauvetage.

Ils montrent en outre que la distribution circonférentielle des calcifications est plus péjorative que leur longueur, et qu'en cas d'atteinte d'un seul quadrant de la circonférence pariétale, l'efficacité du paclitaxel semble être conservée.

Les principales études randomisées ne présentent que peu de lésions sévèrement calcifiées et les définitions du degré de calcification divergent, rendant les comparaisons difficiles. Il apparaît cependant dans plusieurs études que les DEB sont significativement moins efficaces dans les lésions présentant des calcifications sévères et circonférentielles.

### 3. Critère de jugement principal d'efficacité

Les différentes études cherchaient à démontrer la supériorité des DEB face aux POBA en termes d'efficacité avec comme critère de jugement principal soit la perméabilité primaire à 12mois [96,98,99,101,105–111], soit le LLL à 6mois [73,95,100,102–104] (Tableaux 11 et 12).

Dans les études randomisées contrôlées, la perméabilité primaire à 12mois était significativement plus élevée dans le groupe DEB, (73,5 à 83,9%) comparé au groupe POBA (52,4 à 60,6%). La seule étude ne retrouvant pas de différence significative de perméabilité primaire est l'étude LEVANT 1 [100], comparant le ballon Lutonix® (Bard, Tempe, AZ, US) au POBA (67% vs. 55% respectivement). Cependant, la perméabilité primaire n'était pas le critère de jugement principal de l'étude, mais un critère de jugement secondaire, ce qui limite son interprétation.

Peu d'études ont pour l'instant rapporté des résultats de perméabilité primaire au-delà d'un an. Ainsi, l'étude LEVANT 2 [98] montre une perméabilité primaire de 58,6% à 2ans dans le groupe DEB à la limite de la significativité par rapport au groupe POBA (53%,  $p= 0,05$ ), alors que IN.PACT SFA [97,126] présente une perméabilité primaire de 78,9% et 69,5% pour le groupe DEB contre 50,1% et 45,1% pour le groupe POBA à 24 et 36 mois, respectivement, avec une différence significative persistante en faveur du DEB ( $p < 0,001$ ).

Le LLL à 6mois était compris en moyenne entre -0,01mm et 0,51mm pour les DEB et 0,65mm et 1,7mm pour les POBA. Dans toutes les études analysant ce critère [73,95,100,102–104], le DEB entraînait une diminution significative du LLL comparé au POBA et cette donnée était confirmée dans la méta-analyse de Jongsma *et al.* à 6mois et 1an [127].

De même, le registre italien de Micari *et al.* [105], étudiant l'efficacité des ballons IN.PACT Admiral® (Medtronic, Minneapolis, US) ainsi que l'étude préliminaire ILLUMENATE FIH [107] retrouvaient des perméabilités primaires élevées (83,7% et 89,5%, à 12mois et 72,4% et 80,3% à 24 mois, respectivement). De plus, l'étude ILLUMENATE FIH, retrouvait un LLL négatif, équivalent à un remodelage positif en post-opératoire, dans 15 lésions.

Dans les registres globaux des études ILLUMENATE, LEVANT 2 et IN.PACT, dont les critères d'inclusion s'approchaient de la réalité clinique, les perméabilités primaires à 12mois restaient relativement élevées (84,7%, 83,1% et 79,2% respectivement) moyennant des taux de stenting secondaires accrus, puis chutaient à 24 mois pour n'atteindre que 53.7% dans l'étude IN.PACT Global [109] et 71,8% dans l'étude LEVANT 2 Global [110].

Ces résultats, moins encourageants à moyen terme, pourraient en partie être expliqués par l'inclusion de lésions plus complexes, avec notamment des lésions longues, c'est à dire supérieures à 15cm (TASC C et D), qui présentent des résultats inférieurs quand elles sont traitées par voie endovasculaire, raison pour laquelle le TASC II recommandait un traitement chirurgical conventionnel premier jusqu'à la dernière mise à jour de Jaff *et al.* [10], recommandant désormais un traitement endovasculaire premier dans toutes les lésions.

L'utilisation des DEB sur ce type de lésions a été évaluée plus spécifiquement dans 2 études non randomisées : un registre italien de Micari *et al.* [106,119] de 105 patients et l'étude Lutonix® Long Lesion [108] ayant inclus 118 patients.

Le registre italien retrouve une perméabilité primaire de 83,2% et 70,4% à 12 et 24mois, comparable à celle retrouvée dans les lésions courtes (< 15cm) d'une autre étude publiée par la même équipe [105,128], avec un taux de stenting provisionnel identique (10,5% vs. 12,3%) malgré un taux de CTO quasiment doublé (49,5% vs. 29,8%). Ces taux semblent comparables à ceux des études de sous-groupe des lésions longues TASC C et D des registres globaux des études IN.PACT [109] et LEVANT 2 [110], retrouvant une perméabilité primaire de 91,1% et 74,6% à 12 mois. En revanche, l'étude Lutonix® Long Lesion retrouve des taux de perméabilité primaire plus faibles, de 57,8% à 12mois.

Bien que n'étant pas notre critère de jugement principal, la perméabilité primaire à 1 an et 2ans (76,6% et 70,3%) de notre série se compare assez bien avec celles des grandes études randomisées, malgré des lésions plus complexes.

Etude	Nombre de patients	Nom du DEB	Perméabilité Primaire à 12mois		LLL à 6mois (mm) +/- SD		Valeur p	
			DEB	POBA	DEB	POBA		
THUNDER [73]	2008	154	Paccocath®	/	/	0,4 ± 1,2	1,7 ± 1,8	p < 0,001
FEMPAC [95]	2008	87	Paccocath®	/	/	0,5 ± 1,1	1 ± 1,1	p = 0,031
IN.PACT SFA (à 12mois) [96] (à 24mois) [97] (à 36mois) [126]	2015	331	IN.PACT Admiral®	82,2% 78,9% 69,5%	52,4% 50,1% 45,1%	/	/	p < 0,001
LEVANT 1 [100]	2014	101	Lutonix®	/	/	0,46 ± 1,13	1,09 ± 1,07	p = 0,016
LEVANT 2 (à 12mois) [98] (à 24mois)	2015	476	Lutonix®	73,5% 58,6%	56,8% 53%	/	/	p < 0,001 p = 0,05
ILLUMENATE EU RCT [99]	2017	294	Stellarex®	83,9%	60,6%	/	/	p < 0,001
ILLUMENATE Pivotal [101]		300	Stellarex®	76,3%	57,6%	/	/	p = 0,003
BIOLUX P-I [102]	2015	60	Passeo-18 Lux®	/	/	0,51 ± 0,72	1,04 ± 1	p = 0,033
PACIFIER [103]	2012	85	IN.PACT Pacific®	/	/	-0,01	0,65	p = 0,001
AcoArt [104]	2016	200	Acotec®	/	/	0,05 ± 0,73	1,15 ± 0,89	p < 0,001

**Tableau 11. Résultats des critères de jugement principaux d'efficacité des principales études randomisées comparant DEB et POBA**

LLL = Perte tardive de diamètre luminal; SD = écart-type; DEB = ballon actif; POBA = ballon simple

Etude	Nombre de patients	Perméabilité primaire à 12mois	Perméabilité primaire à 24 mois
Registre Italien de Micari <i>et al.</i> (2013) [105,128]	105	83,7%	72,4%
ILLUMENATE FIH (Schroeder <i>et al.</i> , 2015) [107]	50	89,5%	80,3%
ILLUMENATE Global [111]	371	81,4%	/
LEVANT 2 Global [129]	691	83,1%	71,8%
• Sous-groupe lésion longue	140	74,6%	/
IN.PACT Global [109]	1406	79,2%	53,7%
• Sous-groupe lésion longue	157	91,1%	/
SFA-Long (Micari <i>et al.</i> , 2017) [106,119]	105	83,2%	70,4%
Lutonix® Long Lesion [108]	118	57,8%	/

**Tableau 12. Résultats des résultats du critère de jugement principal d'efficacité dans les principales études non randomisées et registres globaux évaluant les DEB**

## 4. Critères de jugement secondaires

### a. Succès procédural

L'interprétation et la comparaison du taux de succès procédural entre les différentes études reste difficile en raison de définitions divergentes. En effet, il correspondait à l'absence d'événements indésirables majeurs peropératoires, au bon déploiement du dispositif, et à l'obtention en fin de procédure d'une sténose < 50% dans IN.PACT SFA (< 30% en cas de stenting provisionnel) [96] et ILLUMENATE EU RCT [99], ou < 30% dans LEVANT 1 et 2 [98,100], THUNDER [73], PACIFIER [103], et les registres de Micari *et al.* [105,106].

Le succès procédural est globalement élevé, allant de 87,7% à 100%, résultat au moins équivalent à celui des PFP (environ 85% [21]).

### b. Critère de sécurité

La sécurité des DEB était évaluée par le taux de survie sans événement indésirable majeur, défini par un critère composite associant généralement les décès péri-opératoires (jusqu'à 30 jours après l'intervention initiale), les amputations majeures, et les CD-TLR à 12mois. Certaines études y incluaient également les thromboses de l'artère cible [96], et d'autres considéraient plutôt les TVR [98] que les CD-TLR. Pour ces raisons, il est difficile de comparer les critères de sécurité entre les différentes études.

Parmi les études randomisées, seules les études IN.PACT SFA [96] et PACIFIER [103] ont montré une différence significative en faveur des DEB concernant ce critère de sécurité (Tableau 13). Dans les autres études, la différence est non significative, mais il est important de souligner que les études ne recherchaient généralement pas la supériorité des DEB mais plutôt leur non-infériorité face aux POBA [98,99,101].

Etude	Critère de sécurité			
	Délai	DEB	POBA	Significativité
IN.PACT SFA	24 mois	87,4%	69,8%	P < 0,001
LEVANT 2	12 mois	83,9%	79%	NS
ILLUMENATE EU RCT	12 mois	94,1%	83,3%	NS
ILLUMENATE Pivotal	12 mois	92,1%	83,2%	NS
BIOLUX	12 mois	80,8%	58,8%	NS
PACIFIER	12 mois	92,9%	65,1%	P = 0,003

**Tableau 13. Résultats du critère principal de sécurité dans les études randomisées**

NS= non significatif (p > 0,05)

### c. Resténose

Les resténoses >50% étaient détectées soit par échographie-doppler avec mesure du RPVS (>2,4), soit par angiographie post-opératoire à 6mois, selon les études.

Quatre études ont montré une diminution significative du taux de resténose à 6mois pour les DEB (de 8,6 à 22,5% vs. 32,4 à 70,8% pour les POBA) [73,102-104]. L'étude FEMPAC [95] a montré une différence significative en faveur des DEB à 1 an (19% vs. 47% pour les POBA), et IN.PACT SFA [96] rapporte le même résultat à 2 ans avec seulement 19,8% de resténose pour les DEB vs. 46,9% pour les POBA. Ce résultat était confirmé par les méta-analyses de Jongsma *et al.* [130] et de Candy *et al.* [131], retrouvant une réduction significative des taux de resténose après traitement par DEB.

De plus, l'étude de Schmidt *et al.* rapportait des longueurs de resténose significativement plus courtes par rapport à la lésion initiale dans les lésions longues (14,4cm vs. 24cm, p<0,0005) avec par conséquent un traitement secondaire plus simple [121].

Les DEB entraîneraient une réduction de la fréquence des resténoses des lésions traitées, mais également une diminution de leur gravité, facilitant leur traitement ultérieur.

#### d. Taux de CD-TLR

Le taux de CD-TLR rapporté dans la littérature est de 2,4 à 15,4% et de 9,1 à 15% pour les DEB vs. 14,8 à 48% et 16,8 à 52% pour les POBA à 12 et 24 mois, respectivement (Tableaux 14 et 15). Ainsi, la majorité des études randomisées contrôlées, retrouve une diminution significative du taux de CD-TLR lors de l'utilisation de DEB face au POBA. De plus, les taux de CD-TLR des lésions longues semblent comparables à ceux des lésions courtes, avec 4 à 14,2% de CD-TLR à 12 mois et 10,6 à 15,3% à 24 mois [106,108–110,119].

Les résultats à 3 ans de l'étude IN.PACT SFA [126] confirment ce résultat avec un taux de CD-TLR de 15,2% pour le groupe DEB, contre 31,1% pour le groupe POBA ( $p=0.002$ ), et un délai significativement plus long entre l'intervention initiale et la 1<sup>ère</sup> réintervention après le DEB (542,9j vs. 302,9j,  $p<0,001$ ). De même, l'étude THUNDER a publié des résultats à 60 mois montrant un taux de CD-TLR significativement inférieur dans le groupe DEB (21% vs. 56%,  $p=0,0005$ ), associé à un délai significativement plus long entre l'intervention initiale et la 1<sup>ère</sup> réintervention (607jours vs. 206jours,  $p=0,04$ ).

A contrario, l'étude LEVANT 2 ne montrait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de CD-TLR. Ce résultat, contrastant avec celui des études sus-citées, peut être expliqué par plusieurs éléments :

- Une réduction potentielle des biais dans la décision d'effectuer une nouvelle procédure de revascularisation en raison de la méthodologie de l'étude. En effet, les études randomisées actuellement publiées [96,99–103] sont uniquement en simple aveugle, le patient n'étant pas informé du traitement reçu. Par ailleurs, les résultats des examens d'échographie-doppler artériel des membres inférieurs et les angiographies sont analysés par des laboratoires indépendants, qui ne connaissent pas le traitement reçu par le patient. De même, les événements indésirables sont évalués par un comité indépendant. Dans les premières études allemandes FEMPAC [95] et THUNDER [73], une mise en double aveugle a été tentée en utilisant les mêmes ballons dans les 2 groupes, la différence se faisant seulement sur la présence ou non de paclitaxel. Cependant, l'aspect du ballon n'étant pas exactement le même lors de l'application de paclitaxel, la mise en aveugle du clinicien évaluateur ne pouvait être garantie. A défaut de pouvoir cacher le traitement affecté au patient, l'étude LEVANT 2 a choisi de faire réaliser le suivi clinique

de ses patients par un clinicien évaluateur en aveugle du groupe de randomisation du patient. Ceci a permis de mettre en évidence l'effet de l'aveugle en comparant le pourcentage de resténoses ayant bénéficié d'une CD-TLR dans les études LEVANT 2 [98] et IN.PACT SFA [96]. En effet, dans LEVANT 2, 38% des resténoses ont été réopérées dans le groupe DEB, contre 37,5% dans le groupe POBA. En revanche, dans l'étude IN.PACT SFA, seulement 14,7% des resténoses ont bénéficié d'une réintervention dans le groupe DEB, contre 44,9% dans le groupe POBA. L'explication première sur cette différence de taux de CD-TLR étant le biais engendré par l'absence d'aveugle de l'évaluateur avec une sous-estimation des taux réels de CD-TLR dans le groupe DEB de l'étude IN.PACT.

- La définition du CD-TLR diffère aussi entre les études. Ainsi, dans l'étude IN.PACT SFA [96], les CD-TLR n'étaient réalisées qu'en cas de symptomatologie ou de diminution des IPS, contrairement aux études LEVANT 2 [98] ou ILLUMINATE EU RCT [99] dans lesquelles les resténoses même asymptomatiques étaient comptabilisées.

- Le taux particulièrement faible de réinterventions dans le groupe POBA, entraînait un manque de puissance statistique sur ce critère pour lequel un effectif plus important aurait été nécessaire afin de montrer une différence significative entre les 2 groupes. En effet, dans l'analyse statistique, les auteurs expliquent avoir basé leurs estimations concernant le taux CD-TLR par rapport aux résultats retrouvés dans l'étude LEVANT 1 [100]. Le taux de TLR à 24 mois (pas toutes cliniquement indiquées) était alors de 36% dans le groupe DEB vs. 49% dans le groupe POBA (nettement supérieur aux 16,8% de l'étude LEVANT 2).

En outre, les registres non randomisés retrouvaient 5,9 à 12% de CD-TLR à 12 mois, et 9,7 à 31% à 24 mois., tandis que notre étude rapporte des taux de TLR de 22,3% à 1an, et 28,3% à 2ans, qui sont donc plus élevés que ceux des études sus-citées.

La méta-analyse de Giacoppo *et al.* [132], comparant l'efficacité des DEB et POBA sur les lésions *de novo* ou resténotiques de l'axe fémoro-poplité, montre une réduction du risque relatif de réalisation d'une CD-TLR à 1an de 65% pour les patients traités par DEB par rapport à ceux traités par POBA (RR= 0,35 ; IC95%= 0,20-0,63), résultat confirmé par trois autres méta-analyses, à 1 an et 2ans [130,131,133]. Reste à confirmer l'effet réel du DEB par de nouvelles études permettant une évaluation en aveugle du degré de sténose, tout en utilisant des définitions de TLR standardisées.

Etude	CD-TLR à 12mois			CD-TLR à 24 mois		
	DEB	POBA	Valeur p	DEB	POBA	Valeur p
IN.PACT SFA [96,97]	2,4%	20,6%	p < 0,001	9,1%	28,3%	p < 0,001
LEVANT 2 [98]	10,2%	14,8%	NS	12,3%	16,8%	NS
ILLUMENATE EU RCT [99]	5,9%	16,7%	p = 0,014			
ILLUMENATE Pivotal [101]	7,9%	16,8%	p = 0,023			
THUNDER [73,134]	10%	48%	p < 0,001	15%	52%	p < 0,001
BIOLUX [102]	15,4%	41,7%	NS			
PACIFIER [103]	7,1%	27,9%	p = 0,02			
AcoArt [104,135]	7,2%	39,6%	p < 0,001	13,5%	41,1%	NR

**Tableau 14. Taux de CD-TLR dans les études randomisées**

DEB = ballon actif ; POBA = ballon simple ; NS = non significatif ; R = non renseigné  
 CD-TLR = taux de réinterventions sur la lésion cible cliniquement indiquées

Etude	CD-TLR à 12 mois	CD-TLR à 24 mois
Registre Italien de Micari <i>et al.</i> (2013) [105,128]	7,6%	14,3%
ILLUMENATE FIH (Schroeder <i>et al.</i> , 2015) [107]	12%	14,9%
LEVANT 2 Global [110,129]	5,7%	9,7%
• Sous-groupe lésions longue	6,3%	10,6%
IN.PACT Global [109]	7,4%	31,4%
• Sous-groupe lésion longue	6%	/
SFA-Long (Micari <i>et al.</i> , 2017) [106,119]	4%	15,3%
Lutonix Long Lesion [108]	14,2%	/

**Tableau 15. Taux de CD-TLR dans les études non randomisées et registres globaux**

CD-TLR = taux de réinterventions sur la lésion cible cliniquement indiquées

#### e. Amélioration fonctionnelle clinique

L'amélioration fonctionnelle des patients faisait partie des critères de jugement secondaires d'efficacité. Elle était en grande majorité évaluée par la diminution d'au moins 1 stade de Rutherford, et par l'augmentation de l'IPS du membre traité. Dans les études IN.PACT SFA [96], LEVANT 1 et 2 [98,100], elle a également été évaluée par l'augmentation du périmètre de marche (mesurée lors d'un test de marche de 6 minutes), du score du « *Walking Impairment Questionnaire* » (WIQ), ou du score d'un test évaluant la qualité de vie, l'EQ-5D (EuroQol-5-dimension).

La majorité des études randomisées contrôlées ne retrouve aucune différence significative sur l'amélioration fonctionnelle à 1 an entre les patients traités par DEB ou par POBA (Tableau 16). En effet, l'étude FEMPAC [95] retrouvait une augmentation significative du nombre de patients présentant une diminution du stade de Rutherford dans le groupe DEB à 6 mois, cependant, lors de l'évaluation clinique à 24 mois, cette différence disparaissait ( $p = 0,98$ ).

Dans LEVANT 2 [98], l'amélioration du score global du WIQ n'est pas significativement supérieure dans le groupe DEB, mais l'analyse des sous-parties du questionnaire montre une différence significative sur l'amélioration de la distance de marche.

Seule l'étude chinoise AcoArt [104] met en évidence une différence significative entre les 2 groupes concernant l'amélioration du stade de Rutherford et de l'IPS à 1 an.

Il serait donc incorrect de conclure à la supériorité des DEB face aux POBA concernant l'amélioration fonctionnelle des patients, mais il est intéressant de noter que pour atteindre une amélioration clinique équivalente, on réalise un nombre significativement inférieur de réinterventions avec les DEB. De plus, il est important de tenir compte du fait qu'il ne s'agissait que d'un critère de jugement secondaire, et que la puissance statistique n'était pas calculée pour montrer une différence significative sur ce critère. Par ailleurs, l'évaluation de l'amélioration fonctionnelle n'est pas encore bien standardisée et plusieurs critères différents, plus ou moins objectifs, ont été utilisés en fonction des études, ce qui rend leur interprétation difficile.

Etude	Rutherford	IPS	PM	WIQ	EQ-5D
IN.PACT SFA [96]			NS	NS	NS
LEVANT 1 [100]	NS	NS		NS	
LEVANT 2 [98]	NS	NS		NS	NS
ILLUMINATE EU RCT [99]	NS	NS			
FEMPAC‡ [95]	p = 0,045	NS			
THUNDER [73]	NS	NS			
BIOLUX [102]	NS	NS			
PACIFIER [103]	NS				
AcoArt [104]	p = 0,046	p = 0,023			

**Tableau 16. Significativité des améliorations des différents critères de jugement concernant l'amélioration clinique à 1an du DEB par rapport au POBA dans les études randomisées**

NS = non significatif

IPS = Index de pression systolique ; PM = périmètre de marche, WIQ = Walking Impairment Questionnaire, EQ-5D = EuroQol 5-Dimension

‡ Résultats à 6mois

#### f. Décès – Amputations majeures

Les taux de décès (inférieurs à 10% à 1 an) et d'amputations majeures (inférieurs à 2% à 1 an) étaient faibles après angioplastie par DEB et POBA, sans différence significative entre les groupes. Cette absence de différence significative était confirmée dans la méta-analyse de Jongsma *et al.* [130].

Seule LEVANT 2 [98] a retrouvé un taux de décès significativement supérieur dans le groupe DEB à 2 ans de suivi, pour lesquels le comité indépendant évaluant les événements indésirables a précisé qu'ils n'étaient pas liés à la procédure.

Les DEB ne semblent pas être à l'origine d'une augmentation ou diminution significative des taux de décès et d'amputations majeures.

### III. Différences entre les ballons

Tous les DEB actuellement commercialisés pour une utilisation dans l'AFS utilisent le paclitaxel comme principe actif, mais diffèrent notamment par leurs dosages et leurs excipients.

Comme précédemment expliqué, le paclitaxel existe sous différentes formes, et les ballons commercialisés utilisent des formes plus ou moins cristallines de la molécule.

Les ballons utilisés dans les premières études randomisées sur l'homme [73,95] étaient couverts de paclitaxel dans une forme majoritairement cristalline, induisant des concentrations plus élevées dans les tissus mais également une augmentation des microparticules embolisées dans les territoires d'aval. Les nouvelles générations de ballon ont donc réduit cette cristallinité.

Les quelques études existantes comparant directement les différents DEB commercialisés sont des études sur modèle animal.

L'étude de Gongora *et al.* [78] a comparé chez le porc l'effet de différents DEB, à savoir les ballons Ranger®, In.Pact® et Lutonix®. Ils ont montré que la formation de grosses particules partant vers la circulation d'aval était nettement inférieure pour le ballon Ranger®, et que le ballon In.Pact® était celui qui embolisait le plus de grosses particules, ayant donc le potentiel d'occlusion des micro-vaisseaux en aval. Cependant, il n'a pas pour l'instant été mis en évidence de conséquence clinique à ce phénomène.

Ils ont également montré que les ballons à faible dose de paclitaxel (Ranger® et Lutonix® avec  $2\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) ont peut-être moins de potentiel d'inhibition néo-intimale que les ballons à forte dose (In.Pact® avec  $3,5\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ), mais qu'ils présentent histologiquement un meilleur profil de cicatrisation, avec notamment une diminution de la production de fibrine. Les ballons Ranger® et Lutonix® possèdent par ailleurs la même efficacité en termes d'inhibition néo-intimale, malgré une différence d'excipients.

Des résultats similaires ont également été retrouvés dans une étude comparant les ballons Lutonix® et In.Pact® [136], ce dernier montrant significativement plus de modifications histologiques des micro-vaisseaux en aval dans les tissus non cibles, à savoir des nécroses fibrinoïdes, et des concentrations de paclitaxel plus hautes dans ces tissus.

Des tests *in vitro* ont été réalisés pour évaluer la perte de paclitaxel durant la manipulation des ballons In.Pact® et Lutonix® et ont montré une perte nettement plus importante de la molécule pour le premier [55]. De même, un «*shake test*» (test consistant à secouer le DEB inflaté dans une ampoule vide et à mesurer la quantité de paclitaxel perdu) a montré que le ballon Lutonix® perdait seulement 0,05% de sa quantité de paclitaxel, alors que le ballon In.Pact® en perdait 10,61%. L'adhérence au ballon du paclitaxel est donc plus faible pour ce dernier en raison d'une plus forte cristallinité (Figure 23) [137].

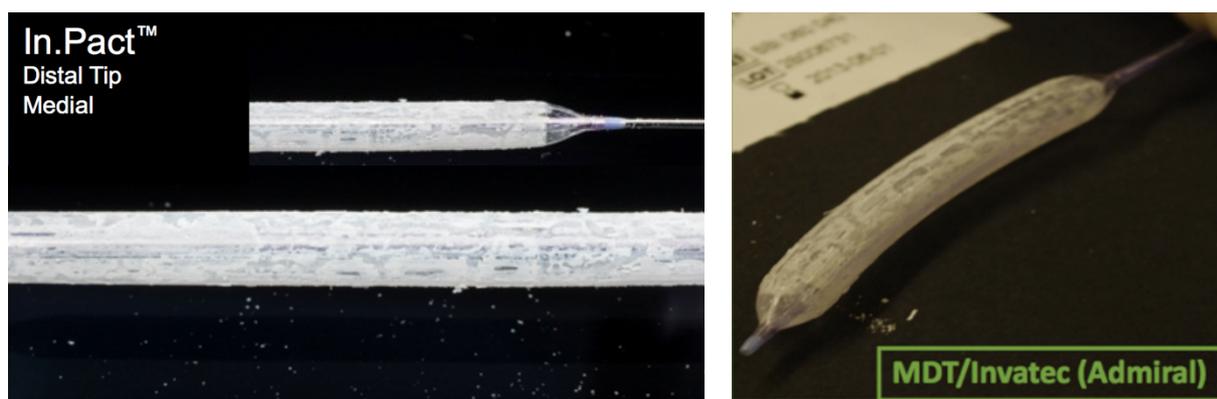


Figure 23. Ballons In.Pact® inflatés [137]

La méta-analyse de Giacoppo *et al.* [132] montrait que lorsque les 2 études utilisant le ballon Lutonix®, dont la dose est inférieure à celle des ballons des autres études, étaient exclues, la réduction du risque de CD-TLR devenait supérieure à celle obtenue lorsque toutes les études étaient incluses dans l'analyse (RR = 0,21, IC95% = 0,14-0,32 ; contre RR = 0,33, IC95% = 0,19-0,57 pour toutes les études). Cette différence pourrait donc être due à une efficacité plus faible en cas de doses basses de paclitaxel. Cependant, les études ILLUMENATE [99,101] utilisant le ballon Stellarex®, également à faible dose, n'ont pas été incluses dans l'analyse, puisque leur publication est plus récente que la méta-analyse. Elles montrent pourtant des résultats similaires en termes d'efficacité à ceux de l'étude IN.PACT SFA [96], pour une dose inférieure en paclitaxel. Ainsi, la dose de paclitaxel réellement délivrée à la paroi artérielle semble plus importante que la dose de paclitaxel initialement déposée sur le ballon.

En effet, il existe des différences de composition du « *coating* » permettant le transfert du paclitaxel dans la paroi artérielle et limitant sa déperdition dans la circulation générale, mais aussi des différences dans la méthode d'application de ce « *coating* » sur le ballon selon les fabricants, de même que des différences dans la méthode de pliage du ballon, dont le rôle est notamment de protéger le paclitaxel pendant les manipulations et le transit vers la lésion cible. Cependant, aucune publication à ce jour ne rapporte d'étude comparative des DEB en fonction de ces variables, et les fabricants ne communiquent que très peu d'informations concernant la production du DEB.

Par leur composition variable, les DEB montrent des efficacités sur l'inhibition de la formation d'hyperplasie néo-intimale, mais également des conséquences histologiques sur les lésions et les tissus en aval, différentes. Cependant, aucune étude ne montre si ces différences ont un impact clinique réel, puisqu'aucune ne compare directement les DEB entre eux chez l'homme.

L'idéal serait une étude clinique randomisée chez l'homme visant à comparer l'efficacité des différents DEB mais elle est difficilement envisageable puisqu'elle nécessiterait plusieurs milliers de patients afin d'avoir une puissance statistique suffisante.

## IV. Perspectives

*« Le doute est à la base même du savoir, puisqu'il est la condition essentielle de la recherche de la vérité. On ne court jamais après ce qu'on croit posséder avec certitude. »*

*Jean-Charles Harvey*

Une méta-analyse de Katsanos *et al.* [138], comparant toutes les modalités de traitement endovasculaire actuellement à notre disposition dans les lésions de l'axe fémoro-poplité (de longueurs variables selon les études), montre des taux de resténose et de CD-TLR plus faibles pour les DES et les DEB. Les auteurs concluent alors, en 2014, que tous les traitements (DEB, DES mais aussi stents couverts) sont meilleurs que le POBA et le BMS, et qu'ils ne constituent donc plus un standard de traitement endovasculaire des lésions athéromateuses de l'AFS. Ainsi, la FDA (Food and Drug Administration, organisme américain autorisant notamment la commercialisation des médicaments aux Etats-Unis) refuse désormais la réalisation d'études randomisées vs. POBA, puisqu'il ne devrait plus être utilisé seul dans cette localisation.

Or, il faut retenir que les premières études randomisées [73,95] utilisaient des ballons de première génération, couvert de paclitaxel très cristallin, et surtout ne préconisaient pas dans leur procédure de pratiquer une prédilatation de la lésion. Celle-ci permet pourtant d'optimiser le résultat du DEB, et fait maintenant partie intégrante de notre utilisation en pratique courante des DEB.

A contrario, les dernières grandes études randomisées [96,98,99] effectuaient non seulement une prédilatation mais son efficacité devenait un critère d'inclusion dans l'étude. Ceci a conduit à sur-sélectionner les patients puisque les lésions incluses étaient donc potentiellement moins complexes que dans les autres études.

Les prochaines études devront donc s'attacher à pratiquer cette prédilatation longue au POBA (ou avec un « scoring balloon » type Angiosculpt®, qui limiterait le taux de dissections [139]) avant d'utiliser le DEB (avec les caractéristiques techniques évoquées plus tôt : inflation longue, à pression suffisante, et temps de transit court), et à inclure tous les patients, au risque d'augmenter le taux de *bail-out* stenting.

Par ailleurs, les études utilisant le LLL comme critère de jugement principal d'efficacité sont critiquables. Le LLL constitue une mesure absolue et non relative en fonction du diamètre de l'artère. Sa mesure précise nécessite de plus la réalisation d'une angiographie, donc d'un nouvel acte diagnostique invasif pour le patient et coûteux, pour lequel la compliance est donc moindre que pour un examen par échographie-doppler. Elle était réalisée à 6 mois donc ne procure des résultats qu'à court terme. L'artériographie incite aussi à la réalisation de plus de réinterventions puisqu'elles seront réalisées dans le même temps opératoire, et peut donc introduire un biais si l'opérateur (non en aveugle du traitement initial), décide de réaliser une réintervention sur une resténose d'un patient traité par POBA alors qu'il ne le fera pas sur la resténose de celui traité par DEB.

La perméabilité de l'artère est un meilleur critère de jugement, objectivable par un examen peu invasif, l'échographie-doppler. Mais le but final de la revascularisation du membre inférieur, au moins au stade d'ischémie d'effort, est-il d'obtenir une artère perméable ou un patient asymptomatique avec une bonne qualité de vie ? La restauration d'un flux direct dans l'axe fémoro-poplité, même temporaire, associée à une réhabilitation à la marche efficace et maintenue, peut permettre au patient, tout en augmentant progressivement son périmètre de marche, de continuer à développer les collatérales de l'artère fémorale profonde. Celles-ci lui assureront alors le maintien de ce périmètre de marche lors de la resténose ou la thrombose des lésions précédemment traitées.

Le meilleur critère de jugement d'efficacité pourrait alors être le taux de CD-TLR, (où la réintervention ne serait indiquée que par la détérioration clinique du patient), ou le maintien d'une amélioration clinique sans réintervention (amélioration d'au moins 1 stade de Rutherford). Cependant, ce dernier pourrait être influencé par un facteur de confusion qu'est le traitement de lésions significatives associées en amont, qui permet de remettre en charge les artères du membre inférieur, et notamment l'artère fémorale profonde. Celui-ci était autorisé dans plusieurs études [96,104–106,140] puisque l'absence de lésion artérielle en amont de la lésion étudiée était un critère d'inclusion, mais rares sont celles qui rapportaient le taux de patients ayant bénéficié de ce traitement associé [105]. 31,8% des patients de notre série ont été traités soit par angioplastie iliaque ou par thrombo-endartériectomie ilio-fémorale dans le même temps opératoire. Le traitement des lésions d'amont peut tout à fait à lui seul améliorer la symptomatologie du patient, et dans le cas d'un traitement simultané d'une lésion de l'axe fémoro-poplité,

il est alors impossible de savoir à quelle lésion traitée l'amélioration de la symptomatologie peut être attribuée.

De plus, dans les prochaines études, il serait intéressant d'inclure dans les données étudiées des questionnaires portant sur la qualité de vie du patient, tel que l'EQ-5D.

En attendant les résultats à long terme des grandes études randomisées, de nouvelles études randomisées portant sur d'autres ballons commercialisés commencent à présenter leurs résultats à court et moyen terme [141,142].

Puisque les résultats des registres et études observationnelles semblent encourageants, il conviendra dans le futur de réaliser des études randomisées contrôlées comparant l'efficacité du DEB, notamment sur les lésions longues (> 15cm), vs. le traitement de référence, à savoir le PFP, mais aussi de comparer DEB +/- *bail-out* stenting avec BMS (« *spot* » stenting ou « *full metal jacket* ») vs. DES.

L'étude randomisée REAL PTX [143] a comparé les résultats des DEB et du DES ZilverPTX® sur les lésions *de novo* fémoro-poplitées d'une longueur moyenne de 15cm, dont la moitié était des CTO et la moitié présentaient des calcifications sévères, et avec la nécessité d'un *bail-out* stenting chez un quart des patients du groupe DEB. Cette étude pilote n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative sur la perméabilité primaire à 1an ni à 2ans entre les 2 groupes, notamment en raison d'un manque de puissance statistique (seulement 75 patients par groupe), mais il existait tout de même une tendance vers une meilleure perméabilité primaire dans le groupe DES à 2ans, qui était plus marquée dans le sous-groupe des lésions longues traitées par DES vs. DEB sans *bail-out* stenting. Cependant, une comparaison DES vs. DEB + *bail-out* stenting semble plus cohérente puisque l'utilisation des DEB ne permet pas de s'affranchir complètement de la nécessité de « *scaffolding* », notamment dans les lésions complexes avec calcifications pariétales, dissection séquellaire à l'inflation du ballon responsable d'une limitation du flux, ou recoil élastique de l'artère.

Il serait également intéressant de mener des études randomisées sur les différents sous-groupes de patients mentionnés précédemment (patients diabétiques, CTO...) afin de confirmer ou d'infirmer les impressions dégagées par les analyses de sous-groupe des études randomisées publiées à ce jour, dont la puissance statistique est insuffisante pour dégager une éventuelle significativité.

Concernant les lésions sévèrement calcifiées, les techniques de *debulking* pourraient permettre de préparer au mieux l'artère avant une angioplastie au DEB, comme le suggère l'étude de Foley *et al.* [144] qui retrouve une diminution significative du taux de stenting dans des lésions très calcifiées traitées par athérectomie orbitale associée au DEB par rapport aux lésions traitées seulement par DEB. Les taux de CD-TLR et de perméabilité primaire étaient par ailleurs similaires, alors que les lésions traitées par athérectomie orbitale étaient significativement plus calcifiées. Cependant, l'utilisation des systèmes d'athérectomie reste limitée, notamment en raison des risques d'embolisation distale et des discussions quant à la nécessité d'un éventuel système de protection permettant de filtrer ces micro-embolies afin d'éviter la détérioration du lit d'aval. Une alternative actuellement en cours d'étude serait l'utilisation de « *scoring balloons* » type Angiosculpt® qui semblent permettre de diminuer les taux de dissection en limitant la pression atmosphérique nécessaire à l'apposition du DEB [139] sans entraîner de risque emboligène.

D'autre part, l'un des avantages des angioplasties par DEB, en l'absence de *bail-out* stenting, est de laisser la possibilité à diverses options thérapeutiques ultérieures en cas de resténose. Il est ainsi possible de réaliser une nouvelle angioplastie, ou même un stenting (simple ou couvert). Cependant, il n'a pas encore été effectué d'étude clinique chez l'homme sur l'utilisation répétée de dispositifs à élution de drogue (DEB ou DES) sur la même lésion. Or, il peut se poser la question d'un surdosage de paclitaxel au niveau de la paroi multi-traitée, et donc de lésions pariétales irréversibles avec formation de faux anévrysmes [145].

Un autre point important est que bien qu'étant à la base du traitement médical de l'AOMI, les modalités du traitement antiagrégant ne sont que rarement discutées dans les études publiées. Toutes préconisaient une double anti-agrégation après l'angioplastie par DEB mais sa durée était variable : 1 mois [73,96,99,100,102,140], 3 mois [105,106], voire 6 mois [104]. En cas de *bail-out* stenting, cette durée pouvait être augmentée dans certaines études ([96,99,102,105,106]. Cependant, ces recommandations sont complètement empiriques, puisqu'aucune publication à ce jour n'a étudié l'impact de la durée de l'anti-agrégation sur le résultat de l'angioplastie par DEB.

A l'heure où les systèmes de santé sont sévèrement endettés, tout nouveau traitement se doit de montrer un avantage économique face aux traitements de référence, ou tout du moins, ne pas engendrer plus de dépenses. Même s'il paraît difficile d'évaluer la différence de coût du traitement des lésions fémoro-poplitées par DEB, comparé à celui par POBA, tant il existe de variabilité entre les pays en termes de coût de procédure et matériel mais aussi de système de remboursement, certaines études semblent montrer que les DEB (et DES) reviendraient moins cher que les POBA et BMS sur une période de 2ans. Le coût initialement plus élevé de ces dispositifs serait alors largement compensé par une diminution significative de CD-TLR en post-opératoire [146-148].

Malgré toutes ces données, aucune société savante de chirurgie vasculaire n'avait jusque-là émis de recommandation quant à la place des DEB dans la stratégie de traitement de l'AOMI. Un groupe d'experts en DEB recommande leur utilisation pour les lésions *de novo* et resténotiques, TASC II A et B seulement [149]. Tout récemment, l'ESVS (Société Européenne de Chirurgie Vasculaire) a présenté de nouvelles recommandations [150] pour le traitement de l'AOMI, considérant ainsi que les DEB pouvaient être utilisés dans le traitement des lésions fémoro-poplitées *de novo* de moins de 25cm, sans toutefois préciser s'ils devaient être considérés en 1<sup>ère</sup> intention, ou dans quel type de lésion les utiliser.

Dans certaines équipes, principalement italiennes et allemandes, le DEB est devenu le traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans la stratégie de traitement des lésions fémoro-poplitées, comme le montre l'algorithme présenté par Fanelli (Figure 24).

## SFA Treatment Strategy – According to My Practice:

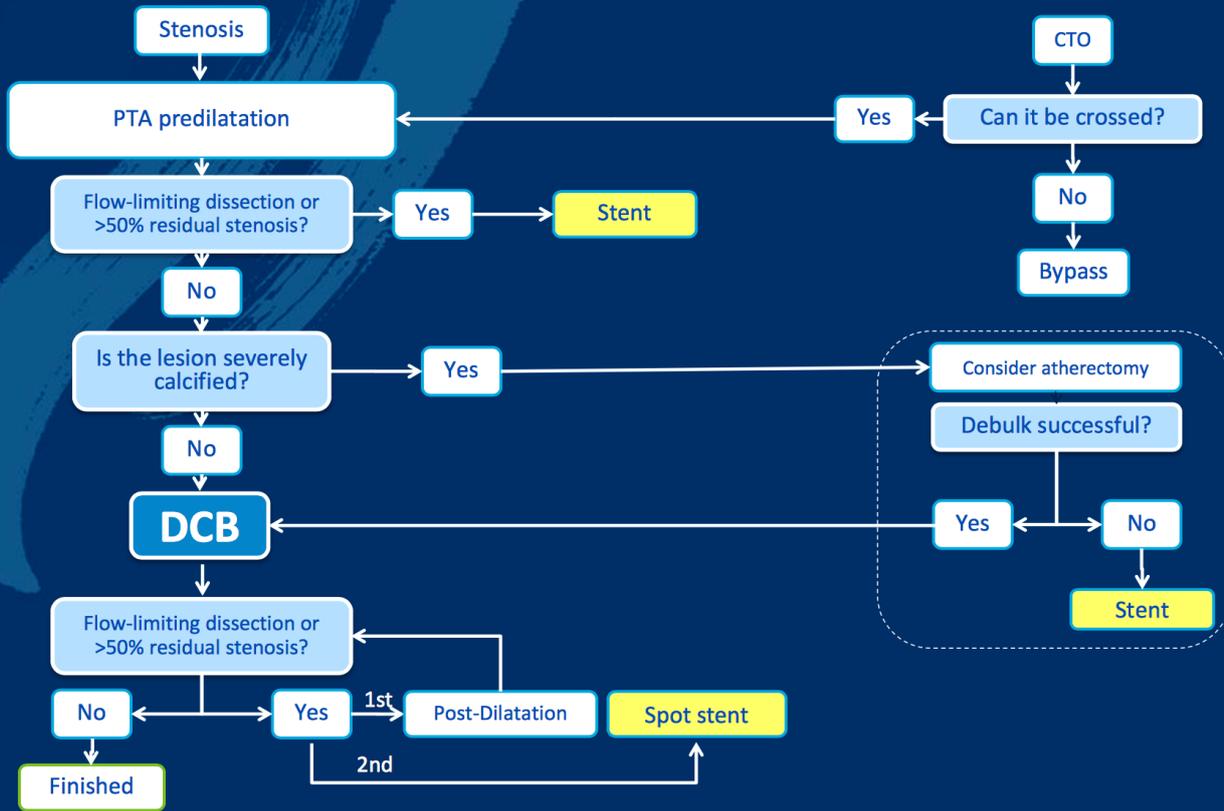


Figure 24. Algorithme de stratégie de traitement des lésions fémoro-poplitées selon Fanelli [151]

## V. Limites de notre étude

La principale limite de notre étude est indéniablement son effectif faible, nous faisant clairement manquer de puissance statistique, et ne nous permettant pas, ou peu, de montrer de différence significative entre les sous-groupes déterminés avant analyse des données.

Notre étude ne comportait qu'un seul bras, donc était non randomisée ni contrôlée face aux POBA.

Son caractère rétrospectif est aussi limitant, puisque de nombreuses données sont manquantes dans les dossiers médicaux des patients. Toutes les caractéristiques techniques concernant les angioplasties ne sont généralement pas renseignées dans les compte-rendu opératoires en pratique courante. La plupart ont été retrouvées grâce aux « *Case Report Forms* » des patients dans les différents protocoles d'étude clinique auxquels ils participaient. De même, dans les dossiers ne figurent généralement pas les complications mineures telles que les hématomes au point de ponction (ne nécessitant pas de reprise chirurgicale ou de prolongement de l'hospitalisation), les insuffisances rénales mineures et transitoires, etc... A cela, s'ajoute le biais de mémorisation des patients qui ont pu oublier de rapporter certains événements indésirables, majeurs ou non, en post-opératoire.

Notre étude n'incluait aucun patient présentant une lésion sévèrement calcifiée, puisqu'elle était un critère d'exclusion dans les 3 protocoles d'étude auxquels participaient presque tous les patients.

La durée de suivi des patients ne nous permet que de présenter des estimations à court et moyen terme, sachant que 22% des lésions ont un suivi inférieur à 6 mois.

Enfin, l'hétérogénéité des ballons utilisés dans ce faible effectif ne nous permet pas de conclure sur l'influence du type de ballon sur les résultats. D'autant plus que, du fait de leur recrutement, chaque type de ballon n'était pas utilisé sur le même type de lésion (Lutonix® pour les lésions longues vs. Legflow® pour les lésions courtes par exemple).

## CONCLUSIONS

Notre étude a permis de montrer un taux satisfaisant d'amélioration clinique et de perméabilité primaire à 1an et 2ans chez les patients claudicants et en ischémie de repos traités par DEB pour des lésions fémoro-poplitées *de novo*, en accord avec les données de la littérature qui présentent le traitement par DEB comme sûr et efficace, y compris dans les lésions longues et complexes.

Une préparation parfaite du vaisseau est essentielle pour contribuer à obtenir un résultat optimal de la dilatation par DEB, et ainsi limiter le taux de stenting de sauvetage.

De nouvelles études randomisées sont nécessaires afin de prouver l'efficacité du DEB dans des populations moins sur-sélectionnées, plus proches des patients vus en pratique courante et surtout de comparer le DEB à d'autres traitements que le POBA, qui ne peut plus être considéré actuellement comme le traitement endovasculaire de référence de l'étage fémoro-poplité. Enfin, des résultats à plus long terme sont attendus pour évaluer la durabilité de l'effet du DEB dans le temps.

L'élaboration de ces nouvelles études pourrait être facilitée en France depuis l'acceptation en 2017 du remboursement de 3 différents DEB (In.Pact®, Stellarex® et Lutonix®) dans le cadre du traitement des lésions fémoro-poplitées *de novo* de moins de 18cm.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] HAS. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs - Guide ALD n°3 2007.
- [2] Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta* 1954;21:499–533.
- [3] Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;26:517–538.
- [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* 2007;45:S5–67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037.
- [5] Fowkes FGR, Housley E, Cawood EHH, Macintyre CCA, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991;20:384–392.
- [6] Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421–431.
- [7] Meves SH, Diehm C, Berger K, Pittrow D, Trampisch H-J, Burghaus I, et al. Peripheral Arterial Disease as an Independent Predictor for Excess Stroke Morbidity and Mortality in Primary-Care Patients: 5-Year Results of the getABI Study. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:546–54. doi:10.1159/000306640.
- [8] Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas J-L, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180–9. doi:10.1001/jama.295.2.180.
- [9] Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1–296.
- [10] Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, Razavi M, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Ann Vasc Dis* 2015;8:343–57. doi:10.3400/avd.tasc.15-01000.
- [11] Kunlin J. [Long vein transplantation in treatment of ischemia caused by arteritis]. *Rev Chir* 1951;70:206–35.
- [12] Campbell CD, Brooks DH, Webster MW, Bahnson HT. The use of expanded microporous polytetrafluoroethylene for limb salvage: a preliminary report. *Surgery* 1976;79:485–91.
- [13] Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010. doi:10.1002/14651858.CD001487.pub2.
- [14] Midy D, Papon X, Patra P, Hassen Kodja R, Feugier P, Plissonnier D, et al. Randomized Study of Noninferiority Comparing Prosthetic and Autologous Vein Above-Knee Femoropopliteal Bypasses. *Ann Vasc Surg* 2016;31:99–104. doi:10.1016/j.avsg.2015.07.047.
- [15] Rychlik IJ, Davey P, Murphy J, O'Donnell ME. A meta-analysis to compare Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for above-knee femoropopliteal artery bypass. *J Vasc Surg* 2014;60:506–15. doi:10.1016/j.jvs.2014.05.049.
- [16] AbuRahma AF, Robinson PA, Holt SM. Prospective controlled study of polytetrafluoroethylene versus saphenous vein in claudicant patients with bilateral above knee femoropopliteal bypasses. *Surgery* 1999;126:594–602.

- [17] Veith FJ, Gupta SK, Ascer E, White-Flores S, Samson RH, Scher LA, et al. Six-year prospective multicenter randomized comparison of autologous saphenous vein and expanded polytetrafluoroethylene grafts in infrainguinal arterial reconstructions. *J Vasc Surg* 1986;3:104–114.
- [18] Green RM, Abbott WM, Matsumoto T, Wheeler JR, Miller N, Veith FJ, et al. Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: Five-year results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 2000;31:417–25. doi:10.1067/mva.2000.103238.
- [19] Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: A prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg* 2000;32:268–77. doi:10.1067/mva.2000.106944.
- [20] Pereira CE, Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, Pereira CAB. Meta-analysis of femoropopliteal bypass grafts for lower extremity arterial insufficiency. *J Vasc Surg* 2006;44:510–517.e3. doi:10.1016/j.jvs.2006.04.054.
- [21] Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2005;366:1925–34. doi:10.1016/S0140-6736(05)67704-5.
- [22] Grüntzig A, Hopff H. [Percutaneous recanalization after chronic arterial occlusion with a new dilator-catheter (modification of the Dotter technique) (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946 1974;99:2502–10, 2511. doi:10.1055/s-0028-1108161.
- [23] Klein AJ, James Chen S, Messenger JC, Hansgen AR, Plomondon ME, Carroll JD, et al. Quantitative assessment of the conformational change in the femoropopliteal artery with leg movement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:787–98. doi:10.1002/ccd.22124.
- [24] Mwipatayi BP, Hockings A, Hofmann M, Garbowski M, Sieunarine K. Balloon angioplasty compared with stenting for treatment of femoropopliteal occlusive disease: A meta-analysis. *J Vasc Surg* 2008;47:461–9. doi:10.1016/j.jvs.2007.07.059.
- [25] Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med* 2006;354:1879–88. doi:10.1056/NEJMoa051303.
- [26] Dick P, Wallner H, Sabeti S, Loewe C, Mlekusch W, Lammer J, et al. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:1090–5. doi:10.1002/ccd.22128.
- [27] Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Crabtree TR, Bloch DA, Ansel G, on behalf of VIVA Physicians, Inc. Performance goals and endpoint assessments for clinical trials of femoropopliteal bare nitinol stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:910–9. doi:10.1002/ccd.21104.
- [28] Johnston KW. Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology* 1992;183:767–71. doi:10.1148/radiology.183.3.1294068.
- [29] Capek P, McLean GK, Berkowitz HD. Femoropopliteal angioplasty. Factors influencing long-term success. *Circulation* 1991;83:170–80.
- [30] Cejna M, Thurnher S, Illiasch H, Horvath W, Waldenberger P, Hornik K, et al. PTA versus Palmaz stent placement in femoropopliteal artery obstructions: a multicenter prospective randomized study. *J Vasc Interv Radiol JVIR* 2001;12:23–31.
- [31] Grimm J, Müller-Hülsbeck S, Jahnke T, Hilbert C, Brossmann J, Heller M. Randomized study to compare PTA alone versus PTA with Palmaz stent placement for femoropopliteal lesions. *J Vasc Interv Radiol JVIR* 2001;12:935–42.

- [32] Vroegindeweyj D, Vos LD, Tielbeek AV, Buth J, vd Bosch HC. Balloon angioplasty combined with primary stenting versus balloon angioplasty alone in femoropopliteal obstructions: A comparative randomized study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20:420–5.
- [33] Armstrong EJ, Saeed H, Alvandi B, Singh S, Singh GD, Yeo KK, et al. Nitinol self-expanding stents vs. balloon angioplasty for very long femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec* 2014;21:34–43. doi:10.1583/13-4399MR.1.
- [34] Gray BH, Sullivan TM, Childs MB, Young JR, Olin JW. High incidence of restenosis/reocclusion of stents in the percutaneous treatment of long-segment superficial femoral artery disease after suboptimal angioplasty. *J Vasc Surg* 1997;25:74–83.
- [35] Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, et al. Sustained Benefit at 2 Years of Primary Femoropopliteal Stenting Compared With Balloon Angioplasty With Optional Stenting. *Circulation* 2007;115:2745–9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688341.
- [36] Krankenberg H, Schluter M, Steinkamp HJ, Burgelin K, Scheinert D, Schulte K-L, et al. Nitinol Stent Implantation Versus Percutaneous Transluminal Angioplasty in Superficial Femoral Artery Lesions up to 10 cm in Length: The Femoral Artery Stenting Trial (FAST). *Circulation* 2007;116:285–92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.689141.
- [37] Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, et al. Nitinol Stent Implantation Versus Balloon Angioplasty for Lesions in the Superficial Femoral Artery and Proximal Popliteal Artery: Twelve-Month Results From the RESILIENT Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:267–76. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.903468.
- [38] Matsumura JS, Yamanouchi D, Goldstein JA, Pollock CW, Bosiers M, Schultz GA, et al. The United States Study for Evaluating Endovascular Treatments of Lesions in the Superficial Femoral Artery and Proximal Popliteal By using the Protégé EverFlex Nitinol Stent System II (DURABILITY II). *J Vasc Surg* 2013;58:73–83.e1. doi:10.1016/j.jvs.2012.12.066.
- [39] Davaine J-M, Azéma L, Guyomarch B, Chaillou P, Costargent A, Patra P, et al. One-year Clinical Outcome after Primary Stenting for Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) C and D Femoropopliteal Lesions (The STELLA “STenting Long de L’Artère fémorale superficielle” Cohort). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:432–41. doi:10.1016/j.ejvs.2012.07.015.
- [40] Elmahdy MF, Buonamici P, Trapani M, Valenti R, Migliorini A, Parodi G, et al. Long-Term Primary Patency Rate After Nitinol Self-Expandable Stents Implantation in Long, Totally Occluded Femoropopliteal (TASC II C & D) Lesions. *Heart Lung Circ* 2017;26:604–11. doi:10.1016/j.hlc.2016.09.011.
- [41] Bosiers M, Deloose K, Callaert J, Moreels N, Keirse K, Verbist J, et al. Results of the Protégé EverFlex 200-mm-long nitinol stent (ev3) in TASC C and D femoropopliteal lesions. *J Vasc Surg* 2011;54:1042–50. doi:10.1016/j.jvs.2011.03.272.
- [42] Brouillet J, Deloose K, Goueffic Y, Poirier M, Midy D, Caradu C, et al. Primary stenting for TASC C and D femoropopliteal lesions: one-year results from a multicentric trial on 203 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2016.
- [43] Scheinert D, Scheinert S, Sax J, Piorkowski C, Bräunlich S, Ulrich M, et al. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:312–5. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.026.
- [44] Garcia L, Jaff MR, Metzger C, Sedillo G, Pershad A, Zidar F, et al. Wire-Interwoven Nitinol Stent Outcome in the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Arteries: Twelve-Month Results of the SUPERB Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000937.
- [45] Werner M, Paetzold A, Banning-Eichenseer U, Scheinert S, Piorkowski M, Ulrich M, et al.

Treatment of complex atherosclerotic femoropopliteal artery disease with a self-expanding interwoven nitinol stent: midterm results from the Leipzig SUPERA 500 registry. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol* 2014;10:861–8. doi:10.4244/EIJV10I7A147.

[46] Iida O, Uematsu M, Soga Y, Hirano K, Suzuki K, Yokoi H, et al. Timing of the restenosis following nitinol stenting in the superficial femoral artery and the factors associated with early and late restenoses. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78:611–7. doi:10.1002/ccd.23064.

[47] Scali ST, Ruzicidlo EM, Bjerke AA, Stone DH, Walsh DB, Goodney PP, et al. Long-term results of open and endovascular revascularization of superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2011;54:714–21. doi:10.1016/j.jvs.2011.03.216.

[48] Geraghty PJ, Mewissen MW, Jaff MR, Ansel GM. Three-year results of the VIBRANT trial of VIABAHN endoprosthesis versus bare nitinol stent implantation for complex superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2013;58:386–395.e4. doi:10.1016/j.jvs.2013.01.050.

[49] Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Mueller-Huelsbeck S, et al. Sustained Benefit at 2 Years for Covered Stents Versus Bare-Metal Stents in Long SFA Lesions: The VIASTAR Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38:25–32. doi:10.1007/s00270-014-1024-9.

[50] Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Mueller-Huelsbeck S, et al. Heparin-Bonded Covered Stents Versus Bare-Metal Stents for Complex Femoropopliteal Artery Lesions. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1320–7. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.079.

[51] Liu MW, Roubin GS, King SB. Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989;79:1374–87.

[52] Morimoto S, Mizuno Y, Hiramitsu S, Yamada K, Kubo N, Nomura M, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty--a histopathological study using autopsied hearts. *Jpn Circ J* 1990;54:43–56.

[53] Ducasse E, Cosset JM, Eschwège F, Chevalier J, De Ravignan D, Puppincq P, et al. [Hyperplasia of the arterial intima due to smooth muscle cell proliferation. Current data, experimental treatments and perspectives]. *J Mal Vasc* 2003;28:130–44.

[54] Bauriedel G, Kandolf R, Schluckebier S, Welsch U. Ultrastructural characteristics of human atherectomy tissue from coronary and lower extremity arterial stenoses. *Am J Cardiol* 1996;77:468–74.

[55] Schorn I, Malinoff H, Anderson S, Lecy C, Wang J, Giorgianni J, et al. The L utonix<sup>®</sup> drug-coated balloon: A novel drug delivery technology for the treatment of vascular disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2017;112:78–87. doi:10.1016/j.addr.2017.05.015.

[56] Sarembock IJ, LaVeau PJ, Sigal SL, Timms I, Sussman J, Haudenschild C, et al. Influence of inflation pressure and balloon size on the development of intimal hyperplasia after balloon angioplasty. A study in the atherosclerotic rabbit. *Circulation* 1989;80:1029–1040.

[57] Roiron C. Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2006;92:641–9. doi:10.1136/hrt.2005.061622.

[58] Duda SH. Sirolimus-Eluting Stents for the Treatment of Obstructive Superficial Femoral Artery Disease: Six-Month Results. *Circulation* 2002;106:1505–9. doi:10.1161/01.CIR.0000029746.10018.36.

[59] Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec* 2006;13:701–10. doi:10.1583/05-1704.1.

[60] Lammer J, Bosiers M, Zeller T, Schillinger M, Boone E, Zaugg MJ, et al. First clinical trial of nitinol self-expanding everolimus-eluting stent implantation for peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2011;54:394–401. doi:10.1016/j.jvs.2011.01.047.

- [61] Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:495–504. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.
- [62] Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Sustained Safety and Effectiveness of Paclitaxel-Eluting Stents for Femoropopliteal Lesions. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2417–27. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.034.
- [63] Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery: 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial. *Circulation* 2016;133:1472–1483; discussion 1483. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.
- [64] Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, et al. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec* 2011;18:613–23. doi:10.1583/11-3560.1.
- [65] Bosiers M, Peeters P, Tessarek J, Deloose K, Strickler S, Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. The Zilver® PTX® Single Arm Study: 12-month results from the TASC C/D lesion subgroup. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013;54:115–22.
- [66] Deloose K. Surgical Bypass vs. Zilver PTX stent for long SFA lesions : Interim results of the ZilverPass Trial. LINC 2017.
- [67] van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996;94:1690–7.
- [68] Scheller B. Paclitaxel Balloon Coating, a Novel Method for Prevention and Therapy of Restenosis. *Circulation* 2004;110:810–4. doi:10.1161/01.CIR.0000138929.71660.E0.
- [69] Pósa A, Nyolczas N, Hemetsberger R, Pavo N, Petnehazy Ö, Petrasi Z, et al. Optimization of drug-eluting balloon use for safety and efficacy: Evaluation of the 2nd generation paclitaxel-eluting DIOR-balloon in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:395–403. doi:10.1002/ccd.22468.
- [70] Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis: Biological Mechanisms and Clinical Implications. *Circulation* 2007;115:1051–8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675934.
- [71] Costa MA. Molecular Basis of Restenosis and Drug-Eluting Stents. *Circulation* 2005;111:2257–73. doi:10.1161/01.CIR.0000163587.36485.A7.
- [72] Scheller B, Speck U, Schmitt A, Böhm M, Nickenig G. Addition of paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1415–20. doi:10.1016/S0735-1097(03)01056-8.
- [73] Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwälder U, Beregi J-P, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008;358:689–699.
- [74] Houbballah R, Marzelle J, Cochenec F, Bellenot F, Becquemin J-P. Techniques endovasculaires de base en chirurgie vasculaire. [Httpwwwem-Premiumcomdocelecu-Bordeaux/fr/traitements0543-63906](http://www.em-premium.com/doc/elec/Bordeaux/fr/traitements/0543-63906) 2014.
- [75] Axel DJ, Kunert W, Göggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Küttner A, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1997;96:636–45.

- [76] Kempin W, Kaule S, Reske T, Grabow N, Petersen S, Nagel S, et al. In vitro evaluation of paclitaxel coatings for delivery via drug-coated balloons. *Eur J Pharm Biopharm* 2015;96:322–8. doi:10.1016/j.ejpb.2015.08.010.
- [77] Granada JF, Stenoien M, Buszman PP, Tellez A, Langanki D, Kaluza GL, et al. Mechanisms of tissue uptake and retention of paclitaxel-coated balloons: impact on neointimal proliferation and healing. *Open Heart* 2014;1:e000117.
- [78] Gongora CA, Shibuya M, Wessler JD, McGregor J, Tellez A, Cheng Y, et al. Impact of Paclitaxel Dose on Tissue Pharmacokinetics and Vascular Healing. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1115–23. doi:10.1016/j.jcin.2015.03.020.
- [79] Kaule S, Minrath I, Stein F, Kragl U, Schmidt W, Schmitz K-P, et al. Correlating Coating Characteristics with the Performance of Drug-Coated Balloons – A Comparative In Vitro Investigation of Own Established Hydrogel- and Ionic Liquid-Based Coating Matrices. *PLOS ONE* 2015;10:e0116080. doi:10.1371/journal.pone.0116080.
- [80] Cremers B, Biedermann M, Mahnkopf D, Böhm M, Scheller B. Comparison of two different paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary restenosis model. *Clin Res Cardiol* 2009;98:325–30. doi:10.1007/s00392-009-0008-2.
- [81] Speck U, Cremers B, Kelsch B, Biedermann M, Clever YP, Schaffner S, et al. Do Pharmacokinetics Explain Persistent Restenosis Inhibition by a Single Dose of Paclitaxel? *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:392–400. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967794.
- [82] Kelsch B, Scheller B, Biedermann M, Clever YP, Schaffner S, Mahnkopf D, et al. Dose response to Paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary overstretch and stent implantation model. *Invest Radiol* 2011;46:255–63. doi:10.1097/RLI.0b013e31820577df.
- [83] Freyhardt P, Zeller T, Kröncke TJ, Schwarzwaelder U, Schreiter NF, Stiepani H, et al. Plasma levels following application of paclitaxel-coated balloon catheters in patients with stenotic or occluded femoropopliteal arteries. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 2011;183:448–55. doi:10.1055/s-0029-1246028.
- [84] Virga V, Stabile E, Biamino G, Salemme L, Cioppa A, Giugliano G, et al. Drug-Eluting Balloons for the Treatment of the Superficial Femoral Artery In-Stent Restenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:411–5. doi:10.1016/j.jcin.2013.11.020.
- [85] Krankenberg H, Tübler T, Ingwersen M, Schlüter M, Scheinert D, Blessing E, et al. Drug-Coated Balloon Versus Standard Balloon for Superficial Femoral Artery In-Stent Restenosis: The Randomized Femoral Artery In-Stent Restenosis (FAIR) Trial. *Circulation* 2015;132:2230–6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017364.
- [86] Tosaka A, Soga Y, Iida O, Ishihara T, Hirano K, Suzuki K, et al. Classification and Clinical Impact of Restenosis After Femoropopliteal Stenting. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:16–23. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.036.
- [87] Dick P, Sabeti S, Mlekusch W, Schlager O, Amighi J, Haumer M, et al. Conventional balloon angioplasty versus peripheral cutting balloon angioplasty for treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis: initial experience. *Radiology* 2008;248:297–302. doi:10.1148/radiol.2481071159.
- [88] Shammas NW, Shammas GA, Helou TJ, Voelliger CM, Mrad L, Jerin M. Safety and 1-year revascularization outcome of SilverHawk atherectomy in treating in-stent restenosis of femoropopliteal arteries: a retrospective review from a single center. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv* 2012;13:224–7. doi:10.1016/j.carrev.2012.03.004.
- [89] Shammas NW, Shammas GA, Hafez A, Kelly R, Reynolds E, Shammas AN. Safety and One-Year revascularization outcome of excimer laser ablation therapy in treating in-stent restenosis of

femoropopliteal arteries: A retrospective review from a single center. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv* 2012;13:341–4. doi:10.1016/j.carrev.2012.08.012.

[90] Trentmann J, Charalambous N, Djawanscher M, Schäfer J-P, Jahnke T. Safety and efficacy of directional atherectomy for the treatment of in-stent restenosis of the femoropopliteal artery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2010;51:551–60.

[91] Zeller T, Rastan A, Sixt S, Schwarzwälder U, Schwarz T, Frank U, et al. Long-term results after directional atherectomy of femoro-popliteal lesions. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1573–8. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.031.

[92] Werner M, Scheinert D, Henn M, Scheinert S, Bräunlich S, Bausback Y, et al. Endovascular brachytherapy using liquid Beta-emitting rhenium-188 for the treatment of long-segment femoropopliteal in-stent stenosis. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec* 2012;19:467–75. doi:10.1583/12-3832R.1.

[93] Dippel EJ, Makam P, Kovach R, George JC, Patlola R, Metzger DC, et al. Randomized controlled study of excimer laser atherectomy for treatment of femoropopliteal in-stent restenosis: initial results from the EXCITE ISR trial (EXCimer Laser Randomized Controlled Study for Treatment of Femoropopliteal In-Stent Restenosis). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:92–101. doi:10.1016/j.jcin.2014.09.009.

[94] Bosiers M, Deloose K, Callaert J, Verbist J, Hendriks J, Lauwers P, et al. Superiority of stent-grafts for in-stent restenosis in the superficial femoral artery: twelve-month results from a multicenter randomized trial. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec* 2015;22:1–10. doi:10.1177/1526602814564385.

[95] Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher H-F, Tepe G, Dietz U, et al. Inhibition of Restenosis in Femoropopliteal Arteries: Paclitaxel-Coated Versus Uncoated Balloon: Femoral Paclitaxel Randomized Pilot Trial. *Circulation* 2008;118:1358–65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735985.

[96] Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, et al. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation* 2015;131:495–502. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011004.

[97] Laird JR, Schneider PA, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C, et al. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2329–38. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.063.

[98] Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, et al. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *N Engl J Med* 2015;373:145–53. doi:10.1056/NEJMoa1406235.

[99] Schroeder H, Werner M, Meyer D-R, Reimer P, Krüger K, Jaff MR, et al. Low-Dose Paclitaxel-Coated Versus Uncoated Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty for Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: One-Year Results of the ILLUMENATE European Randomized Clinical Trial (Randomized Trial of a Novel Paclitaxel-Coated Percutaneous Angioplasty Balloon). *Circulation* 2017;135:2227–36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026493.

[100] Scheinert D, Duda S, Zeller T, Krankenberg H, Ricke J, Bosiers M, et al. The LEVANT I (Lutonix Paclitaxel-Coated Balloon for the Prevention of Femoropopliteal Restenosis) Trial for Femoropopliteal Revascularization. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:10–9. doi:10.1016/j.jcin.2013.05.022.

[101] Krishnan P, Faries P, Niazi K, Jain A, Sachar R, Bachinsky WB, et al. Stellarex Drug-Coated Balloon for Treatment of Femoropopliteal Disease: 12-Month Outcomes from the Randomized ILLUMENATE Pivotal and Pharmacokinetic Studies. *Circulation* 2017:CIRCULATIONAHA.117.028893.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028893.

- [102] Scheinert D, Schulte K-L, Zeller T, Lammer J, Tepe G. Paclitaxel-releasing balloon in femoropopliteal lesions using a BTHC excipient: twelve-month results from the BIOLUX PI randomized trial. *J Endovasc Ther* 2015;22:14–21.
- [103] Werk M, Albrecht T, Meyer D-R, Ahmed MN, Behne A, Dietz U, et al. Paclitaxel-Coated Balloons Reduce Restenosis After Femoro-Popliteal Angioplasty: Evidence From the Randomized PACIFIER Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:831–40. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971630.
- [104] Jia X, Zhang J, Zhuang B, Fu W, Wu D, Wang F, et al. Acotec Drug-Coated Balloon Catheter. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1941–9. doi:10.1016/j.jcin.2016.06.055.
- [105] Micari A, Cioppa A, Vadalà G, Castriota F, Liso A, Marchese A, et al. Clinical Evaluation of a Paclitaxel-Eluting Balloon for Treatment of Femoropopliteal Arterial Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:331–8. doi:10.1016/j.jcin.2011.11.010.
- [106] Micari A, Vadalà G, Castriota F, Liso A, Grattoni C, Russo P, et al. 1-Year Results of Paclitaxel-Coated Balloons for Long Femoropopliteal Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:950–6. doi:10.1016/j.jcin.2016.02.014.
- [107] Schroeder H, Meyer D-R, Lux B, Ruecker F, Martorana M, Duda S. Two-year results of a low-dose drug-coated balloon for revascularization of the femoropopliteal artery: Outcomes from the ILLUMENATE first-in-human study: ILLUMENATE FIH Study: 2-Year Results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;86:278–86. doi:10.1002/ccd.25900.
- [108] Scheinert D. The Lutonix EU Long Lesion study: A Prospective, Multicenter, Single-Arm Trial with the Lutonix® Drug Coated Balloon for Treatment of Long Lesions in Femoropopliteal Arteries. LINC 2017.
- [109] Laird J. IN.PACT drug-coated balloon: Consistent clinical outcomes across patient populations and challenging lesions. LINC 2017.
- [110] Fanelli F. Optimal DCB Performance : LEVANT 2 and Global SFA Real-World Registry. LINC 2016.
- [111] Zeller T. ILLUMENATE Global Study Stellarex DCB. LINC 2017.
- [112] Zorger N, Manke C, Lenhart M, Finkenzeller T, Djavidani B, Feuerbach S, et al. Peripheral arterial balloon angioplasty: effect of short versus long balloon inflation times on the morphologic results. *J Vasc Interv Radiol JVIR* 2002;13:355–9.
- [113] Sakamoto H, Nozaki S, Misumi K, Kurose M, Sohara H, Amitani S, et al. Smooth muscle cell proliferation in the arterial intima after stretch injury: relationship between the severity of stretching and intima hyperplasia in New Zealand white rabbits. *Exp Anim* 1996;45:89–93.
- [114] Scheinert D, Schmidt A, Zeller T, Müller-Hülsbeck S, Sixt S, Schröder H, et al. German Center Subanalysis of the LEVANT 2 Global Randomized Study of the Lutonix Drug-Coated Balloon in the Treatment of Femoropopliteal Occlusive Disease. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec* 2016;23:409–16. doi:10.1177/1526602816644592.
- [115] Scheinert D. Latest Insights from the LEVANT II study and sub-group analysis. LINC 2016.
- [116] Liistro F, Grotti S, Porto I, Angioli P, Ricci L, Ducci K, et al. Drug-Eluting Balloon in Peripheral Intervention for the Superficial Femoral Artery. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1295–302. doi:10.1016/j.jcin.2013.07.010.
- [117] Tepe G, Zeller T, Schnorr B, Claussen CD, Beschorner U, Brechtel K, et al. High-grade, non-flow-limiting dissections do not negatively impact long-term outcome after paclitaxel-coated balloon angioplasty: an additional analysis from the THUNDER study. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec* 2013;20:792–800. doi:10.1583/13-4392R.1.
- [118] Ihnat DM, Duong ST, Taylor ZC, Leon LR, Mills JL, Goshima KR, et al. Contemporary outcomes after superficial femoral artery angioplasty and stenting: The influence of TASC classification and runoff

score. *J Vasc Surg* 2008;47:967–74. doi:10.1016/j.jvs.2007.12.050.

[119] Micari A, Nerla R, Vadalà G, Castriota F, Grattoni C, Liso A, et al. 2-Year Results of Paclitaxel-Coated Balloons for Long Femoropopliteal Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:728–34. doi:10.1016/j.jcin.2017.01.028.

[120] Schneider P. DCB and restenosis: who fails and why? What we do about it now and what the future holds. *LINC* 2017.

[121] Schmidt A, Piorkowski M, Görner H, Steiner S, Bausback Y, Scheinert S, et al. Drug-Coated Balloons for Complex Femoropopliteal Lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:715–24. doi:10.1016/j.jcin.2015.12.267.

[122] Herten M, Torsello GB, Schönefeld E, Imm B, Osada N, Stahlhoff S. Drug-eluting balloons for femoropopliteal lesions show better performance in de novo stenosis or occlusion than in restenosis. *J Vasc Surg* 2015;61:394–9. doi:10.1016/j.jvs.2014.08.005.

[123] Sixt S, Carpio Cancino OG, Treszl A, Beschorner U, Macharzina R, Rastan A, et al. Drug-coated balloon angioplasty after directional atherectomy improves outcome in restenotic femoropopliteal arteries. *J Vasc Surg* 2013;58:682–6. doi:10.1016/j.jvs.2013.02.019.

[124] Gandini R, Del Giudice C, Merolla S, Morosetti D, Pampana E, Simonetti G. Treatment of chronic SFA in-stent occlusion with combined laser atherectomy and drug-eluting balloon angioplasty in patients with critical limb ischemia: a single-center, prospective, randomized study. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec* 2013;20:805–14. doi:10.1583/13-4308MR.1.

[125] Fanelli F, Cannavale A, Gazzetti M, Lucatelli P, Wlderk A, Cirelli C, et al. Calcium Burden Assessment and Impact on Drug-Eluting Balloons in Peripheral Arterial Disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:898–907. doi:10.1007/s00270-014-0904-3.

[126] Laird J. Current status of drug coated balloon treatment in the SFA: What do the 3 year outcomes from the IN.PACT SFA RCT tell us. *LINC* 2017.

[127] Jongsma H, Bekken JA, de Vries J-PPM, Verhagen HJ, Fiiole B. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty in patients with femoropopliteal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2016;64:1503–14. doi:10.1016/j.jvs.2016.05.084.

[128] Micari A, Cioppa A, Vadalà G, Castriota F, Liso A, Marchese A, et al. 2-Year Results of Paclitaxel-Eluting Balloons for Femoropopliteal Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:282–9. doi:10.1016/j.jcin.2013.01.128.

[129] Thieme M, Von Bilderling P, Paetzel C, Karnabatidis D, Perez Delgado J, Lichtenberg M. The 24-Month Results of the Lutonix Global SFA Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1682–90. doi:10.1016/j.jcin.2017.04.041.

[130] Jongsma H, Bekken JA, de Vries J-PPM, Verhagen HJ, Fiiole B. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty in patients with femoropopliteal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2016;64:1503–14. doi:10.1016/j.jvs.2016.05.084.

[131] Candy N, Ng E, Velu R. Paclitaxel-coated balloon reduces target lesion revascularization compared with standard balloon angioplasty. *J Vasc Surg* 2017;65:558–570.e10. doi:10.1016/j.jvs.2016.10.089.

[132] Giacoppo D, Cassese S, Harada Y, Colleran R, Michel J, Fusaro M, et al. Drug-Coated Balloon Versus Plain Balloon Angioplasty for the Treatment of Femoropopliteal Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1731–42. doi:10.1016/j.jcin.2016.06.008.

[133] Cassese S, Byrne RA, Ott I, Ndrepepa G, Nerad M, Kastrati A, et al. Paclitaxel-Coated Versus Uncoated Balloon Angioplasty Reduces Target Lesion Revascularization in Patients With Femoropopliteal Arterial Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circ Cardiovasc Interv*

2012;5:582–9. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.969972.

[134] Tepe G, Schnorr B, Albrecht T, Brechtel K, Claussen CD, Scheller B, et al. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:102–8. doi:10.1016/j.jcin.2014.07.023.

[135] Guo W. 2-year results of the AcoArt I - RCT for the Use of the Orchid® DCB in Femoral popliteal Artery Disease. LINC 2017.

[136] Kolodgie FD, Pacheco E, Yahagi K, Mori H, Ladich E, Virmani R. Comparison of Particulate Embolization after Femoral Artery Treatment with IN.PACT Admiral versus Lutonix 035 Paclitaxel-Coated Balloons in Healthy Swine. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:1676–1685.e2. doi:10.1016/j.jvir.2016.06.036.

[137] Finn A. A study of downstream events of the two leading DCBs on the market. LINC 2017.

[138] Katsanos K, Spiliopoulos S, Karunanithy N, Krokidis M, Sabharwal T, Taylor P. Bayesian network meta-analysis of nitinol stents, covered stents, drug-eluting stents, and drug-coated balloons in the femoropopliteal artery. *J Vasc Surg* 2014;59:1123–1133.e8. doi:10.1016/j.jvs.2014.01.041.

[139] Lichtenberg M. Role of vessel preparation in contemporary DCB practice. LINC 2017.

[140] Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, et al. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *N Engl J Med* 2015;373:145–53. doi:10.1056/NEJMoa1406235.

[141] Scheinert D. 6-month Results of the RANGER SFA Randomized Study of the Ranger Paclitaxel-Coated Balloon: Diabetic Subgroup. LINC 2017.

[142] Albrecht T. Final angiographic and clinical 12-month results of the CONSEQUENT trial. LINC 2017.

[143] Scheinert D. 2-year result of the REAL PTX - randomized clinical trial comparing Zilver PTX vs. DCB treatment in femoropopliteal lesions. LINC 2017.

[144] Foley TR, Cotter RP, Kokkinidis DG, Nguyen DD, Waldo SW, Armstrong EJ. Mid-term outcomes of orbital atherectomy combined with drug-coated balloon angioplasty for treatment of femoropopliteal disease. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 2017;89:1078–85. doi:10.1002/ccd.26984.

[145] Beschorner U. Repetitive DCB treatment for femoropopliteal lesions – a viable solution for recurrent lesions? LINC 2017.

[146] Pietzsch JB, Geisler BP, Garner AM, Zeller T, Jaff MR. Economic analysis of endovascular interventions for femoropopliteal arterial disease: a systematic review and budget impact model for the United States and Germany. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 2014;84:546–54. doi:10.1002/ccd.25536.

[147] Herten M, Torsello G, Schönefeld E, Stahlhoff S. Critical appraisal of paclitaxel balloon angioplasty for femoral&ndash;popliteal arterial disease. *Vasc Health Risk Manag* 2016;Volume 12:341–56. doi:10.2147/VHRM.S81122.

[148] Salisbury AC, Li H, Vilain KR, Jaff MR, Schneider PA, Laird JR, et al. Cost-Effectiveness of Endovascular Femoropopliteal Intervention Using Drug-Coated Balloons Versus Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2343–52. doi:10.1016/j.jcin.2016.08.036.

[149] Cortese B, Granada JF, Scheller B, Schneider PA, Tepe G, Scheinert D, et al. Drug-coated balloon treatment for lower extremity vascular disease intervention: an international positioning document. *Eur Heart J* 2016;37:1096–103. doi:10.1093/eurheartj/ehv204.

[150] Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the

European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.

[151] Fanelli F. Treatment strategies for SFA disease. LINC 2016.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## Résumé

Objectif : Le traitement endovasculaire des lésions athéromateuses fémoro-poplitées est en constante évolution. Les ballons actifs (DEB) permettraient de diminuer le phénomène de resténose par inhibition de l'hyperplasie myointimale. Notre étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de ceux-ci sur les lésions fémoro-poplitées *de novo*.

Méthodes : Notre étude, rétrospective et bicentrique au sein du CHU de Bordeaux et du CH de Mont de Marsan, incluait tous les patients ayant bénéficié d'un traitement par DEB de lésions fémoro-poplitées *de novo*, sans limite de longueur, pour la prise en charge d'une artériopathie au stade Rutherford 2 à 4. Ils étaient suivis cliniquement et par échographie-doppler artérielle à 1, 6, 12 mois puis annuellement. Le critère de jugement principal était l'amélioration clinique et les critères de jugement secondaires étaient le taux de réintervention, la perméabilité primaire et secondaire, le taux de décès et d'amputation majeure ou mineure.

Résultats : De Mai 2014 à Avril 2017, 21 patients ont été inclus pour 22 interventions. On comptait 86,4% de patients claudicants et 50% (11) de lésions classées TASC C/D. La longueur moyenne des lésions était de 183mm et 68,2% (15) des lésions ont été stentées. Au terme du suivi, une amélioration clinique est constatée chez 90,9% (20) des patients. Selon les analyses de Kaplan-Meier, la perméabilité primaire était de 76,6% à 1an et 70,3% à 2ans, et la survie sans réintervention sur la lésion cible de 79,6% à 1an et 70,3% à 2ans. Une patiente a bénéficié d'une amputation majeure et aucun décès n'a été observé.

Conclusion : Notre étude montre que l'angioplastie fémoro-poplitée par DEB est sûre et donne des taux satisfaisants d'amélioration clinique et de perméabilité primaire. En outre, nos résultats étaient comparables à ceux des grandes études randomisées. Ces résultats restent à confirmer par de nouvelles études moins sélectives avec une préparation du vaisseau adaptée et un suivi à plus long terme.

Mots-clés : *artériopathie oblitérante des membres inférieurs, traitement endovasculaire, ballon actif, axe fémoro-poplité*