HAL
open science

Comparaison entre les allogreffes artérielles cryopréservées et les prothèses imprégnées d'héparine dans les pontages infragéniculaires pour ischémie critique chronique du membre inférieur

Audrey Voury-Pons

To cite this version:

Audrey Voury-Pons. Comparaison entre les allogreffes artérielles cryopréservées et les prothèses imprégnées d'héparine dans les pontages infragéniculaires pour ischémie critique chronique du membre inférieur. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02437322

HAL Id: dumas-02437322

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02437322v1

Submitted on 13 Jan 2020

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.

UFR Médecine

Université Nice Sophia-Antipolis

Thèse Pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 28 mars 2019

Audrey VOURY-PONS, née le 28 Décembre 1988

Comparaison entre les allogreffes artérielles cryopréservées et les prothèses imprégnées d'héparine dans les pontages infragéniculaires pour ischémie critique chronique du membre inférieur

Jury de thèse :

Président : M. le Professeur Réda HASSEN-KHODJA

Directeur de thèse : Docteur Nirvana SADAGHIANLOO

Assesseurs :

M. le Professeur Elixène JEAN-BAPTISTE

M. le Professeur Georges LEFTHERIOTIS

Docteur Serge DECLEMY

Docteur Pierre-Emmanuel HAUDEBOURG

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie	**Pr. ALUNNI Véronique**
Recherche	**Pr DELLAMONICA jean**
Etudiants	**M. JOUAN Robin**
Chargé de mission projet Campus	**Pr. PAQUIS Philippe**
Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactérilogie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
Mme EULLER-ZIEGLER Liana
M . FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GASTAUD Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. JOURDAN Jacques
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS……...……p12

ABREVIATIONS.…...……...……p13

1. Introduction……...……p14

2. Athérome et athérosclérose ……...……..p16

2.1 Définition……...……p16

2.2 Facteurs de risque……...……...p16

2.3 La lésion……...……p16

2.4 La plaque athéromateuse compliquée……..…….p18

2.5 L'athérosclérose……..……..…p18

3. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)……..…… …p19

3.1 Généralités ……...p19

3.2 Epidémiologie …….....p19

3.3 Physiopathologie……...p20

3.4 Les stades de l'AOMI……...p21

3.5 Diabète et AOMI ……... ……..p23

4. Particularités de l'ischémie critique chronique des membres inférieurs………p24

4.1 Définition ……p24

4.2 Epidémiologie……..……p24

4.3 Score WIfI (Wound Ischaemia foot Infection)…..……..……p25

5. Tests diagnostics ……..……p28

5.1 Interrogatoire……..……..……..…p28

5.2 Index de Pression Systolique (IPS) ……..……p28

5.3 Tapis roulant ……P28

5.4 Echographie doppler artériel……p29

5.5 Artériographie……p29

5.6 Angioscanner artériel. ……p29

5.7 AngioIRM……p30

5.8 $TCPO_2$……p30

6. Traitement de l'ischémie critique chronique (ICC)……p33

6.1 Traitement Médicamenteux……p33

6.2 Revascularisation……p34

6.2.1 La classification TASCII……p36

6.2.2 Les pontages fémoro-poplités……p37

6.3 Substituts vasculaires ……p38

6.3.1 Les substituts biologiques ……p38

6.3.2 Les substituts prothétiques ……p40

7. Etude rétrospective multicentrique ……p41

Comparaison entre les allogreffes artérielles cryopréservées (AAC) et les prothèses imprégnées d'héparine (PIH) dans les pontages infragénicualires pour ischémie critique chronique du membre inférieur.

7.1. Biliographie……p58

8. Annexe: Article en anglais:……p61

Comparison of cryopreserved arterial allografts versus heparin-bonded vascular grafts in infragenicular bypass for chronic limb threatening ischaemia.

Serment d'Hippocrate

REMERCIEMENTS

En premier lieu je souhaite remercier le ***Docteur Nirvana Sadaghianloo*** sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour. Merci pour ta patience, tes conseils avisés, ton sens du détail et surtout ta bienveillance.

Au Professeur **Réda Hassen-Khodja,** pour m'avoir guidée tout au long de ce cursus, pour votre soutien, votre disponibilité et votre don unique de la pédagogie.

Au Professeur **Elixène Jean-Baptiste** pour avoir initié ce projet. Merci pour ta rigueur, ton sens critique, et ta persévérance.

Au Professeur **Georges Leftheriotis** pour avoir développé le service de médecine vasculaire au sein de notre CHU. Merci de faciliter notre travail au quotidien. Je te suis reconnaissante de l'attention portée à ce travail.

Au Docteur **Serge Declemy** pour transmettre chaque jour ta passion pour la chirurgie. Merci pour ton soutien, tes conseils et ton don d'ubiquité.

Au Docteur **Pierre-Emmanuel Haudebourg** pour ton humanisme, ton sens de la pédagogie, ton humour et ta proximité avec les internes. Merci pour ton soutien au quotidien. Cet internat n'aurait pas été le même sans toi.

Au Docteur **Stéphane Lopez** pour m'avoir fait découvrir la chirurgie cardiaque et Saint-Maclou

Au Docteur **Fabien Lareyre,** de m'avoir guidée lors de mes premiers pas vers la chirurgie vasculaire. Merci pour tes conseils et je te souhaite tout le meilleur pour ta carrière et ta vie de famille.

*****

A mes **co-internes**, Julien, joseph Lucas et ce semestre Emmanuel. C'est un plaisir de travailler avec des personnes sur qui l'on peut compter.

A **tout le personnel de chirurgie vasculaire.** Pour avoir fait plusieurs services j'ai conscience de la chance que l'on a! Merci aux infirmières pour leur disponibilité leur autonomie et leurs conseils. J'ai beaucoup appris auprès de vous et espère continuer.

*****

A ma famille, merci pour votre soutien et vos sacrifices pendant toutes ces années. Maman, merci de m'avoir donné la chance de grandir auprès d'une femme aussi forte dont je suis particulièrement fière. J'espère ne jamais te décevoir et mériter de poser mes pas dans les tiens.

A Andy, de m'avoir élevée comme sa propre fille et fait découvrir un univers unique.

A Guillaume, tu as changé ma vie, ce travail n'aurait aucun sens sans toi à mes côtés.

ABREVIATIONS

Françaises

- AAC : Allogreffe artérielle cryopréservée
- AIT : Accident ischémique transitoire
- AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- ARAII : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
- AVC : Accident vasculaire cérébral
- CHU : Centre hospitalier universitaire
- ESC : Société Européenne de cardiologie
- ESVS : Société européenne de chirurgie vasculaire
- IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- IPS : Index de pression systolique
- IRM : Imagerie par résonnance magnétique
- PAS : Pression artérielle systolique
- PCUS : produits de contraste ultra sonore
- PIH : Prothèse imprégnée d'héparine
- $TcPO_2$: Pression transcutanée en O_2
- PTFE : Polytetrafluoroéthylène
- VGS : Veine grande saphène
- WIfI : **W**ound (plaie) **I**schaemia (ischémie) **f**oot **I**nfection (infection du pied)

Anglaises

- ABI : Ankle brachial index
- CAA : cryopreserved arterial allograft
- CLTI : Chronic limb threatening ischaemia
- CT scan : Computed tomography scan
- ESC : European society of cariology
- ESVS: European society of vascular surgery
- GSC: Great Saphenous vein
- HBP : Heparin bounded prothesis
- PAD : Peripheral arterial disease
- PP : Primary patency
- PTFE : Polytetrafluoroethylene
- SP : Secondary patency
- TASC: Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease
- WIfI: Wound ischaemia foot infection

1. Introduction

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une pathologie fréquente, avec une prévalence estimée à 4% de la population générale et jusqu'à 12% chez les hommes de plus de 60 ans. Maladie grave en constante progression, elle représente un enjeu majeur de santé publique.[1]

Principalement d'origine athéromateuse, cette pathologie touche surtout la population des plus de 60ans avec un pronostic sombre. En effet dans sa forme la plus sévère, l'ischémie critique chronique, le taux d'amputation majeure à un an est de 30% avec 25% de décès.[2]

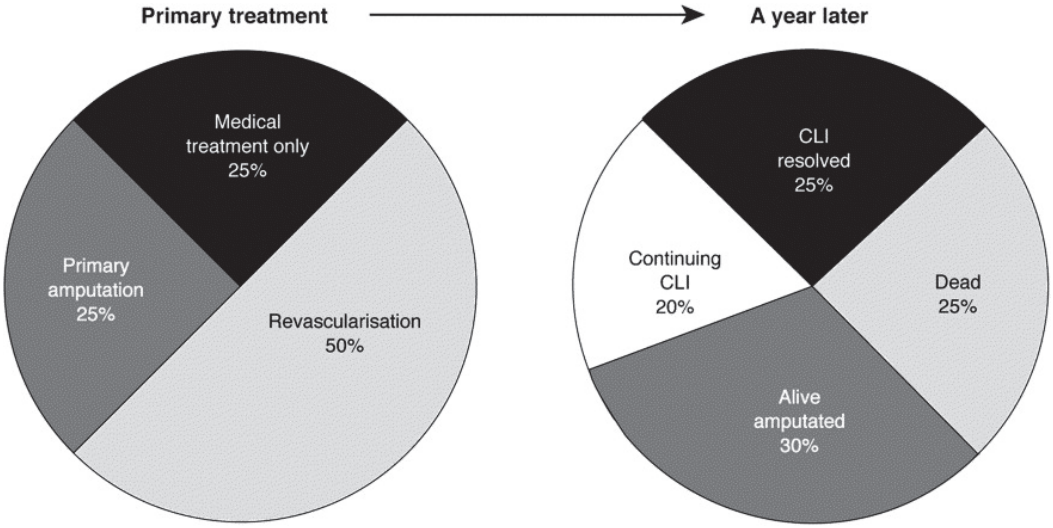


Figure 1 : Devenir des patients en ischémie critique chronique des membres inférieurs.
Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease

Si les techniques de revascularisations par voie endovasculaire permettent de traiter des lésions de plus en plus complexes, le pontage chirurgical garde une place importante dans la prise en charge de l'ischémie critique chronique, notamment lorsqu'elle est due à des lésions occlusives longues. [13 23]

De nombreuses études montrent que la veine grande saphène est le meilleur substitut vasculaire pour ces pontages, notamment pour les pontages infragéniculaires. [3] Cependant, chez 20% des patients cette veine est inutilisable.[4 5] Dans ce contexte, les reconstructions vasculaires distales peuvent être effectuées à l'aide de matériaux de substitution, soit biologiques, comme les allogreffes artérielles cryopréservées (AAC), soit prothétiques, avec récemment l'avènement des prothèse imprégnées d'héparine (PIH).

Les AAC représentent une alternative coûteuse, peu disponible, faiblement évaluée par les études dans le traitement des ischémies critiques chroniques. Les prothèses induites d'héparine, qui ont fait l'objet d'études comparatives avec les pontages en veines ou bien leurs homologues non héparinées moins coûteuses, n'ont jamais encore été comparées aux AAC.

Le sujet de cette thèse était de comparer l'efficacité de ces deux substituts artériels, AAC et prothèses imprégnées d'héparine, dans les pontages infragéniculaires pour ischémie critique chronique du membre inférieur.

Nous débuterons par un rappel sur l'athérome, l'athérosclérose, l'AOMI, et l'ischémie critique chronique de membre, avant de porter notre attention sur les recommandations actuelles pour le traitement de l'ischémie critique chronique. Nous analyserons ensuite le pontage chirurgical et les différents substituts vasculaires disponibles pour les reconstructions vasculaires distales.

Enfin, nous rapporterons les résultats de l'étude rétrospective réalisée dans notre service de chirurgie vasculaire du CHU de Nice, en collaboration avec le CHU de Reims, comparant les allogreffes artérielles cryopréservées aux prothèses imprégnées d'héparine dans les pontages infragéniculaires pour ischémie critique chronique du membre inférieur.

2. Athérome et athérosclérose

2.1 Définition

L'athérosclérose a été décrite pour la première fois en 1904 par Philippe Marchand de Leipzig. Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé éditée en 1954, elle correspond à une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modification de la média,

C'est une pathologie fréquente, première cause de mortalité dans les pays développés par insuffisance coronarienne et affections cérébrales, et une cause majeure d'invalidité, de morbidité par insuffisance cardiaque, séquelles d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), d'accidents ischémiques transitoires (AIT), d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, anévrismes aortiques, insuffisance rénale et infarctus mésentérique. [2]

La genèse de l'athérome commence dès l'enfance et progresse de manière chronique et silencieuse en plusieurs stades que nous allons détailler.

2.2 Les facteurs de risque

Les facteurs de risque de l'athérosclérose sont nombreux et peuvent être classés en deux catégories :

Les facteurs non modifiables comme l'âge, le sexe masculin, l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (1/5000) et l'hypercholestérolémie familiale homozygote (1/1million).

Les facteurs modifiables : le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, la sédentarité, une CRP élevée, l'homocystéine, un taux de HDL<0,4g/L, un taux élevé de LDL

2.3 La lésion

La strie lipidique est une lésion primaire et réversible de l'artère, qui apparaît très tôt dans la vie, à partir de 10 ans.

Elle correspond à un épaississement focal de l'intima, formée de cellules musculaires et de macrophages, avec des vacuoles lipidiques appelées cellules spumeuses.

Macroscopiquement, il s'agit d'une protrusion linéaire de l'endothélium, que l'on trouve plus volontiers au niveau des bifurcations artérielles (rôles des forces de cisaillement).

La strie lipidique évolue vers un nodule fibrino-lipidique constitué de deux parties formant la plaque athéromateuse. Au sein de la plaque on trouve le cœur lipidique, qui se compose de lipides, de macrophages, de lymphocytes T et de cellules musculaires lisses. Il est séparé du reste de l'intima par une chape fibreuse riche en collagène, cellules musculaires lisses et matrice extracellulaire.

A ce stade, la limitante élastique interne est détruite et la média de l'artère est intacte.

Face à cette lésion qui peut être volumineuse et obstruer le flux sanguin en réduisant la lumière, l'artère va développer un mécanisme d'adaptation, en augmentant son diamètre. La croissance de la plaque étant un phénomène très lent, ce remodelage vasculaire permet de maintenir le diamètre de la lumière pendant un certain temps.

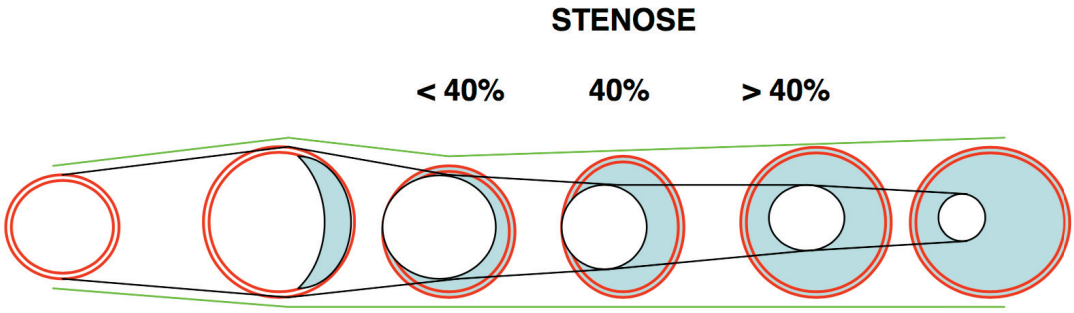


Figure 2: Le remodelage vasculaire : dilatation artérielle pour maintenir la lumière du vaisseau.
(Polycopié du Collège National des Enseignants de Médecine vasculaire : CEMV et collège Français de chirurgie vasculaire CFCV, actualisé en mars 2015)

Dans certains cas, ce remodelage vasculaire est insuffisant, et l'athérome peut devenir cliniquement bruyant dès ce stade, avec des symptômes d'ischémie.

La progression du volume de la plaque malgré, le phénomène de remodelage aboutit à la formation de sténose artérielle et de ce fait constitue un obstacle à l'écoulement sanguin.

2.4 La plaque athéromateuse compliquée

La plaque est soumise à des phénomènes inflammatoires pouvant la rendre instable ou vulnérable. Une plaque instable est une plaque à fort potentiel de complications cliniques aigües. La forme la plus commune est une plaque avec un large cœur lipidique, une fine chape fibreuse, une infiltration majeure par les macrophages, peu de cellules musculaires lisses, sans rétrécissement luminal majeur.

L'ulcération de plaque correspond à l'érosion du tissu endothélial entraînant une mise à nu du coeur lipidique, et une activation de l'adhésion plaquettaire aboutissant à la thrombose pariétale. Le thrombus va s'intégrer dans la paroi du vaisseau, augmentant le caractère sténosant de la plaque.

La rupture de plaque. C'est la complication la plus fréquente. L'augmentation du volume de la plaque augmente la tension de la chape fibreuse qui s'amincit sous l'effet des métallo-protéases et des enzymes protéolytiques. Le cœur de la plaque contenant des substances thrombogènes entre en contact avec le sang, et par le phénomène d'adhésion plaquettaire, crée une thrombose partielle ou complète. La rupture de plaque est à l'origine d'emboles cruoriques en aval du vaisseau.

L'hémorragie intra plaque, qui peut être à l'origine de brutales augmentations de volume des lésions , voier entrainer un clivage de la paroi : une dissection, une rupture, ou la formation d'emboles cruoriques et athéromateux.

2.5 L'athérosclérose

Les lésions d'athérome touchent l'ensemble des artères de gros eten calibres de l'organisme, elles se manifestent par une pathologie systémique appelée athérosclérose.

Ces lésions se distribuent préférentiellement au niveau de l'aorte et de ses branches principales. Les branches viscérales de l'aorte abdominale telles que les artères rénales, mésentérique supérieure et tronc coeliaque peuvent aussi être touchées. Les lésions siègent préférentiellement au niveau des zones de bifurcation.

Le processus est pluri-focal et donc à l'origine d'une atteinte polyvasculaire.

3. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

3.1 Généralités

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AOMI, est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères qui irriguent les membres inférieurs, se traduisant par une chute de l'index de pression systolique (IPS : rapport de la pression artérielle systolique à la cheville sur la pression systolique humérale, mesurées à l'aide d'une sonde Doppler). Un IPS inférieur à 0,9 permet de faire le diagnostic d'AOMI. [6]

L'athérosclérose est la principale cause d'AOMI.

3.2 Epidémiologie

L'AOMI est une maladie fréquente, représentant 200 millions d'individus atteints dans le monde, avec une augmentation de 25% entre 2000 et 2010. [7]En France, 1 million d'individus seraient atteints par cette maladie. Rare avant 50 ans, la prévalence ainsi que l'incidence de l'AOMI augmente de manière exponentielle à partir de 60 ans, pour atteindre 20% à 80 ans. Aux USA en 2016, la prévalence générale est de 4,3%, jusqu'à 14,5% chez les plus de 75 ans.[7]

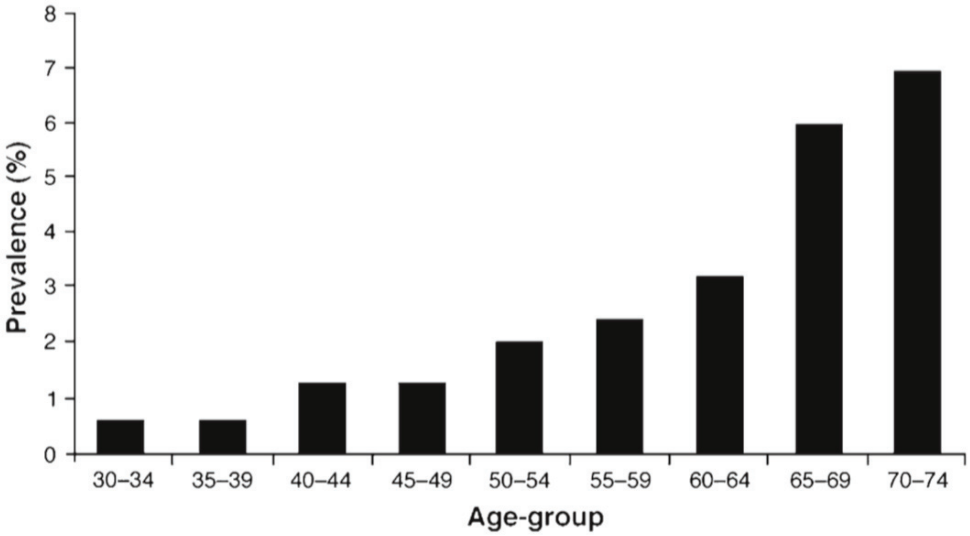
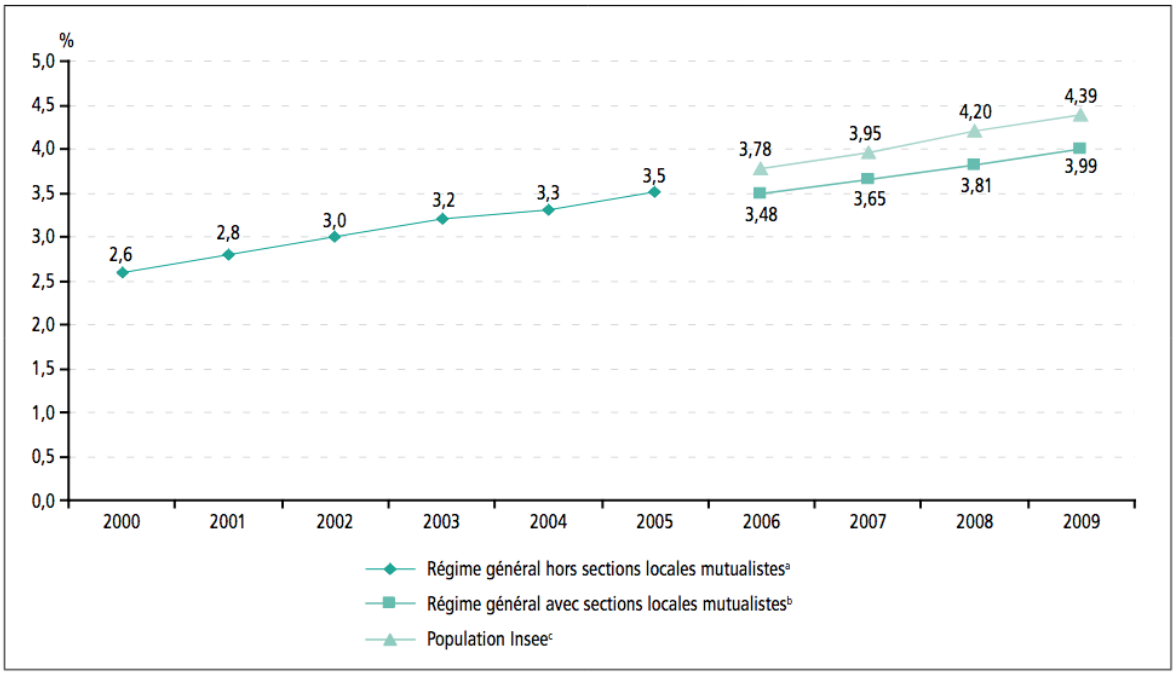


Figure 3 : AOMI et âge : Augmentation importante de la prévalence de l'AOMI avec l'âge. *(Intersociety consensus for the management of PAD: TASCII)*

Cette augmentation s'explique en partie par une augmentation importante de la prévalence du diabète entre 2000 et 2015 en France, avec un taux de croissance annuel moyen de 5,4% de 2006 à 2009 et de 2,8% sur la période de 2014-2015 selon l'institut de veille sanitaire.



[a] *Prévalence observée dans la population du Régime général hors sections locales mutualistes; source Epas; définition du diabète: au moins trois remboursements d'antidiabétiques au cours de l'année.*
[b] *Prévalence observée dans la population du Régime général sections locales mutualistes comprises; source: Sniiram; même définition du diabète.*
[c] *Prévalence extrapolée à la population France entière; source Sniiram; même définition du diabète.*

Figure 4 : Augmentation de la prévalence du diabète avec le temps
(Institut de Veille Sanitaire InVS)

3.3 Physiopathologie

La plaque d'athérome constituant une lésion focale de l'intima, peut évoluer vers une atteinte des 3 tuniques artérielles, réalisant l'artériosclérose. Ces lésions s'intriquent pour obstruer la lumière de l'artère et diminuer voire arrêter le flux sanguin d'aval. Parallèlement une circulation collatérale se développe afin de préserver la vascularisation du membre en aval. Ceci explique qu'un tiers des patients atteints d'AOMI soit initialement asymptomatique.

Les symptômes apparaissent lorsque le flux sanguin devient insuffisant lors d'un effort ou lorsque l'athérosclérose touche plusieurs étages artériels ainsi que les collatérales. [8]

3.4 Les stades de l'AOMI

Historiquement, il existe deux classifications usuelles de l'AOMI: celle de Leriche et Fontaine (Française), et celle de Rutherford (Américaine).

La classification de Leriche Fontaine a été mise en place en 1952 et se compose de 4 stades. Ces classifications sont utilisées dans la pratique quotidienne pour évaluer le risque d'amputation et le bénéfice d'une éventuelle revascularisation.

Le stade 1 correspond à un patient asymptomatique malgré des lésions d'athérosclérose avérées.

Le stade 2 est le stade de la claudication intermittente des membres inférieurs. Le patient se plaint typiquement de crampes au niveau de la fesse, de la cuisse ou du mollet, souvent latéralisées. Ces crampes surviennent au bout d'un certain périmètre de marche et disparaissent au repos.

Ce stade a été divisé en deux sous-stades, le stade 2A pour lequel la claudication survient après un périmètre de marche de plus de 200 mètres, et le stade 2B avec un périmètre de marche inférieur à 200 mètres, dite claudication sévère.

Au stade 3 apparaissent les douleurs de décubitus, localisées préférentiellement au niveau du mollet et de l'avant pied. Pour soulager ces douleurs, le patient dort jambe pendante ou au fauteuil et se lève plusieurs fois par nuit. Ce stade correspond à une ischémie permanente du membre, chronique et critique.

Enfin le *stade 4,* celui des troubles trophiques, de type ulcère artériel ou nécrose d'orteil.

Cette classification a été adaptée par Rutherford en 1986 et révisée en 1997. En effet la classification de Rutherford différentie l'ischémie aigue de l'ischémie critique en soulignant le fait que chaque présentation clinique nécessite une prise en charge particulière. [9]

Leriche-Fontaine			Rutherford		
Stade		Symptômes :	Grade	Catégorie	Symptômes
I		Asymptomatique	0	0	Asymptomatique
II	IIa	Claudication intermittente PM>200mètres	I	1	Claudication légère
			I	2	Claudication modérée
	IIb	Claudication intermittente PM<200mètres	I	3	Claudication sévère
III		Douleur de repos	II	4	Douleur de repos
IV		Troubles trophiques	III	5	Troubles trophiques mineurs
			III	6	Troubles trophiques majeurs

PM : Périmètre de marche

Figure 5 : Comparaison des classifications de Leriche-Fontaine et de Rutherford

(D'après la Société Européenne de Cardiologie ESC et la Société Européenne de Chirurgie Vasculaire ESVS, guidelines 2017)

On distingue actuellement deux formes d'AOMI :

1- L'ischémie d'effort, qui est chronique. Elle correspond au stade II de Leriche et Fontaine et aux catégories 1 à 3 de Rutherford. La symptomatologie se caractérise par une claudication artérielle : douleurs à type de crampes, qui surviennent progressivement au cours de la marche, dans un territoire musculaire précis, toujours le même pour le même patient, et cèdent au repos. A ce stade, risque cardio-vasculaire global domine largement le pronostic et la prise en charge.

2- L'ischémie permanente, qui peut être chronique ou aiguë : le risque local est pour un temps prépondérant, mais la prise en charge du risque cardio-vasculaire reste essentielle. L'ischémie critique chronique, que l'on détaillera aux paragraphes suivants, est une ischémie permanente correspondant aux stades III et IV de la classification de Leriche et Fontaine et aux catégories 4 à 6 de Rutherford.

3.5 Diabète et AOMI

Le diabète est non seulement un facteur de risque d'AOMI, en effet les hommes diabétiques présentent un risque 3,5 fois plus élevé et les femmes diabétiques 6,5 fois plus élevé de développer une AOMI (cohorte de Framingham), mais aussi un facteur de risque de développer la maladie plus précocement, 10 ans plus tôt en moyenne.

Le risque d'amputation chez le patient diabétique est 5 à 6 fois plus important par association d'une macro-angiopathie, micro-angiopathie, neuropathie diabétique, médiacalcose et d'une majoration du risque infectieux. L'ischémie critique chronique ainsi que la gangrène chez le patient diabétique est souvent indolore entrainant un retard de consultation.

Les artères préférentiellement touchées sont les artères jambières et plantaires, des vaisseaux de plus petits calibres avec une infiltration calcaire importante due à la médiacalcose et, de ce fait, plus difficiles à traiter ce qui explique en partie le risque majoré d'amputation.

4. Particularités de l'ischémie critique chronique des membres inférieurs

4.1 Définition

Le terme d'ischémie critique chronique est définie comme une douleur de membre survenant au repos, douleur liée à un déficit chronique en apport sanguin au niveau du membre atteint. Elle aboutit à des douleurs de repos, des troubles trophiques ou les deux. L'ischémie critique correspond au stade le plus avancé de l'AOMI. Le diagnostic est posé face à des douleurs de décubitus et/ou des troubles trophiques évoluant depuis au moins deux semaines associés aux critères hémodynamiques suivants :

- Une pression artérielle systolique (PAS) à la cheville <50 mmHg ou à l'orteil <30 mmHg en cas de douleurs de repos.
- Une PAS à la cheville <70 mmHg ou à l'orteil <50 mmHg et en cas de troubles trophiques.

4.2 Epidémiologie

L'incidence de l'ischémie critique chronique, estimée de 50 à 100 pour 100000 habitants par an dans les pays développés, est en très forte progression. Ceci s'explique non seulement par le vieillissement de la population mais aussi et surtout par l'augmentation exponentielle du diabète et de l'obésité, ainsi que par la stabilité de la consommation de tabac dans les pays occidentaux. Ainsi, la prévalence de l'ischémie critique en France est estimée à 1% chez les patients âgés de 60 à 90 ans.[10]

On estime que 5 à 10% des patients avec une AOMI asymptomatique ou avec claudication présenteront dans les cinq ans une ischémie. Six mois avant l'apparition d'une ischémie critique, la moitié des patients ne présentait pas de symptômes d'AOMI. Le pronostic de cette pathologie reste sombre, principalement grevé par les comorbidités des patients. En effet, la survie sans amputation majeure à un an n'est que de 50% et la mortalité à cinq et dix ans est de 50% et 70% respectivement.

4.3 Score WIfI

L'ischémie critique chronique a été définie pour la première fois dans une publication de 1982.[11] L'intention des auteurs était que ce terme soit employé chez les patients non diabétiques pour lesquels le principal risque est l'ischémie chronique. En effet l'association de l'ischémie avec la neuropathie et le sepsis chez les patients diabétiques rendaient la définition plus complexe et de ce fait ces patients étaient exclus. Des systèmes de classifications ont donc été mis en place exclusivement pour les patients diabétiques tels que la classification PEDIS ou DFUs (diabetic foot ulcer).[12]Dans ce contexte une nouvelle classification a été proposée en 2014 intégrant les patients diabétiques ou non et prenant en compte l'état de la plaie (Wound) le degré d'ischémie (Ischemia) ainsi que de l'infection du pied (foot Infection) : le score WIfI. Chacun de ces paramètres étant classé de 0 à 3.[13]

La plaie :

0 : Douleur de décubitus sans plaie

1 : Ulcération peu importante sans exposition osseuse, atteinte d'un ou 2 orteils

2 : Perte de tissu importante avec exposition osseuse sans atteinte du talon ni du calcanéum

3 Perte de tissu importante avec atteinte du talon ou du calcanéum

L'ischémie : ce score dépend de l'IPS, de la pression artérielle systolique à la cheville et de la mesure de la pression de l'oxygène diffusé à travers la peau au niveau des orteils

L'infection du pied :

0 : Asymptomatique

1 : Atteinte locale limitée au tissu sous cutané

2 : atteinte locale dépassant le tissu sous cutané sans atteinte systémique

4 : atteinte locale associée à un syndrome de réponse inflammatoire systémique

WIfI	Score	Description		
W *(Wound : La plaie)*	0	Pas d'ulcère, douleur de décubitus		
	1	Petite ulcération superficielle et distale sans gangrène		
	2	Ulcération profonde : exposition osseuse ou articulaire ou tendineuse, limitée aux orteils		
	3	Ulcère profonde avec atteinte du talon ± calcanéum		
I *(Ischaemia : Ischémie)*		**IPS**	**Pression à la cheville (mmHg)**	**TCPO2 (orteil)**
	0	≥0,80	>100	≥60
	1	0,60-0,79	70-100	40-59
	2	0,40-0,59	50-70	30-39
	3	<0,40	<50	<30
fI *(foot Infection :infection du pied)*	0	Pas de signes infectieux		
	1	Infection locale superficielle : atteinte cutanée		
	2	Infection locale profonde		
	3	Syndrome de réponse inflammatoire systémique		

IPS : Index de Pression systolique

TCPO2 : Pression transcutanée en O_2

Figure 6 : Classification WIfI

(D'après la Société Européenne de Cardiologie ESC et la Société Européenne de Chirurgie Vasculaire ESVS, guidelines 2017)

Ce score permet de classer les patients, sans exclusion des patients diabétiques, en quatre stades en fonction du risque d'amputation et de la probabilité de la nécessité d'une revascularisation.

Table IV. a and b, Risk/benefit: Clinical stages by expert consensus

a, Estimate risk of amputation at 1 year for each combination

	Ischemia – 0				Ischemia – 1				Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H	M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3

b, Estimate likelihood of benefit of/requirement for revascularization (assuming infection can be controlled first)

	Ischemia – 0				Ischemia – 1				Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M	L	L	M	M	M	H	H	H
W-1	VL	VL	VL	VL	L	M	M	M	M	H	H	H	H	H	H	H
W-2	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
W-3	VL	VL	VL	VL	M	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	f-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3

fI, foot Infection; I, Ischemia; W, Wound.

Premises:

1. Increase in wound class increases risk of amputation (based on PEDIS, UT, and other wound classification systems)
2. PAD and infection are synergistic (Eurodiale); infected wound + PAD increases likelihood revascularization will be needed to heal wound
3. Infection 3 category (systemic/metabolic instability): moderate to high-risk of amputation regardless of other factors (validated IDSA guidelines)

Four classes: for each box, group combination into one of these four classes

Very low = VL = clinical stage 1
Low = L = clinical stage 2
Moderate = M = clinical stage 3
High = H = clinical stage 4
Clinical stage 5 would signify an unsalvageable foot

IDSA, Infectious Disease Society of America; *PAD,* peripheral artery disease; *PEDIS,* perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection, sensation; *UT,* University of Texas.

Figure 7 : Risque d'amputation / Bénéfice d'une revascularistion en fonction du stade WIfI.

(D'après la Société Européenne de Cardiologie ESC et la Société Européenne de Chirurgie Vasculaire ESVS, guidelines 2017)

5. Tests diagnostics

5.1 Interrogatoire

Le diagnostic d'AOMI est tout d'abord clinique avec la recherche de claudication intermittente à l'interrogatoire. Un questionnaire : « The Edinburgh Claudication Questionnaire » permet de dépister et diagnostiquer de manière standardisée la claudication intermittente. [13]

5.2 Index de Pression Systolique (IPS)

La mesure de l'index de pression systolique, IPS, est le premier test diagnostic à réaliser lors de l'examen clinique avec une sensibilité de 75% et spécificité de 86% pour un IPS≤0,9 de diagnostiquer une AOMI.[13]

Un IPS compris entre 0,9 et 1 nécessite des investigations plus poussées.

Un IPS>1,40 correspond à une rigidification artérielle du fait de la médiacalcose. Touchant préférentiellement les patients âgés, diabétiques, ou insuffisants rénaux cette pathologie est associée à un risque plus élevé de présenter un évènement cardiovasculaire ainsi que de décès.

5.3 Tapis roulant

Le test de marche sur tapis roulant (à 3Km/h avec une pente de 10%) permet d'évaluer l'aspect fonctionnel de la pathologie et de révéler des sténoses modérées. Le test se termine lorsque le patient ne peut plus marcher du fait de la douleur définissant un périmètre de marche maximal.

Le diagnostic d'AOMI est retenu pour une diminution de plus de 20% de l'IPS à la suite de l'exercice.

5.4 L'Echo-Doppler artériel

L'Echo-Doppler artériel est l'examen paraclinique de première ligne pour le dépistage et le diagnostic de l'AOMI avec une sensibilité entre 85 et 90% et plus de 95% de spécificité pour des sténoses > 50%. [13]Différentes modalités permettent de détecter les lésions vasculaires ainsi que leur extension et retentissement sur le lit d'aval.

De nouvelles techniques telles que l'Echo-Doppler 3D flow ou l'utilisation de produits de contrastes ultrasonores (PCUS) ont permis d'améliorer les performances de cet examen.

5.5 L'artériographie :

L'artériographie était considérée comme l'examen de référence en imagerie vasculaire. Du fait de son caractère invasif ainsi que des risques de complications, l'artériographie a été remplacée par des méthodes moins invasives. Elle garde sa place dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'atteintes artérielles sous articulaire.

5.6 Angioscanner artériel

Avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 94% pour la détection de lésion dans la région fémoro-poplitée, l'angioscanner artériel permet une acquisition rapide non invasive du réseau artériel avec une haute résolution et une possibilité de reconstruction en 3D.[13] Il joue un rôle essentiel pour déterminer les stratégies de revascularisations. Néanmoins le patient est exposé à des radiations ainsi qu'à un produit de contraste iodé néphrotoxique. Certaines précautions sont donc à prendre en cas d'insuffisance rénale, réduire la quantité de produit injecté, hydratation du patient avant et après l'examen. Certaines études suggèrent que les statines et le bicarbonate de sodium préviendraient le risque de néphrotoxicité.

Figure 8 : Angioscanner des membres inférieurs : Reconstruction 3D à l'aide du logiciel Aquarius : thrombose de pontage fémoro-poplité sous articulaire en VSI à droite

5.7 Angio IRM

L'angio IRM est une bonne alternative pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. L'angioIRM ne nécessite pas l'utilisation de produits de contraste iodé et présente une meilleure résolution au niveau des tissus mous, elle permet aussi une analyse hémodynamique du réseau artériel. Cependant les artéfacts dus aux mouvements sont plus fréquents qu'à l'angioscanner avec une surestimation des calcifications et une contre-indication pour les patients porteurs de pacemaker.

5.8 La $TcPO_2$

$TcPO_2$ au repos :

La $TcPO_2$ est une méthode qui mesure la pression de l'oxygène diffusée à travers la peau

(Tc= transcutané, P=Pression, 0_2=Oxygène). Son but est d'observer la quantité d'oxygène distribuée aux tissus par le sang en des points donnés afin de diagnostiquer une ischémie critique chronique. L'examen se déroule dans une pièce calme, fermée, à température ambiante autour de 22 degrés. Le site de mesure standard est l'avant pied, au niveau de la

partie la plus charnue du premier espace inter-métatarsien. L'examen est réalisé en décubitus avec une stabilisation de 15 à 20 minutes. Si la $TcPO_2$ en décubitus est < 20mmHg l'examen est réalisé ensuite en position assise au bord du lit.

Les différentes valeurs de $TcPO_2$ permettent de définir le degré de l'ischémie critique chronique :

- **Le premier degré :** $TcPO_2$ au niveau de l'avant-pied entre 10 et 35 mmHg, en décubitus en air ambiant
- **Le deuxième degré** : $TcPO_2$ au niveau de l'avant pied <10 mmHg en décubitus mais > 40 mmHg en position assise sous O_2
- **Le troisième degré** : $TcPO_2$ au niveau de l'avant-pied < 10 mmHg, en décubitus et < 40mmHg en air ambiant en position assise sous O_2
- **Quatrième degré** : $TcPO_2$ au niveau de l'avant-pied < 10 mmHg, en décubitus et en position assise sous O_2

$TcPO_2$ d'Effort :

En cas de doute diagnostique avec des pathologies d'origine neurologiques, rhumatismales, osseuses ou une incohérence entre l'examen clinique et les lésions vasculaires objectivées par les examens d'imagerie, ce test permet de mettre en évidence un défaut d'oxygénation d'un territoire vasculaire à l'effort.

Un appareil de mesure à quatre ou six sondes est mis en place : une sonde de référence au niveau thoracique ainsi que trois sondes au niveau des membres inférieurs : une sur la fesse du côté symptomatique et les deux autres sur la face externe de chaque mollet.

Une mesure est prise au repos pendant 10 minutes puis pendant un effort de 15 minutes consistant en une marche à 3,2km/h avec une pente de 10%.

Le test est positif lorsque le drop index ($TcPO_2$ thoracique / membre inférieur) est inférieur à -15 mmHg

Une Etude nationale observationnelle transversale est actuellement en cours pour évaluer l'impact de l'oxymétrie d'effort sur la prise en charge des patients: **CINEY-SOFT**. Elle

incluera 600 malades de 40 à 80 ans avec la collaboration des CHU d'Amines , Besançon, Bordeaux, Lille, Lomme, Marseille, Montpellier, Mulhouse, St Herblain, Ploërmel,Strasbourg, Tours, Wattrelos et Nice. [14]

6. Traitement de l'ischémie critique chronique

6.1. Traitement médicamenteux

Il consiste principalement en la correction des facteurs de risques cardiovasculaires.
En effet l'arrêt du tabac combiné à une activité physique régulière améliore considérablement le pronostic, et ce d'autant plus que les lésions sont situées en aval de l'artère fémorale.[15]
De plus de nombreuses études ont mis en évidence le fait qu'un traitement par statine améliore de façon significative le pronostic cardio-vasculaire des patients en ischémie critique chronique.[16]
Chez les sujets hypertendus un traitement par inhibiteur calcique ou IEC/ARAII doit être privilégié du fait de leur potentiel effet vasodilatateur au niveau des artères périphériques.[17]
Chez les patients diabétiques, l'équilibre glycémique est associé à une diminution du risque d'amputation majeure et de meilleures perméabilités en cas de revascularisation.[13]

Les antiagrégants plaquettaires sont utilisés dans l'AOMI afin de limiter les évènements cardiovasculaires et le risque d'amputation.
- En monothérapie : Pour les AOMI symptomatiques, il existe un effet protecteur de l'aspirine sur la survenue d'évènement cardio vasculaire majeur.[18]
De plus l'étude CAPRIE met en évidence la supériorité du clopidogrel sur l'aspirine chez les patients claudicants avec une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire HR0,76 (IC95% 0,64-0,91)[19]. Néanmoins l'essai thérapeutique EUCLID comparant le ticagrelor avec le clopidogrel n'a pas mis en évidence de différence entre ces deux traitements sur la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs. [20]
- En bi/trithérapie: Jusqu'à présent aucune étude ne montre la supériorité d'un traitement par bi-antiagrégant plaquettaire.[21] Malgré une réduction du risque d'infarctus dans l'étude CHARISMA la bi-antiagrégation n'avait pas d'effet sur tout autre évènement vasculaire avec un risque augmenté de saignement.[22]

6.2 Revascularisation

La revascularisation du membre est essentielle en cas d'ischémie critique chronique, soit par voie endovasculaire, soit par chirurgie ouverte avec la réalisation d'un pontage.[13]

A l'heure actuelle un seul essai randomisé compare l'efficacité du traitement endovasculaire par rapport à la chirurgie ouverte dans l'ischémie critique chronique des membres inférieurs : BASIL. A deux ans il n'y avait pas de différences statistiquement significatives en terme de survie sans amputation, cependant après deux ans les patients du bras chirurgie ouverte présentaient une meilleure survie (7 mois environ) et une meilleure survie sans amputation (6 mois, p=0,06). A noter que deux essais sont actuellement en cours à ce sujet, BASIL-2 et BEST-CLI.

Le pontage chirurgical a donc toujours sa place dans la prise en charge de l'ischémie critique chronique de membres inférieurs due à des occlusions longues, plus particulièrement lorsqu'un pontage sous articulaire est nécessaire.[23]

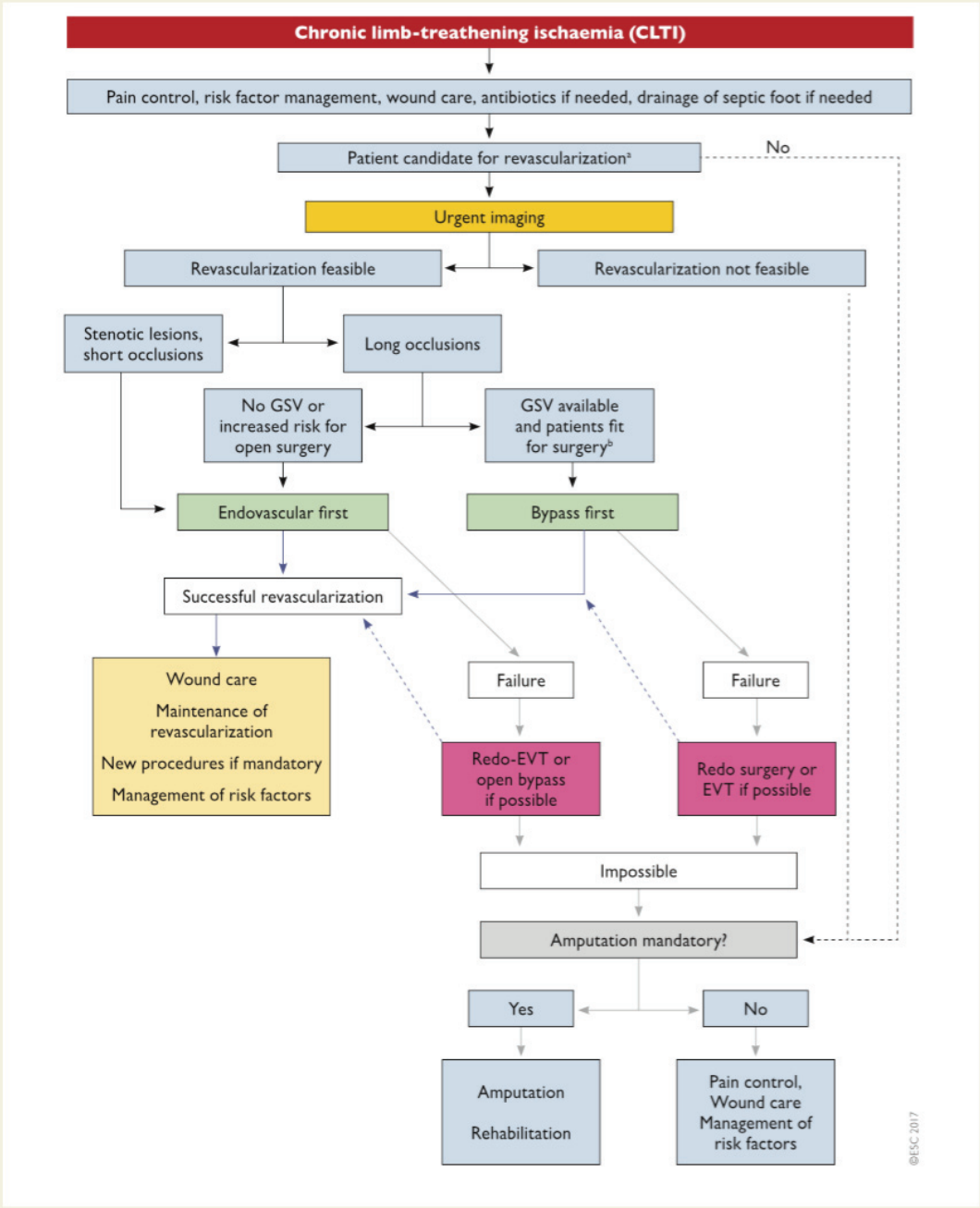


Figure 6 Management of patients with chronic limb-threatening ischaemia. EVT= endovascular therapy; GSV = great saphenous vein.
[a]In bedridden, demented and/or frail patients, primary amputation should be considered.
[b]In the absence of contra-indication for surgery and in the presence of adequate target for anastomosis/runoff.

Figure 9 : Prise en charge des patients en ischémie critique chronique.

(*D'après la Société Européenne de Cardiologie ESC et la Société Européenne de Chirurgie Vasculaire ESVS, guidelines 2017)*

6.2.1. La classification TASC II

Le choix de la technique de revascularisation dépend donc du type de lésion, ainsi que de sa localisation et longueur. La classification TASC initialement éditée en 2000 puis revue en 2007 regroupe les lésions à l'étage fémoro-poplité en 4 catégories en fonction du type de traitement recommandé. [2]

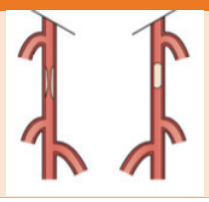
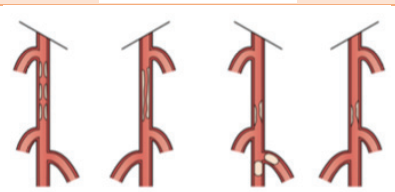
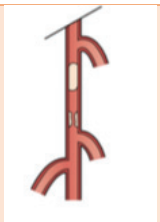
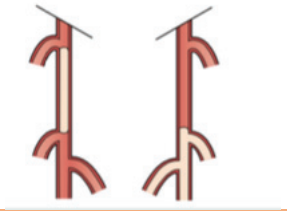
Catégorie	Lésions	Schéma	Traitement recommandé
A	-Sténose unique ≤10cm -Occlusion unique ≤5cm		ENDOVASCULAIRE
B	-Lésions multiples≤5cm -Sténose/occlusion unique≤15cm (sans atteinte poplitée sous articulaire) -Sténose poplitée unique -Occlusion avec calcifications≤5cm -Lésion unique ou multiple sans atteinte continue d'une artère tibiale		ENDOVASCULAIRE
C	-Sténoses multiples ou occlusion ≥15cm -sténoses récidivantes ou occlusions nécessitant un traitement après deux revascularisation endovasculaire		CHIRURGIE OUVERTE Sauf risque chirurgical important
D	-Occlusion complète chronique de AFS ou AFC (>20cm incluant l'artère poplitée) - Occlusion chronique et complète de l'artère poplitée et de la partie proximale des artères jambière		CHIRURGIE OUVERTE

Figure 10: Classification TASC II

(*Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)*

6.2.2. Les pontages fémoro-poplités

L'intervention consiste à court-circuiter les lésions en réalisant un pontage entre l'artère perméable au-dessus des lésions et celle en aval des lésions.

L'implantation proximale du pont se fait plus communément au niveau de l'artère fémorale commune par une incision arciforme au pli de l'aine afin de pouvoir contrôler la bifurcation fémorale.

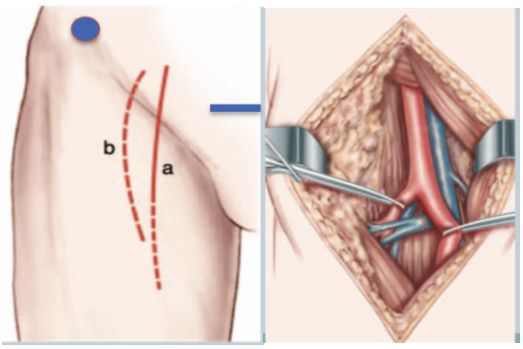


Figure 11 : **implantation proximale du pontage : abord cutané, contrôle du trépied fémoral**
(*Chirurgie des artères du membre inférieur, J.-B.Ricco,R.Belmonte,F.Schneider, EMC 2009)*

En aval, plusieurs niveaux en fonction de la localisation des lésions, poplitée sus articulaire, poplitée sous articulaire ou jambier.

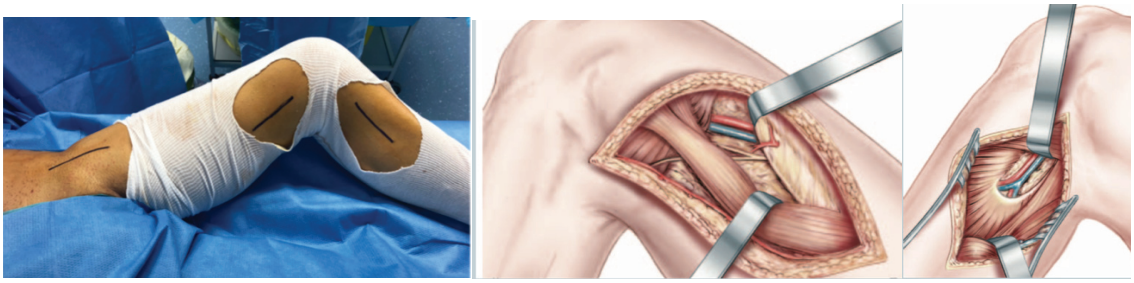


Figure 12 : Implantation distale : poplité sus/sous articulaire.
(*Chirurgie des artères du membre inférieur, J.-B.Ricco,R.Belmonte,F.Schneider, EMC 2009)*

6.3 Substituts vasculaires

Il existe deux types de substituts vasculaires : biologiques et prothétiques.

6.3.1 Les substituts biologiques:

- Le substitut le plus fréquemment utilisé, avec les meilleures perméabilités, est la v**eine grande saphène**, avec 69% de perméabilité à 3 ans pour les pontages sous articulaires.[24] C'est le greffon le plus ancien, décrit initialement par Kunlin en 1949. Elle peut être utilisée *in situ,* dévalvulée, ou inversée mais doit présenter certains critères de qualité : veine souple, sans calcification, de diamètre >3mm. Il est estimé que dans 20% des cas environ, cette veine est inutilisable.[4]

- Les **allogreffes artérielles cryopréservées (AAC)** correspondent aux artères fémoro-poplitées prélevées sur donneurs humains en état de mort encéphalique. Ces artères sont conservées par l'Etablissement Français du Sang, cryopréservées à -180 degrés dans du nitrogène et du diméthylsulfoxyde après 24h d'antibiothérapie. Les allogreffes sont surtout utilisées comme substituts vasculaires en remplacement de prothèses vasculaires dans des situations septiques ou à fort risque septique. [25] Elles sont néanmoins peu décrites dans la littérature comme substituts vasculaires dans les pontages infragéniculaires en cas d'ischémie critique chronique. Les AAC sont des substituts coûteux et difficilement disponibles dans la majorité des centres.

- **Les allogreffes veineuses conservées au froid:** Ce sont des allogreffes de veine saphène conservées entre +2 et +8°C. D'après la méta-analyse de Albers et al., les allogreffes veineuses auraient une perméabilité de 50% à 1 an.[26] Bien que plus facilement disponibles que les AAC, leurs résultats en terme de perméabilité semblent inférieurs et leur prix reste élevé.

- **Les allogreffes en veine saphène cryopréservées :** Plus rares, ces allogreffes sont conditionnées de la même façon que les allogreffes artérielles, avec de mauvaises

perméabilités sur le court et moyen terme rapportées dans la littérature : 35% de perméabilité à 1 an et avec un taux d'amputation majeure de 27%.[5]

- **Veines autologues du bras :** L'utilisation de veines du bras comme alternative a été décrite pour la première fois par Kakkar en 1969**,** démontrant que la paroi de la veine céphalique pouvait résister à des pressions artérielles et que sa longueur suffisait pour atteindre l'artère poplitée basse. Le taux de sauvetage de membre à 5 ans pour les pontages infragéniculaires était de 70,6% avec la veine céphalique et de 59,6% avec les pontages en veines composites du bras. [27] En effet, les pontages infragéniculaires, en particuliers jambiers, requièrent souvent l'assemblage de plusieurs veines du bras pour palier au défaut de longueur. Ainsi, dans ce travail publié en 2014, seuls 35% des pontages étaient réalisés avec une veine céphalique continue, le reste était composite.

- **Les prothèses vasculaires biosynthétiques : Omniflow II (LeMaitre)**: Composées de collagène bovin sur une structure en maille de polyester, elles sont recommandées par le fabriquant pour les reconstructions vasculaires en cas d'infection de prothèse. [28]

- **La bio-ingénierie vasculaire :**
  Depuis quelques années, la bio-ingénierie travaille sur la fabrication de substituts vasculaires idéaux : faciles d'accès (disponibles), au risque thrombotique et infectieux faible, et de coût raisonnable.
  La compagnie Humacyte (USA), fondée par les Drs Jeffrey Lawson (chirurgien vasculaire et chercheur à Duke University) et Laura Nicklason (anesthésiste et chercheur à Yale University), a développé des vaisseaux acellulaires à partir de cellules musculaires lisses humaines placées sur une structure *mesh* tubulaire et mises en culture in vitro dans un bioréacteur pendant 8 semaines. Une fois que le vaisseaux est "fabriqué" par la sécrétion de matrice extra-cellulaire, il est décellularisé afin d'éviter les problèmes de conservation et d'alloimmunisation.[29] Les résultats des premières études sont encourageantes, mais la bioprothèse, qui sera disponible "off the shelf", n'est pas encore commercialisée.

6.3.2 Les substituts prothétiques :

- **Les prothèses vasculaires nues :** Deux matériaux sont actuellement utilisés pour ces prothèses. Le premier est un polyester, le polyéthylène téréphtalate (PET) appelé **Dacron**, et le second est le polytétrafluoroéthylène microporeux expansé ou **ePTFE** (Gore-Tex), qui existe également sous forme annelée. Il n'existe pas de différences significatives entre le Dacron et le ePTFE avec une perméabilité primaire à 50 mois de 62% pour le Dacron et 57% pour le ePTFE dans les pontages fémoro-poplités. Ces greffons posent surtout la problématique de thromboses précoces et de sténoses juxta-anastomotiques dues à la différence de calibre entre la prothèse et l'artère receveuse, comparativement aux greffons en veine saphène qui restent le gold-standard.

- **Les greffons prothétiques avec adjonction d'interface veineuse :** Pour améliorer la perméabilité des prothèses vasculaires nues, les chirurgiens ont proposé de réaliser une collerette veineuse sur la prothèse afin d'éviter les sténoses anastomotiques due à l'incongruence des conduits. Selon la méta-analyse de Albers et al. de 2004, il y avait une amélioration de la perméabilité primaire lors de l'adjonction d'une interface veineuse, avec à 18 mois une perméabilité primaire de 56,8% (49,9-63,6%) ainsi que de la perméabilité secondaire 64,2% (56,5-71,8%). Néanmoins il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour le taux de sauvetage de membre à 18 mois 74,5% (66,9-82,1%). [30]

- **Les prothèses vasculaires en PTFE induite d'héparine** :
  Dans le but de palier aux taux importants de thromboses des pontages prothétiques, les industriels ont développé des prothèses induites d'héparine sur leur face luminale:
  - VascuGraft FLOW (Braun): C'est une prothèse en ePTFE avec une lumière induite d'héparine de haut poids moléculaire. Elle existe sous forme annelée avec plusieurs épaisseurs de paroi.
  - PROPATEN (Gore): C'est une prothèse vasculaire en ePTFE induite d'héparine.
  - FUSION BIOLINE (Maquet): Fusion de ePTFE et de PET, cette prothèse est induite d'héparine et d'albumine humaine recombinante.

7. **Etude rétrospective multicentrique :**

Etude comparative entre les allogreffes artérielles cryopréservées et les prothèses imprégnées d'héparine dans les pontages infragéniculaires pour ischémie critique chronique du membre inférieur.

Audrey VOURY-PONS, MD[1,2] ; Nicolas MASSIOT, MD [3,4] ;

Emmanuelle GIAUFFRET, MD[2,5], Charlotte BEHETS, MD[3,4] ;

Ambroise DUPREY, MD, PhD[3,4] ; Elixène JEAN-BAPTISTE, MD, PhD[1,2];

Réda HASSEN-KHODJA, MD[1,2] ; Nirvana SADAGHIANLOO,[†] MD, PhD[1,2]

1. Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Departement of Vascular Surgery, Nice, France
2. Université Côte d'Azur, Medical school, Nice, France
3. Centre Hospitalier Universitaire de Reims, Departement of Vascular Surgery, Nice, France
4. Université de Reims Champagne-Ardenne, Medical school, Reims, France
5. Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Vascular Laboratory, Nice, France

†Auteur: Dr Nirvana SADAGHIANLOO, Service de Chirurgie Vasculaire, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, 30 Voie Romaine, 06000 Nice, France.

E-mail: sadaghianloo.n@chu-nice.fr

Tel: +33492033835; Fax: +33492033839

Running headline: Allograft vs. heparinized graft in distal bypass

Mots clés: Cryopreserved allograft; heparin-bonded graft; vascular grafting; limb salvage

Résumé

Objectif. L'objectif de l'étude était de comparer les allogreffes artérielles cryopréservées (AAC) aux prothèses imprégnées d'héparine (PIH) dans les pontages infragéniculaires pour ischémie critique chronique du membre inférieur.

Méthodes : Cette étude rétrospective a été réalisée dans deux hôpitaux universitaires et a inclus 41 patients consécutifs traités pour une ICC. En l'absence de veine saphène utilisable, un pontage infragéniculaire avait été réalisé en utilisant soit une AAC (24 cas) soit une PIH (17 cas). L'analyse de Kaplan-Meyer a permis de comparer les taux de perméabilité primaire et secondaire, et les taux de survie sans amputation des deux types de pontage. Une régression logistique binomiale a analysé les facteurs de risque d'amputation majeure et de thrombose chez ces patients.

Résultats: Le recul moyen était de 18,5 mois (± 14,3) dans le groupe AAC, et de 17,6 mois (± 6,1) dans le groupe PIH. Les taux de perméabilité primaire et secondaire à 12 mois étaient de 52% (± 10) et 61% (± 10) dans le groupe AAC, contre respectivement 88% (± 7,8) et 94% (± 5,7) dans le groupe PIH. Les différences entre les taux de perméabilité primaire et secondaire n'étaient pas statistiquement significatives (p = 0,27 et p = 0,28, respectivement). Les facteurs de risque de thrombose de pontage étaient le stade 4 de la classification WIfI (Wound Ischaemia foot Infection), avec un risque six fois plus élevé (p = 0,04) et les pontages fémoro-jambiers, neuf fois plus à risque de thrombose (p=0,03). Les taux de survie sans amputation à 18 mois étaient similaires entre les groupes AAC : 75%(± 9) et PIH : 94%(± 6), avec p = 0,11. Les patients en stade 4 de la classification WIfI avaient 13 fois plus de risque d'avoir une amputation majeure que les patients au stade 2 ou 3 de WIfI (IC 95, 1,16 à 160,93; p = 0,04). L'intervention était plus longue de 74 minutes dans le groupe AAC (278min ± 86) que dans le groupe PIH (203min ± 69), la différence était statistiquement significative (IC 95, 17,86 à 130,99), t (35) = 2,671, avec p = 0,01.

Conclusions. En cas de pontage infragéniculaire pour l'ICC, les résultats des pontages en AAC, en terme de perméabilité et de survie sans amputation, ne sont pas meilleurs que ceux des pontages en PIH. Le coût supplémentaire des AAC et une durée plus longue des interventions pourraient justifier l'utilisation de PIH dans ces cas.

Introduction

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une pathologie touchant 200 millions d'individus dans le monde, en constante progression et associée à une morbi-mortalité majeure lorsqu'elle atteint le stade d'ischémie critique chronique(ICC).[10]

Si les techniques de revascularisations par voie endovasculaire permettent de traiter des lésions de plus en plus complexes, le pontage chirurgical garde une place importante dans la prise en charge de l'ischémie critique chronique, notamment lorsqu'elle est due à des lésions occlusives longues.[23] [13]

De nombreuses études mettent en évidence la supériorité de la veine grande saphène comme substitut vasculaire, à tous les étages, mais particulièrement lorsque le pontage doit descendre en poplité bas ou sur les axes jambiers.[3] [31] Malheureusement, chez 20% des patients cette veine est inutilisable.[4] [5] Les greffons prothétiques nus sont par conséquent considérés en deuxième option, malgré leur risque plus élevé d'échec.[32]

Ces dernières années plusieurs alternatives en terme de substituts vasculaires ont été développées et testées afin d'améliorer les taux de perméabilités et de sauvetage de membre.[32] L'une d'entre elle est l'allogreffe artérielle cryopréservée (AAC), plus particulièrement décrite dans la littérature pour remplacer les prothèses vasculaires dans un contexte infectieux.[33] [34] Mais les AAC représentent une alternative coûteuse, peu disponible et peu évaluée en tant que substitut vasculaire dans les pontages infragéniculaires en cas d'ischémie critique chronique.

Les prothèses vasculaires imprégnées d'héparine (PIH) sont une autre alternative, conçue pour prévenir les thromboses précoces grâce au revêtement interne hépariné.[35] Plus coûteuses que les prothèses vasculaires nues, les PIH ont été comparées aux veines saphènes autologues avec des résultats intéressants.[36] Leur efficacité comparativement aux prothèses nues est actuellement évaluée dans un essai thérapeutique randomisé (REPLACE, NCT03430076).

Notre étude vise à comparer l'efficacité des PIH aux AAC comme substitut vasculaire dans les pontages infragéniculaires chez des patients en ischémie critique chronique.

Matériel et Méthode

Patients et design

Les dossiers médicaux des patients en ischémie critique chronique traités par pontage entre l'artère fémorale et l'artère poplitée sous-articulaire ou une artère jambière (tibiale ou fibulaire) entre février 2014 et septembre 2017 dans les centres hospitaliers universitaires de Nice et de Reims, ont été analysés rétrospectivement. Les patients traités avec AAC ou PIH comme substitut vasculaire ont été inclus dans l'étude. Ceux traités par pontage en veine ou en prothèse nue ont été exclus de l'analyse. Les données démographiques, les facteurs de risque cardiovasculaire et les traitements en cours ont été répertoriés pour chaque patient. Nous avons également relevé le type et la localisation de chaque plaie, le degré de sévérité de l'ischémie ainsi que la notion d'infection au niveau de la plaie périphérique afin de définir le score WIfI (Wound-Ischeamia-foot Infection).[13] Les infections périphériques ont été traitées par des pansements adaptés et des antibiotiques si nécessaire, après avis spécialisé d'un médecin infectiologue. Les données opératoires telles que le type de pontage (fémoro-poplité, fémoro tibial ou fibulaire) et la durée de l'intervention ont été collectées. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé pour l'intervention et l'enregistrement des données médicales. La base de données a été enregistrée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés de France (CNIL) au registre numéro 294. Le caractère rétrospectif de cette étude n'a pas nécessité la saisie du Comité de Protection des Personnes.

L'intervention chirurgicale

Dans les deux centres, en l'absence de veine grande saphène utilisable, un traitement par voie endovasculaire était privilégié lorsque possible, et ces patients n'étaient pas inclus dans notre étude. Concernant le choix du substitut vasculaire, les chirurgiens vasculaires de Nice utilisaient essentiellement des AAC tandis que ceux de Reims utilisaient des PIH. En France, les artères fémoro-poplitées sont prélevées sur des donneurs en état de mort encéphalique, pour être ensuite préparées comme allogreffes artérielles cryopréservées par l'Etablissement Français du sang, une agence gouvernementale responsable du sang et tissus humains en

accord avec l'Agence Française de Biomédecine, agence gouvernementale responsable des transplantations.

Afin de minimiser le temps opératoire, en cas d'utilisation d'allogreffe, une deuxième équipe de chirurgiens vasculaires préparait l'AAC pendant que l'équipe principale abordait les artères du patient en vue du pontage. Les PIH étaient des prothèses vasculaires en polytétrafluoroethylène annelées enduites d'héparine (Propaten, WL Gore, Flagstaff, AZ, USA), utilisées selon les instructions du fabricant. La décision clinique concernant le type de pontage était prise en fonction de l'examen clinique du patient ainsi que des résultats de l'angioscanner aortique et des membres inférieurs. Les conditions requises pour le pontage étaient, en proximal l'aorte et l'artère iliaque ipsilatérale perméable (native ou pontage), et en distalité, au moins une artère de jambe continue jusqu'au pied.

Une dose unique d'héparine non fractionnée de 50UI/kg était délivrée par voie intra veineuse à chaque patient avant le clampage artériel. Sauf contre-indication, au moins un antiagrégant plaquettaire (aspirine ou clopidogrel) était prescrit en post opératoire, débuté un jour après l'intervention et poursuivit après la sortie. Les patients ont également été traités par héparine à dose préventive pendant les cinq jours suivants l'intervention, de type héparine de bas poids moléculaire ou héparine non fractionnée en accord avec les recommandations actuelles.

Le suivi

Dans les deux centres, les patients étaient revus en consultation à 1, 3 et 6 mois après l'intervention, puis tous les 6 mois avec une écho-doppler de contrôle. Les patients nécessitant des soins de pansements complexes étaient suivis en consultation de pansement par des infirmières spécialisées, de façon hebdomadaire. Les indications de ré-interventions étaient posées devant une sténose serrée menaçant la perméabilité du pontage, une thrombose aigüe ou une aggravation des symptômes. Chaque ré-intervention au niveau du membre inférieur ponté était documentée avec la date, l'indication chirurgicale, et le type d'intervention réalisée.

Résultats et définitions

Le critère de jugement principal était le taux de survie sans amputation. Les autres critères de jugements étaient la perméabilité primaire (PP) et secondaire (PS) du pontage, le taux de sauvetage de membre, le taux de thrombose et la durée d'intervention. Nous avons comparé ces critères dans les deux groupes AAC et PIH. L'amputation majeure était définie comme un amputation réalisée au-dessus de la cheville.[37] La perméabilité primaire était définie comme la durée entre la réalisation du pontage et toute intervention visant à maintenir ou rétablir la perméabilité du pontage, ou la thrombose du pontage, ou la dernière mesure de perméabilité. La perméabilité secondaire était définie comme l'intervalle entre la date de réalisation du pontage jusqu'à l'abandon du pontage ou la dernière mesure de perméabilité comprenant toute intervention visant à rétablir la fonctionnalité du pontage (désobstruction), ou l'amputation majeure du membre.[38]Nous avons également répertorié la survie globale, les complications détaillées ainsi que l'évolution des plaies périphériques.

L'analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS (IBM Corp, Armonk, NY). Les caractéristiques démographiques ont été comparées entre les deux groupes afin d'identifier de potentiels biais. Les variables qualitatives telles que les nombres et fréquences ont été comparées avec le test exact de Fischer. Les variables quantitatives ont été analysées en termes de moyenne et déviation standard, et comparées entre les deux groupes par un test *t* pour variables indépendantes, après vérification de l'absence de données aberrantes, de la distribution normale des données (Shapiro-Wilk's test), et de l'homogénéité des variances (Levene's test). Les variables cliniquement significatives avec $p<0,10$ dans l'analyse univariée ont été utilisées dans l'analyse multivariée pour vérifier les effets de ces facteurs sur les résultats. Une régression logistique binomiale a été réalisée après vérification des hypothèses, dont la vérification de la linéarité des variables continues, en accord avec le logit des variables dépendantes (Procédure de Box-Tidwell, correction type Bonferroni), l'évaluation des résidus standardisés et la significativité du modèle. Les différences ont été exprimées en Odds Ratio (OR) avec un intervalle de confiance de 95%.

Nous avons utilisé le modèle de survie de Kaplan Meier pour estimer la survie sans amputation et le test de Log-Rank pour comparer les courbes de perméabilités. Les données

des patients ayant eu une amputation majeure étaient censurées à la date de leur amputation. Les valeurs de p<0,05 étaient considérées comme significatives.

Résultats

De Février 2014 à Septembre 2017, 24 patients ont été traités par AAC et 17 par PIH. Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les deux groupes. L'âge médian était de 70,3 (±9,8) dans le groupe AAC et 68,4 (±13,4) dans le groupe prothèse héparinée (p=0,5). Le groupe AAC comprenait 18 hommes (75%), et 10 diabétiques (42%) pour 15 hommes (88%) et 4 diabétiques (24%) dans le groupe PIH (p=0,43 et p=0,38 respectivement). D'après la classification WIfI, 10 patients (42%) étaient en stade 2 dans le groupe AAC pour 11 (65%) dans le groupe prothèse, de plus 12 patients (50%) du groupe allogreffe étaient en stade 4 contre 4 (23%) dans le groupe prothèse héparinée (p=0,35).

Variable	AAC		PIH		P
	N = 24	%	N= 17	%	
Age (moyenne +/- DS)	70,3±9,8		68,4±13,4		,5
Sexe					,43
Hommes	18	75	15	88	
Femmes	6	25	2	12	
Comorbiditiés					
Hypertension	21	88	14	82	,68
Diabète	10	42	4	24	,38
Obésité	3	12	2	12	>,99
Coronaropathie	15	62	6	35	,16
Dyslipidémie	15	62	7	41	,3
Tabac	14	58	12	71	,64
Stade Leriche Fontaine					,44
Stade 3	10	42	10	59	
Stade 4	14	58	7	41	
Stade WIfI					,35
Stade 2	10	42	11	65	
Stade 3	2	8	2	11,5	
Stade 4	12	50	4	23,5	

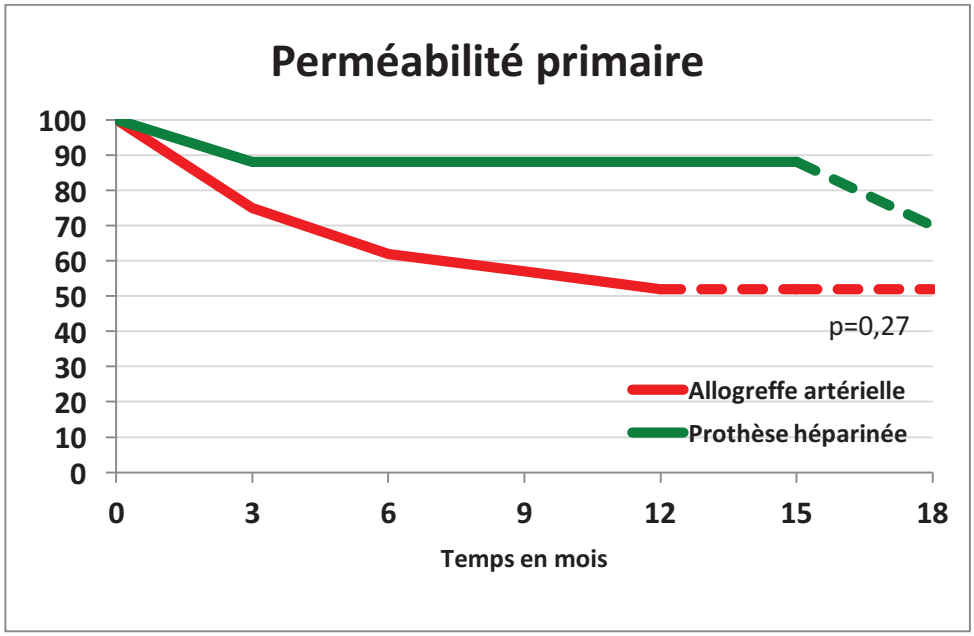
Tableau 1 : Données démographiques

Les durées d'interventions pour chaque groupe étaient normalement distribuées d'après le test de Shapiro-Wilk(p>0,05) avec des variances homogènes après évaluation par le test de Levene's (p=0,560). La durée d'intervention était plus longue dans le groupe allogreffe (278 min ± 86) que dans le groupe prothèse (203± 69), une différence statistiquement significative de 74 minutes (IC 95%: 17,86-130,99; $t(35) = 2,671$; $p = 0,01$). Tous les patients avaient reçu un traitement antiagrégant plaquettaire en post-opératoire à l'exception d'un patient du groupe ACC déjà traité par rivaroxaban (*Bayer Healthcare SAS, France*) avant l'intervention pour une fibrillation auriculaire avec un risque majoré d'hémorragie en cas d'ajout d'un antiagrégant plaquettaire.

Variable	AAC		PIH		P
	N = 24	%	N= 17	%	
Type de pontage					>,99
Fémoro-poplité	14	58	11	65	
Fémoro-tibial ou pédieux	10	42	6	35	
Temps opératoire	278 min (±86)		203 min (±69)		,01
Traitement post-opératoire					
Anti-agrégant *(au moins 1)*	23	96	17	100	>,99
2 Anti-agrégants	8	33	4	24	,73
Anticoagulation curative	5	21	2	12	0,68

Tableau 2 : Caractéristiques opératoires

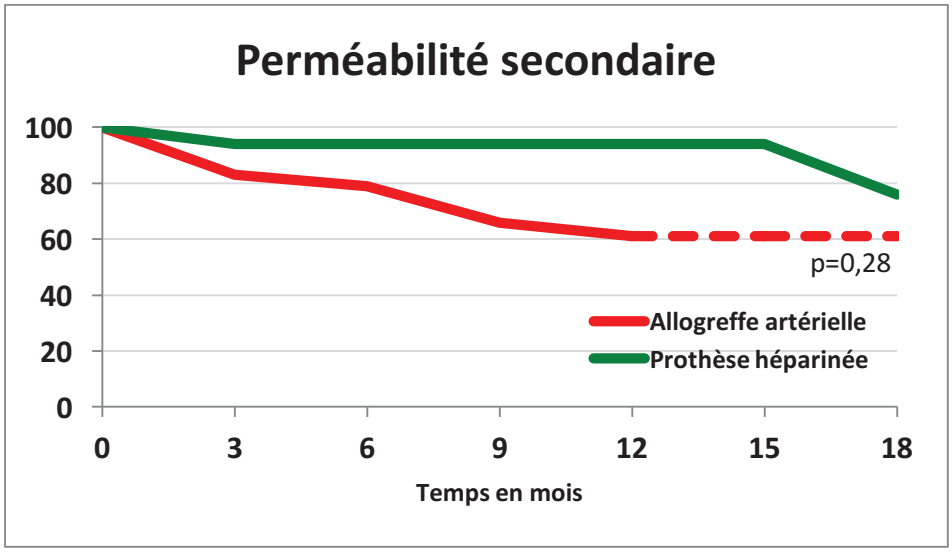
La moyenne de suivi était de 18,5 mois (±14,3) dans le groupe AAC et 17,6 mois (±6,1) dans le groupe prothèse. A 18 mois, le taux de survie globale était de 87,5% dans le groupe AAC (avec un décès à 11 mois de la chirurgie de cause inconnue et deux décès de cause inconnue) comparé à 88% dans le groupe prothèse (avec un décès à 2 mois d'insuffisance respiratoire et un à 2 mois de choc septique suite à une pneumopathie) (p=0,91). Le taux de perméabilité primaire était inférieur dans le groupe AAC comparé au groupe prothèse (à 6 mois, 62% (±10) vs. 88% (±7,8) et à 12 mois, 52% (±10,6) vs. 88% (±7,8), respectivement), mais cette différence n'était pas statistiquement significative.(p=0,27).



Mois		0	3	6	9	12	15	18
Nombre à risque	Allogreffe	24	18	14	13	10	9	8
	Prothèse	17	15	15	15	13	11	6

Figure 1A : Perméabilité primaire des pontages infragéniculaires.
Estimation de Kaplan Meier avec analyse du log Rank, comparaison entre les allogreffes et les prothèses imprégnées d'héparine, p=0,27

De façon similaire, le taux de perméabilité secondaire était inférieur dans le groupe AAC comparé au groupe prothèse (à 12 mois 61% (±10) vs. 94% (±5 ,7) et à 18 mois, 61% (±10) vs. 76% (±13), mais cette différence n'était pas statistiquement significative (p= 0,28).



Mois		0	3	6	9	12	15	18
Nombre à risque	Allogreffe	24	20	16	15	12	10	9
	Prothèse	17	16	16	16	14	13	6

Figure 1B : Perméabilité secondaire des pontages infragéniculaires.
Estimation de Kaplan Meier avec analyse du log Rank, comparaison entre les allogreffes et les prothèses imprégnées d'héparine, p=0,28

D'après l'analyse univariée, les patients en stade 4 de la classification WIfI et les patients traités par pontage fémoro-tibiaux avaient un risque significativement plus élevé de thrombose de pontage comparativement au stade 2 et 3 et aux pontages fémoro-poplités (p =0,005 and p=0,009, respectively).

Variable	Thrombose		Pas de thrombose		Analyse univariée
	N = 18	%	N = 23	%	
Age (moyenne +/- DS)	60,6 (±10,6)		68,7 (±12)		,48
Sexe					
Homme	14	78	19	83	,71
Femme	4	22	4	17	
Comorbiditiés					
Hypertension	17	94,4	18	78	,21
Diabète	7	39	7	30	,81
Coronaropathie	10	56	11	48	,86
Dyslipémie	9	50	13	57	,92
Tabac	11	61	15	65	>,99
Classification WIfI					
Stade 2 ou 3	7	39	18	78	**,005**
Stade 4	11	61	5	22	
Type de pontage					
Fémoro-poplité	6	33	19	83	,009
Fémoro-tibial/pédieux	12	67	4	17	
Substitut vasculaire					
AAC	12	67	12	52	,54
PIH	6	33	11	48	
Traitement post-opératoire					
Antiagrégant *(au moins 1)*	18	100	22	96	>,99
Deux antiagrégants	5	28	7	30	>,99
Anticoagulation curative	4	22	3	13	,68

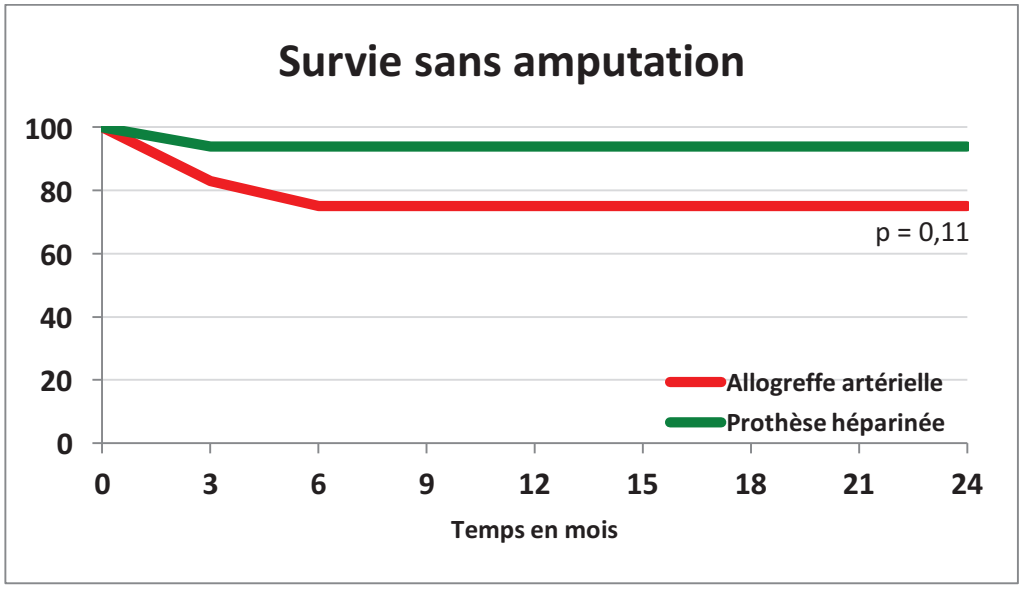
Tableau 3 : Facteurs de risque de thrombose de pontage (analyse univariée)

Un modèle de régression logistique binomiale a donc été utilisé pour vérifier l'effet des variables âge, stade WIfI et type de pontage ($p < 0,10$ en analyse univariée) sur la probabilité de survenue d'une thrombose du pontage. L'assomption de linéarité de la variable continue « âge » par rapport au logit de la variable dépendante « amputation » a été vérifiée au préalable par la procédure de Box-Tidwell (1962). Une seule observation avec un résidu studentisé ayant une valeur d'écart-type > 2,5 a été retrouvée et conservée dans l'analyse. Le modèle de régression utilisé était statistiquement significatif avec $\chi^2(4) = 21,348$ (p =0,000089) et classait correctement 87,8% des cas. Parmi les trois facteurs de risque testés, deux étaient statistiquement significatifs. Les patients au stade WIfI 4 et ceux ayant eu un pontage fémoro-jambier avaient respectivement 6,38 et 9,68 fois plus de risque de thromboser leur pontage, comparativement aux stades WIfI 2 ou 3 et aux pontages fémoro-poplités (IC 95%: 1,13-36,12; p = 0,036 ; et IC 95%: 1,20-77,86; p = 0,033 ; respectivement).

Variable	**OR**	**IC 95**	**p**
Age	1,08	0,99 – 1,18	,07
Stade WIfI 4	6,39	1,13 – 36,12	,04
Pontage fémoro-jambier	9,68	1,20 – 77,86	,03

Tableau 4 : Facteurs de risque de thrombose de pontage
(analyse multivariée, analyse univariée pour les facteurs avec p<0,10)

Le taux de sauvetage de membre était statistiquement comparable dans les deux groupes, avec une tendance vers de meilleurs taux pour le groupe prothèse : 67% (16/24) dans le groupe AAC et 94% dans le groupe prothèse (p=0,056). De même, le taux de survie sans amputation à 18 mois était inférieur dans le groupe AAC comparé au groupe prothèse (75% (±9) vs. 94% (±6) respectivement, mais cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0,25).



Mois		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nombre à risque	Allogreffe	24	20	17	17	15	13	12	9	6
	Prothèse	17	16	16	16	13	11	7	3	1

Figure 2A: Survie sans amputation pour les patients avec des pontages infragéniculaires. Estimation de Kaplan Meier avec analyse du log Rank, comparaison entre les allogreffes et les prothèses imprégnées d'héparine, p=0,11

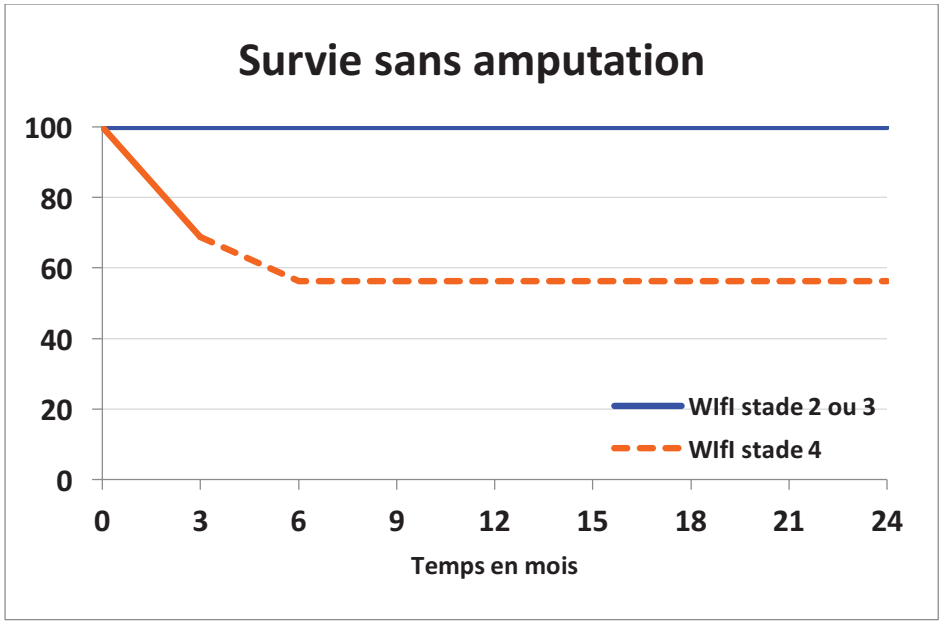
Un modèle de régression logistique binomiale a été utilisé pour vérifier l'effet des variables âge, sexe, stade WIfI et substitut vasculaire ($p < 0,10$ en analyse univariée) sur la probabilité de survenue d'une amputation majeure. L'assomption de linéarité de la variable continue « âge » par rapport au logit de la variable dépendante « amputation » a été vérifiée au préalable par la procédure de Box-Tidwell (1962). Une seule observation avec un résidu studentisé ayant une valeur d'écart-type > 2,5 a été retrouvée mais conservés dans l'analyse. Le modèle de régression utilisé était statistiquement significatif avec $\chi2(4) = 21,254$ ($p = 0,000282$), il expliquait 62,1% (Nagelkerke *R2*) de la variance de la survenue d'amputation et classait correctement 90.2% des cas. Parmi les quatre facteurs de risque testés, seul le stade WIfI était statistiquement significatif. Les patients au stade WIfI 4 présentaient 13,64 fois plus de risque d'avoir une amputation majeure que ceux aux stades WIfI 2 ou 3 (IC 95%: 1,16-160,9; $p = 0,038$).

Variable	Amputation majeure		Pas d'amputation majeure		Analyse Univariée
	N = 9	22 %	N = 32	78%	
Age (moyenne +/- DS)	78,1(±7,7)		67,1(±11,1)		,01
Sexe					
Hommes	5	56	28	88	,05
Femmes	4	44	4	12	
Comorbiditiés					
Hypertension	9	100	26	81	,31
Diabète	5	56	9	28	,23
Coronaropathie	7	78	14	44	,13
Dyslipémie	4	44	18	56	,71
Tabac	5	56	21	66	,70
Obésité	1	11	4	12	>,99
Classification WIfI					
stade 2 ou 3	1	11	24	75	**<,01**
Stade 4	8	89	8	25	
Type de pontage					
Fémoro-poplité	3	33	22	69	,12
Fémoro-tibial/pédieux	6	67	10	31	
Substitut Vasculaire					
AAC	8	89	16	50	,056
PIH	1	11	16	50	
Traitement post-opératoire					
Antiagrégant *(au moins 1)*	9	100	31	97	>,99
Deux antiagrégants	2	22	10	31	,7
Anticoagulation curative	2	22	5	16	,64

Tableau 5: Facteurs de risque d'amputation majeure (analyse univariée)

Variable	OR	IC 95	p
Age	1,13	0,99 – 1,28	,08
Stade WIfI 4	13,64	1,16 – 160,93	,04
Sexe féminin	3,08	0,34 – 27,02	,31
Allogreffe	12,45	0,58 – 267,63	,11

Tableau 6 : Facteurs de risque d'amputation majeure
(analyse multivariée, analyse univariée pour les facteurs p<0,10)



Mois		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nombre à risque	WIfI 2 ou 3	25	25	24	24	20	17	13	8	4
	WIfI 4	16	11	9	9	8	7	6	4	3

Figure 2B: Survie sans amputation pour les patients traités par pontages infragéniculaires.
Estimation de Kaplan Meier avec analyse du log Rank, comparaison entre les patients en stade WIfI 2 et 3 avec les patients en stade 4, p=0,002

Tous les patients en stade WIfI 4 qui n'ont pas été amputés ont eu une évolution favorable avec guérison complète des plaies. Dans le groupe allogreffe, deux patients étaient en stade WIfI 3, l'un traité par amputation majeure et l'autre avec guérison complète de sa plaie. Parmi les patients du groupe prothèse, il y avait deux stades WIfI 3 avec guérison complète post-opératoire.

Discussion

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe AAC et PIH en terme de perméabilité et de sauvetage de membre. A notre connaissance, c'était la première comparaison directe entre AAC et PIH dans la littérature.

D'après les dernières recommandations de l'European Society of Vascular and Endovascular Surgery sur le diagnostic et traitement de l'AOMI, en cas d'occlusion longue de l'axe fémoro-

poplité, un pontage chirurgical en veine saphène est recommandé.[13] De nombreuses études ont mis en évidence la supériorité de la veine grande saphène comme substitut vasculaire, avec une meilleure perméabilité associée à un risque infectieux diminué comparativement à d'autres substituts en particulier prothétiques. [3]
En l'absence de veine grande saphène utilisable, une revascularisation par voie endovasculaire est préconisée, néanmoins cette prise en charge n'est pas toujours réalisable et peut compliquer une éventuelle chirurgie ouverte a posteriori.[13 39]

De nombreux types de substituts vasculaires ont été utilisés dans les pontages fémoro-poplités infragéniculaires pour pallier à l'absence de veine saphène. Par exemple, les veines autologues du bras ont été utilisées avec un taux de sauvetage de membre à 5 ans de 71%,[27 40] cependant c'est une technique contraignante, qui procure rarement une longueur de veine suffisante pour les pontages infragéniculaires. Les prothèses vasculaires en PTFE nues ont aussi été évalués avec de mauvais résultats, avec un taux de perméabilité primaire à un an de 55% pour les pontages infragéniculaires et 38% pour les pontages fémoro-tibiaux.[30] Pour pallier aux défauts des prothèses nues, les chercheurs ont élaboré des prothèses dont la face luminale est enduite d'une substance active : pour prévenir le risque infectieux (antimicrobial bonded graft)[41], ou le risque de sténose et de thrombose (heparin bonded graft). [32 42] Dans ce contexte, les prothèses imprégnées d'héparine représentent la dernière avancée scientifique avec des résultats intéressants.[43] A un an, Neville et al. ont montrés une perméabilité primaire de 75% pour les PIH, comparé à 86% pour la veine grande saphène respectivement.[44] Dans l'étude Scandinave, les prothèses héparinées ont été comparées aux prothèses nues avec une perméabilité primaire à un an de 86% pour les PIH et 80% pour les prothèses nues.[35] Nos résultats en terme de perméabilité pour les PIH sont ainsi similaires à ceux de la littérature.
Des substituts biologiques ont aussi été décrits en second choix après la veine grande saphène, avec un avantage allégué en cas de contexte septique.[26] Les AAC sont les substituts biologiques les plus fréquemment utilisés, et nos résultats sont comparables à ceux de la méta-analyse de Albers et al., qui rapportait des taux de perméabilité primaire à un an allant de 52 à 93% et des taux de sauvetage de membre de 70 à 94% pour les pontages infragéniculaires en AAC.[26]

Les patients en ischémie critique chronique avec des troubles trophiques se présentant avec des plaies dont la sévérité est très variable, il était important d'utiliser un système de classification comme le score WIfI, afin de mieux évaluer le risque d'amputation. De façon

intéressante, nous avons observé qu'un des facteurs de risque d'amputation majeure parmi nos patients était le stade WIfI pré-opératoire, ce qui surligne l'importance de cet outil dans le diagnostic et la prise en charge des patients en ischémie critique chronique.

Avec une tendance vers de meilleures perméabilités, un nombre moins important d'amputations majeures et un temps opératoire moins élevé, avec un gain moyen de 74 minutes pour les prothèses héparinées, dans notre étude tout comme dans la littérature, les PIH semblent présenter des avantages dans ce contexte. De plus, bien que nous n'ayons pas étudié le coût exact par procédure, en France une AAC revient à 1600 euros, comparé à 1200 pour les PIH, ce qui nous donne un argument économique supplémentaire en faveur des PIH. S'ajoute à cela le fait que les AAC présentent un risque d'allo-immunisation, pouvant compliquer l'accès au don d'organe et qui doit être considéré avant d'être proposé au patient.[45]

Notre étude comportait un certain nombre de limitations. Il s'agissait d'une étude rétrospective et bi-centrique, pouvant induire des biais de mémoire (exhaustivité des données) et de sélection (choix des chirurgiens). Les patients du groupe AAC se présentaient plus souvent au stade WIfI 4 que dans le groupe PIH, et bien que cette différence n'ait pas été pas significative **(Tableau1: données démographiques),** elle peut avoir constitué un biais de sélection dans l'interprétation des résultats. Nous avons conscience du faible nombre de patients inclus dans notre étude, limitant des analyses statistiques plus poussées. Avec le développement de l'endovasculaire, la nécessité de recours à la chirurgie ouverte et le manque de veine grande saphène deviennent des critères moins fréquents, limitant le nombre de patients éligibles. Un essai thérapeutique randomisé comparant les AAC aux PIH permettrait d'avoir un meilleur niveau de preuve. Des comparaisons à d'autres types de substituts vasculaires, en particulier biologiques ou issus de la bioingénierie, comme les veines saphènes conservées au froid ou les vaisseaux acelullaires d'origine humaine (Human Acelular Vessels) pourront être considérées.

En conclusion, dans notre étude, PIH et AAC présentaient des résultats statistiques similaires pour les pontages infragéniculaires en cas d'ischémie critique chronique. Les PIH semblent néanmoins présenter certains avantages sur les AAC, notamment en terme de coût, de disponibilité, et de temps opératoire.

BIBLIOGRAPHIE

1 *Polycopié du Collège National des Enseignants de Médecine vasculaire : CEMV et collège Français de chirurgie vasculaire CFCV.Presse universitaire François Rabelais, actualisé mars2015.*

2 Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) - Journal of Vascular Surgery. https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(06)02296-8/fulltext. 02/20/2019.

3 Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Belkin M, Bandyk DF, Clowes AW, et al. Technical factors affecting autogenous vein graft failure: Observations from a large multicenter trial. *J Vasc Surg* 2007;**46**(6):1180–90

4 McPhee JT, Barshes NR, Ozaki CK, Nguyen LL, Belkin M. Optimal conduit choice in the absence of single-segment great saphenous vein for below-knee popliteal bypass. *J Vasc Surg* 2012;**55**(4):1008–14.

5 O'Banion LA, Wu B, Eichler CM, Reilly LM, Conte MS, Hiramoto JS. Cryopreserved saphenous vein as a last-ditch conduit for limb salvage. *J Vasc Surg* 2017;**66**(3):844–9.

6 HAS:ald3_aomi_guide_cardiovasc_post_corrlemire_revuenp28avril__205.pdf n.d.

7 Aboyans V, Sevestre M-A, Désormais I, Lacroix P, Fowkes G, Criqui MH. Épidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs. */data/revues/07554982/unassign/S0755498218300137/* 2018.

8 Sadaghianloo N. Ischémie critique du membre inférieur: résultats à moyen terme des recanalisations longues d'artère de jambe. Thèse d'exercice, Université de Nice-Sophia Antipolis. Faculté de Médecine, France, 2012.

9 Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of classification systems in peripheral artery disease. *Semin Interv Radiol* 2014;**31**(4):378–88.

10 Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco J-B, Setacci C, Cao P, Donato G de, et al. Chapter I: Definitions, Epidemiology, Clinical Presentation and Prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;**42**:S4–12.

11 Weaver ML, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Mathioudakis N, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI) classification system predicts wound healing better than direct angiosome perfusion in diabetic foot wounds. *J Vasc Surg* 2018;**68**(5):1473–81.

12 Azuma N. The Diagnostic Classification of Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Dis* 2018;**11**(4):449–57.

13 Editor's Choice – 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) - European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. https://www.ejves.com/article/S1078-5884(17)30454-9/fulltext. 11/16/2018.

14 Mahé G, Zaleski ID, Feuilloy M, Giraudeau B, Abraham P. CINEY-Soft : lancement d'un projet multicentrique visant à évaluer l'intérêt de l'oxymétrie à la marche pour diminuer le risque de défaut diagnostique des claudications atypiques. */data/revues/03980499/v38i5/S039804991300259X/* 2013.

15 Juergens JL, Barker NW, Hines EA. Arteriosclerosis obliterans: review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation* 1960;**21**:188–95.

16 Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo K-K, Anderson D, Dawson DL, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**(7):682–90.

17 Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting

enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2013;**231**(2):283–90.
18 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**(7329):71–86.
19 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet Lond Engl* 1996;**348**(9038):1329–39.
20 Berger JS, Abramson BL, Lopes RD, Heizer G, Rockhold FW, Baumgartner I, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with symptomatic peripheral artery disease and prior coronary artery disease: Insights from the EUCLID trial. *Vasc Med Lond Engl* 2018;**23**(6):523–30.
21 Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, Vemulapalli S, Hasselblad V, Subherwal S, et al. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**(6):e001330.
22 Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD005158.
23 Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, Makar RR, Smout JD, Torella F. Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(4).
24 Wengerter KR, Veith FJ, Gupta SK, Goldsmith J, Farrell E, Harris PL, et al. Prospective randomized multicenter comparison of in situ and reversed vein infrapopliteal bypasses. *J Vasc Surg* 1991;**13**(2):189–97; discussion 197-199.
25 Khaladj N, Pichlmaier U, Stachmann A, Peterss S, Reichelt A, Hagl C, et al. Cryopreserved human allografts (homografts) for the management of graft infections in the ascending aortic position extending to the arch. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2013;**43**(6):1170–5.
26 Albers M, Romiti M, Pereira C a. B, Antonini M, Wulkan M. Meta-analysis of allograft bypass grafting to infrapopliteal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* 2004;**28**(5):462–72.
27 Arvela E, Söderström M, Albäck A, Aho P-S, Venermo M, Lepäntalo M. Arm vein conduit vs prosthetic graft in infrainguinal revascularization for critical leg ischemia. *J Vasc Surg* 2010;**52**(3):616–23.
28 Betz T, Neuwerth D, Steinbauer M, Uhl C, Pfister K, Töpel I. Biosynthetic Vascular Graft: A Valuable Alternative to Traditional Replacement Materials for Treatment of Prosthetic Aortic Graft Infection? *Scand J Surg SJS Off Organ Finn Surg Soc Scand Surg Soc* 2018:1457496918816908.
29 Humacyte | Regenerative Medical Technology Company. Humacyte. https://www.humacyte.com/. 11/19/2018.
30 SCAMICOS. PTFE bypass to below-knee arteries: distal vein collar or not? A prospective randomised multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* 2010;**39**(6):747–54.
31 Conte MS. Challenges of distal bypass surgery in patients with diabetes: Patient selection, techniques, and outcomes. *J Vasc Surg* 2010;**52**(3):96S-103S.
32 Ambler GK, Twine CP. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**2**:CD001487.
33 Brown KE, Heyer K, Rodriguez H, Eskandari MK, Pearce WH, Morasch MD. Arterial reconstruction with cryopreserved human allografts in the setting of infection: A single-center experience with midterm follow-up. *J Vasc Surg* 2009;**49**(3):660–6.
34 Wang SK, Gutwein AR, Drucker NA, Murphy MP, Fajardo A, Dalsing MC, et al.

Cryopreserved Homografts in Infected Infrainguinal Fields Are Associated with Frequent Reinterventions and Poor Amputation-Free Survival. *Ann Vasc Surg* 2018;**49**:24–9.
35 Lindholt JS, Gottschalksen B, Johannesen N, Dueholm D, Ravn H, Christensen ED, et al. The Scandinavian Propaten(®) trial - 1-year patency of PTFE vascular prostheses with heparin-bonded luminal surfaces compared to ordinary pure PTFE vascular prostheses - a randomised clinical controlled multi-centre trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* 2011;**41**(5):668–73.
36 Piffaretti G, Dorigo W, Castelli P, Pratesi C, Pulli R, PROPATEN Italian Registry Group. Results from a multicenter registry of heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene graft for above-the-knee femoropopliteal bypass. *J Vasc Surg* 2018;**67**(5):1463-1471.e1.
37 Carthy ER. Lower Limb Peripheral Arterial Disease (Clinical Guideline 147): A Guideline Summary. *Ann Med Surg* 2013;**2**(1):26–30.
38 Stoner MC, Calligaro KD, Chaer RA, Dietzek AM, Farber A, Guzman RJ, et al. Reporting standards of the Society for Vascular Surgery for endovascular treatment of chronic lower extremity peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2016;**64**(1):e1–21.
39 Robinson WP, Mehaffey JH, Hawkins RB, Tracci MC, Cherry KJ, Eslami M, et al. Lower extremity bypass and endovascular intervention for critical limb ischemia fail to meet Society for Vascular Surgery's objective performance goals for limb-related outcomes in a contemporary national cohort. *J Vasc Surg* 2018;**68**(5):1438–45.
40 Brochado Neto F, Sandri GA, Kalaf MJ, Matielo MF, Casella IB, Godoy MR, et al. Arm vein as an alternative autogenous conduit for infragenicular bypass in the treatment of critical limb ischaemia: a 15 year experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* 2014;**47**(6):609–14.
41 Clemens MS, Stull MC, Hata KW, Heafner TA, Watson JDB, Arthurs ZM, et al. Antimicrobial-bonded graft patency in the setting of a polymicrobial infection in swine (Sus scrofa). *J Vasc Surg* 2017;**66**(4):1210–6.
42 Rotmans JI, Pattynama PMT, Verhagen HJM, Hino I, Velema E, Pasterkamp G, et al. Sirolimus-eluting stents to abolish intimal hyperplasia and improve flow in porcine arteriovenous grafts: a 4-week follow-up study. *Circulation* 2005;**111**(12):1537–42.
43 Gessaroli M, Tarantini S, Leone M, Fabbri E, Panzini I. A comparison of femorocrural bypasses performed with modified heparin-bonded expanded polytetrafluorethylene grafts and those with great saphenous vein grafts to treat critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2015;**29**(6):1255–64.
44 Neville RF, Capone A, Amdur R, Lidsky M, Babrowicz J, Sidawy AN. A comparison of tibial artery bypass performed with heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene and great saphenous vein to treat critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2012;**56**(4):1008–14.
45 Garrouste C, Rosset E, Quainon F, Aniort J, Heng AE. Alloimmunization After Cryopreserved Arterial Allografts in a Patient on a Kidney Transplantation Waiting List. *Transplantation* 2017;**101**(7):e225–7.

8. Annexe : article en anglais

Comparison of cryopreserved arterial allografts versus heparin-bonded vascular grafts in infragenicular bypass for chronic limb threatening ischaemia

Audrey VOURY-PONS, MD[1,2] ; Nicolas MASSIOT, MD [3,4] ;

Emmanuelle GIAUFFRET, MD[2,5], Charlotte BEHETS, MD[3,4] ;

Ambroise DUPREY, MD, PhD[3,4] ; Elixène JEAN-BAPTISTE, MD, PhD[1,2];

Réda HASSEN-KHODJA, MD[1,2]; Nirvana SADAGHIANLOO,[†] MD, PhD[1,2]

6. Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Departement of Vascular Surgery, Nice, France
7. Université Côte d'Azur, Medical school, Nice, France
8. Centre Hospitalier Universitaire de Reims, Departement of Vascular Surgery, Nice, France
9. Université de Reims Champagne-Ardenne, Medical school, Reims, France
10. Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Vascular Laboratory, Nice, France

†Corresponding author: Dr Nirvana SADAGHIANLOO, Service de Chirurgie Vasculaire, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, 30 Voie Romaine, 06000 Nice, France.,

E-mail address: sadaghianloo.n@chu-nice.,fr

Tel: +33492033835; Fax: +33492033839

Running headline: Allograft vs. heparinized graft in distal bypass

Keywords: Cryopreserved allograft; heparin-bonded graft; vascular grafting; limb salvage

Abstract

Objectives. The purpose of this study was to compare cryopreserved arterial allograft (CAA) to heparin-bonded prostheses (HBP) in infragenicular bypasses for patients with chronic limb-threatening ischaemia (CLTI).

Methods. This retrospective study took place in two university hospitals and included 41 consecutive patients treated for CLTI. In the absence of suitable saphenous vein, an infragenicular bypass was performed using either CAA (24 cases) or HBP (17 cases). Kaplan-Meyer analysis compared primary and secondary patency, and amputation-free survival rates. Binomial logistic regression analyzed risk factors for major amputation and thrombosis.

Results. The mean follow up was 18.5 months (±14.3) in the CAA group, 17.6 (±6.1) in the HBP group. In the CAA group, primary and secondary patency rates at 12 months were 52% (±10,6) and 61% (±10,3), compared to 88% (±7,8) and 94% (±5,7) in the HBP group, respectively. The difference in patency rates was not statistically different (p=.27 and p=.28, respectively). The statistically significant factors of graft thrombosis were, a stage 4 from the WIfI classification (Wound Ischaemia foot Infection) with a six times higher risk (p=.04), and a distal anastomosis on a leg artery with a nine times higher risk of thrombosis (p=.03). Amputation-free survival rates at 18 months were similar between the groups (CCA: 75% (±9) *vs.* HBP: 94% (±6), p=.11). Patients classified as WIfI stage 4 had 13 times higher odds to undergo major amputation than patients with WIfI stage 2 or 3 (CI 95, 1.16-160,93; p=.04). The intervention was longer in the CCA group of 74 minutes (278min ±86) compared to the HBP group (203min ±69). This difference was statistically significant (CI 95, 17.86 to 132.98), $t(35) = 2.671$, p =.01.

Conclusions. CCA are not superior to HBP in infragenicular bypasses for CLTI, and may not be worth the extra cost and the longer operative duration.

Introduction

Peripheral arterial disease affects 200 millions people in the world, and its incidence is constantly increasing, associated with high rates of morbidity and mortality. Chronic limb-threatening ischemia (CLTI) is the most advanced form of infrainguinal peripheral arterial disease and is associated with 20 to 30% of limb loss.[1]

Although innovative endovascular techniques allow us to treat more and more complex lesions, open surgery remain a good approach in patients with CLTI due to long occlusive lesions, especially when infragenicular bypass is required.[2 3]

Several studies highlight higher patency of the great saphenous vein as a vascular substitute in this latter situation.[4 5] However, this vein is unusable in about 20% of patients.[6 7] Bare prosthetic grafts are therefore considered as a secondary option, despite their predictable high rate of failure.[8]

In recent years, several alternative vascular grafts have been developed or tested with the intent of increasing patency and/or limb-salvage rates.[8] One of them is cryopreserved arterial allograft (CAA), mostly described in the literature to replace prosthetic grafts during infectious complications.[9 10] CAA is expensive and scarcely available in the majority of centers, and its efficiency as a vascular graft in infragenicular bypasses, in case of CLTI, has not been evaluated. Another alternative graft is the heparin-bonded prosthesis (HBP), designed to prevent early thrombosis. [11] More expensive than bare prosthesis, HBP has been compared to autologous great saphenous vein with interesting results.[12] Its efficiency in comparison to bare prosthesis is being evaluated in a randomized controlled study currently recruiting (REPLACE study, NCT03430076). In this present study, we aimed to compare the efficiency of HBP to CAA as vascular grafts for infragenicular bypasses in patients with CLTI.

Materials and Method

Patients and design

Medical records of patients with CLTI who had a bypass between the femoral artery and one infragenicular artery (popliteal, fibular or tibial artery) between February 2014 and September 2017 in the University Hospital of Nice and the University Hospital of Reims were retrospectively reviewed. Consecutive patients in whom a CAA or a HBP was used as vascular substitute were selected for the study. Patients who had a venous bypass and patients

who had a conventional prosthesis (ePTFE) were excluded from further analysis. Demographic data, cardiovascular risk factors and postoperative antiplatelet or anticoagulant regimen were retrieved for each patient. We also collected information on the type and localization of the wound, severity of ischemia, and infectious status of the foot, in order to establish the Wound-Ischeamia-foot Infection (WIfI) score.[2] Foot infection was treated by appropriate dressings, and antibiotics when necessary, in consultation with an infectious disease specialist. All operative data such as the type of bypass (femoro-popliteal or femoro-tibial) and the intervention length were collected. The study was conducted in conformity with the Declaration of Helsinki. All patients gave informed consent for the procedures and approved registration in our database. This database was registered at the French National Information Commissioner's Office (CNIL) under the registration number 294. The regional Ethics Committee declined review of this study, owing to the study's retrospective design, in agreement with current French national law.

Surgical procedures

In both centers, in the absence of a usable great saphenous vein, endovascular treatment was favored when feasible, and these patients were not concerned by this study. Regarding the choice of vascular substitute, vascular surgeons in Nice used a majority of CAAs whereas vascular surgeons in Reims used HBPs. In France, femoro-popliteal arteries are harvested from cadaveric donors and prepared as CAA by the French Etablissement Français du Sang, a governmental agency responsible for human blood and tissue collection, in accordance with the French Agence de la Biomédecine, a governmental agency responsible for all transplants. During surgery using CAA, a second team of vascular surgeons prepared the CAA for implantation while the main team was preparing the patient's vessels. The HBP was a ringed heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene graft (Propaten, WL Gore, Flagstaff, AZ, USA), used as recommended by the manufacturer. Clinical decision regarding the type of bypass was determined according to the physical examination and angio-CT scan of the aorta and the lower limbs. Proximal requirements for bypass were patent aorta and patent ipsilateral iliac artery; distal requirement was at least one continuous leg artery to the foot. A single dose of 50UI/kg of unfractionated heparin was delivered intravenously to all patients before vessel clamping. Unless otherwise stated, at least one antiplatelet (aspirin or clopidogrel) was prescribed postoperatively, starting the day after the intervention and continued after discharge. Patients had pharmacological prophylaxis for deep venous thrombosis for 5 days after the intervention, using low-molecular weight heparin or unfractionated heparin based on

specific guidelines.

Follow-up

In both centers, patients were routinely followed-up by surgeons at 1, 3, 6 months and every 6 months thereafter, with Duplex ultrasound examination. Patients needing complex wound dressings were followed-up by wound care specialist nurses on a weekly basis. Reinterventions were decided when severe stenosis threatened bypass patency, acute thrombosis was diagnosed, or the patient worsened its symptoms. All reinterventions performed on the limb were carefully documented, including date, indication, and type of procedure.

Outcomes and definitions

The primary endpoint was the rate of amputation-free survival. Secondary endpoints included primary (PP) and secondary patency (SP) of the bypass, cumulative limb salvage rate, cumulative thrombosis rate, and length of intervention. These endpoints were compared between the two groups, CAA and HBP. Major amputation was defined as above the ankle amputation.[14] Primary patency was defined as the interval from the date of bypass intervention until any intervention designed to maintain or re-establish patency of the bypass, bypass thrombosis, or the time of measurement of patency. Secondary patency was defined as the interval from the date of bypass intervention until bypass abandonment including major amputation, or the time of patency measurement including interventions designed to reestablish functionality in a thrombosed bypass.[15] overall survival and detailed complication events and foot outcomes were also described. Follow-up data were retrieved through October 2018 for both groups.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with SPSS (IBM Corp, Armonk, NY). Baseline characteristics of the population were compared between the two groups to identify potential confounders. Categorical variables were described as number and frequency, and compared with a Fischer's exact test. Quantitative variables were described as mean and standard deviation and compared between the two groups by independent-samples *t*-test after verification of the assumptions, including the absence of outliers, the normal distribution of the data (Shapiro-Wilk's test), and the homogeneity of variances (Levene's test). Variables with clinical significance and $p < .10$ in the univariate analysis were used to ascertain the

effect of these predictors on the outcomes in multivariate analysis. A binomial logistic regression was performed after verification of the assumptions, including the linearity of the continuous variable with respect to the logit of the dependent variable (Box-Tidwell procedure and Bonferroni correction), the evaluation of standardized residuals, and the statistical significance of the model. Differences were expressed as odds ratios (OR) with 95% CI. Kaplan-Meier survival analysis was used to calculate the amputation-free survival and patency curves, with curves compared using the Log-Rank analysis. Patients who underwent a major amputation were censored on the date of their amputation. Values of $p<.05$ were considered significant.

Results

From February 2014 to September 2017, 24 patients received CAA and 17 received HBP. Patients' baseline characteristics were similar between our groups. The mean age was 70.3 (±9.8) years among CAA group and 68.4(±13.4) among heparin-coated prosthesis group (p=.5). Among the CCA group, 18 were men (75%) and 10 were diabetics (42%), whereas there were 15 men (88%) and 4 diabetics (24%) among the prosthesis group (p= .43 and p= .38, respectively). According to the WIfI classification, 10 patients (42%) were stage 2 in the CCA group compared to 11 (65%) in the prosthesis group, and 12 (50%) patients were stage 4 in the CAA group compared to 4 (23%) in the prosthesis group (p= .35).
(Table 1: characteristics of patients).

The intervention was longer in the CCA group (278min ±86) than in the prosthesis group (203min ±69), a statistically significant difference of 74min (CI 95, 17.86 to 130.99), t(35) = 2.671, p= .01. All patients received postoperative antiplatelet therapy, at the exception of one in the CAA group who was taking rivaroxaban (*Bayer Healthcare SAS, France*) prior to the surgery for atrial fibrillation, and he was deemed at major risk of hemorrhage if antiplatelet was added. **(Table 2: operative characteristics).**

The mean follow up was 18.5 months (±14.3) in the CAA group and 17.6 (±6.1) in the prosthesis group. At 18 months, the estimated overall survival rate was 87,5% in the CAA group (one patient died at 11 months after surgery of an unknown cause and two others from unknown causes), compared to 88% in the prosthesis group (one patient died at 2 months of respiratory failure, another patient died at 10 months of a septic shock following pneumonia)

(p= .91). The estimated primary patency rate was lower in the CAA group compared to the prosthesis group (at 6 months, 62% (±10) vs. 88% (±7,8) and at 12 months, 52% (±10,6) vs. 88% (±7,8), respectively), but this difference was not statistically significant (p=.27) **(Figure 1A: primary patency).**

Similarly, the estimated secondary patency was lower in the CAA group compared to the prosthesis group (at 12 months, 61% (±10) vs. 94% (±5,7) and at 18 months, 61% (±10) vs. 76% (±13), but this difference was not statistically significant (p= .28) **(Figure 1B: Secondary patency).**

Univariate analysis showed that patients with WIfI stage 4 and patients who received a femoro-tibial bypass had significantly increased risk of bypass thrombosis compared to patients with WIfI stage 2 or 3 and patients who received a femoro-popliteal bypass (p =.005 and p=.009, respectively) **(Table 3: Risk factors of bypass thrombosis).**

We used a binomial regression multivariate analysis to evaluate the impact of the variables age, WIfI stage and the type of bypass (p<.01 with an univariate analysis) on bypass thrombosis. Indeed patients with WIfI stage 4 and femoro tibial bypass had respectively 6,38 and 9,68 times higher odds of bypass thrombosis in comparaison of WIfI stage 2 or 3 and femoro popliteal bypasses (CI 95%: 1,13-36,12; p = 0,036 ; and CI 95%: 1,20-77,86; p = .033 ; respectively). **(Table 4: Risks factors of bypass thrombosis)**

The rate of limb salvage was similar between our groups: 67% (16/24) in the CAA compared to 94% in the prosthesis group (p=0.056). The estimated amputation-free survival rate at 18 months was lower in the CAA group compared to the prosthesis group (75% (±9) vs. 94% (±6), respectively, but this difference was not statistically significant (p=.25) **(Figure 2B: Amputation free survival)**

We therefore looked for other predictive factors of major amputation in our cohort. A binomial regression multivariate analysis was used to evaluate the effect of age, sex, and WIfi stage and vascular substitute. (p<0,10 in univariate analysis) on major amputation. Among these four risks factors only the WIfI stage was statistically significant. Indeed patients classified as WIfI stage 4 had 13.64 times higher odds to undergo major amputation than patients with WIfI stage 2 or 3 (CI 95, 1.16-160.9; p=.038).

(Table 6: Risk factors of major amputation).

All patients staged WIfI 4 who did not undergo major amputation had a complete healing of their wounds. In the CAA group, 2 patients were staged WIfI 3, one underwent major amputation and the other one had a complete healing as well. Two patients was staged WIfI 3 in the HBP group and both healed completely.

Discussion

Our study found no statistically significant difference between the CAA and HBP in terms of patency or limb salvage. To the best of our knowledge, it was the first direct comparison between the CAA and HBP in the literature.

According to the European Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in case of long femoro-popliteal occlusion, surgical bypass using the great saphenous vein (GSV) is recommended.[2] Multiple studies have shown that the GSV is the best substitute, combining higher patency rates with lower risks of infection compared to other graft materials, in particular prosthetic grafts.[7] In the absence of a suitable GSV, endovascular revascularization is recommended in the guidelines, but this attitude is still debatable : it is not always feasible, and can preclude further open surgery or worsen its outcome.[2] [16]

Multiple vascular substitutes for lower extremity bypasses have been evaluated to overcome the absence of GSV. For example, autologous arm veins have been used with a 5-year limb salvage rate of 71% [17] but the technique is demanding and the adequate length is rarely available. Short saphenous veins were sometimes used for short bypasses but present similar constraints. Bare PTFE prosthetic grafts have been used with relatively poor results, with a 1-year primary patency rate of 55% for below-knee femoro-popliteal bypass, and only 38% for femoro-tibial bypass.[18] To overcome the low patency of bare prosthetic grafts, researchers have tried to coat the luminal side of prostheses with active substances to inhibit infection (antimicrobial bonded graft),[19] stenosis or thrombosis.[8] [20]In this context, the heparin-bonded prosthetic graft is the most advanced technology, and has showed interesting results.[21] At 1 year, Neville et al. showed a primary patency rate of 75% for HBP compared to 86% for the GSV. In the Scandinavian Propaten trial, HBP have been compared to bare prosthesis, with a 1-year primary patency rate of 86% vs. 80%, respectively.[11] Our patency results with HBP are very similar to the available literature.

Biological vascular grafts have also been described as a secondary choice after GSV, with an alleged advantage in septic situations.[22] CAA is the most common allograft and our results with CAA are in the range of the meta-analysis, by Albers et al., which reported a one year patency rates from 52 to 93% and limb salvage rates from 70 to 94% for below-knee bypasses with CAA.[23] Patients in our CAA group presented more WIfI stage 4 than in the HBP group, and although not significant **(Table1),** this difference may have partly biased the outcomes.

Patients with CLTI having a large range of wound severity, it is important to use classifications systems such as the WIfI score to better compare patient's risk of amputation. Interestingly, we observed that the only predictor of major amputation among our patients was their pre-operative WIfI stage, emphasizing the role of this tool in diagnosis, decision-making, and evaluation of infragenicular revascularization procedures.
With a tendency towards higher patency, lower major amputation and shorter operative time, in our study as well as in the literature, HBP seem to present some advantages in these settings. Additionally, although we did not study the exact cost per procedure, in France one CAA costs 1600 euros compared to 1200 euros for the HBP, giving us an additional economic argument towards the choice of the HBP. CAA further carries a risk of alloimmunization, which can complicate access to organ transplantation and should be considered when proposed to the patient.[24]

We acknowledge that the number of patients is small in our study, which limited further statistical analysis. With the development of endovascular surgery, need for open surgery and lack of GSV are scarcely met criteria that limited the number of eligible patients. A randomized controlled study comparing CAA to HBP would give a higher level of evidence. Comparison to other types of vascular substitutes, in particular biological or bio-engineered grafts such as cold-stored saphenous veins or human acellular vessels should be considered.[23][25]

In conclusion, in our study, HBP and CAA had similar statistical results for below-knee bypass in CLTI patients. HBP may have some advantages over CAA such as cost, availability, and operative time, but further results are awaited to prove the superiority of the heparin coating over bare grafts.

Appendices

Variable	CAA		HBP		P
	N = 24	%	N= 17	%	
Age (mean +/- SD)	70.3±9.8		68.4±13.4		.5
Sex					.43
Men	18	75	15	88	
Women	6	25	2	12	
Comorbidities					
Hypertension	21	88	14	82	.68
Diabetes	10	42	4	24	.38
Obesity	3	12	2	12	>.99
Coronaropathie	15	62	6	35	.16
Dyslipidemia	15	62	7	41	.3
Smokers	14	58	12	71	.64
Leriche & Fontaine stage					.44
Stage 3	10	42	10	59	
Stage 4	14	58	7	41	
WIfI Stage					.35
Stage 2	10	42	11	65	
Stage 3	2	8	2	11.5	
Stage 4	12	50	4	23.5	

Table 1 : Characteristics of patients.

Variable	CAA		HBP		P
	N = 24	%	N= 17	%	
Type of bypass					>.99
Femoro-popliteal	14	58	11	65	
Femoro-tibial or pedal	10	42	6	35	
Operative time	278 min (±86)		203 min (±69)		.01
Post-operative treatment					
Anti-platelet *(at least one)*	23	96	17	100	>.99
2 Anti-platelets	8	33	4	24	.73
Curative anticoagulation	5	21	2	12	.68

Table 2 : Operative characteristics.

Variable	Thrombosis		No thrombosis		Univariate analysis
	N = 18	%	N = 23	%	
Age (average +/- SD)	60,6(±10.6)		68.7(±12)		.48
Sex					
Men	14	78	19	83	.71
Women	4	22	4	17	
Comorbidities					
Hypertension	17	94,4	18	78	.21
Diabetes	7	39	7	30	.81
Coronary artery disease	10	56	11	48	.86
Dyslipemia	9	50	13	57	.92
Smokers	11	61	15	65	>.99
WIfI classification					
Stage 2 or 3	7	39	18	78	**.005**
Stage 4	11	61	5	22	
Type of bypass					
Femoro-popliteal	6	33	19	83	.009
Femoro-tibial/pedal	12	67	4	17	
Vascular substitute					
CAA	12	67	12	52	.54
HBP	6	33	11	48	
Post-operative treatment					
Anti-platet *(et least one)*	18	100	22	96	>.99
2 Anti-platets	5	28	7	30	>.99
Curative anticoagulation	4	22	3	13	.68

Table 3: Risks factors of bypass thrombosis (univariate analysis)

Variable	**OR**	**CI 95**	**p**
Age	1.08	0,99 – 1,18	.07
WIfI stage 4	6.39	1.13 – 36.12	.04
Femoro-tibial bypass	9.68	1.20 – 77.86	.03

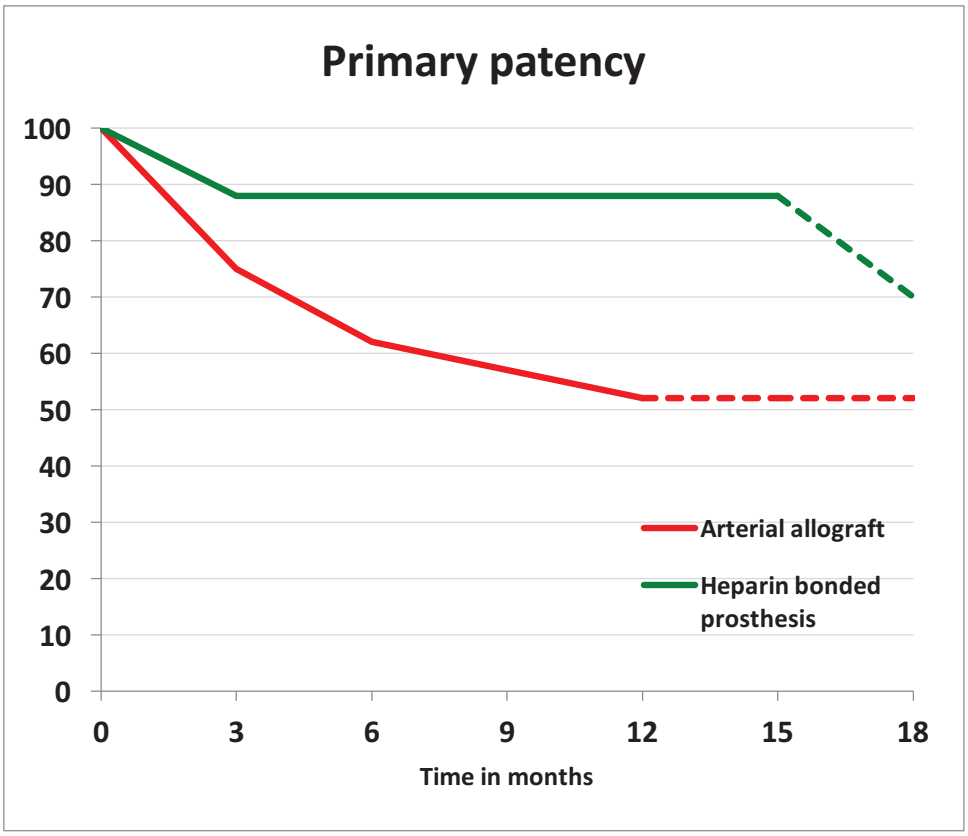
Tableau 4: Risks factors of bypass thrombosis
(multivariate analysis, univariate analysis for the factors with p<0.10)

Variable	Major amputation		Absence of major amputation		Univariate analysis
	N = 9	22 %	N = 32	78%	
Age (average +/- SD)	78.1(±7.7)		67.1(±11.1)		.01
Sex					
Men	5	56	28	88	.05
Women	4	44	4	12	
Comorbidities					
Hypertension	9	100	26	81	.31
Diabetes	5	56	9	28	.23
Coronary artery disease	7	78	14	44	.13
Dyslipemia	4	44	18	56	.71
Smokers	5	56	21	66	.70
Obesity	1	11	4	12	>.99
WIfI Classification					
Stage 2 or 3	1	11	24	75	**<.01**
Stage 4	8	89	8	25	
Type of bypass					
Femoro-popliteal	3	33	22	69	.12
Femoro-tibial/pedal	6	67	10	31	
Vascular substitute					
CAA	8	89	16	50	.056
HBP	1	11	16	50	
Post-operative treatment					
Anti-platelet *(et least one)*	9	100	31	97	>.99
2 Anti-platelets	2	22	10	31	.7
Curative anticoagulation	2	22	5	16	.64

Table 5: Risks factors of major amputation (univariate analysis)

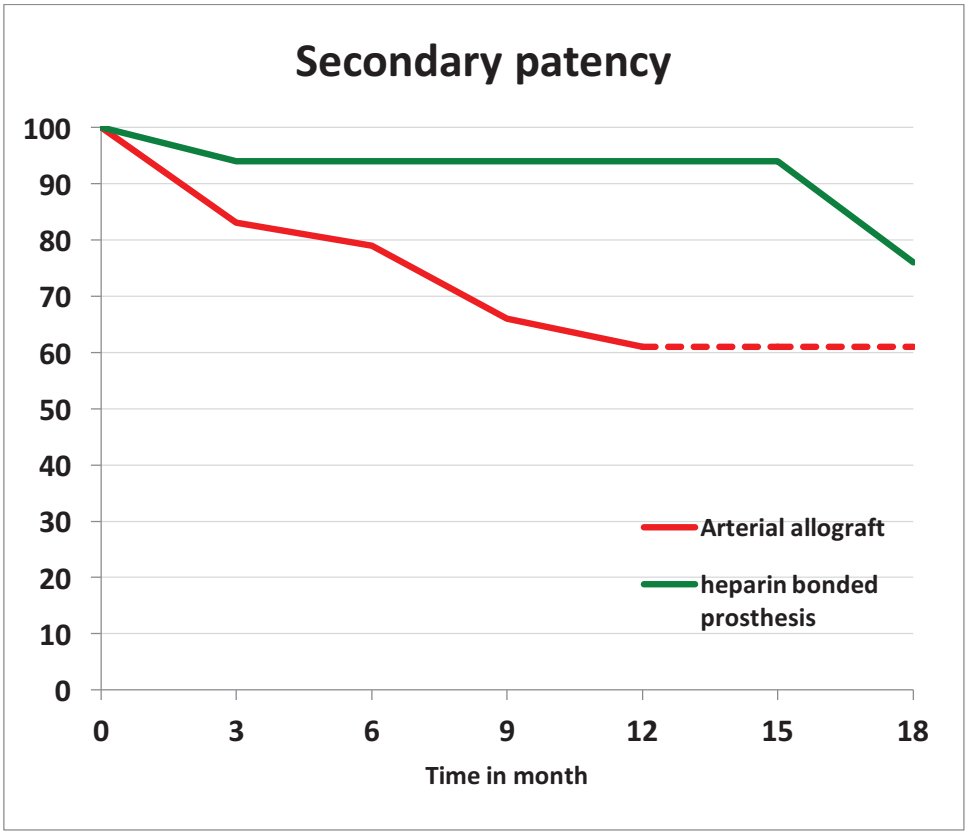
Variable	**OR**	**CI 95**	**p**
Age	1.13	0.99 – 1.28	.08
Stage WIfI 4	13.64	1.16 – 160.93	.04
Women	3.08	0.34 – 27.02	.31
Allograft	12.45	0.58 – 267.63	.11

Table 6: Risks factors of major amputation
(multivariate analysis, univariate analysis for the factors with p<0.10)



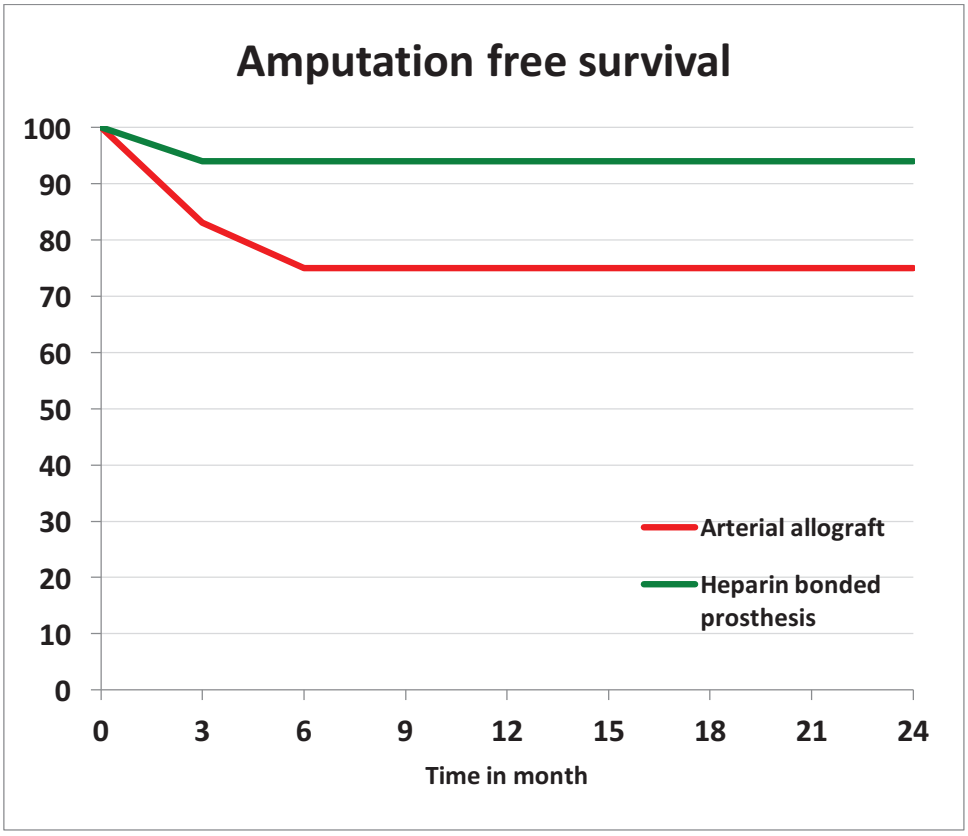
Months		0	3	6	9	12	15	18
Number at risk	Allograft	ft	18	14	13	10	9	8
	Prosthesis	17	15	15	15	13	11	6

Figure 1A: Primary patency of femoro-infragenicular bypasses.
Kaplan-Meier estimation with Log Rank analysis, comparison between arterial allografts and heparin-bonded prosthesis, p= 0.27



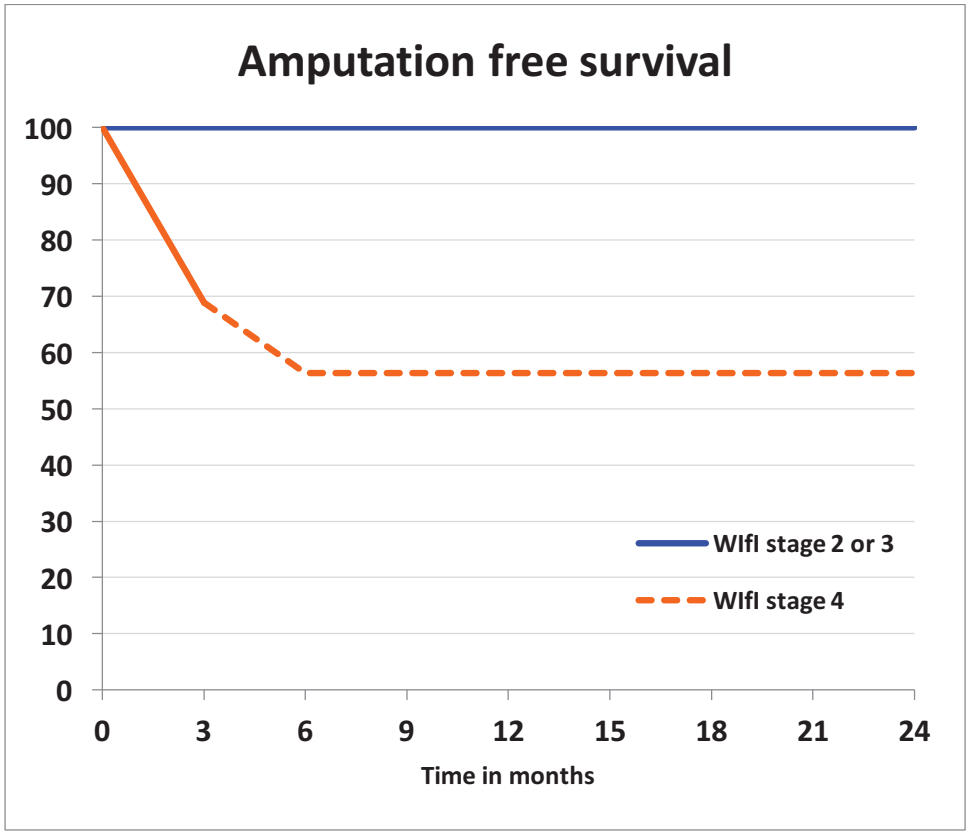
Months		0	3	6	9	12	15	18
Number at risk	Allograft	24	20	16	15	12	10	9
	Prosthesis	17	16	16	16	14	13	6

Figure 1B: Secondary patency of femoro-infragenicular bypasses.
Kaplan-Meier estimation with Log Rank analysis, comparison between arterial allografts and heparin-bonded prosthesis p= 0.28



Months		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Number at risk	Allograft	24	20	17	17	15	13	12	9	6
	Prosthesis	17	16	16	16	13	11	7	3	1

Figure 2A: Amputation-free survival of patients with femoro-infragenicular bypass. Kaplan-Meier estimation with Log Rank analysis, comparison between arterial allografts and heparin-bonded prosthesis p= 0.11



Months		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Number at risk	WIfI 2 or 3	25	25	24	24	20	17	13	8	4
	WIfI 4	16	11	9	9	8	7	6	4	3

Figure 2B: Amputation-free survival of patients with femoro-infragenicular bypass. Kaplan-Meier estimation with Log Rank analysis, comparison between patients with WIfI Stage 2 or 3 and patients with WIfI Stage 4 disease, p = 0.002

Bibliography

1 Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco J-B, Setacci C, Cao P, Donato G de, et al. Chapter I: Definitions, Epidemiology, Clinical Presentation and Prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;**42**:S4–12.

2 Editor's Choice – 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) - European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. https://www.ejves.com/article/S1078-5884(17)30454-9/fulltext. 11/16/2018.

3 Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, Makar RR, Smout JD, Torella F. Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(4).

4 Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Belkin M, Bandyk DF, Clowes AW, et al. Technical factors affecting autogenous vein graft failure: Observations from a large multicenter trial. *J Vasc Surg* 2007;**46**(6):1180–90.

5 Conte MS. Challenges of distal bypass surgery in patients with diabetes: Patient selection, techniques, and outcomes. *J Vasc Surg* 2010;**52**(3):96S-103S.

6 McPhee JT, Barshes NR, Ozaki CK, Nguyen LL, Belkin M. Optimal conduit choice in the absence of single-segment great saphenous vein for below-knee popliteal bypass. *J Vasc Surg* 2012;**55**(4):1008–14.

7 O'Banion LA, Wu B, Eichler CM, Reilly LM, Conte MS, Hiramoto JS. Cryopreserved saphenous vein as a last-ditch conduit for limb salvage. *J Vasc Surg* 2017;**66**(3):844–9.

8 Ambler GK, Twine CP. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**2**:CD001487.

9 Brown KE, Heyer K, Rodriguez H, Eskandari MK, Pearce WH, Morasch MD. Arterial reconstruction with cryopreserved human allografts in the setting of infection: A single-center experience with midterm follow-up. *J Vasc Surg* 2009;**49**(3):660–6.

10 Wang SK, Gutwein AR, Drucker NA, Murphy MP, Fajardo A, Dalsing MC, et al. Cryopreserved Homografts in Infected Infrainguinal Fields Are Associated with Frequent Reinterventions and Poor Amputation-Free Survival. *Ann Vasc Surg* 2018;**49**:24–9.

11 Lindholt JS, Gottschalksen B, Johannesen N, Dueholm D, Ravn H, Christensen ED, et al. The Scandinavian Propaten(®) trial - 1-year patency of PTFE vascular prostheses with heparin-bonded luminal surfaces compared to ordinary pure PTFE vascular prostheses - a randomised clinical controlled multi-centre trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* 2011;**41**(5):668–73.

12 Piffaretti G, Dorigo W, Castelli P, Pratesi C, Pulli R, PROPATEN Italian Registry Group. Results from a multicenter registry of heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene graft for above-the-knee femoropopliteal bypass. *J Vasc Surg* 2018;**67**(5):1463-1471.e1.

13 Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;**141**(2 Suppl):e227S-e277S.

14 Carthy ER. Lower Limb Peripheral Arterial Disease (Clinical Guideline 147): A Guideline Summary. *Ann Med Surg* 2013;**2**(1):26–30.

15 Stoner MC, Calligaro KD, Chaer RA, Dietzek AM, Farber A, Guzman RJ, et al. Reporting standards of the Society for Vascular Surgery for endovascular treatment of chronic lower extremity peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2016;**64**(1):e1–21.

16 Robinson WP, Mehaffey JH, Hawkins RB, Tracci MC, Cherry KJ, Eslami M, et al. Lower extremity bypass and endovascular intervention for critical limb ischemia fail to meet

Society for Vascular Surgery's objective performance goals for limb-related outcomes in a contemporary national cohort. *J Vasc Surg* 2018;**68**(5):1438–45.
17 Arvela E, Söderström M, Albäck A, Aho P-S, Venermo M, Lepäntalo M. Arm vein conduit vs prosthetic graft in infrainguinal revascularization for critical leg ischemia. *J Vasc Surg* 2010;**52**(3):616–23.
18 SCAMICOS. PTFE bypass to below-knee arteries: distal vein collar or not? A prospective randomised multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* 2010;**39**(6):747–54.
19 Clemens MS, Stull MC, Hata KW, Heafner TA, Watson JDB, Arthurs ZM, et al. Antimicrobial-bonded graft patency in the setting of a polymicrobial infection in swine (Sus scrofa). *J Vasc Surg* 2017;**66**(4):1210–6.
20 Rotmans JI, Pattynama PMT, Verhagen HJM, Hino I, Velema E, Pasterkamp G, et al. Sirolimus-eluting stents to abolish intimal hyperplasia and improve flow in porcine arteriovenous grafts: a 4-week follow-up study. *Circulation* 2005;**111**(12):1537–42.
21 Gessaroli M, Tarantini S, Leone M, Fabbri E, Panzini I. A comparison of femorocrural bypasses performed with modified heparin-bonded expanded polytetrafluorethylene grafts and those with great saphenous vein grafts to treat critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2015;**29**(6):1255–64.
22 Neville RF, Capone A, Amdur R, Lidsky M, Babrowicz J, Sidawy AN. A comparison of tibial artery bypass performed with heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene and great saphenous vein to treat critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2012;**56**(4):1008–14.
23 Albers M, Romiti M, Pereira C a. B, Antonini M, Wulkan M. Meta-analysis of allograft bypass grafting to infrapopliteal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* 2004;**28**(5):462–72.
24 Garrouste C, Rosset E, Quainon F, Aniort J, Heng AE. Alloimmunization After Cryopreserved Arterial Allografts in a Patient on a Kidney Transplantation Waiting List. *Transplantation* 2017;**101**(7):e225–7.
25 Humacyte | Regenerative Medical Technology Company. Humacyte. https://www.humacyte.com/. 11/19/2018.

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.