

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

02 mai 2017

Faisant suite à l'examen du 10 janvier 2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 24 janvier 2017

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 02/05/2017.

CONCLUSIONS**RANGER, ballonnet à élution de paclitaxel**

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : HEMOTEQ (Allemagne)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 2)

Indications revendiquées :	Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à des lésions <i>de novo</i> ou resténoses de l'artère fémorale superficielle et/ou de l'artère poplitée proximale (longueur de la lésion comprise entre 20 mm et 150 mm et sténose $\geq 70\%$).
Service Attendu (SA) :	Insuffisant Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique du ballon à élution de principe actif RANGER ne peut être établi dans les indications revendiquées.
Données analysées :	Une étude comparative, contrôlée, randomisée multicentrique (10 centres dont 4 en France) ayant pour objectif de comparer les performances du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER à un ballon nu chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade claudication intermittente (Rutherford 2 à 4) a été fournie. Entre le 07 janvier 2014 et le 28 octobre 2015, 105 patients ont été inclus : 71 patients traités par le ballonnet actif RANGER et 34 patients traités par ballon nu. À 6 mois, un suivi angiographique n'avait pas été réalisé chez ■ (■ %) patients (■ dans le groupe RANGER et ■ dans le groupe ballonnet nu).

Avis 1définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

RANGER Cathéter à ballonnet pour angioplastie transluminale percutanée recouvert de paclitaxel			
Longueur utile du cathéter: 80 cm	Longueur utile du cathéter: 135 cm	Diamètre du ballonnet (mm)	Longueur du ballonnet (mm)
H74939219400380	H74939219400310	4	30
H74939219400480	H74939219400410	4	40
H74939219400680	H74939219400610	4	60
H74939219400880	–	4	80
H74939219401080	–	4	100
H74939219500380	H74939219500310	5	30
H74939219500480	H74939219500410	5	40
H74939219500680	H74939219500610	5	60
H74939219500880	H74939219500810	5	80
H74939219501080	H74939219501010	5	100
H74939219600380	H74939219600310	6	30
H74939219600480	H74939219600410	6	40
H74939219600680	H74939219600610	6	60
H74939219600880	H74939219600810	6	80
H74939219601080	H74939219601010	6	100
H74939219700380	H74939219700310	7	30
H74939219700480	H74939219700410	7	40
H74939219700680	H74939219700610	7	60
H74939219700880	H74939219700810	7	80
H74939219701080	H74939219701010	7	100
H74939219800380	H74939219800310	8	30
H74939219800480	H74939219800410	8	40
H74939219800680	H74939219800610	8	60
H74939219800880	H74939219800810	8	80

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUÉE(S)

L'inscription de RANGER est sollicitée dans « le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à des lésions *de novo* ou resténoses de l'artère fémorale superficielle et/ou de l'artère poplitée proximale (longueur de la lésion comprise entre 20 mm et 150 mm et sténose $\geq 70\%$). »

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUÉ(S)

Les comparateurs revendiqués pour le cathéter à ballonnet à élution de paclitaxel RANGER sont les **cathéters à ballon nu** actuellement commercialisés.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription du ballonnet à élution de principe actif RANGER.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par TÜV Sud Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le ballonnet à élution de paclitaxel RANGER est un cathéter à ballonnet sur guide pour angioplastie transluminale percutanée (ATP) dont le ballonnet semi-compliant est recouvert d'un mélange médicamenteux (revêtement TransPax) composé du principe actif (paclitaxel) et d'un excipient (l'acétyl tri-butyl citrate).

La dose de paclitaxel est $2,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ de surface de ballonnet.

Le ballonnet à élution de paclitaxel RANGER présente une conception à corps coaxial (cathéter Over The Wire). La lumière extérieure est utilisée pour le gonflage du ballonnet, tandis que la lumière destinée au guide permet l'utilisation de guides de 0,014 in (0,36 mm) ou de 0,018 in (0,46 mm) qui facilitent la progression du cathéter. Le ballonnet est conçu pour atteindre un diamètre et une longueur prédéterminés lorsqu'il est gonflé à la pression recommandée.

Le ballonnet à élution de paclitaxel RANGER possède deux repères radio-opaques (l'un proximal et l'autre distal). Les repères proximaux du corps définissent la longueur jusqu'à l'extrémité distale du cathéter. Il est effilé à son extrémité.

Les longueurs utiles ballonnet à élution de paclitaxel RANGER sont de 80 cm et 135 cm. Le cathéter d'une longueur utile de 80 cm possède un repère à 50 cm et deux repères à 60 cm. Le cathéter d'une longueur utile de 135 cm possède un repère à 90 cm et deux repères à 100 cm. La partie proximale du cathéter à ballonnet RANGER comprend deux raccords Luer-lock femelles : un pour la lumière de gonflage et un pour la lumière destinée au guide. De plus, les cathéters à ballonnet RANGER sont dotés d'un outil de chargement permettant de protéger le revêtement médicamenteux lorsqu'il entre dans la valve hémostatique.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

L'angioplastie périphérique repose sur l'utilisation d'un ballon positionné sous fluoroscopie et ensuite gonflé afin de dilater physiquement la lumière du vaisseau traité. RANGER est enrobé d'une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le paclitaxel), visant à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale. L'insufflation doit être maintenue pendant au moins 30 secondes.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 44.5, 28/10/2016), les actes associés sont référencés sous les chapitres « Dilatation intraluminale et pose de prothèse d'artère du membre inférieur » et « Désobstruction d'artère du membre inférieur ».

Code Acte	Libellé
EEAF001	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF003	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF005	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF004	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF002	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF006	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEPF001	Recanalisation d'une artère du membre inférieur avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

En 2014, le KCE a élaboré une recommandation sur la revascularisation en cas d'artériopathie des membres inférieurs. Cette recommandation a été établie à partir d'une revue systématique de la littérature et l'avis d'expert. Les niveaux de preuve des études et la force des recommandations ont été évalués selon la méthodologie GRADE. Quatre études comparant les ballons nus aux ballons à élution de principe ont été retenues^{1, 2, 3, 4, 2}

¹ Fanelli F, Cannavale A, Boatta E, Corona M, Lucatelli P, Wilderk A et al. Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial. *Journal of Endovascular Therapy*. 2012; 19(5):571-580

² Liistro F, Porto I, Angioli P, Grotti S, Ducci K, Ventoruzzo G et al. Drug eluting balloon for below the knee angioplasty evaluation: The DEBATE BTK study. *European Heart Journal*. 2012; 33:245

³ Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwälder U, Beregi JPet al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(7):689-699

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

incluaient des patients ayant des lésions fémoro-poplitées, une étude incluant des patients ayant des lésions fémoro-poplités au-dessus et en dessous du genou, une étude incluant des patients diabétiques au stade ischémie critique et ayant des lésions sous-poplitées.

Les niveaux de preuves étaient considérés comme faibles ou très faible.

Pour les lésions fémoro-poplitées :

- le taux de revascularisation de la lésion cible à 6, 12 18 et 24 mois était significativement inférieur chez les patients traités avec un ballon à élution de principe actif quel que soit le stade clinique:

TLR	Ballon à élution de principe actif	Ballon nu	RR
6 mois (1 étude)	3/45 (6.7%)	14/42 (33,3%)	0,42 (0.06 ; 0,65), p 0,007
12 mois (1 étude)	5/48 (10.4%)	18/52 (34.6%)	RR 0.3 (0.12 to 0.75), p=0,01
18 mois et 24 mois (2 études)	13/93 (14%)	42/94 (44.7%)	RR 0.31 (0.18 to 0.54), p< 0,001=

Aucune différence significative n'était mise en évidence pour la mortalité, le taux d'amputation.

Aucune conclusion n'avait été émise concernant la tolérance en raison du très faible niveau de preuve des données disponibles. Aucune donnée n'était disponible concernant la qualité de vie.

Le KCE⁵ en 2014 recommandait pour les lésions fémoro-poplitées qui doivent subir une revascularisation quel que soit le stade clinique l'utilisation d'un ballon à élution de principe actif ou d'une endoprothèse nue en première intention.

04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Une étude comparative, contrôlée, randomisée multicentrique (10 centres dont 4 en France) ayant pour objectif de comparer les performances du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER à un ballon nu chez des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade claudication intermittente (Rutherford 2 à 4) imputable à une lésion (sténose ou resténose ($\geq 70\%$) ou une occlusion) et de longueur comprise entre 20 et 150 mm au niveau de l'artère superficielle fémorale et de l'artère poplitée proximale a été fournie.

Les patients étaient randomisés après le franchissement de la lésion par un guide. Une pré-dilatation à l'aide d'un ballonnet nu était requise.

La durée de suivi prévue était de 36 ± 1 mois.

Le critère de jugement principal était la perte⁶ tardive de lumière dans le segment traité évaluée par angiographie, 6 mois après la procédure d'angioplastie.

L'analyse du critère de jugement principal (perte de lumière tardive) visait à démontrer la supériorité du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER par rapport à un ballonnet nu.

Avec une différence attendue supérieure ou égale à $0,6 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$, pour RANGER sur le critère de résultat principal, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 25 % à 6 mois, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 105 patients ont complété le suivi à six mois.

Entre le 07 janvier 2014 et le 28 octobre 2015, 105 patients ont été inclus : 71 patients traités par le ballonnet actif RANGER et 34 patients traités par ballon nu. À 6 mois, un suivi

⁴ Werk M, Langer S, Reinkensmeier B, Boettcher HF, Tepe G, Dietz U et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. Circulation. 2008; 118(13):1358-1365

⁵ Revascularisation en cas d'artériopathie périphérique du membre inférieur. Centre fédéral d'expertise de Soins et de Santé, 2014. https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_221Bs_revascularisation_Synthese_03.pdf

⁶ La perte de lumière tardive était une différence entre la perte tardive de lumière (LLL : Late Lumen Loss) observée après traitement par ballon nu et celle observée après traitement avec le ballon RANGER

angiographique n'avait pas été réalisé chez ■ (■ %) patients (■ dans le groupe RANGER et ■ dans le groupe ballonnet nu).

Les caractéristiques des patients sont comparables entre les 2 groupes. Ces caractéristiques sont détaillées dans le résumé tabulé en annexe. Selon la classification de Rutherford, 45,1 % des patients étaient au stade 2, 53,5 % au stade 3 dans le groupe RANGER, et 39,4 % des patients étaient au stade 2, 54,5 % au stade 3 et 6,1 % au stade 4 dans le groupe ballonnet nu.

Les lésions caractéristiques des lésions traitées sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des lésions à l'inclusion dans l'étude RANGER SFA (Corelab)

	Patients traités avec ballonnet nu (N=34)	Patient traités avec ballonnet actif RANGER (N=71)	p
Calcification			
Aucune	16 % (5/32)	10.0 % (7/70)	NS
Légère	28 % (9/32)	27.1 % (19/70)	
Modérée	34 % (11/32)	24.3 % (17/70)	
Sévère	22 % (7/32)	35.7 % (25/70)	
NA	0 % (0/32)	2.9 % (2/70)	
Occlusions totales, % (m/n)	34.4 % (11/32)	34 % (24/70)	NS
Longueur de la lésion, mm	60 ± 48	68 ± 46	NS
Localisation de la lésion % (m/n)			
Artère fémorale superficielle	96,9 % (31/32)	97,1 % (68/70)	NS
Artères poplitées proximales, % (m/n)	3.1 % (1/32)	2.9 % (2/70)	
TASC			NS
A	68.8 % (22/32)	65.7 % (46/70)	
B	21.9 % (7/32)	27.1 % (19/70)	
C	6.2 % (2/32)	7.1 % (5/70)	
D	0.0 % (0/32)	0.0 % (0/70)	
NA	3.1 % (1/32)	0.0 % (0/70)	
Diamètre minimum de lumière (pré-procédure), mm	0.88 ± 0.93	0.79 ± 0.85	NS
Diamètre minimum de lumière (post-procédure), mm	3.3 ± 0.72	3.5 ± 0.83	
Diamètre vasculaire de référence, mm	4.5 ± 0.83	5 ± 0.89	NS

– Critère de jugement principal

À 6 mois, le diamètre minimal moyen évalué par le laboratoire central était de $2,5 \pm 1,2$ mm dans le groupe contrôle et $3,5 \pm 1,1$ mm dans le groupe RANGER, conduisant à une perte tardive de lumière⁷ de 0,76 mm dans le groupe contrôle et de - 0,16 mm dans le groupe RANGER à 6 mois de suivi.

La perte de lumière tardive (différence en le diamètre de lumière post-procédure et le diamètre à 6 mois) dans le segment traité avec le ballonnet RANGER était significativement inférieure à celle observée par ballon nu.

– Critères de jugement secondaires

- Les succès technique et procédural étaient comparables entre les 2 groupes. Une pose d'endoprothèse a été réalisée chez 9 patients (12%) du groupe contrôle et chez 15 (21 %) patients traités avec le ballon RANGER.

⁷ Perte de lumière tardive : différence (exprimée en mm) entre le diamètre luminal minimal (DLM) de l'angiogramme postopératoire et un angiogramme à 6 mois

Tableau 2 : Succès technique et procédural (étude RANGER SFA)

	Groupe contrôle (N=34)	Groupe RANGER (N=71)	p
Succès technique^a	94.1% (32/34)	91.5% (65/71)	NS
Succès procédural^b	91.2% (31/34)	91.5% (65/71)	NS
Pose d'endoprothèse	12% (4/34)	21% (15/71)	NS

^aAptitude à traverser et dilater la lésion pour obtenir une sténose résiduelle sous angiographie ≤ 30%.

^bSuccès technique sans événement majeur indésirable observé dans les 24 h post procédure.

► Resténose et taux de perméabilité

Les taux de perméabilité à 6 mois sont décrits dans le tableau 3. Le taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) ne différait pas de manière statistiquement significative entre les 2 groupes (5,6% vs 12%, p= NS, seuls les pourcentages sont fournis).

Tableau 3 : Taux de perméabilité à 6 mois dans l'étude SFA RANGER

	Groupe contrôle	Groupe Ranger	p
Perméabilité sous US^a	64 % (16/25)	91,7 % (55/60)	0.0049
Perméabilité primaire^b	60 % (15/25)	87 % (52/60)	0.0143

^aDéfinie comme une sténose < 50% par ultra avec PSVR ≤2.4 évaluée par le laboratoire central.

^bPourcentage de lésion atteignant le critère sans sténose significative sous US (PSVR > 2.4) et sans revascularisation de la lésion cible (TLR) ou pontage pour maintenir ou restaurer la perméabilité.

► Taux de revascularisation de la lésion cible durant le suivi

revascularisations de la lésion cible (TLR) ont été enregistrées et concernent patients :

- Dans le groupe RANGER, TLR (patients), dont pendant les premiers mois suivant la procédure et plus d'un an après la procédure ;
- Dans le groupe ballonnet nu, TLR (patients).

► Succès clinique

Le succès clinique⁸, était atteint à 6 mois de suivi par 82,3% (51/62) des patients dans le groupe RANGER et 76,0% des patients (19/25) dans le groupe contrôle (p = NS).

► Index bras cheville (ABI : taux d'amélioration hémodynamique évalué par les changements dans l'indice de pression systolique cheville/bras).

À 6 mois de suivi, l'index ABI moyen était significativement supérieur dans le groupe RANGER (0,95±0,17 vs 0,87±0,32 ; p=0,0099).

Tableau 4 : Indice de pression systolique cheville/bras (étude RANGER SFA^o)

	Groupe contrôle	Groupe RANGER	p
Pré procédure	0.7 ± 0.17	0.68 ± 0.21	NS
Post procédure	1 ± 0.5	0.94 ± 0.18	NS
6 mois	0.87 ± 0.32	0.95 ± 0.17	0.0099

► Qualité de vie

⁸ Succès clinique défini comme une amélioration post procédure d'au moins un niveau dans la classification de Rutherford

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Le statut fonctionnel a été évalué par les scores obtenus au travers du questionnaire sur l'évaluation de la marche (WIQ:Walking Improvement Questionnaire) relatifs à la distance, vitesse, montée d'escaliers avant intervention et à 6 mois post procédure. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. Les résultats des différents items sont détaillés dans le résumé tabulé.

Une seule étude est fournie dans le dossier chez 105 patients avec un critère de jugement principal angiographique intermédiaire (perte de lumière tardive). À 6 mois, un suivi angiographique (nécessaire pour évaluer le critère de jugement principal) n'a pas été réalisé chez [REDACTED] ([REDACTED] %) patients ([REDACTED] dans le groupe RANGER et [REDACTED] dans le groupe ballonnet nu), [REDACTED].

Étude en cours

Un registre est en cours : ("all comers registry Treatment of femoropopliteal atherosclerotic lesions using the ranger paclitaxel coated balloon catheter »). L'objectif de ce registre est de suivre tous les patients chez lesquels un ballonnet RANGER a été implanté. Les critères de jugement sont la perméabilité primaire à 1 an ainsi que le taux d'évènement indésirable majeur. Aucun résultat concernant ce registre n'est disponible.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DE L'ÉTUDE RANGER SFA

Au total, [REDACTED] évènements indésirables, chez [REDACTED] patients ont été rapportés jusqu'au 16 juin 2016.

	Groupe contrôle		Groupe RANGER		p ^a
	% de patients	Nombre d'évènements	% de patients	Nombre d'évènements	
Évènements indésirables (EI)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
EI inattendus	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
EI graves	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
liés au dispositif	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
liés à la procédure ^b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

^a valeur de p calculée sur le nombre de patients.

^b Tous les EI grave liés au dispositif étaient également liés à la procédure.

Les évènements indésirables graves incluaient un pseudoanévrisme au site de ponction, une angioplastie de l'artère fémorale commune, et [REDACTED] évènements de revascularisation de la lésion cible.

[REDACTED] décès sont survenus : [REDACTED] dans le groupe RANGER et [REDACTED] dans le groupe contrôle, aucun n'a été rapporté en lien avec la procédure ou le dispositif.

4.1.1.3.2. MATÉRIOVIGILANCE

Entre le 8 juillet 2014 et le 31 décembre 2015, [REDACTED] unités ont été vendues en Europe dont [REDACTED] en France.

Durant cette période :

- 11 ([REDACTED]%) évènements ont été rapportés en Europe (4 impossibilité de dégonfler le ballon, 3 dispositifs défectueux, 2 difficultés de retrait du cathéter, 1 remarque de l'utilisateur sur l'étiquetage, 1 trou dans la gaine/perforation, 1 fuite au niveau de la gaine et 1 fuite au niveau du ballon).
- 2 ([REDACTED]%) évènements ont été rapportés en France.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Une seule étude contrôlée randomisée comparant le ballon à élution de principe actif RANGER au ballon nu ayant pour critère de jugement principal la perte de lumière tardive à 6 mois est fournie dans le dossier. 105 patients étaient inclus : 71 patients traités par le ballonnet actif RANGER et 34 patients traités par ballon nu. À 6 mois, un suivi angiographique n'avait pas été réalisé chez [REDACTED] patients ([REDACTED] dans le groupe RANGER et [REDACTED] dans le groupe ballonnet nu).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI a pour objectifs^{9, 10, 11} :

- Au stade claudication intermittente
 - de prévenir le risque de complications cardiovasculaires et d'accidents thrombotiques,
 - de freiner ou stabiliser l'évolution de la maladie athéromateuse (extension locale et à distance)
 - d'obtenir d'une amélioration fonctionnelle afin d'augmenter la qualité de vie.
- Au stade ischémie critique de sauver le membre, favoriser la cicatrisation et de contrôler la douleur.

La prise en charge doit tenir compte du stade clinique, de l'état général du patient, du niveau lésionnel et du type de lésion à traiter.

- stade clinique

La revascularisation (chirurgie ou traitement endovasculaire) n'est envisagée en cas de claudication qu'après échec d'au moins 3 mois d'un traitement médical bien conduit ou plus précocement en cas de lésion proximale invalidante ou menaçante.

Au stade d'ischémie critique (stade III ou IV de la classification de Leriche et Fontaine), le membre doit être impérativement revascularisé.

Les techniques permettant la revascularisation sont les suivantes :

- les techniques endovasculaires comprenant notamment l'angioplastie avec ou sans pose d'endoprothèse ;
- les techniques chirurgicales comprenant notamment les pontages avec des greffons veineux ou artériels et les pontages prothétiques.

Le choix du type de revascularisation se fonde sur la balance bénéfice/risque de l'intervention ainsi que sur le degré et la durée de l'amélioration attendue par l'intervention. La localisation et la morphologie de la pathologie sont également prises en compte dans le choix de la technique.

En général, les résultats sont liés aux facteurs cliniques, à l'étendue de la pathologie au niveau de l'artère sous-jacente (diamètre, longueur du segment vasculaire pathologique, lit vasculaire d'amont et d'aval), du degré de la pathologie systémique (comorbidités impactant sur l'espérance de vie et influençant la perméabilité de l'implant), du type d'intervention, de l'anatomie.

Les facteurs anatomiques impactant sur la perméabilité sont :

- la sévérité de la pathologie dans le lit vasculaire d'aval ;
- la longueur de la sténose/occlusion ;
- le nombre de lésions traitées.
- Les facteurs cliniques impactant sur la perméabilité sont :
 - le diabète ;
 - l'insuffisance rénale ;

⁹ Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-oblitterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-oblitterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation

¹¹ Guide – affection de longue durée – Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HAS, mars 2007

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

- ▀ le tabac ;
- ▀ la sévérité de l'ischémie.

À l'étage fémoro-poplitée, on estime que les oblitérations longues relèvent du traitement médical ou éventuellement d'un pontage. Les traitements endovasculaires sont proposés pour des sténoses ou des oblitérations courtes (les lésions TASC A – C).

En conclusion, la Commission considère que les ballon à élution de paclitaxel ont une place dans la prise en charge des patients ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique (stade de Rutherford 2, 3 ou 4) imputable à une sténose ($\geq 70\%$) ou occlusion de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour démontrer l'intérêt du ballon à élution de principe actif RANGER dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, symptomatique au stade ischémie critique ou claudication intermittente imputable à des lésions *de novo* ou resténoses de l'artère fémorale superficielle et/ou de l'artère poplitée proximale (longueur de la lésion comprise entre 20 mm et 150 mm et sténose $\geq 70\%$).

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) peut avoir deux formes :

- l'ischémie d'effort, avec ou sans signes cliniques liés à l'ischémie, qui est chronique. Par rapport au risque local, le risque cardio-vasculaire domine largement le pronostic et la prise en charge ;
- 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'artériopathie oblitérante des membres inférieurs 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 pression artérielle systolique à la cheville sur pression systolique humérale, mesurées à l'aide d'une sonde Doppler). Un IPS inférieur à 0,9 permet de faire le diagnostic d'AOMI.

Au stade ischémie permanente, le pronostic du membre est en jeu (notion de sauvetage de membre), et le risque de complication cardio-vasculaire systémique est élevé. Seuls la moitié des patients sont vivants et non amputés à 1 an⁸.

Trois à 5 % des AOMI symptomatiques évoluent vers l'ischémie irréversible conduisant à l'amputation. Le nombre d'amputations majeures de membres inférieurs varie en fonction des différences géographiques de la prévalence de l'AOMI, fluctuant entre 20 et 34 pour 100 000. L'amputation apparaît comme un tournant évolutif péjoratif au cours de l'évolution d'une AOMI puisque le taux moyen de survie à 1 an se situe entre 70 et 80 %, et entre 30 et 40 % à 5 ans, la coronaropathie représentant la première cause de mortalité.

L'AOMI est une pathologie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence de l'AOMI est de 3 à 10 % dans la population et augmente entre 15 et 20 % chez les patients de plus de 70 ans.

La prévalence de l'AOMI au stade claudication intermittente est de 3 % chez les patients âgés entre 40 et 60 ans et de 6 % chez les patients âgés de plus de 60 ans.

D'après la conférence de consensus TASC II, 15 % des hommes et 5 % des femmes ayant une sténose de plus de 50 % d'une artère de la jambe seraient asymptomatique. De même, 20 à 30 % des patients ayant une occlusion d'une artère coronaire sont asymptomatiques.

04.2.3. IMPACT

RANGER répond à un besoin thérapeutique couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Les ballonnets à élution de principe actif ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Néanmoins les données disponibles ne permettent pas de définir l'intérêt spécifique pour la santé publique du ballon à élution de principe actif RANGER.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu pour le ballon à élution de principe actif RANGER est insuffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

Référence	Étude RANGER SFA Rapport d'étude
Type de l'étude	Prospective, randomisée, multicentrique, contrôlée
Date et durée de l'étude	Préciser la date et le délai entre le début du recrutement et la fin du suivi
Objectif de l'étude	Évaluation de la performance (supériorité) du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER par rapport ballonnet nu chez des patients ayant une ischémie chronique symptomatique (catégorie 2, 3 et 4 de la classification de Rutherford) associée à des lésions <i>de novo</i> ou resténose de l'artère fémorale superficielle et /ou de l'artère poplitée proximale. La longueur de la lésion était comprise entre 20 mm et 150 mm et la sténose était ≥ 70 % sous angiographie (estimation visuelle)
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Patients ≥ 18 ans - patients ayant une AOMI symptomatique chronique définie suivant les catégories de Rutherford 2, 3, ou 4, nécessitant un traitement - dans le cas de resténose, l'angioplastie précédente devait avoir été réalisée plus de 30 jours avant le traitement de l'étude. - une seule lésion par jambe pouvait être traitée suivant le protocole ce qui signifie qu'une lésion index sur une jambe index sera « en traitement ». Cependant les deux jambes pouvaient être traitées au cours de la procédure index ou au cours d'autres procédures. - passage réussi du guide au travers de la lésion cible. - degré de sténose ≥ 70 % par évaluation visuelle des angiographies. - longueur totale de la lésion : ≥ 20 mm et ≤ 150 mm (pour être couverte par un ou deux ballons avec minimum d'overlap). - patient ayant au moins une artère infrapoplitée fonctionnelle vers le pied (< 50 % sténose) avant la procédure index et avant randomisation. Critères de non inclusions : - Patients ayant entrepris un traitement chirurgical l'artère fémorale superficielle et /ou de l'artère poplitée du membre traité - Antécédent d'amputation dans le même membre que la lésion - Espérance de vie < 1 an
Cadre et lieu de l'étude	Allemagne, Autriche, France
Produits étudiés	Ballonnet à élution de principe actif RANGER Ballonnet nu STERLING
Critère de jugement principal	Perte tardive de lumière (LLL : Late Lumen Loss) dans le segment traité évaluée par angiographie, 6 mois après la procédure d'angioplastie. Le critère de succès est une différence positive entre la perte tardive de lumière observée après traitement par ballon nu et celle observée après traitement avec le ballon RANGER.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- succès technique: aptitude à traverser et dilater la lésion pour obtenir une sténose résiduelle sous angiographie ≤ 30 %. - succès de la procédure: succès technique sans évènement majeur indésirable observé dans les 24 h post procédure. - perméabilité primaire: % de lésion atteignant le critère sans sténose significative sous Ultra Son et sans revascularisation de la lésion cible ou pontage pour maintenir ou restaurer la perméabilité.

	- perméabilité primaire assistée: % de lésions sans TLR (Target Lesion Revascularisation, revascularisation de la lésion cible) et lésions avec TLR (non liée à une occlusion totale ou pontage) atteignant le critère sans resténose. - perméabilité secondaire: % de lésions avec TLR pour occlusion ayant atteint le critère sans resténose. - Taux de resténose binaire à 6 mois et à 12 mois: sténose de diamètre >50% sous duplex ultrason avec PSVR> 2,4 et évaluation par le laboratoire central. - taux d'amélioration clinique mesuré par l'évolution dans la classification de Rutherford (évolution de 1 niveau ou plus). - taux d'amélioration hémodynamique évalué par les changements dans l'indice de pression systolique cheville/bras (IPS ou ABI: Ankle-Brachial Index). - Évolution de la qualité de vie. - Statut fonctionnel mesuré par les changements dans le questionnaire d'amélioration de la marche (WIQ : Walking Impairment Questionnaire). - Niveau de qualité de vie général mesuré par l'évolution des scores SF-12 et EQ5D.
Taille de l'échantillon	L'analyse du critère de jugement principal (perte de lumière tardive) visait à démontrer la supériorité du ballonnet à élution de paclitaxel RANGER par rapport à un ballonnet nu. Avec une différence attendue supérieure ou égale à 0,6 mm ± 1 mm, pour RANGER sur le critère de résultat principal, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral et considérant un taux d'attrition de 25 % à 6 mois, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 105 patients ont complété le suivi à six mois.
Méthode de randomisation	Randomisation 2 : 1 permutation des blocs
Méthode d'analyse des résultats	Les comparaisons entre les deux groupes de patients ont été réalisées en utilisant les tests statistiques suivants : - Pour les variables par plage de valeur : test de Kolmogorov-Smirnov à 2 échantillons - Pour les variables ordinales : test de Kruskal Wallis - Pour les variables nominales : test de χ^2 - Pour les courbes de survies Kaplan-Meier : Log-rank test Pour l'ensemble des tests le seuil de significativité est fixé à 0,05.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	105 patients inclus :
Durée du suivi	

	<pre> graph TD A[105 patients inclus] --> B[Groupe ballonnet nu n = 34] A --> C[Groupe RANGER n = 71] B --> D[9 patients non suivis - 1 décès - 2 sorties d'étude - 6 pas de visite] B --> E[25 patients suivis à 6 mois (19 suivis angiographiques)] C --> F[8 patients non suivis : - 2 sorties d'étude - 6 pas de visite] C --> G[63 patients suivis à 6 mois (47 suivis angiographiques)] </pre>			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Patients traités avec ballonnet nu (N=34)	Patient traités RANGER (N=71)	p
	Age (années)	67 ± 9.4	68 ± 8	NS
	Homme(%)	68 (23/34)	75 (53/71)	NS
	Antécédents médicaux % (n)			
	Diabète sucré	35.3% (12/34)	39% (28/71)	NS
	Maladie pulmonaire obstructive chronique	15% (5/34)	11% (8/71)	NS
	Hyperlipidémie avec traitement	62% (21/34)	69% (49/71)	NS
	Hypertension avec traitement	76% (26/34)	81.7% (58/71)	NS
	Historique de fumeur			
	fumeur actif	50% (17/34)	40.8% (29/71)	0.02
	ancien fumeur	21% (7/34)	45.1% (32/71)	2
	Antécédent cardiaque			
	Angor stable	5.9% (2/34)	2.8% (2/71)	NS
	Angor instable	2.9% (1/34)	1.4% (1/71)	
	Insuffisance cardiaque	2.9% (1/34)	5.6% (4/71)	NS
	Pontage coronaire	8.8% (3/34)	14% (10/71)	NS
	Maladie coronaire	38% (13/34)	34% (24/71)	NS
	Infarctus du myocarde	15% (5/34)	14% (10/71)	NS
	Intervention coronaire percutanée	21% (7/34)	18.3% (13/71)	NS
	Antécédent neurologique			
	Accident vasculaire cérébral	2.9% (1/34)	9.9% (7/71)	NS
	Accident ischémique transitoire	0% (0/34)	2.8% (2/71)	NS
	Historique maladie vasculaire périphérique			
	Claudication	94.1% (32/34)	98.6% (70/71)	NS
	Intervention vasculaire percutanée	38.2% (13/34)	36.6% (26/71)	NS

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	Chirurgie vasculaire périphérique	5.9% (2/34)	9.9% (7/71)	NS
	Historique rénal			
	Insuffisance rénale	2.9% (1/34)	11% (8/71)	NS
	Intervention rénale percutanée	2.9% (1/34)	1.4% (1/71)	NS
	Stade de Rutherford avant la procédure % (n)			NS
	0	0.0% (0/33)	0.0% (0/71)	
	1	0.0% (0/33)	1.4% (1/71)	
	2	39.4%(13/33)	45.1%(32/71)	
	3	54.5% (18/33)	53.5% (38/71)	
	4	6.1% (2/33)	0.0% (0/71)	
	5	0.0% (0/33)	0.0% (0/71)	
	6	0.0% (0/33)	0.0% (0/71)	
Résultats inhérents au critère de jugement principal				
	Patients traités avec ballon nu Groupe Contrôle	Patient traités avec ballon actif RANGER	p ^a	
	Perte tardive de lumière (LLL: Late Lumen Loss)	0,76 ± 1,4	- 0,16 ± 0,99	0,0017
	*test unilatéral			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Succès technique et procédural			
		Groupe contrôle (N=34)	Groupe RANGER (N=71)	p
	Succès technique ^a	94.1% (32/34)	91.5% (65/71)	0.9433
	Succès procédural ^b	91.2% (31/34)	91.5% (65/71)	1.0000
	Pose d'endoprothèse	12% (4/34)	21% (15/71)	0.3707
	^a Aptitude à traverser et dilater la lésion pour obtenir une sténose résiduelle sous angiographie ≤ 30%.			
	^b Succès technique sans évènement majeur indésirable observé dans les 24 h post procédure.			
	Resténose et taux de perméabilité			
	Les taux de perméabilité à 6 mois sont décrits dans le tableau 4. Le taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) ne différait pas entre les 2 groupes (5,6% vs 12%, p= NS, seuls les pourcentages sont fournis).			
		Groupe contrôle	Groupe Ranger	p
Perméabilité sous US ^a	64% (16/25)	91.7% (55/60)	0.0049	
Perméabilité primaire ^b	60% (15/25)	87% (52/60)	0.0143	
^a Définie comme une sténose < 50% par ultra avec PSVR ≤2.4 évaluée par le laboratoire central.				
^b Pourcentage de lésion atteignant le critère sans sténose significative sous US (PSVR > 2.4) et sans revascularisation de la lésion cible (TLR) ou pontage pour maintenir ou restaurer la perméabilité.				

Évolution dans la classification de Rutherford :

Dans le groupe de patients traités par ballon actif RANGER la majorité des patients ne présentait pas de symptômes (59,4% (38/64) stade de Rutherford 0) ou présentait des symptômes modérés (21,9% (14/64)) stade de Rutherford 0 à 6 mois de suivi. La distribution entre les deux groupes n'est pas significativement différente quel que soit le point de suivi.

Index bras cheville (ABI : taux d'amélioration hémodynamique évalué par les changements dans l'indice de pression systolique cheville/bras).

À 6 mois de suivi, l'index ABI moyen était significativement supérieur dans le groupe RANGER ($0,95 \pm 0,17$ vs $0,87 \pm 0,32$; $p=0,0099$).

	Groupe controle	Groupe RANGER	p
Pré procédure	0.7 ± 0.17	0.68 ± 0.21	NS
Post Procedure	1 ± 0.5	0.94 ± 0.18	NS
6 mois	0.87 ± 0.32	0.95 ± 0.17	0.0099

Qualité de vie

Le statut fonctionnel a été évalué par les scores obtenus au travers du questionnaire sur l'évaluation de la marche (WIQ: Walking Improvement Questionnaire) relatifs à la distance, vitesse, montée d'escaliers avant intervention et à 6 mois post procédure. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes.

	Groupe contrôle	Groupe RANGER	p
Distance			
Pré procédure	24 ± 23	33 ± 30	NS
6 mois	62 ± 38	75 ± 30	NS
Vitesse			
Pré procédure	28 ± 24	29 ± 20	NS
6 mois	50 ± 33	54 ± 30	NS
Escaliers			
Pré procédure	48 ± 31	54 ± 30	NS
6 mois	65 ± 33	69 ± 28	NS
Distance et vitesse			
Pré procédure	26 ± 22	31 ± 23	NS
6 mois	56 ± 34	64 ± 28	NS
Distance et escaliers			
Pré procédure	36 ± 23	43 ± 26	NS
6 mois	63 ± 33	71 ± 26	NS
Vitesse et escaliers			
Pré procédure	38 ± 25	42 ± 22	NS
6 mois	58 ± 31	61 ± 27	NS

	Total																																																										
	Pré procédure	33 ± 22	38 ± 22	NS																																																							
	6 mois	59 ± 32	66 ± 26	NS																																																							
Effets indésirables	À ce jour, les données de sécurité sont disponibles avec un recul de 2 ans et 5 mois (en date du 16 juin 2016, inclusion du 1 ^{ier} patient le 7 janvier 2014).																																																										
	Au total, ■ événements ont été enregistrés jusqu'au 16 juin 2016. Ces événements concernaient ■ patients. Le nombre d'évènements observés dans chaque groupe et le lien avec le dispositif et/ou la procédure (reporté par le site) sont décrits dans le tableau ci-après.																																																										
	<table><tr><th></th><th colspan="2">Groupe contrôle</th><th colspan="2">Groupe RANGER</th><th></th></tr><tr><th></th><th>% de patients</th><th>Nombre d'évènements</th><th>% de patients</th><th>Nombre d'évènements</th><th>p^a</th></tr><tr><td>Évènements indésirables (EI)</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>EI inattendus</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>EI graves</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>lié au dispositif^b</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>lié à la procédure^b</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td colspan="6">^a valeur de p calculée sur le nombre de patients.</td></tr><tr><td colspan="6">^bTous les EI graves liés au dispositif étaient également liés à la procédure.</td></tr></table>						Groupe contrôle		Groupe RANGER				% de patients	Nombre d'évènements	% de patients	Nombre d'évènements	p ^a	Évènements indésirables (EI)	■	■	■	■	■	EI inattendus	■	■	■	■	■	EI graves	■	■	■	■	■	lié au dispositif ^b	■	■	■	■	■	lié à la procédure ^b	■	■	■	■	■	^a valeur de p calculée sur le nombre de patients.						^b Tous les EI graves liés au dispositif étaient également liés à la procédure.					
		Groupe contrôle		Groupe RANGER																																																							
		% de patients	Nombre d'évènements	% de patients	Nombre d'évènements	p ^a																																																					
	Évènements indésirables (EI)	■	■	■	■	■																																																					
	EI inattendus	■	■	■	■	■																																																					
	EI graves	■	■	■	■	■																																																					
lié au dispositif ^b	■	■	■	■	■																																																						
lié à la procédure ^b	■	■	■	■	■																																																						
^a valeur de p calculée sur le nombre de patients.																																																											
^b Tous les EI graves liés au dispositif étaient également liés à la procédure.																																																											
Le taux d'évènements est similaire dans les deux groupes.																																																											
Les ■ événements liés à la procédure concernent ■ patients et inclus : un pseudoanévrisme au site de ponction, une angioplastie sur l'artère fémorale commune non cible (l'angioplastie a été réalisée afin de traiter une sténose liée à la ponction du vaisseau controlatéral survenue durant la procédure index), ■ revascularisations du vaisseau cible (■ reportées comme liées à la procédure ■ reportées comme potentiellement liées à la procédure).																																																											

ANNEXE 2 CLASSIFICATION DE LERICHE ET FONTAINE ET DE RUTHERFORD

La **classification de Leriche et Fontaine**, fondée sur la symptomatologie clinique comprend 4 stades¹² :

Stade I : L'AOMI est asymptomatique et est mise en évidence par l'abolition des pouls distaux ;

Stade II (claudication intermittente) : L'ischémie artérielle est responsable d'une claudication intermittente d'effort variable dans ses formes cliniques. Deux stades sont définis en fonction de la distance parcourue avant l'apparition de la douleur :

- IIA : distance de marche >150m
- IIB : distance de marche < 150m ;

Stade III (douleur de décubitus) : Il est caractérisé par des douleurs de décubitus. Ces douleurs peuvent apparaître d'emblée ou faire suite à une période plus ou moins longue de claudication.

Stade IV (trouble trophique) : L'AOMI se traduit par l'apparition de troubles trophiques distaux avec présence possible d'ulcérations et/ou de nécroses tissulaires.

La **classification de Rutherford** retient 7 catégories (de 0 à 6) pour la maladie artérielle périphérique. Le Tableau ci-dessous présente un récapitulatif de ces stades et établit une correspondance par rapport à la classification de Leriche et Fontaine.

Classification de Rutherford et correspondance avec la classification de Leriche et Fontaine. Issu de Norgren al.

Fontaine		Rutherford		
Stade	Manifestation clinique	Grade	Catégorie	Manifestation Clinique
I	Asymptomatique	0	0	Asymptomatique
Ila	Claudication légère	I	1	Claudication légère
Ilb	Claudication modérée-sévère	I	2	Claudication modérée
		I	3	Claudication sévère
III	Douleur de décubitus	II	4	Douleur de décubitus
IV	Ulcération ou gangrène	III	5	Atteinte tissulaire mineure
		III	6	Ulcération ou gangrène

¹² Mounier-Vehier C, Duquenoy S, Gras M, Lahousse M, Willoteaux S. Diagnostic et évaluation non invasive d'un patient ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Rev Prat. 2005;55(11):1173-6, 1179-80, 1183-7.

Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group, Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J, Clement D, Creager M, Jaff M, Mohler E 3rd, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H, Rosenfield K. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33 Suppl 1:S1-75.