

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015 N° 173

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de chirurgie Générale
DESC de chirurgie Vasculaire

Par

Nicolas BAGUE
Né le 20 Juin 1985 à PROVINS (77)

Présentée et soutenue publiquement le *22 Octobre 2015*

**Traitement de la resténose intrastent (RIS) fémoropoplitée par
ballon actif : résultats à 1 an et 18 mois (étude PLAISIR)**

Président : Monsieur le Professeur JULIA

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur GOUEFFIC

Remerciements aux membres du jury

Mr. Le Professeur JULIA

Merci d'avoir accepté de juger ce travail qui porte sur une étude à laquelle vous avez grandement participé. C'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de juger ce travail.

Mr. le Professeur GOUEFFIC

Merci de m'avoir porté et soutenu dans la rédaction de ce travail très intéressant, même jusqu'à la dernière minute. Tu m'as appris que la chance sourit aux audacieux, et qu'en chirurgie vasculaire il faut savoir oser pour progresser et faire progresser sa discipline.

Mr. le Professeur PICQUET

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci d'avoir accueilli mon chef préféré (Pierre-Alexandre) dans votre service, vous avez contribué à ce qu'il est aujourd'hui et indirectement à ce que je suis, professionnellement bien sûr.

Mr. le Professeur GUERIN

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Votre présence souligne l'importance de votre expertise dans le domaine traité dans cette thèse et l'importance de l'échange entre nos deux disciplines.

Mr. le Docteur KALADJI

Merci, Merci, Merci. Ces 2 années passées à tes côtés (bon 1+1/2, mais ton aura est tellement forte à Rennes que j'avais l'impression que tu étais là) ont été fort agréables. Tu as toujours été disponible (même le week-end précédent la remise de ma thèse tu as accepté d'y jeter un coup d'œil). J'ai énormément appris à tes côtés, tu as vraiment les qualités nécessaires à l'aboutissement de tes projets.

Au grand Dr CHAILLOU

Merci pour tout. Votre humour, votre patience, vos enseignements, votre disponibilité, vos coups de pinces magiques pour disséquer le collet, tout cela me restera en mémoire. J'espère, rien qu'un jour, pouvoir vous arriver à la cheville.

Au Dr COSTARGENT

Merci pour tous ces moments passés, pour m'avoir appris que le ciseau de Mayo ne coupe pas les tissus nobles, en générale. Tu as toujours été là pour nous défendre et nous épauler, même parfois à distance. Encore Merci.

Aux Dr LUCAS et CARDON

Merci de m'avoir montré qu'il n'y a pas qu'une seule vérité en chirurgie vasculaire, et qu'au final on est tous que des « petits cons ».

A mes chefs,

Julien, qui m'a déniaisé, PAV et Adrien qui ont fini le travail, et le résultat est plutôt moyen. Merci de m'avoir supporté toutes ces années, j'espère être digne de vous et capable de faire perdurer « l'esprit Vasculaire nantais »

A mes chefs Rennais,

Maxime, Elodie, vous m'avez accueilli à bras ouvert dans cette petite bourgade Rennaises peuplée de Punk à chien. Non sans rire, j'ai adoré vous retrouvé tous les deux là-bas, et vous m'avez rendu ces 6 mois plus que supportable.

A Vincent,

Parti trop tôt. J'ai du mal à vivre ton exil allemand, mais bon ça va aller. Merci de m'avoir accompagné pendant ces quelques années d'internats.

A Marie,

Comme disait un illustre ami : Ne lutte pas ! Ne lutte !

A Thomas,

Un homme et un médecin comme toi on n'en rencontre pas tous les jours.
Merci de m'avoir tant appris pendant ces 6 mois chez vous, là-haut !!!

A Anne,

Un an ensemble, on aurait pu croire que ce serait long, mais pas du tout.
J'ai passé de très bon moment en ta compagnie ici et là-bas. Fait gaffe aux
Corses !!

A tous les autres,

DJ Guez, Pedro, Basile, Antoine, Quentin-Côme, Christophe, Remy,
Maxime, Marine, Stéphanie. Merci les mecs.

Aux filles du service et du bloc,

Merci les filles pour m'avoir aidé à mieux appréhender un patient
vasculaire et surtout un pied vasculaire. Merci aussi pour votre gentillesse et
votre dévouement. Attention j'arrive !!!

A Carine, Manon, Flavien, Beatrice,

Merci pour votre aide à la réalisation et rédaction de ce travail.

Enfin à mes parents,

Merci de m'avoir aidé à me construire une vie amoureuse, sociale et professionnelle.

Merci de m'avoir permis de me lancer de ces études auxquelles je crois vous et moi ne croyions pas trop au début. Comme quoi il n'est pas nécessaire d'avoir des parents médecins, pour qu'ils nous apprennent les qualités humaines nécessaires à notre profession.

A Emilie,

Je ne sais pas quoi dire, mais ça tu dois t'en douter vu que tu me connais si bien. Simplement, Je t'aime.

A mes 2 petits bonhommes,

Je vous ai un peu délaissé ces derniers temps, mais n'oubliais pas que vous éclairez chacun de mes jours. Je vous aime

Tables des matières

A. Introduction	7
1. Préambule.....	7
2. Physiopathologie de la resténose.....	10
3. Mode d'action des ballons actifs.....	13
3.1 <i>La drogue</i>	13
3.2 <i>L'excipient</i>	16
3.3 <i>Effet classe</i>	17
B. Objectif de ce travail	23
Article original en Anglais en vue d'une publication	24
C. Discussion	52
1. Versus ballons actifs.....	52
2. Versus autres dispositifs.....	55
3. Limites.....	57
D. Conclusion	58
E. Bibliographie	65

A. Introduction

1. PREAMBULE

L'artériopathie périphérique des membres inférieurs (AOMI) correspond à un cadre nosologique regroupant des lésions de sténoses, d'occlusion de l'aorte et ses branches destinées aux membres inférieurs. L'étiologie principale est l'athérome. Du fait du vieillissement de la population, du tabagisme, du diabète, la prévalence de cette pathologie est en constante progression. Elle peut être responsable d'une altération de la qualité de vie du patient, allant de la simple claudication invalidante chez le patient actif, à une perte d'autonomie majeure liée à une amputation ou un AVC⁽¹⁾.

L'AOMI peut être asymptomatique, se manifester par une simple gêne fonctionnelle à la marche ou claudication intermittente des membres inférieurs ou menacer directement le pronostic du membre inférieur (ischémie critique). Les classifications de Leriche et Fontaine ou Rutherford propose une description plus ou moins détaillée de ces symptômes.(annexe 1). Dans le cas des stades cliniques peu symptomatiques (claudication modérée) la prise en charge est avant tout médicale, et associe un traitement médical optimal (antiagrégant plaquettaire, statine, IEC), un contrôle strict des facteurs de risques cardiovasculaires (arrêt du tabagisme, contrôle de la tension artérielle, traitement d'un

diabète et d'une dyslipidémie) et une rééducation à la marche afin de développer la collatéralité artérielle.

En cas de symptomatologie plus sévère (claudication serrée, ischémie critique) une revascularisation du membre inférieur peut être indiquée⁽²⁻⁵⁾. Une fois l'indication opératoire retenue, différentes techniques de revascularisation peuvent être réalisées.

Selon les recommandations établies par la TASC II (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus), et en cas de lésions fémoropoplitées, un traitement endovasculaire doit être retenu pour les lésions inférieures à 15cm de long (TASC II A et B), tandis que le traitement chirurgical conventionnel est réalisé pour les lésions les plus sévères (TASC D) (annexe2). En ce qui concerne les lésions TASC C, le traitement doit tenir compte des facteurs de comorbidités du patient et de l'expérience de l'équipe interventionnelle dans les techniques chirurgicales et endovasculaires⁽⁶⁾.

Le traitement chirurgical conventionnel repose sur la réalisation d'endartériectomie et ou de pontage veineux ou prothétique. La chirurgie assure des taux de perméabilité à long terme excellents⁽⁷⁾. Néanmoins la réussite de celui-ci est soumise à certaines conditions : le risque opératoire doit être acceptable et le matériel veineux, quand il est nécessaire, doit être disponible et

de bonne qualité⁽⁸⁾. Depuis le début des années 90, le traitement endovasculaire est apparu comme une alternative au traitement chirurgical conventionnel. Pour le territoire fémoropoplitée, les premiers traitements endovasculaires reposaient sur l'angioplastie seule. Malgré un succès techniques très satisfaisant dépassant les 95%, le talon d'Achille de cette technique était la survenue fréquente de resténose pouvant dépasser 70% pour les lésions longues à 1an^(9,10).

Par la suite la mise en place de stents associée à l'angioplastie a été proposée afin de réduire la survenue de la resténose. Les premiers stents utilisés étaient des stents acier expansible sur ballon, ils ont permis de réduire les complications immédiates de l'angioplastie telles que le rappel élastique ou la dissection. Cependant les stents acier ne permettaient pas d'améliorer la perméabilité à moyen terme par rapport à l'angioplastie⁽¹¹⁾.

Par la suite, les stents nitinol de première et de seconde génération ont montré une réduction du taux de resténose intra-stent, avec des perméabilités primaires allant de 70 à 80% à 1 an ⁽¹²⁻¹⁶⁾.

La survenue de la resténose intrastent reste donc un enjeu très important de la prise en charge endovasculaire des patients atteints d'artériopathie des membres inférieurs. Pour bien prendre en charge cette resténose il faut avant tout comprendre son fonctionnement pour pouvoir proposer un traitement efficace.

2. Physiopathologie de la resténose

La physiopathologie de la resténose est un mécanisme complexe et incomplètement compris. La lésion de la paroi induite par le ballon est à l'origine de la libération de facteurs thrombogéniques, vasoactifs et mitogéniques entraînant une agrégation plaquettaire, la formation de thrombus, des modifications inflammatoires avec activation des macrophages et cellules musculaires lisses de la paroi artérielle ⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Il s'agit de la phase initiale survenant directement après le traumatisme vasculaire. Ensuite la réponse cellulaire et l'hyperplasie intinale rentrent en jeu. La libération initiale des facteurs de croissance entraîne une activation des cellules musculaires lisses et de certaines cellules fibro-musculaires de l'adventice qui vont proliférer et migrer vers l'endothélium.

L'activation des cellules musculaires lisses survient très précocement après le traumatisme artériel. Il en résulte l'activation et la répression de certains gènes. L'expression de certains proto-oncogènes tels que c-fos, c-jun et c-myc va entraîner la synthèse de protéines par stimulation des séquences ADN cibles de ces proto-oncogènes. Ces protéines ont un rôle important dans la phase G1 du cycle cellulaire (annexe 3). D'autres protéines régulant le cycle cellulaire seront inhibées lors de la stimulation de la cellule musculaire lisse. Parmi ces protéines, les protéines p27 et p53 seront les protéines stimulées par le sirolimus et leur surexpression permettra de réduire l'hyperplasie intimale. L'activation des cellules musculaires lisses les font passer d'un phénotype contractile (fonction principale quand non-stimulée) à un phénotype sécrétoire qui entraîne leur prolifération ainsi que la sécrétion de matrice extracellulaire (collagène, fibronectine,...). Cette synthèse de matrice extracellulaire va entraîner l'hyperplasie intimale. Une seconde série de réaction se produit au niveau des cellules adventitielles qui entraîne une réaction fibro-cellulaire par sécrétion de matrice extracellulaire et ainsi une diminution du calibre externe du vaisseau.

Une autre théorie concernant les phénomènes de resténose part du principe que l'inefficacité in vivo des thérapeutiques active in vitro serait expliquée par une méconnaissance de la physiopathologie de la resténose. Cette théorie repose sur la présence de thrombus au niveau du site artérielle traumatisé ⁽²¹⁾. En effet la présence de thrombus est souvent mise en évidence au niveau des

sites lésionnels artériels ⁽²²⁻²⁴⁾. Le thrombus a longtemps été impliqué dans la formation d'une néo-intima ^(22, 23, 25, 26). Ces thrombi contiennent des facteurs d'attraction et de stimulation des cellules musculaires lisses.

L'endothélialisation précoce de ces thrombi et leur colonisation par des cellules musculaires lisses pourrait être une explication à la resténose où ce n'est pas la sécrétion de matrice extracellulaire qui est responsable de la resténose mais bien la « cellularisation » du thrombus qui en est la cause⁽²¹⁾.

Par ailleurs, certains facteurs modulant la resténose ont été mis en évidence. Parmi ceux-ci on peut noter la réparation endothéliale ⁽²⁷⁾, le statut inflammatoire⁽²⁸⁾ et le niveau d'activation du système rénine-angiotensine ⁽²⁹⁾. Notamment dans le cadre du diabète où le taux de resténose est plus élevé, l'association d'une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire ⁽³⁰⁾ (augmentation de la production de thromboxane A2), l'état pro-inflammatoire, le taux élevé de facteurs de croissance ^(31,32) et la glycosylation de la matrice extracellulaire ⁽³³⁻³⁵⁾ sont des facteurs aggravants les phénomènes de resténose ⁽³⁶⁾.

La resténose est donc est un phénomène complexe influencée par de nombreux facteurs. Ces mécanismes entraînent une occlusion progressive du vaisseau, donc le pic symptomatologique survient entre 9 et 15 mois. Le problème est de définir jusqu'à quel délai la resténose peut être attribuée à l'hyperplasie intimale. Le plus souvent cette limite est fixée à 24mois, au-delà

on considère qu'il s'agit d'une progression de la maladie. Le ballon actif pourrait donc être considéré comme moins actif au-delà de cette limite.

3. Mode d'action des ballons actifs

Les différents ballons actifs disponibles en chirurgie endovasculaire périphérique sont résumés en annexe 4.

3.1. La drogue

La drogue diffusant dans la paroi artérielle a pour but de réduire l'hyperplasie intinale. Son mode d'action passe par l'inhibition de la prolifération et de la migration des cellules musculaires lisses vasculaires en stoppant la progression du cycle cellulaire. La sirolimus (rapamycine) et le paclitaxel ont été utilisés dans la composition de stents actifs implantés dans les artères périphériques. Actuellement seul le paclitaxel est utilisé en routine sur les ballons actifs en périphérie.

Une autre famille de drogue, semble pouvoir être utilisée en chirurgie endovasculaire. Il s'agit de la famille des Limus. Il s'agit d'une famille de

molécules hydrophiles ayant un effet cytostatique sur les cellules, l'effet n'est donc que temporaire. C'est pour ces deux caractéristiques que ces drogues ne sont pas utilisées pour l'enrobage des ballons actifs : du fait de son caractère hydrophile la drogue serait perdue au cours du transit dans le vaisseau, et son effet temporaire la rendrait inutile sur ce processus de resténose survenant à moyen et long terme.

Le paclitaxel (Taxol[®]), agent naturel présent dans l'écorce de l'if du Pacifique (*Taxus brevifolia*), est une molécule cytotoxique utilisée dans le traitement des cancers de l'ovaire. Responsable d'une polymérisation et d'une stabilisation de la tubuline, principale protéine impliquée dans la formation des microtubules du fuseau mitotique, le paclitaxel bloque la mitose en interphase et entraîne la mort cellulaire. Son caractère très lipophile, qui permet une inclusion cellulaire rapide, lui permet d'avoir un effet prolongé au niveau cellulaire ⁽³⁷⁾. L'effet du paclitaxel, au contraire du sirolimus, est donc irréversible.

Le paclitaxel est la molécule la plus utilisée dans les ballons actifs, du fait de ses propriétés hydrophobe et lipophile, son absorption rapide et son effet antiprolifératif prolongé⁽³⁸⁾. En comparaison avec les drogues hydrophiles telles que le sirolimus, l'efficacité locale du paclitaxel est 10 à 20 fois supérieur avec un effet antiprolifératif persistant jusqu'à 14 jours⁽³⁹⁾.

Dans un modèle porcin, Scheller et al. ont montré qu'après 60 secondes d'inflation, 90% de la drogue était libérée par le ballon⁽⁴⁰⁾. Les ballons imprégnés de Paclitaxel permettent de diminuer de 63% la prolifération par rapport au ballon standard, avec les mêmes capacités de ré-endothélialisation de stents.

En comparaison avec le stent actif dans les artères coronaires porcines, les ballons imprégnés de paclitaxel réduisent la formation néo-intimale de 54%, alors qu'avec les stents actifs au sirolimus la réduction n'est que de 26%⁽⁴¹⁾.

Dans une autre étude animale, Albrecht et al. comparaient l'administration locale de paclitaxel via un ballon imprégné et un mélange de paclitaxel et de produit de contraste dans les angioplasties simples des artères périphériques⁽⁴²⁾. Ils concluaient que les deux méthodes réduisaient la resténose par rapport à l'angioplastie seule, et particulièrement la libération via un ballon qui permet de réduire de 68% le diamètre de la resténose et de 56% le "Late Lumen Loss"(LLL).

La toxicité du taxol est essentiellement hématologique avec un nadir au 11^{ème} jour. La dose toxique est de 125 à 250 mg/m². Ces doses ne sont jamais atteintes en pathologie artérielle périphérique puisque les doses sont de 2 à 4µg/mm². Pour un ballon standard de 6/40mm la quantité de produit est de 1200µg, ramené à une surface corporelle moyenne de 1.8m², cela fait environ 0.7mg/m² soit 3000 X moins que la dose toxique⁽⁴³⁾.

3.2. *L'excipient*

De nombreuses molécules sont utilisées comme excipient. Le rôle de l'excipient est de permettre une meilleure répartition de la drogue et de faciliter l'absorption du principe actif. De préférence celui-ci sera une substance naturelle, facilement métabolisée par le corps humain et non-toxique. Pour le ballon actif In-Pact Admiral que nous étudions l'excipient est l'urée qui est un métabolite naturel du corps humain⁽⁴⁴⁾ (Figure 1).

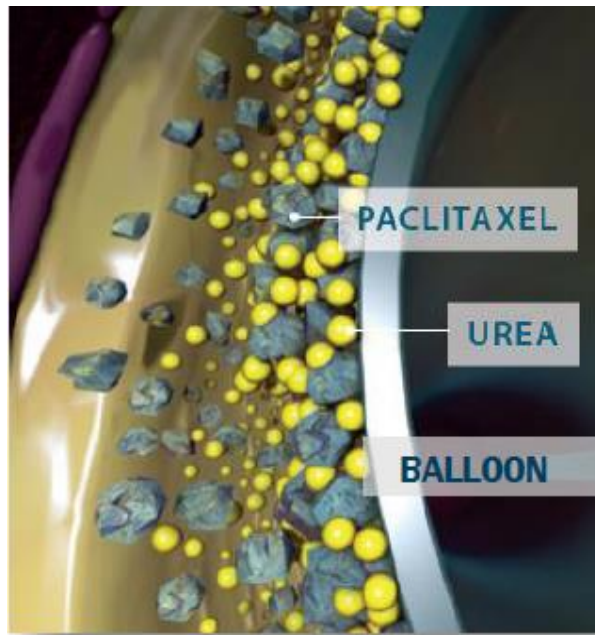


Figure 1. Ballon actif In.Pact(Medtronic), utilisant l'urée comme excipient

3.3. Effet classe

Au vu du nombre important de ballons actifs disponibles sur le marché, il est important de savoir s'il existe un effet classe pour les ballons actifs, c'est-à-dire que les résultats d'un ballon actif sont transposables à un autre ballon pour le traitement des mêmes lésions.

Comme expliqué précédemment il existe de nombreux facteurs pouvant influencer les résultats d'un ballon actif, tels que les composants (drogue et excipient) ou les processus de pliage du ballon (folding). A l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude comparant deux ballons actifs différents et qui pourrait nous apporter des renseignements sur un possible effet classe. Pour comparer les différents ballons actifs il faut donc s'intéresser aux études ayant les mêmes critères de jugement pour les mêmes localisations lésionnelles, pour obtenir un début de réponse (Tableau 1).

Tableau 1. Principaux résultats en fonction du type de lésion et du ballon actif utilisé.

Study	Type of lesions	Balloon used	Primary Patency at one year	Freedom from TLR at one year
Werk 2012 THUNDER	<i>De novo</i>	In-pact Pacific 0.018”	NS	92.9%
Micari 2013	<i>De novo</i>	In-Pact Admiral 0.035	93%	NS
Scheinert 2014 LEVANT 1	<i>De novo</i>	Lutonix DCB 0.035	76%	80%
Tepe 2014 In-Pact SFA	<i>De novo, ISR</i>	In-Pact Admiral 0.035	82.9%	NS
Schroeder 2015 ILLUMENATE	<i>De novo</i>	Stellarex 0.035	89.5%	90.5%
Rosenfield 2015 Levant 2	<i>De novo</i>	Lutonix DCB 0.035	62.5%	NS
Scheinert 2015 BIOLUX P1	<i>De novo</i>	Passeo-18 LUX 0.018	NS	84.6%
Stabile 2012	ISR	In-Pact Admiral 0.035	92.1%	100%
Liistro 2014 DEBATE-ISR	ISR	In-Pact Admiral 0.035	81.5%	86.4%
PLAISIR	ISR	In-Pact Admiral 0.035	87.5%	90.5%

Pour les lésions *de novo* de l'artère fémorale superficielle, il est intéressant de noter que les résultats diffèrent légèrement en fonction des études en ce qui concerne le taux de revascularisation au niveau de la lésion cible ou TLR (Target Lesion Revascularisation). En effet les taux de TLR vont de 7.1% à 20% à 1 an et de 14.2% à 24% à 2 ans (figure 2). En ce qui concerne la perméabilité primaire (absence de resténose et de réintervention), celle-ci est de 82 à 93% en fonction des études (figure 3).

Pour les lésions *de novo* de l'artère fémorale superficielle, les résultats de 2 études randomisées ont montré la supériorité du ballon actif par rapport au ballon standard^(45,46).

En cas de traitement de la resténose intrastent fémoropoplitée, les taux de TLR à 1 an sont compris entre 0 et 13.6%^(47,48). Pour ce type spécifique de lésions les résultats semblent comparables entre les ballons actif et supérieur aux résultats du ballon standard. (Figure 2 et 3).

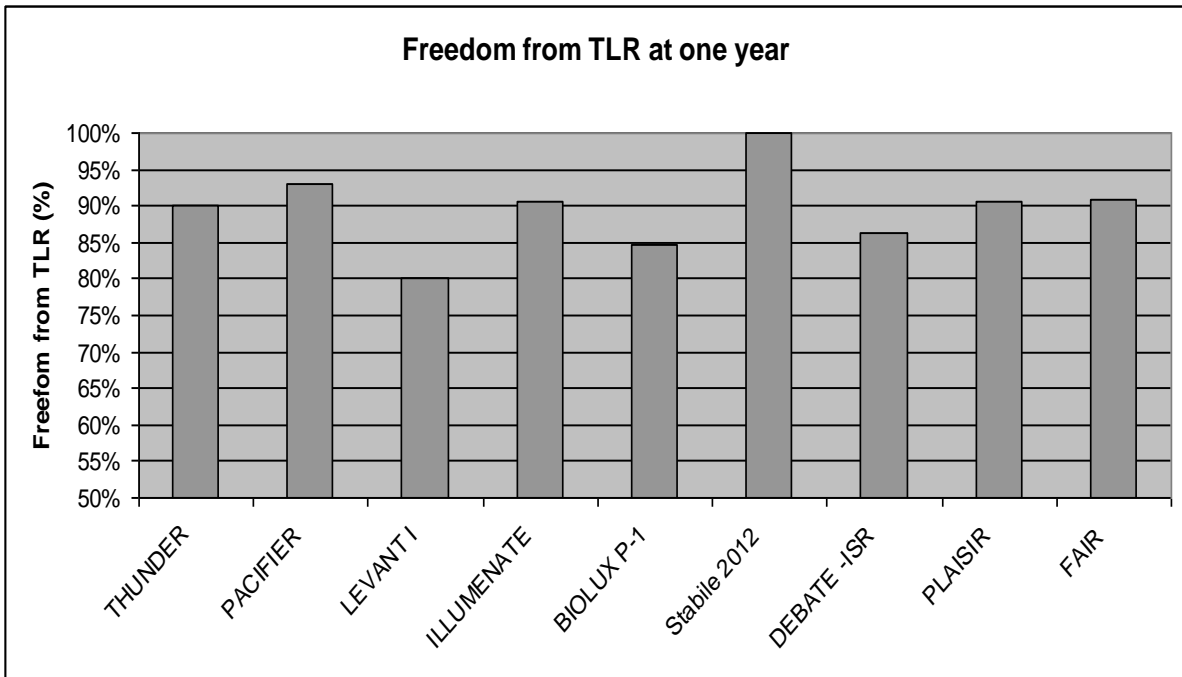


Figure 2. Absence de TLR à 1 an pour les principales études évaluant les lésions *de novo* et de resténose de l'artère fémorale superficielle.

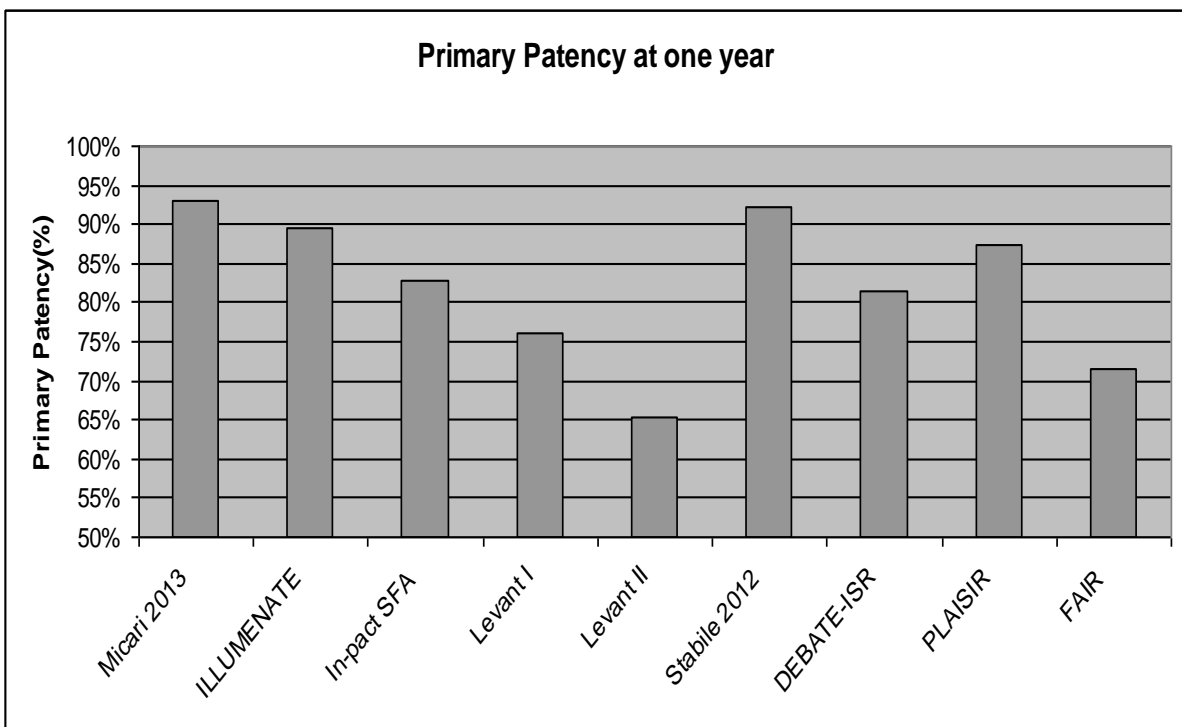


Figure 3. Perméabilité primaire à 1 an pour les principales études évaluant le traitement des lésions *de novo* et de resténose de l'AFS.

Pour trouver des études, comparant directement les ballons actifs, il faut se reporter à la littérature concernant le traitement de la cardiopathie ischémique.

Dans un modèle porcin deux ballons actifs ont été comparés dans le traitement de la resténose coronarienne. Il comparait les ballons actifs Paccocath (B. Braun AG., Melsunden, Germany) et Dior (Eurocor). Ces deux ballons présentent la même concentration de paclitaxel ($3\mu\text{g}/\text{mm}^2$), mais il diffère en termes d'excipients utilisés : le iopromide pour le Paccocath et aucun pour le ballon Dior. A 1 mois, le Late Lumen Loss était significativement plus faible dans le groupe Paccocath ($0.43\text{mm} \pm 0.2\text{mm}$) versus le groupe Dior ($1.41 \pm 0.48\text{mm}$), $p < 0.001$ ⁽⁴⁹⁾.

Dans un autre modèle porcin, 3 ballons actifs étaient comparés : le ballon Sequent Please ($3\mu\text{g}/\text{mm}^2$, iopromide en excipient) (B. Braun AG., Melsunden, Germany), le ballon Elutax (Aachen Resonance GmbH., Aachen, Germany) (pas d'excipient, $2\mu\text{g}/\text{mm}^2$) et le ballon Pantera Lux ($3\mu\text{g}/\text{mm}^2$, et BHTC en excipient). A 28 jours, le LLL était de 0.37 ± 0.31 dans le groupe Pantera Lux, 0.63 ± 0.39 dans le groupe Sequent Please group and 0.89 ± 0.41 dans le groupe Elutax, après inflation du ballon dans une artère coronaire porcine⁽⁵⁰⁾. Ces résultats soulignent l'importance de l'excipient dans les ballons actifs.

En 2012, une étude Suédoise ⁽⁵¹⁾ comparait les résultats de deux ballons actifs dans le traitement de la coronaropathie : le ballon Braun Sequent Please(BSP) et le ballon Elutax(ARE). Il y avait 45.4% de lésions *de novo* et 51.8% de lésions de resténose. Cette étude comparait deux importants registres « real world » du traitement de la coronaropathie utilisant deux ballons actifs différents : le registre SCAAR. 1129 patients ont bénéficié d'un traitement par 1236 par ballons actifs. 919 patients (80.9%) ont été traités par le BSP et 217 patients (19.1%) par l'ARE. A 6 mois le taux de resténose était de 3.5% dans le groupe BSP et 12.5% dans le groupe ARE. Sur l'ensemble du suivi moyen (328 jours) le taux de resténose était plus faible dans le groupe BSP par rapport au groupe ARE (HR=0.42 IC 95% [0.26-0.68]). Ces résultats suggèrent qu'il n'existe pas d'effet classe pour les ballons actifs dans le traitement de la coronaropathie.

B. Objectif de ce travail

A l'heure actuelle il existe peu d'études s'intéressant au traitement de la resténose intrastent, ou en tout cas peu d'études évaluant l'efficacité du ballon actif dans le traitement de la resténose intrastent en fémoropoplité.

Le but de cette étude est d'évaluer de manière prospective la sécurité et l'efficacité du ballon actif IN.PACT Admiral™ dans le traitement de la resténose intra-stent en fémoropoplité.

ARTICLE

ETUDE PLAISR

**One year results of the PLAISR Study: PacLitaxel eluting balloon
Application In Superficial Femoral Artery (SFA) Instant Restenosis (ISR)**

Abstract

Purpose

Drug-eluting balloon could be a promising alternative for the treatment of femoropopliteal (FP) in-stent restenosis (ISR). In a national prospective and multicentre cohort, we assess the one-year outcomes of paclitaxel eluting balloon (PEB) in patients with FP ISR.

Methods

From January 2012 to June 2013, symptomatic patients (Rutherford 1 to 5) with FP ISR were treated with PEB (In Pact Admiral[®], Medtronic, Santa Rosa). Clinical and duplex scan follow-up were performed at 1, 3, 6, 9, 12 and 18 months. Primary endpoint was freedom from target lesion revascularization (TLR) at 12 months. Quality of life was assessed by EQ5D questionnaire.

Results

A total of 53 patients were enrolled. After a blind review, 10 patients were excluded because they did not meet all inclusion criteria. Procedures were performed in 38 lesions (85%) for claudication and in 7 lesions (15%) for

critical limb ischemia. According to the Tosaka classification, class I pattern was found in 38% of the limbs, class II in 60% and class III in 2%. The mean follow-up was 13.2 months (1-18). The mean number of PEB was 1±1 (1 to 4) and the mean PEB inflation duration was 105±70mm. At 1 year, survival rate was 95% and freedom from TLR and TER were 90.5% and 85%, respectively. Sustain of primary and secondary clinical improvements were 78.5% and 92.6% respectively. At 1-year, primary patency rate was 90%. Prior to procedure, mean EQ5D score was 66 and 72.8 at 1 year (p=0.77).

Conclusion

Paclitaxel eluting balloon for the treatment of FP ISR is associated with a low rate of reinterventions and restenosis. Clinical improvement is maintained at 18 months. More evidence from randomized studies is required to establish PEB as the standard of care of FP ISR.

Keywords

Superficial femoral artery, popliteal artery, in-stent restenosis, drug-eluting balloon

Introduction

Over the last 20 years endovascular therapy has become a standard of care in revascularisation of femoropopliteal arteries. However, Achilles' heel of this technique remains restenosis. Restenosis is a local process associating elastic recoil, intimal hyperplasia and constrictive remodelling ⁽⁵²⁾. Elastic recoil is based on the elastic proprieties of the arterial wall and occurs after the deflation of the balloon catheter. The overall vessel diameter reduction that occurs in constrictive remodelling is less well defined, but likely involved matrix turnover under the control of proteinases, particularly metalloproteinases. Intimal hyperplasia includes inflammatory phenomenon, migration and proliferation of smooth muscle cell (SMC) and also extracellular matrix (ECM) deposition. Prevention of restenosis has first focused on elastic recoil and constrictive remodelling by developing stent. Indeed, stent, a rigid metallic endoprosthesis, does not allow elastic recoil just after inflation and as well later constrictive remodelling of the arterial wall. Therefore, in-stent restenosis (ISR) is primarily due to intimal hyperplasia. The failure of plain balloon angioplasty to treat ISR prompted the development of other therapy to treat in-stent restenosis ⁽⁵³⁾. However, most of them did not shown promising results, others have limitations with regards to ease-of-use, technical limitations, and cost ^(54–60). Recently, drug eluting balloon (DEB) has shown promising results to prevent restenosis femoropopliteal restenosis ^(45, 46). Drug eluting balloons share three common

components that are a platform, an antiproliferative drug, and a drug carrier or an excipient. The aim of the drug is to reduce SMC proliferation, migration and ECM synthesis by interrupting the cell cycle. Currently the main drug used for DEB for peripheral arterial disease is Paclitaxel which is a cytotoxic drug ⁽³⁸⁾. Since ISR is mainly due to intimal hyperplasia, DEB use could improve endovascular treatment outcomes for femoropopliteal ISR treatment. Currently few studies are available regarding DEB use for ISR femoropopliteal treatment ^(47, 48). In a prospective national multicentre registry, we propose to investigate the outcomes of paclitaxel eluting balloon for treating femoropopliteal ISR.

Methods

Experimental design

PLAISIR was a multicentric, national, prospective cohort in which patients referred for peripheral arterial disease (PAD) and presenting with femoropopliteal ISR lesions were included from January 2012 to June 2013. This registry was established to determine the safety and the feasibility of paclitaxel eluting balloon for treating ISR femoropopliteal lesions. Inclusion and

exclusion criteria are summarized in Table 2. Patients had either one or two limbs treated in this study (2 patients). The local ethic committee approved the protocol and all patients gave their informed consent

TABLE 2. Main inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq18 years old - Symptomatic patient according to Rutherford Class 1, 2, 3, 4 or 5 - Clinical degradation by at least 1 Rutherford stage or absence of healing of all skin lesions - Symptoms related to SFA ISR defined by PSVR > 2.4 within 3 to 24 months after SFA stenting of de novo atherosclerotic lesions. Each patient may have either one or both limbs treated in the study - The target ISR lesion is fully comprised between the origin of the SFA and distally the femoropopliteal crossover (crossing by SFA of medial rim of femur in the PA projection) - Adequate SFA inflow and outflow either pre-existing or successfully re-established (outflow defined as patency of at least one infragenicular artery) - The target lesion must no extend beyond the stent margin - Successfull crossing of the target lesion, inflow and outflow lesions with a guidewire - Patient belongs to the French health care system - Written informed consent 	<ul style="list-style-type: none"> - No atheromatous disease - Asymptomatic lesion - Known allergies to heparin, aspirin, other anti-coagulant/antiplatelet therapies, and/or paclitaxel - Acute limb ischemia - Patient on oral anticoagulation therapy - Target lesion requires / has been pre-treated with alternative therapy such as: DES, laser, atherectomy, cryoplasty, cutting/scoring balloon, etc. - Life expectancy < 1 year - Patient involved in another trial - Refusing patient - Pregnancy

DES: drug-eluting stent

ISR: in-stent restenosis

P1: popliteal artery first segment

PSVR: peak systolic velocity ratio

SFA: superficial femoral artery

Procedures

Briefly, the procedure was realized under local, loco-regional or general anesthesia. After a percutaneous femoral (ipsilateral or contralateral) or brachial approach, an arteriography was performed. The lesion was catheterized. A predilatation was performed using a standard balloon. The standard balloon dimensions were chosen so that the nominal diameter was inferior to the nominal vessel diameter by 1-mm and the length did not exceed the ISR length. In case of residual restenosis >50%, a high-pressure balloon could be used. In case of pre-dilatation failure, the procedure was considered as a technical failure. Then a DEB (IN.PACT Admiral®, Medtronic, Santa Rosa, USA) was used. The DEB dimensions were chosen so that the nominal diameter was equal to the nominal vessel diameter and the length did not exceed the ISR length by 5-10mm at each edge. In case of the use of 2 or more DEBs, a 1-cm DEBs overlap was required. The balloon was inflated for a minimum of 1-min at a maximum pressure of 12-atm. In case of flow-limiting dissection or residual stenosis >50% a nitinol self-expandable stent was implanted. Groin closure was accomplished via manual compression or via vascular closure device at the physician discretion. All procedures were realized after a bolus of heparin at the dose of 50-UI/kg. Postoperatively, patients were prescribed aspirin (dose at the physician discretion) and clopidogrel (75 mg day⁻¹) for 6 months, and then one

antiplatelet agent was given. When patients were already under oral anticoagulant treatment, none antiplatelet agent was added. Observance of the medical treatment was ascertained at each clinical endpoint.

Follow-up

Patients were prospectively followed-up on an outpatient basis. Major adverse clinical events (MACE) were intentionally sought. Follow-up included medical examination, ankle brachial index (ABI) measurements and duplex scan at 1, 3, 6, 9, 12 and 18 months. Patient preoperative data, imaging parameters, intraoperative data, and postoperative events were recorded prospectively in a computerized database. Quality of life was evaluated prior to intervention, after intervention and at one year.

Endpoints

The primary endpoint was target lesion revascularization (TLR) rate at one year. The decision to perform repeat revascularization was clinically driven by symptoms. Reinterventions were indicated in case of clinical degradation by at least 1 Rutherford stage or absence of healing of all skin lesions associated to a stenosis $\geq 50\%$ at the stented site and/or and a peak systolic velocity ratio

(PSVR) ≥ 2.4 . The angiographic patterns of in-stent restenosis were defined according to the classification proposed by Tosaka ⁽⁵³⁾ as follows: class I (focal or multifocal restenosis < 5 -cm), class II (diffuse restenosis > 5 -cm) and class III (total occlusion).

Secondary endpoints were target extremity revascularisation (TER), major adverse cardiovascular events (MACE), primary and secondary sustained clinical improvement, primary and secondary patency, quality of life assessment by EQ5D questionnaire(annexe 5), device success, technical success, duration of hospitalization stay, Rutherford classification, measurement of ABI at one year. Detailed definitions of outcome are given below.

Target extremity revascularization expresses the frequency of the need for repeated procedures (endovascular or surgical) due to a problem arising remotely from the lesion initially treated in surviving patients with preserved limb. Major cardiovascular events included all deaths, major amputation, procedural-related serious adverse events and device failure or malfunction. Primary sustained clinical improvement was defined as a sustained upward shift of ≥ 1 category of the Rutherford classification for claudicants and by wound healing and rest pain resolution for patients in CLI, without the need for repeated TLR in surviving patients. Secondary sustained clinical improvement was defined as a sustained upward shift of ≥ 1 category of the Rutherford classification for claudicants and by wound healing and rest pain resolution for patients in CLI, including the need for repeated TLR in surviving patients.

Primary patency was defined as patency without any reintervention and with PSVR >2.4 . Secondary patency was defined as patency with PSVR >2.4 . Technical success was defined as achievement of a final residual diameter stenosis of $<30\%$ on the procedural completion angiogram. Device success was defined as success of drug delivery with a balloon inflation, deflation and retrieve without any rupture.

Statistical analysis

Statistical analysis results were reported prospectively on an intention-to-treat basis and analysed. Continuous variables were presented as mean \pm SD, categorical variables as count and percent. Demographic and comorbidity data were recorded per patient and patency data were calculated on a per limb basis. Survival rate curves for outcomes were plotted and calculated using the Kaplan-Meier method. For patients who died before the final follow-up examination or for patients lost to follow-up, the status of the last follow-up examination was recorded. A $p<0.05$ was considered statistically significant. Data were analysed using the SPSS software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Demographic data

Between January 2012 to June 2013, 53 patients (55 limbs) were included. After a blind review, 10 patients were excluded because they presented a major protocol deviation since the delay between the de novo femoropopliteal lesion stenting and the occurrence of ISR was superior to 2 years. Consequently, 43 patients (45 limbs) were analysed. Patient's characteristics at the time of repeat intervention are summarized in Table 3. Briefly, indications for intervention included 38 limbs (85%) for claudication and 7 limbs (15%) for CLI.

TABLE 3. Patient's characteristics

		Total population (n=45)
Age	year(SD)	69 (+/-12)
Gender ♂	n (%)	34(79)
Active smoking	n (%)	15(35)
Hypertension	n (%)	36(84)
Diabetes mellitus	n (%)	13(30)
Dyslipidaemia	n (%)	33(77)
Renal failure	n (%)	5(12)
CHD	n (%)	16(37)
Statins	n (%)	39(91)
ACE	n (%)	19(44)
APT	n (%)	45(100)

ACE: angiotensin-converting-enzyme inhibitor

APT: anti-platelets therapy

CHD: coronary heart disease

Intraoperative and perioperative data

Sixty two percent (28 lesions) of the procedures were realized under local anaesthesia and sedation. The arterial approach was through ipsilateral femoral artery in 42% (19 lesions), contralateral femoral artery with a crossover for 56% (25 lesions) and brachial artery in 2% (1 lesion) of the procedures. According to Tosaka classification (Figure 4), ISR lesions were classified as class I in 38%, class II in 60% and class III in 2 % of the cases. Predilatation was performed using high-pressure balloon inflations in 98% of the cases. The mean diameter of DEB used was 6 mm \pm 0.56mm, and the mean length of the DEB was 86mm \pm 32mm Only one DEB was used in 61% of the procedures, 2 in 30%, 3 in 7% and 4 in 2%. The mean time of inflation was 104 seconds (60-480). The technical success rate was 98% since a stent was implanted to cover adjacent dissections in one procedure. The device success rate was 100%. Concomitant lesions were treated in 12 limbs (27%) (2 deep femoral arteries, 2 popliteal arteries, 4 superficial femoral arteries, 4 iliac arteries). An arterial closure device was used for 36% (16 procedures). The median of hospitalisation stay was 2 days (1 to 33). One patient stays for 33 days because of an acute ischemia of the treated leg leading to death at day 33. A 1-month, no patient was lost of follow-

up. There was no major adverse event neither reintervention during the perioperative period.

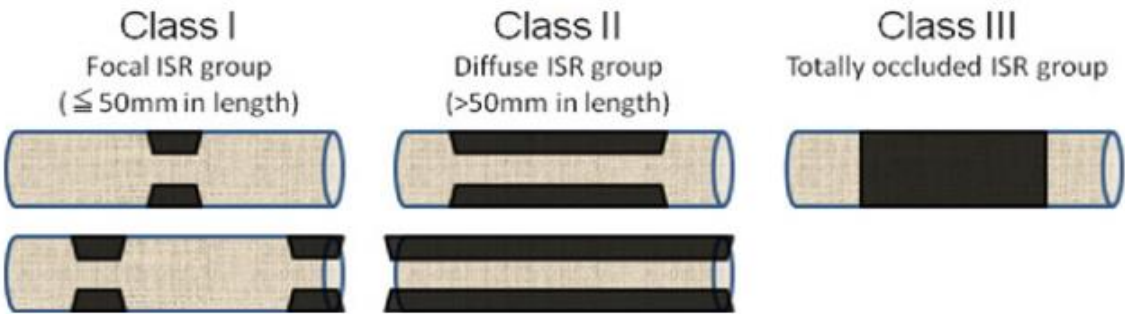
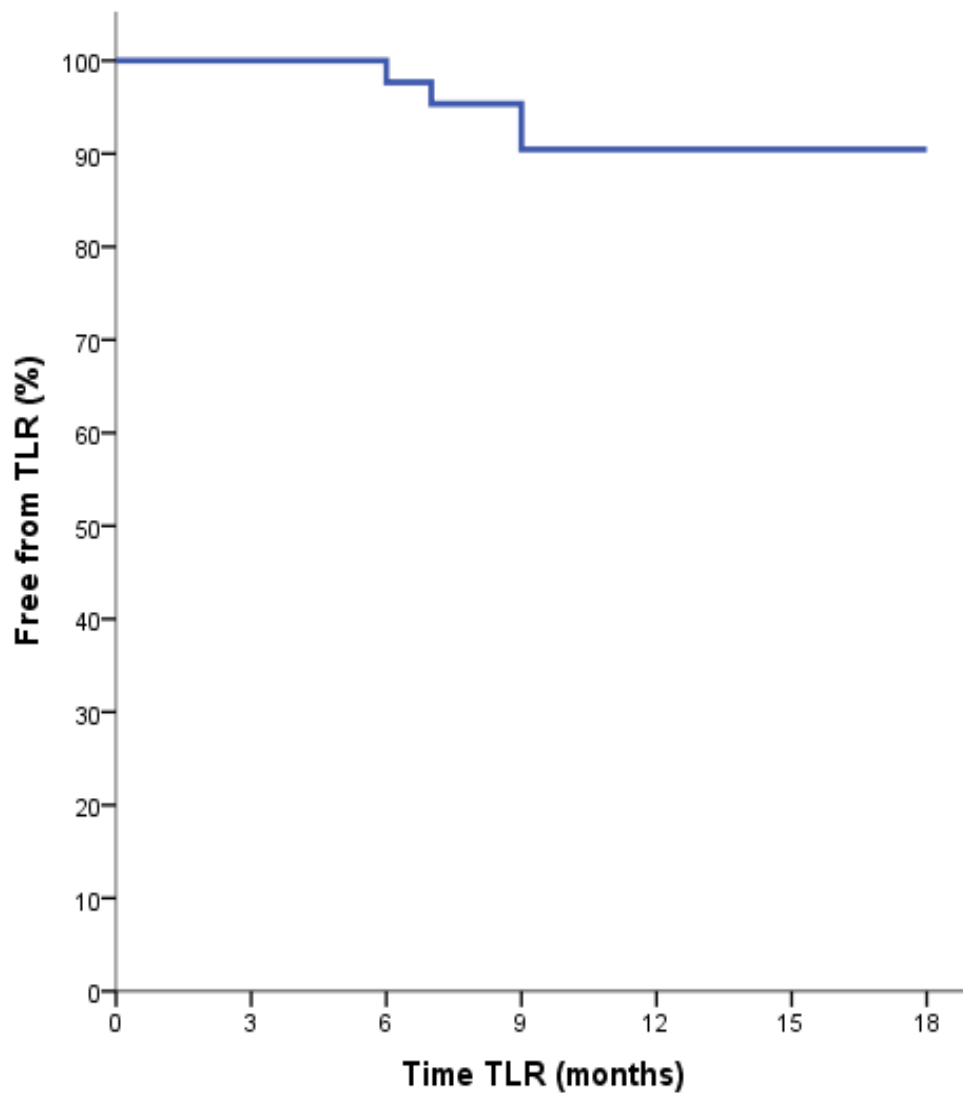


Figure 4. Tosaka classification of in-stent restenosis

Mid-term follow up

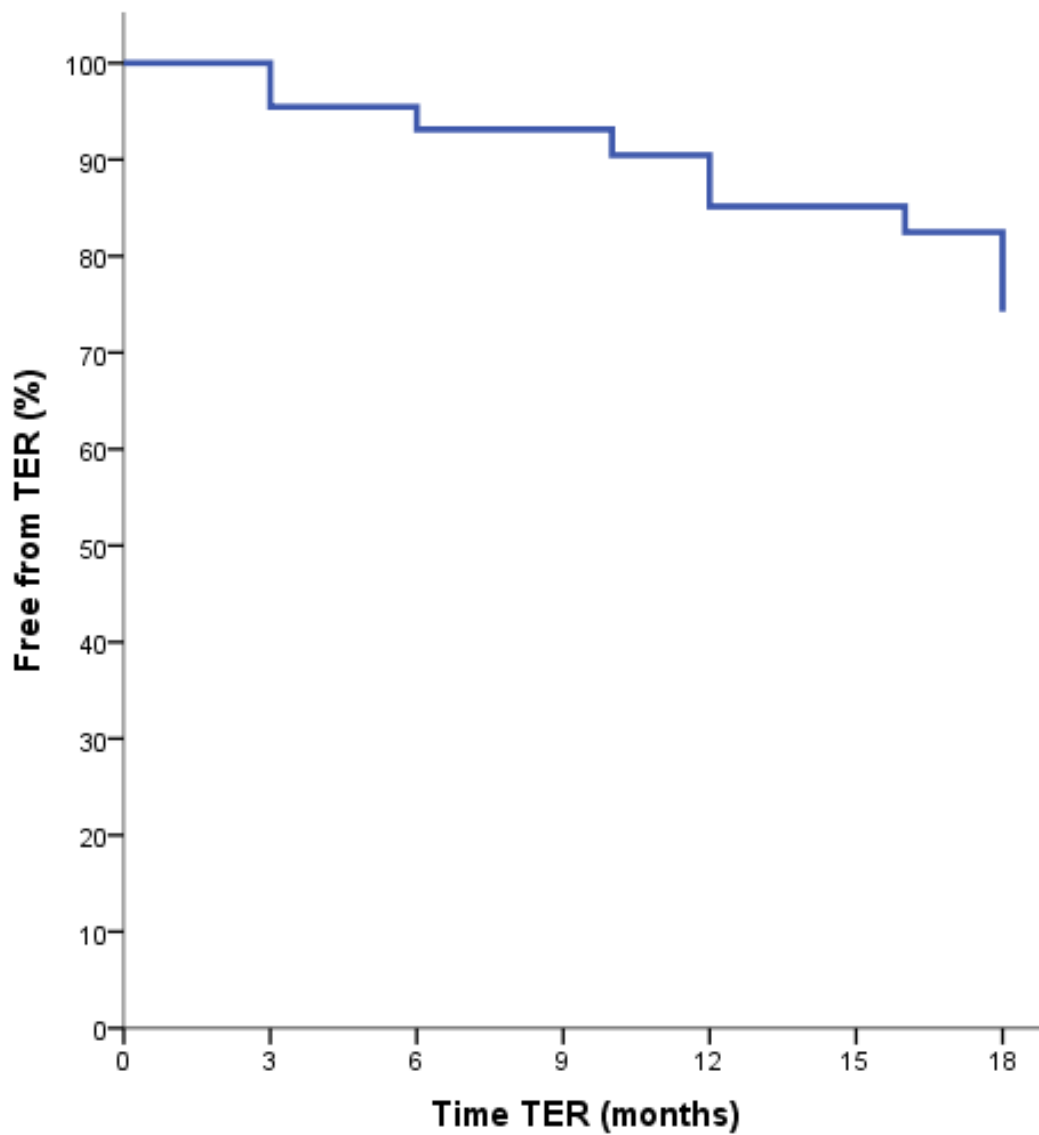
There were no loss of follow-up at one year. Two patients (7.0%) patients died during the follow-up period: one from heart rhythm disorder at 18 months after DEB procedure, another (2 lesions) from acute ischemia after the second intervention leading to a major amputation and finally death at 9 months of follow-up (first intervention) and 1 month of follow-up (second intervention). Concerning the primary endpoint, the freedom from TLR rates at 12 and 18 months was 90.5% (Figure 5). Target lesion revascularization was required in 3 patients. Two patients had a FP bypass at 6 and 18 months and 1 patient had a conventional balloon angioplasty at 18 months. At 12 and 18 months, freedoms from TER rates were 85% and 76.3%, respectively (Figure 6). Target extremities revascularization was necessary in 9 patients. 8 patients had an endovascular treatment 2 at 3 months, 2 at 12 months and 4 at 18 months. One patient had a venous femoro-popliteal bypass at 6 months. The evolution of Rutherford classification is presented in figure 7. At 18 months, claudication/CLI rates were 26% and 6% respectively. Seventy percent of the patients were asymptomatic. The primary and secondary (Figure 8) sustain of clinical improvement were 78.6% and 92.7% at one year and 63.9% and 77.3% at 18 months (Figure 8). The secondary absence of restenosis rates at 12 and 18

months were respectively 87.6% and 84.9% (Figure 9). During follow-up, 2 (9%) cases of stent thrombosis and 4 (18%) cases of ISR were observed.



Months	0	3	6	12	18
n	45	45	42	35	33
Rate	100	100	97,7+/-2,3	90,5+/-4,5	90,5+/-4,5

Figure 5. Kaplan Meyer curve representing Freedom from TLR



Months	0	3	6	9	12	18
n	45	42	40	31	24	19
Rate	100	95,5+/-3,1	93,1+/-3,8	93,1+/-3,8	85,0+/-5,7	76,3+/-7,0

Figure 6. Kaplan Meyer curve representing freedom from TER

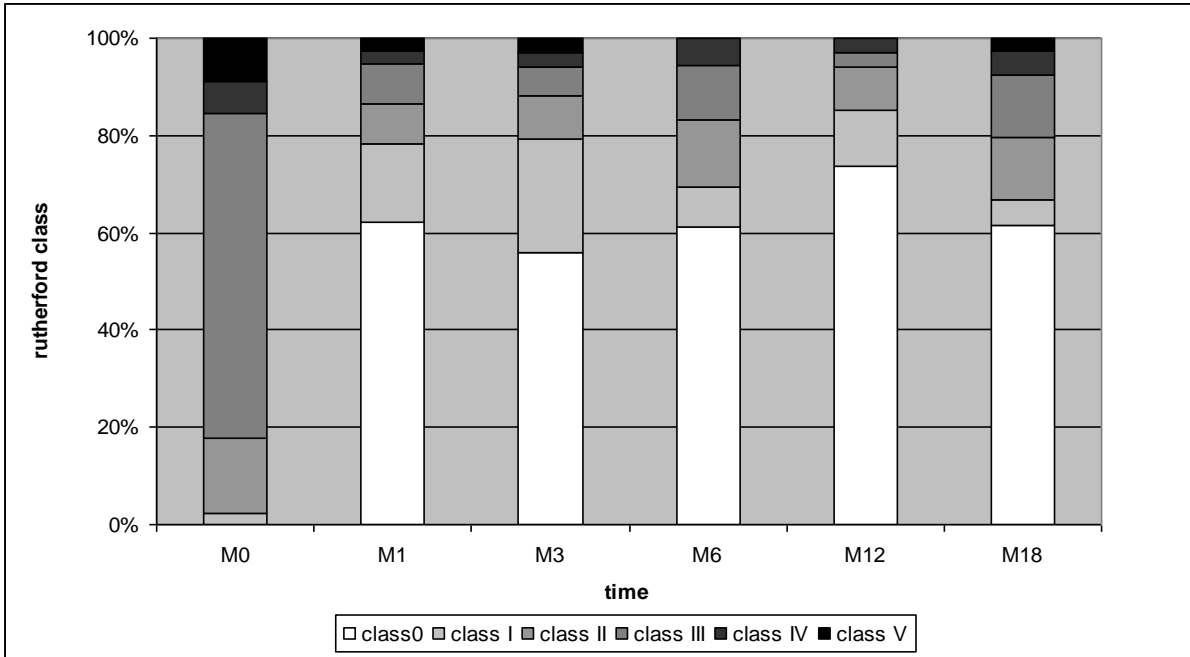
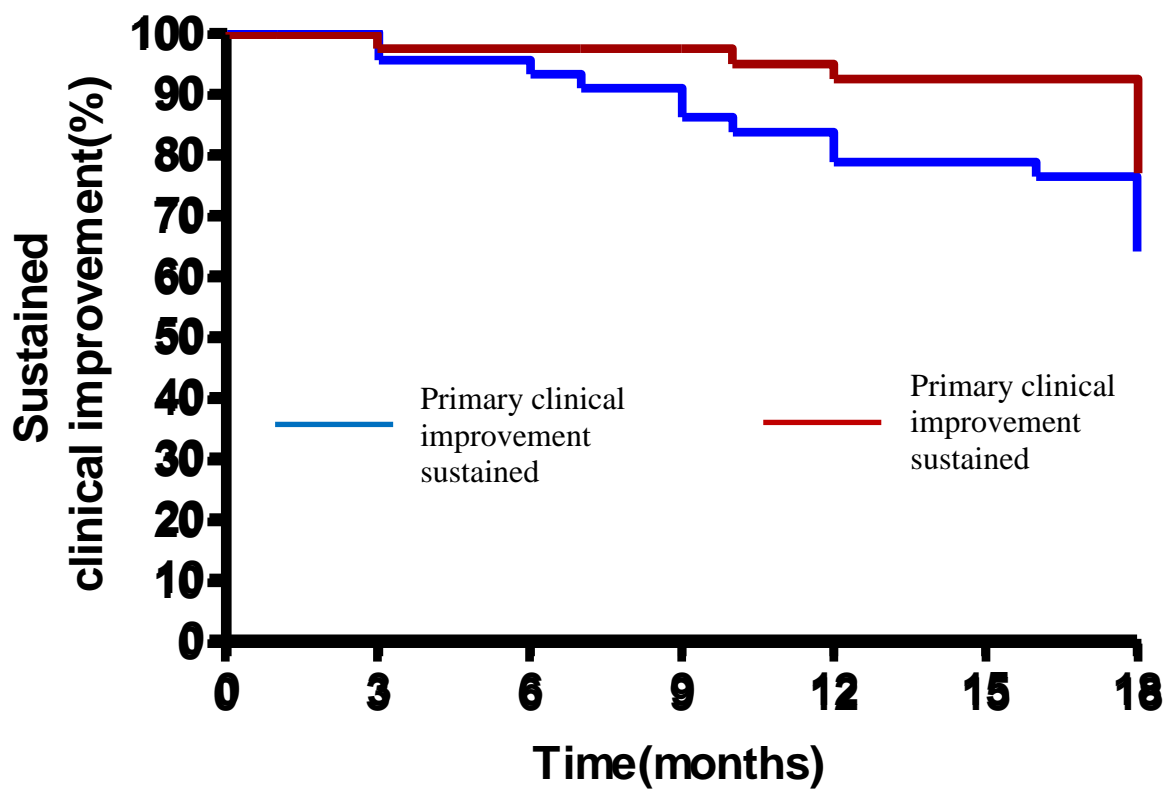


Figure 7. Graphic representing Rutherford class evolution during follow-up



Months	0	3	6	12	18
N (primary)	45	43	41	33	31
Rate (primary)	100	95,5+/-3,1	93,1+/-3,8	78,6+/-6,3	63,9+/-7,5
N (secondary)	45	43	41	38	36
Rate (secondary)	100	97,7+/-2,2	97,7+/-2,2	92,7+/-4,1	77,3+/-6,7

Figure 8. Kaplan Meyer curve representing primary and secondary clinical improvement sustained

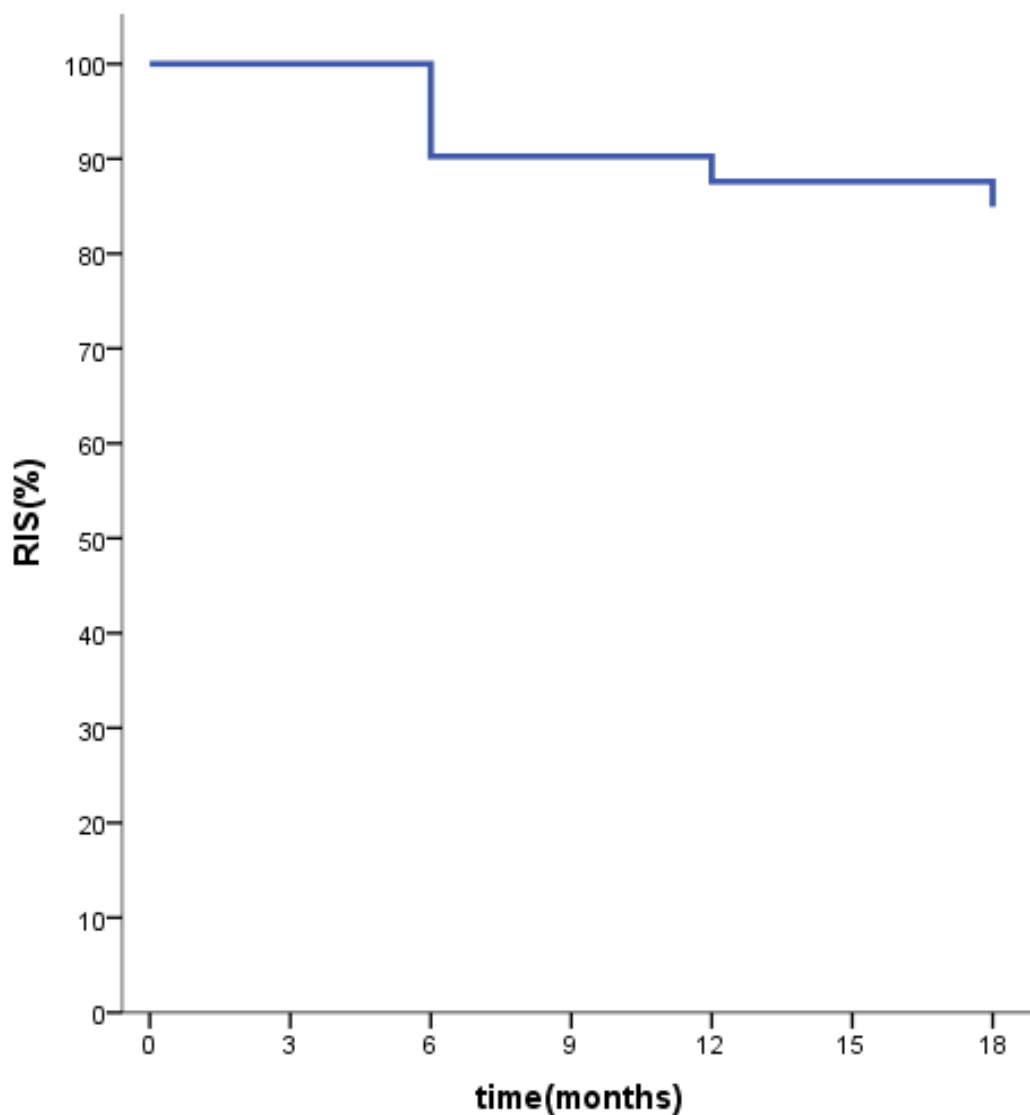


Figure 9. Kaplan Meyer curve representing absence of in-stent restenosis with or without reintervention.

Discussion

Despite in routine balloon angioplasty remains the most frequently utilized method of treatment of FP ISR, midterm outcomes are marked by a high rates of redo ISR and reinterventions ^(53, 61, 62). In this prospective multicentric cohort, we showed that the Paclitaxel eluting balloon use for treating FP ISR showed promising results in terms of freedom of TLR, patency and sustained clinical improvement.

The use of Paclitaxel as an antiproliferative drug shows already interesting results superior to conventional PTA in *de novo* SFA lesions ^(46,63–66)(figure 2 et 3). In our study the use of Paclitaxel DEB, for SFA in-stent restenosis, shows good results in terms of primary patency (87.6%), absence of TLR (90.5%) and sustain of the clinical improvement (92.7%).

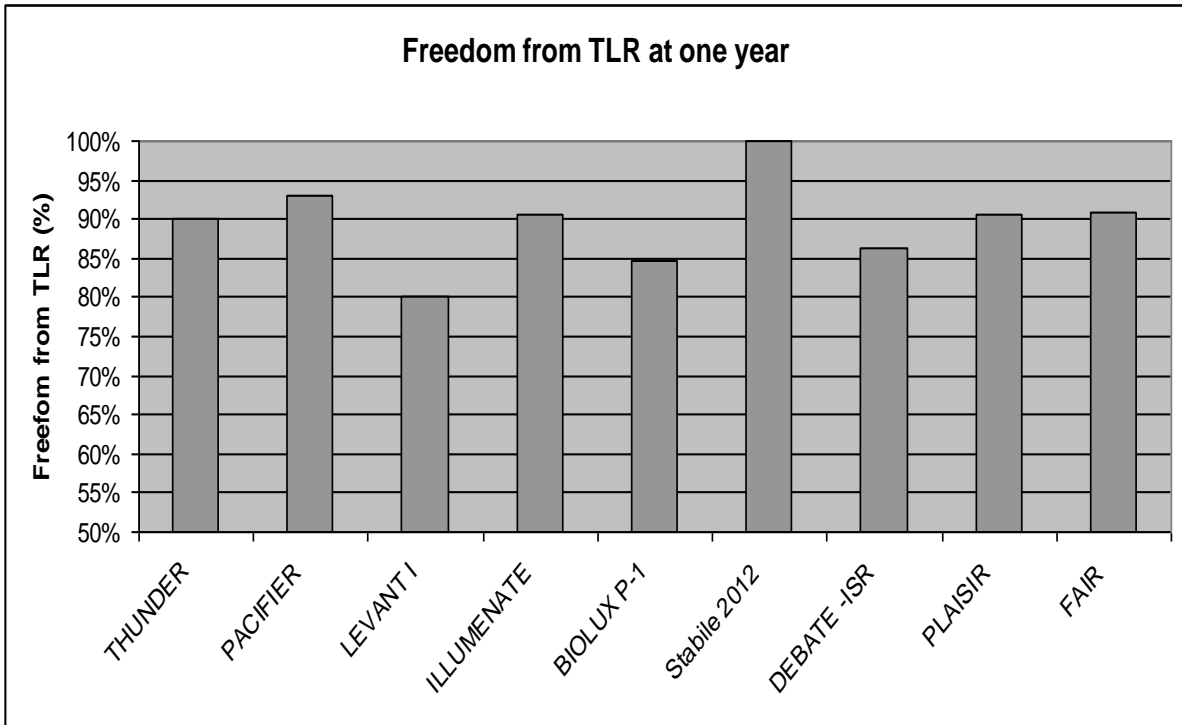


Figure 2. Freedom from TLR at one year for main studies in SFA de novo and restenotic lesions

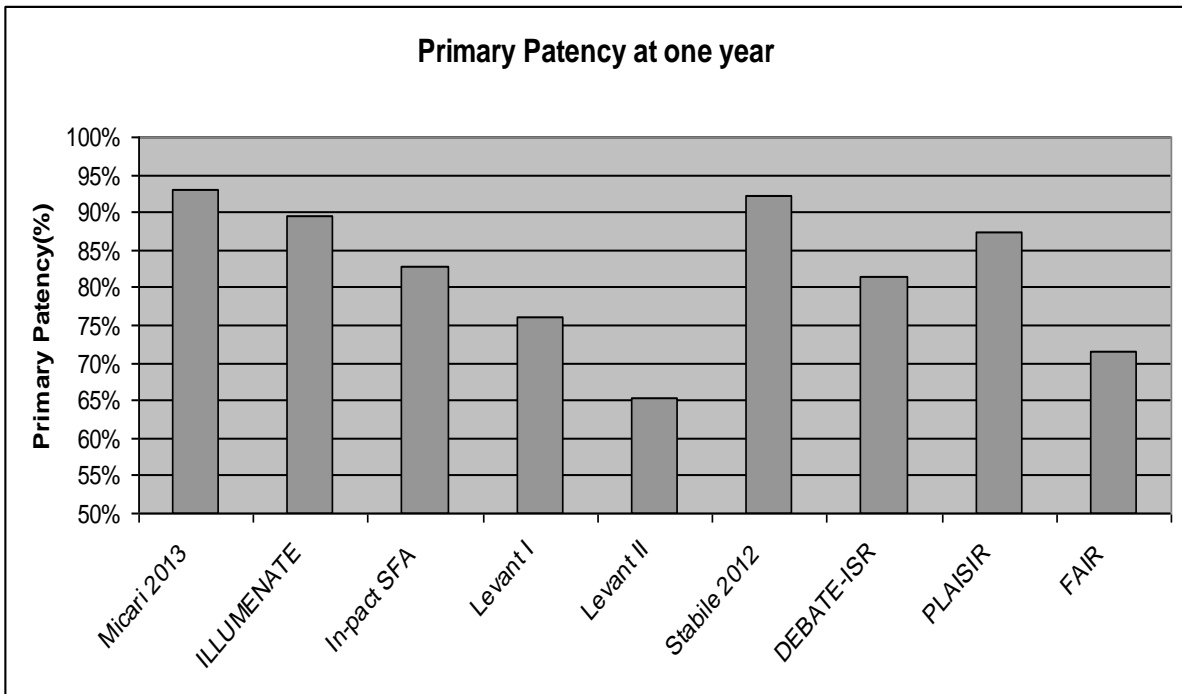


Figure 3. Primary Patency at one year for main studies in SFA and restenotic lesions

Our results are comparable to other studies dealing with the same type and localisation of lesions. In 2012, Stabile ⁽⁴⁷⁾ shows a primary patency rate of 92.1% at one year and freedom from TLR rate of 100%. In the DEBATE-ISR study in 2014, Liistro ⁽⁴⁸⁾ shows a primary patency rates at one year of 81.5% and a freedom from TLR rate of 86.4%. In our study lesions length are comparable to those of the study of Stabile (82.9 mm vs 86 mm), and are shorter than in DEBATE-ISR study (136 mm vs 86 mm).

In 2014, the FAIR study ⁽⁶¹⁾ compared POBA and DEB in the treatment of medium length SFA ISR (82.3mm). 62 patients were randomized in DEB group and 57 in POBA group. This study shows a superiority of DEB over POBA in terms of TLR rates at one year (90.8% vs 52.6%; p=0.001) and primary patency at one year (70.5% vs 37.5%; p=0.004).

In comparison to other devices used for treatment of SFA in-stent restenosis, DEB seems to show better results in terms of freedom from TLR and primary patency (PP). Indeed results seem to be better than conventional angioplasty. In 2012, Tosaka ⁽⁵³⁾ shows a primary patency rate of 69% at one year.

Results are better than those obtained with directional atherectomy ^(54–56), in those studies primary patency rate at one year range from 25 to 54%, and freedom from TLR rate at one year range from 53 to 56%.

Cutting balloon ⁽⁵⁷⁾ failed to prove superiority compared with conventional PTA, indeed primary patency rate at one year was 35% and freedom from TLR rate was 59%.

With laser atherectomy and PTA ^(58, 67) primary patency rate is 48%, and freedom from TLR rates are range from 49 to 77%.

Laser atherectomy in association with heparin-coated stent grafts shows good results for treatment of SFA in-stent restenosis. In 2012, Laird et al. ⁽⁵⁹⁾ evaluated laser atherectomy with heparin-coated stent grafts for the treatment of SFA in-stent restenosis. In this study primary patency rate at one year was 48%, but freedom from TLR rate at one year was 83%. This result is comparable with those obtained with DEB and drug-eluting stent.

In 2015, the Reline Study ⁽⁶²⁾ compared treatment of SFA ISR using POBA or the Viabahn Covered stent (Gore & Associates, Flagstaff, AZ). 39 patients were randomized in Viabahn group and 44 in POBA group. This study shows a superiority of the Viabahn in the treatment of SFA ISR in terms of primary patency at one year (74.8% vs 28% ; $p<0.001$) and in terms of absence of TLR at one year (80% vs 42% ; $p<0.001$).

Brachytherapy shows as well good results for the treatment of this type of lesions. In 2012, Werner et al. ⁽⁶⁰⁾ find a primary patency rate at one year of 79.8% after treatment of 90 consecutive patients suffering from symptomatic SFA in-stent restenosis.

Results seem to be good for drug-eluting stent. The Zilver-PTX single arm study shows a primary patency rate of 79% and a freedom from TLR rate at one year of 81% after treatment of 119 lesions in 108 patients ⁽⁶⁸⁾.

Despite the fact that our study was a non-randomized, non-controlled study, our good results are comparable to other studies comparing DEB and PTA for the treatment of SFA in-stent restenosis.

Conclusion

Our study shows that drug-eluting seems to be an effectiveness and secure treatment for in-stent restenosis of the superficial femoral artery. Randomized and controlled studies are needed to confirm those encouraging results.

C. Discussion

Les études sur la prise en charge de la resténose intra-stent n'ont pas permis à l'heure actuelle de mettre en évidence de Gold standard. L'utilisation du Paclitaxel en tant que molécule antiproliférative a montré des résultats intéressants dans le traitement des lésions de novo de l'artère fémorale superficielle (figure 2 et 3).

1. Versus ballons actifs

Les résultats prometteurs de notre étude en termes d'absence de TLR (90.5%) et d'absence de resténose secondaire (87.6%) sont comparables à ceux que l'on peut trouver dans la littérature. En 2012, Stabile et al. ⁽⁴⁷⁾ montrait un taux de perméabilité primaire de 92.1% à 1an et un taux d'absence de TLR de 100% à 1an. Dans cette étude, 39 patients étaient inclus, il y avait 82% d'hommes, 48% de diabétiques, 93% d'hypertendus et 87% de fumeurs ou anciens fumeurs, et le stade de Rutherford moyen était de 3. La proportion de patients atteint de resténose focale type I ⁽⁵³⁾ était de 30.8% (38% dans notre étude), celle de resténose diffuse type II de 48.7% (60% dans notre étude) et la proportion de thrombose type III de 20% (2% dans notre étude). Cette différence

de type de lésions ne semble pas entraîner de différence en termes de résultats. D'ailleurs après analyse statistique, l'étude de Stabile ⁽⁴⁷⁾ n'a pas mis en évidence que le type de resténose traité initialement était un facteur prédictif de resténose itérative. Ces résultats sont d'autant plus intéressants car l'angioplastie au ballon standard de la resténose intrastent a montré des résultats décevants avec des taux de perméabilité primaire de 68.6% à 1 an, la resténose de type III apparaissant comme un facteur péjoratif (22.7% à 1 an) ⁽⁵³⁾.

En 2014, l'étude de Liistro et al. étudiait également le ballon actif dans la resténose intrastent ⁽⁴⁸⁾. Dans cette étude la proportion de resténose classe III de Tosaka était de 50%, ce qui est bien plus important que dans notre étude (2%). Contrairement à l'étude de Stabile, Liistro montrait que la resténose de type III de Tosaka était le seul facteur prédictif de resténose itérative. Malgré cette proportion importante de type III, l'étude montrait un taux de perméabilité primaire de 81.5% et un taux d'absence de TLR de 86.4%. Cette étude différait également de la nôtre par la longueur des lésions traitées. En effet la longueur moyenne des lésions traitées dans cette étude était de 132+/-86mm contre 86+/-32mm dans notre étude. Ces différences semblent montrer que la longueur des lésions ne modifie pas l'efficacité du ballon actif dans le traitement de la resténose.

En 2014, l'étude FAIR ⁽⁶¹⁾ comparait l'angioplastie simple et l'angioplastie au ballon actif dans le traitement des lésions de longueur moyenne (82.3mm) de la resténose intrastent fémoro-poplité. 62 patients étaient randomisés dans le groupe DEB et 57 dans le groupe angioplastie simple. Cette étude montrait la supériorité de l'angioplastie par DEB sur l'angioplastie simple en termes de taux de TLR (90.8% vs 52.6% ; p=0,0001) et de perméabilité primaire (70.5% vs 37.5%; p=0.004). La classification des lésions de resténose selon Tosaka ⁽⁵³⁾ étaient semblables à celle retrouvée dans notre étude : classe I 25.9% vs 38%, classe II 50.1% vs 60%, classe III 24% vs 2%, hormis concernant les occlusions complètes. Cette étude était également comparable en termes de longueur de lésion (82.3mm vs 86mm).

Dans les études de Stabile ⁽⁴⁷⁾ et Liistro ⁽⁴⁸⁾ on peut constater des taux de stenting secondaire de 10% et 15.9% respectivement. Ce taux n'est que de 2% dans notre étude et était considéré comme un critère d'échec technique. Ce taux de 2% est proche de celui retrouvé dans l'étude FAIR ⁽⁶¹⁾ qui était de 1.6%.

2. Versus autres dispositifs

En comparaison avec les autres dispositifs médicaux utilisés dans le traitement de la resténose intrastent le ballon actif semble également avoir de meilleurs résultats.

En effet dans les études portant sur l'athérectomie ⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾, les taux de perméabilité primaire et d'absence de TLR sont respectivement de 25 à 54% et de 53 à 56% à 1 an.

Le cutting balloon ⁽⁵⁷⁾ n'a pas montré de supériorité par rapport au ballon standard dans le traitement de la resténose, en effet le taux de perméabilité primaire à 1 an était de 35% et le taux d'absence de TLR de 59%.

Les études portant sur l'athérectomie au laser associé à l'angioplastie standard ^(58, 67) ont retrouvé à 1 an un taux de perméabilité primaire de 48% et des taux d'absence de TLR compris entre de 49 et 77%.

Les études portant sur l'athérectomie au laser associé à l'implantation d'un stent enduit d'héparine ont montré des résultats encourageants dans le traitement de la resténose intrastent au niveau de l'artère fémorale superficielle. En effet, Laird et al. ⁽⁵⁹⁾ montrait à 1 an un taux de perméabilité primaire certes faible 48% mais un taux d'absence de TLR de 83%, proche de ce que l'on peut observer avec l'utilisation de ballons actifs.

La brachythérapie semble également montré des résultats intéressants. En effet en 2012, Werner et al. ⁽⁶⁰⁾ rapportait les résultats d'une étude incluant 90 patients consécutifs présentant une resténose intrastent symptomatique de l'artère fémorale superficielle. Les auteurs observaient un taux de perméabilité primaire de 79.8% à 1 an.

Concernant le stent actif et la resténose intra-stent, l'étude Zilver-PTX single arm montrait à 1 an un taux de perméabilité primaire de 79% et un taux d'absence de TLR de 81% après traitement de 119 lésions chez 108 patients ⁽⁶⁸⁾.

En 2015, l'étude Reline ⁽⁶²⁾ comparait angioplastie standard et le stent couvert Viabahn (Gore & Associates, Flagstaff, AZ) dans le traitement de la resténose intrastent fémorale superficielle. 39 patients ont été randomisés dans le groupe Viabahn et 44 dans le groupe angioplastie standard. Cette étude montre la supériorité du Viabahn par rapport à l'angioplastie standard, en créant une barrière physique à la resténose, en termes de perméabilité primaire à 1 an (74.8% vs 28% ; $p < 0.001$) et d'absence de TLR à 1 an (80% vs 42% ; $p < 0.001$). Par rapport à notre étude les lésions traitées dans cette étude étaient plus longues 173mm vs 86mm. Il y avait 23% d'occlusion et 77% de lésion sténosante focale ou diffuse. Malgré la longueur des lésions le Viabahn permet d'obtenir des résultats intéressants, proche de ceux obtenus avec le ballon actif, en termes de perméabilité primaire et d'absence de TLR à 1 an.

Au vu des résultats de l'ensemble de ses études, le traitement par ballon actif de la resténose intrastent par ballon actif à l'étage fémoro-poplité semble permettre d'obtenir les meilleurs résultats. Le stent couvert et la brachythérapie permettent également d'obtenir des résultats satisfaisant.

3. Limites

Les principales limites de notre travail sont l'absence de randomisation et l'effectif modeste de patients

D. CONCLUSION

Le traitement de la resténose intrastent par ballon actif montre des résultats encourageants en termes de perméabilité primaire, d'absence de TLR et de maintien de l'amélioration clinique, par rapport à ce qu'on peut observer dans la littérature avec l'utilisation du ballon nu ou d'autres dispositifs. De plus l'utilisation du ballon actif reste relativement aisée par rapport à d'autres solutions thérapeutiques telles que la brachythérapie. L'évaluation des résultats du ballon actif par une étude randomisée sera nécessaire avant de définir ce dispositif comme le *gold standard* du traitement de la resténose intrastent au niveau de l'artère fémorale superficielle.

Annexe 1. Classification clinique de Leriche et Fontaine (grade) et de

Rutherford (catégorie) (69)

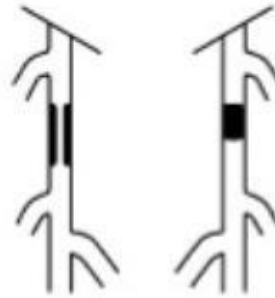
Grade	Catégorie	Description clinique	Critères objectifs
I	0	Asymptomatique. Pas de lésions artérielles significatives	Epreuve du tapis roulant* normal
	1	Claudication minime	Epreuve du tapis roulant* réalisée ; pression systolique à la cheville > 50mmHg en fin d'épreuve mais au moins 20mmHg supérieure à la valeur de repos.
II	2	Claudication modérée	Entre 1 et 3
	3	Claudication sévère	Epreuve du tapis roulant* incomplète et pression systolique à la cheville > 50mmHg en fin d'épreuve mais au moins 20mmHg supérieure à la valeur de repos.
III	4	Douleurs de décubitus	Pression systolique de repos à la cheville < 40mmHg, pression à la cheville plate ou faiblement pulsatile ou enregistrement d'un pouls métatarsien ; pression systolique des orteils < 30mmHg
IV	5	Troubles trophiques mineurs Plaie chronique ; gangrène localisée avec ischémie diffuse du pied	Pression systolique de repos à la cheville < 60mmHg, Pression à la cheville ou métatarsienne plate ou faiblement pulsatile; pression systolique des orteils < 40mmHg
	6	Troubles trophiques majeures Extension des troubles trophiques au-dessus du niveau transmétatarsien ; lésions ischémiques du pied irréversibles.	Idem que catégorie 5

* : Epreuve du tapis roulant : la vitesse du tapis roulant est de 3,2 km/h et la pente de 12 %.

Annexe 2. Classification de la TASC II

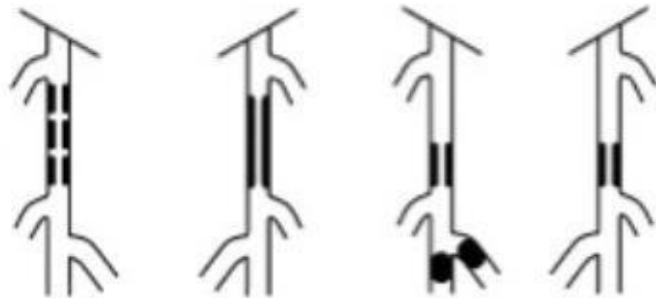
TASC A:

- Sténose inférieure à 10cm
- Thrombose inférieure à 5cm



TASC B:

- Lésions multiples <5cm
- Sténose ou occlusion <15cm
- Lésions des vaisseaux jambiers associées
- Sténose poplitée isolée



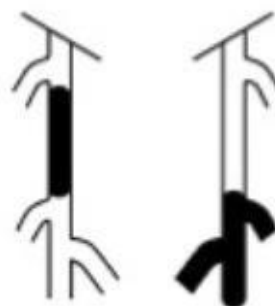
TASC C:

- Sténose ou occlusion >15cm
- Lésions récidivantes nécessitant plus de 2 interventions

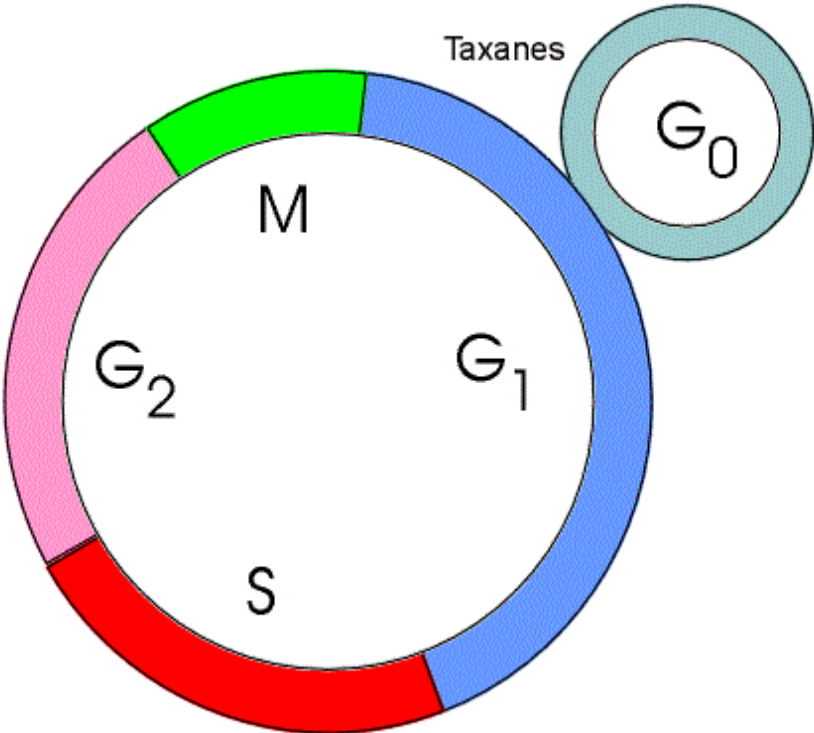


TASC D:

- Occlusion fémorale superficielle ou commune >20cm
- Occlusion poplitée et du trépied jambier



Annexe 3. Cycle cellulaire et action du taxol



Annexe 4. Ballon actif disponible en Europe pour l'utilisation dans l'artériopathie périphérique

Name	Manufacturer	Excipient	Paclitaxel concentration (µg/mm ²)
In-Pact	Medtronic	Urea	3.5
Lutonix	BARD	Sorbitol	2
Biopath (Freeway)	Eurocor	Shellolic acide	3
Passeo Lux	Biotronik	BTHC	3
Stellarex	Spectranetics	Unknown	2
Elutax SV	Aachen resonance	None	2.2
Legflow	Cardionovum	Shellolic acide	3
Advance 18 PTX	Cook	None	3
Cotavance	Medtronic	Iopromide	3

Annexe 5. Questionnaire de qualité de vie EQ5D

En cochant une case dans chaque catégorie (mobilité, autonomie, activités habituelles, douleur/inconfort, anxiété/dépression), indiquer ce qui décrit le mieux votre état de santé à l'heure actuelle.

Mobilité

Je n'ai aucun problème pour marcher

J'ai quelques problèmes pour marcher

Je dois rester au lit

Autonomie

Je n'ai aucun problème d'autonomie

J'ai des problèmes pour me laver ou pour m'habiller

Je suis incapable de me laver ou de m'habiller

Activités habituelles (exemples : travail, étude, entretien de la maison, activités en famille ou de loisirs)

Je n'ai aucun problème pour réaliser mes activités habituelles

J'ai quelques difficultés pour réaliser mes activités habituelles

Je suis incapable de réaliser mes activités habituelles

Douleur/inconfort

Je n'ai ni douleur ou inconfort

J'ai des douleurs ou un inconfort modérés

J'ai des douleurs ou un inconfort importantes

Anxiété/dépression

Je ne suis pas anxieux ou dépressif

Je suis modérément anxieux ou dépressif

Je suis extrêmement anxieux ou dépressif

Echelle visuelle analogique de l'état de santé

Pour vous aider à décrire votre état de santé, nous avons dessiné une échelle (ou plutôt un thermomètre) sur lequel le meilleur état de santé possible correspond à 100 et le pire état de santé imaginable à 0.

Vous indiquerez sur cette échelle quel est, selon vous, le niveau de votre état de santé actuel. Pour ce faire, dessiner une ligne sur l'échelle ci-dessous correspondant à votre état de santé actuel.

Votre propre état
de santé actuel

Meilleur état de
santé possible



Pire état de santé
imaginable

E. Bibliographie

1. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013 Oct 19;382(9901):1329–40.
2. Fokkenrood HJP, Lauret GJ, Verhofstad N, Bendermacher BLW, Scheltinga MRM, Teijink J a. W. The effect of supervised exercise therapy on physical activity and ambulatory activities in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2015 Feb;49(2):184–91.
3. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, Cohen DJ, Reynolds MR, et al. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):130–9.
4. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD000990.
5. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA*. 1995 Sep 27;274(12):975–80.
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45 Suppl S:S5–67.
7. Fowkes F, Leng GC. Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD002000.
8. Antoniou GA, Chalmers N, Georgiadis GS, Lazarides MK, Antoniou SA, Serracino-Inglott F, et al. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg*. 2013 Jan;57(1):242–53.
9. Clément C, Costa-Foru B, Vernon P, Nicaise H. Transluminal angioplasty performed by the surgeon in lower limb arterial occlusive disease: one hundred fifty cases. *Ann Vasc Surg*. 1990 Nov;4(6):519–27.
10. Johnston KW. Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology*. 1992 Jun;183(3):767–71.
11. Becquemin J-P, Favre J-P, Marzelle J, Nemoz C, Corsin C, Leizorovicz A. Systematic versus selective stent placement after superficial femoral artery balloon angioplasty: a multicenter prospective randomized study. *J Vasc Surg*. 2003 Mar;37(3):487–94.
12. Krankenberg H, Schlüter M, Steinkamp HJ, Bürgelin K, Scheinert D, Schulte K-L, et al. Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal

- angioplasty in superficial femoral artery lesions up to 10 cm in length: the femoral artery stenting trial (FAST). *Circulation*. 2007 Jul 17;116(3):285–92.
13. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, et al. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010 Jun 1;3(3):267–76.
 14. Bosiers M, Torsello G, Gissler H-M, Ruef J, Müller-Hülsbeck S, Jahnke T, et al. Nitinol stent implantation in long superficial femoral artery lesions: 12-month results of the DURABILITY I study. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2009 Jun;16(3):261–9.
 15. Scheinert D, Werner M, Scheinert S, Paetzold A, Banning-Eichenseer U, Piorkowski M, et al. Treatment of complex atherosclerotic popliteal artery disease with a new self-expanding interwoven nitinol stent: 12-month results of the Leipzig SUPERA popliteal artery stent registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Jan;6(1):65–71.
 16. Schulte K-L, Kralj I, Gissler HM, Bagnaschino LA, Buschmann I, Pernès J-M, et al. MISAGO 2: one-year outcomes after implantation of the Misago self-expanding nitinol stent in the superficial femoral and popliteal arteries of 744 patients. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2012 Dec;19(6):774–84.
 17. Willerson JT, Yao SK, McNatt J, Benedict CR, Anderson HV, Golino P, et al. Frequency and severity of cyclic flow alternations and platelet aggregation predict the severity of neointimal proliferation following experimental coronary stenosis and endothelial injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Dec 1;88(23):10624–8.
 18. Chesebro JH, Lam JY, Badimon L, Fuster V. Restenosis after arterial angioplasty: a hemorrheologic response to injury. *Am J Cardiol*. 1987 Jul 31;60(3):10B – 16B.
 19. Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, Motani AS, Reidy MA, Ross R. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science*. 1991 Sep 6;253(5024):1129–32.
 20. Ip JH, Fuster V, Israel D, Badimon L, Badimon J, Chesebro JH. The role of platelets, thrombin and hyperplasia in restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1991 May;17(6 Suppl B):77B – 88B.
 21. Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Nov 1;20(5):1284–93.
 22. Harker LA. Role of platelets and thrombosis in mechanisms of acute occlusion and restenosis after angioplasty. *Am J Cardiol*. 1987 Jul 31;60(3):20B – 28B.
 23. Heras M, Chesebro JH, Penny WJ, Bailey KR, Badimon L, Fuster V. Effects of thrombin inhibition on the development of acute platelet-thrombus deposition during angioplasty in pigs. Heparin versus recombinant hirudin, a

- specific thrombin inhibitor. *Circulation*. 1989 Mar;79(3):657–65.
24. Davies MJ. The pathological basis of angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther Spons Int Soc Cardiovasc Pharmacother*. 1989 Jun;3 Suppl 1:249–55.
 25. Heras M, Chesebro JH, Webster MW, Mruk JS, Grill DE, Penny WJ, et al. Hirudin, heparin, and placebo during deep arterial injury in the pig. The in vivo role of thrombin in platelet-mediated thrombosis. *Circulation*. 1990 Oct;82(4):1476–84.
 26. Chesebro JH, Badimon L, Fuster V. Importance of antithrombin therapy during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1991 May;17(6 Suppl B):96B – 100B.
 27. Van Belle E, Bauters C, Asahara T, Isner JM. Endothelial regrowth after arterial injury: from vascular repair to therapeutics. *Cardiovasc Res*. 1998 Apr;38(1):54–68.
 28. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schächinger V, Zeiher AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Mar 1;37(3):839–46.
 29. Van Belle E, Bauters C, Wernert N, Delcayre C, McFadden EP, Dupuis B, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents proto-oncogene expression in the vascular wall after injury. *J Hypertens*. 1995 Jan;13(1):105–12.
 30. Winocour PD. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1992 Oct;41 Suppl 2:26–31.
 31. Kanzaki T, Shinomiya M, Ueda S, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S. Enhanced arterial intimal thickening after balloon catheter injury in diabetic animals accompanied by PDGF beta-receptor overexpression of aortic media. *Eur J Clin Invest*. 1994 Jun;24(6):377–81.
 32. Kawano M, Koshikawa T, Kanzaki T, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S. Diabetes mellitus induces accelerated growth of aortic smooth muscle cells: association with overexpression of PDGF beta-receptors. *Eur J Clin Invest*. 1993 Feb;23(2):84–90.
 33. Kanwar YS, Rosenzweig LJ, Linker A, Jakubowski ML. Decreased de novo synthesis of glomerular proteoglycans in diabetes: biochemical and autoradiographic evidence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983 Apr;80(8):2272–5.
 34. Kanwar Y, Yoshinaga Y, Liu Z, Wallner E, Carone F. Biosynthetic regulation of proteoglycans by aldohexoses and ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Sep 15;89(18):8621–5.
 35. Vernier RL, Steffes MW, Sisson-Ross S, Mauer SM. Heparan sulfate proteoglycan in the glomerular basement membrane in type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1992 Apr;41(4):1070–80.
 36. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Mar 1;27(3):528–35.
 37. Jordan MA, Toso RJ, Thrower D, Wilson L. Mechanism of mitotic block

- and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Oct 15;90(20):9552–6.
38. Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Küttner A, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation*. 1997 Jul 15;96(2):636–45.
 39. Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, Blattner A, Axel DI, Schröder S, et al. Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jun;35(7):1969–76.
 40. Scheller B, Speck U, Schmitt A, Böhm M, Nickenig G. Addition of paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 15;42(8):1415–20.
 41. Speck U, Scheller B, Abramjuk C, Breitwieser C, Dobberstein J, Boehm M, et al. Neointima inhibition: comparison of effectiveness of non-stent-based local drug delivery and a drug-eluting stent in porcine coronary arteries. *Radiology*. 2006 Aug;240(2):411–8.
 42. Albrecht T, Speck U, Baier C, Wolf K-J, Böhm M, Scheller B. Reduction of stenosis due to intimal hyperplasia after stent supported angioplasty of peripheral arteries by local administration of paclitaxel in swine. *Invest Radiol*. 2007 Aug;42(8):579–85.
 43. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol*. 1993 Aug;20(4 Suppl 3):1–15.
 44. Medtronic In.Pact Clinical Evidence [Internet]. 14:26:50 UTC [cited 2015 Apr 20]. Available from: <http://fr.slideshare.net/Salutaria/medtronic-inpact-clinical-evidence>
 45. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, et al. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):145–53.
 46. Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, et al. Drug-Coated Balloon versus Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty for the Treatment of Superficial Femoral and/or Popliteal Peripheral Artery Disease: 12-Month Results from the IN.PACT SFA Randomized Trial. *Circulation*. 2014 Dec 3;
 47. Stabile E, Virga V, Salemme L, Cioppa A, Ambrosini V, Sorropago G, et al. Drug-eluting balloon for treatment of superficial femoral artery in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 30;60(18):1739–42.
 48. Liistro F, Angioli P, Porto I, Ricci L, Ducci K, Grotti S, et al. Paclitaxel-eluting balloon vs. standard angioplasty to reduce recurrent restenosis in diabetic patients with in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal arteries: the DEBATE-ISR study. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2014 Feb;21(1):1–8.
 49. Cremers B, Biedermann M, Mahnkopf D, Böhm M, Scheller B.

- Comparison of two different paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary restenosis model. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 2009 May;98(5):325–30.
50. Joner M, Byrne RA, Lapointe J-M, Radke PW, Bayer G, Steigerwald K, et al. Comparative assessment of drug-eluting balloons in an advanced porcine model of coronary restenosis. *Thromb Haemost.* 2011 May;105(5):864–72.
51. Bondesson P, Lagerqvist B, James SK, Olivecrona GK, Venetsanos D, Harnek J. Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2012 Aug;8(4):444–9.
52. Hoffmann R, Mintz GS, Dussallant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1996 Sep 15;94(6):1247–54.
53. Tosaka A, Soga Y, Iida O, Ishihara T, Hirano K, Suzuki K, et al. Classification and clinical impact of restenosis after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jan 3;59(1):16–23.
54. Trentmann J, Charalambous N, Djawanscher M, Schäfer J-P, Jahnke T. Safety and efficacy of directional atherectomy for the treatment of in-stent restenosis of the femoropopliteal artery. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2010 Aug;51(4):551–60.
55. Zeller T, Rastan A, Sixt S, Schwarzwälder U, Schwarz T, Frank U, et al. Long-term results after directional atherectomy of femoro-popliteal lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Oct 17;48(8):1573–8.
56. Shammass NW, Shammass GA, Helou TJ, Voelliger CM, Mrad L, Jerin M. Safety and 1-year revascularization outcome of SilverHawk atherectomy in treating in-stent restenosis of femoropopliteal arteries: a retrospective review from a single center. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* 2012 Aug;13(4):224–7.
57. Dick P, Sabeti S, Mlekusch W, Schlager O, Amighi J, Haumer M, et al. Conventional balloon angioplasty versus peripheral cutting balloon angioplasty for treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis: initial experience. *Radiology.* 2008 Jul;248(1):297–302.
58. Shammass NW, Shammass GA, Hafez A, Kelly R, Reynolds E, Shammass AN. Safety and One-Year revascularization outcome of excimer laser ablation therapy in treating in-stent restenosis of femoropopliteal arteries: A retrospective review from a single center. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* 2012 Dec;13(6):341–4.
59. Laird JR, Yeo KK, Rocha-Singh K, Das T, Joye J, Dippel E, et al. Excimer laser with adjunctive balloon angioplasty and heparin-coated self-expanding stent grafts for the treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis: twelve-month results from the SALVAGE study. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2012 Nov 1;80(5):852–9.
60. Werner M, Scheinert D, Henn M, Scheinert S, Bräunlich S, Bausback Y,

- et al. Endovascular brachytherapy using liquid Beta-emitting rhenium-188 for the treatment of long-segment femoropopliteal in-stent stenosis. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2012 Aug;19(4):467–75.
61. Hans Krankenberg. DCB and ISR: Insights from the FAIR study [Internet]. LINC 2015; 2015 Jan 27; Leipzig. Available from: http://linc2015.cloudcontrolled.com/media/15t_1_1410_Krankenberg.pdf
62. Bosiers M, Deloose K, Callaert J, Verbist J, Hendriks J, Lauwers P, et al. Superiority of stent-grafts for in-stent restenosis in the superficial femoral artery: twelve-month results from a multicenter randomized trial. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2015 Feb;22(1):1–10.
63. Werk M, Albrecht T, Meyer D-R, Ahmed MN, Behne A, Dietz U, et al. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Dec;5(6):831–40.
64. Micari A, Cioppa A, Vadalà G, Castriota F, Liso A, Marchese A, et al. 2-year results of paclitaxel-eluting balloons for femoropopliteal artery disease: evidence from a multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Mar;6(3):282–9.
65. Schroeder H, Meyer D-R, Lux B, Ruecker F, Martorana M, Duda S. Two-year results of a low-dose drug-coated balloon for revascularization of the femoropopliteal artery: Outcomes from the ILLUMENATE first-in-human study. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2015 Feb 23;
66. Scheinert D, Schulte K-L, Zeller T, Lammer J, Tepe G. Paclitaxel-releasing balloon in femoropopliteal lesions using a BTHC excipient: twelve-month results from the BIOLUX P-I randomized trial. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2015 Feb;22(1):14–21.
67. Yeo K-K, Malik U, Laird JR. Outcomes following treatment of femoropopliteal in-stent restenosis: a single center experience. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2011 Oct 1;78(4):604–8.
68. Zeller T, Dake MD, Tepe G, Brechtel K, Noory E, Beschorner U, et al. Treatment of femoropopliteal in-stent restenosis with paclitaxel-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Mar;6(3):274–81.
69. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997 Sep;26(3):517–38.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)



Hôpital Européen Georges Pompidou
20, rue Leblanc - 75908 PARIS Cedex 15
Professeur Pierre JULIA
Département de Chirurgie Cardio-Vasculaire
Tél. : 01 56 09 36 23
FINISS 750803447

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

(tampon et signature)

Titre de Thèse : Traitement de la resténose intrastent (RIS) fémoropoplitée par ballon actif : résultats à 1 an et 18 mois (étude PLAISIR)

RESUME

Objectif: L'angioplastie (PTA) reste le traitement de première intention de la resténose intrastent (RIS) en fémoropoplité (FP). L'objectif de cette étude est d'évaluer le ballon actif au paclitaxel (PEB) dans le traitement de la RIS à l'étage FP

Méthodes: De Janvier 2012 à Juin 2013, les patients présentant une resténose intrastent symptomatique de l'axe FP était inclus. Le critère principal était l'absence de réintervention au niveau de la lésion cible (TLR) à 12 mois. Le suivi clinique et échodoppler était réalisé à 1, 3, 6, 9, 12 et 18 mois.

Résultats: Quarante-cinq membres pour 43 patients ont été inclus. Le suivi moyen était de 13.2 mois (1-18). Le taux d'absence de TLR à 12 mois était de 90.5%, et le taux d'absence de réintervention au niveau du membre cible (TER) à 12 mois de 85%. Les taux de maintien de l'amélioration clinique primaire et secondaire étaient de 78.5% et 92.5% à 12 mois et de 61,4% et 74.8% à 18 mois, respectivement. L'indice de Rutherford moyen était de 3.04 ± 0.8 en préopératoire, $0,5 \pm 1$ à 12 mois et 1 ± 1.4 à 18 mois. Deux amputations majeures étaient réalisées à 6 et 9 mois. Un patient a présenté 1 accident vasculaire cérébral à 7 mois.

Conclusion: Les résultats à 1 an du traitement par PEB de la RIS en FP apparait comme satisfaisant et est associé à peu de resténoses, peu de réinterventions et un maintien de l'amélioration clinique.

MOTS-CLES

Artère fémorale superficielle, artère poplitée, resténose intra-stent, ballons actifs