

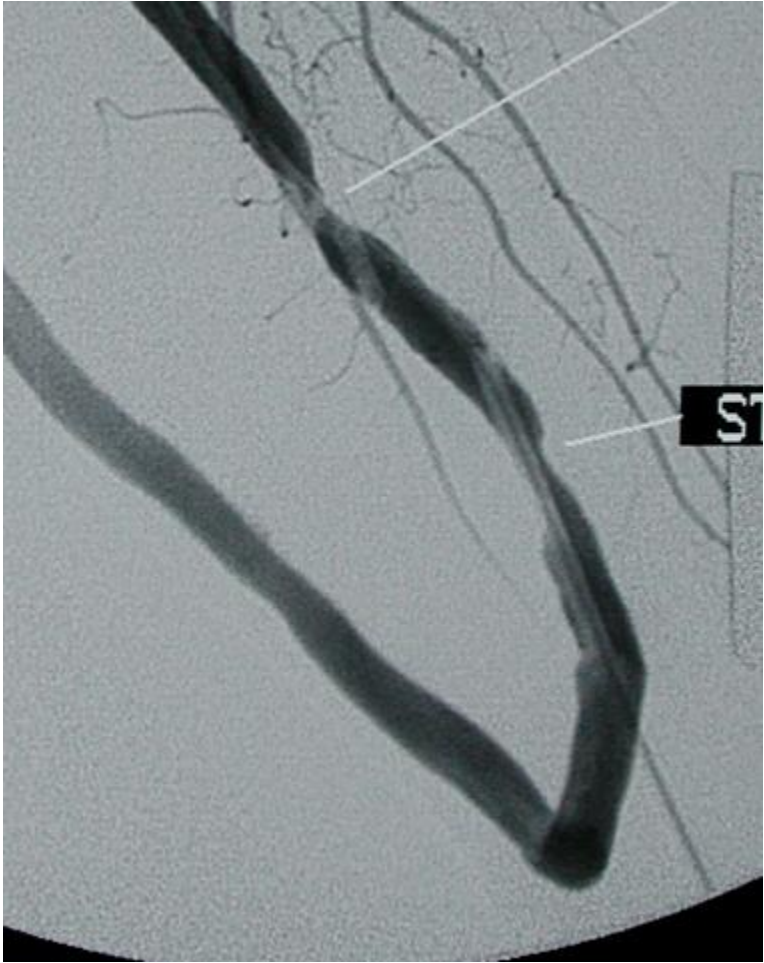
---

# Physiopathologie des sténoses et des resténoses après angioplastie

---

**J Pengloan TOURS**

*Ajaccio Juin 2005*

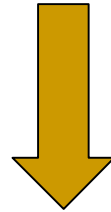


---

**Première sténose**

**Resténose après angioplastie**

**Sténose intrastent**



**Hyperplasie néo intimale veineuse**

---

# Physiopathologie de l'hyperplasie néointimale veineuse

Roy-Chaudhury KI 2001 ARRT 2002

1. Activation CE + Hémodynamique
2. Prolifération et Migration des CML et des myofibroblasts
3. Angiogénèse
4. Macrophages
5. Cytokines
- 6- MEC

Immune/Inflammatoire  
Infectieuse  
Angioplastie

Endothélium

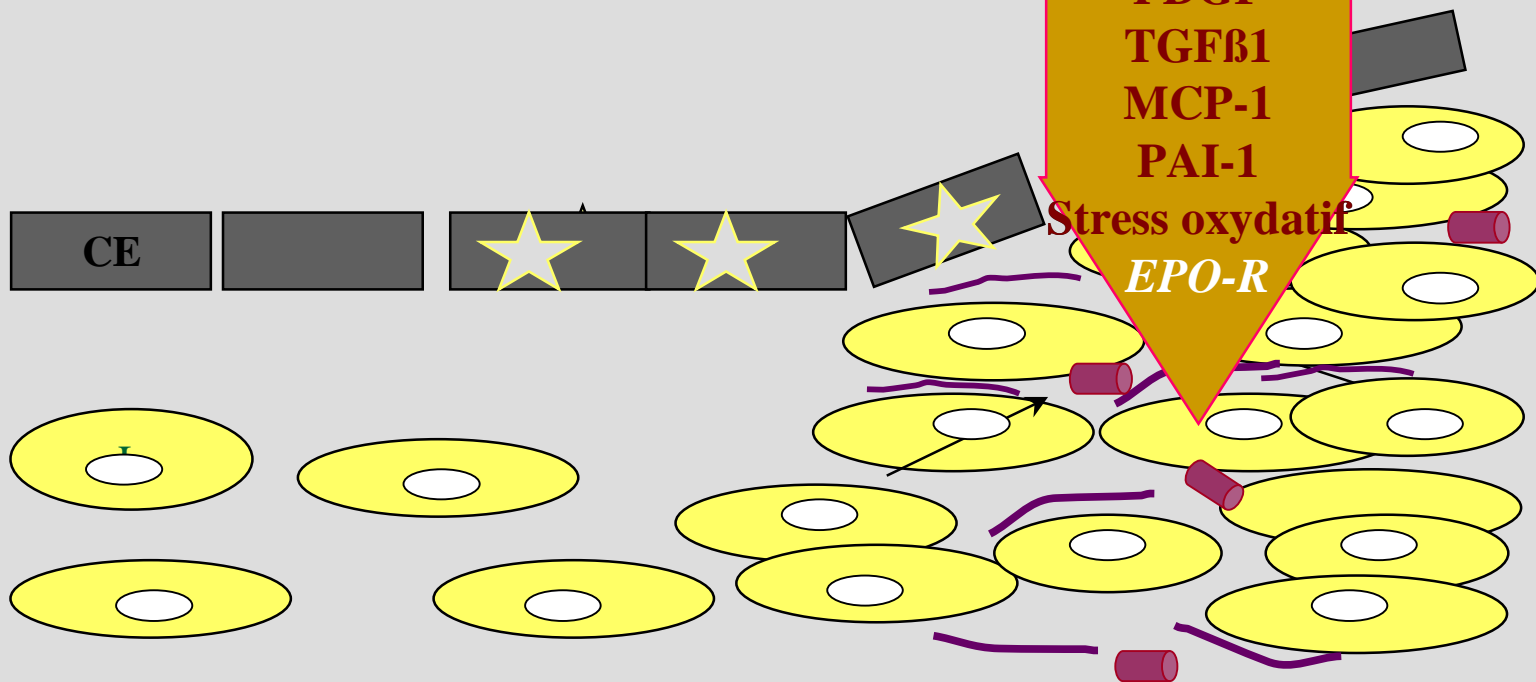
CE

Intima

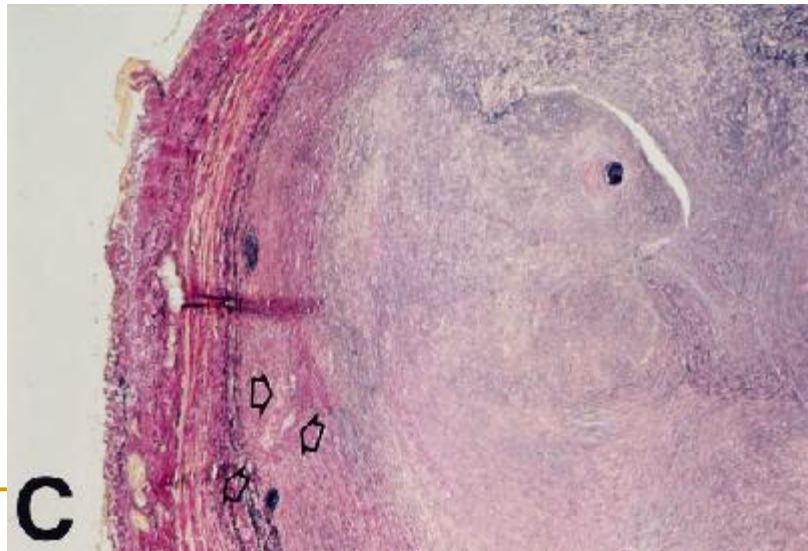
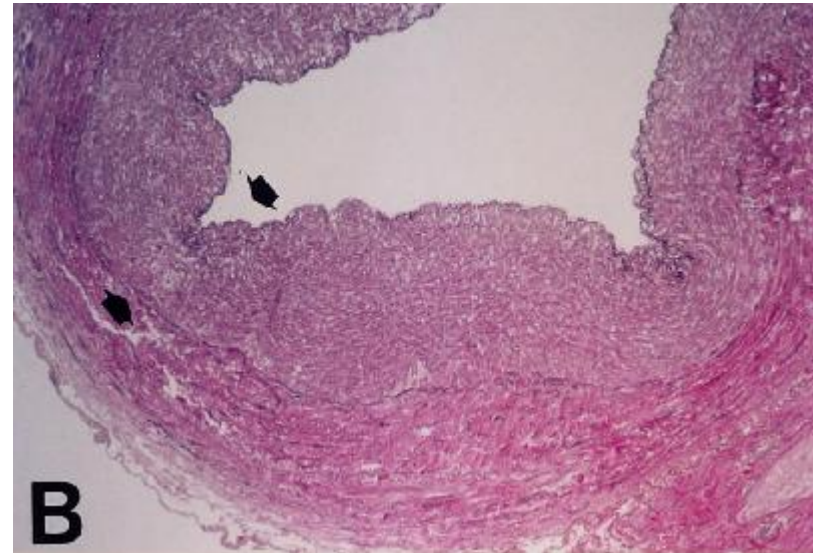
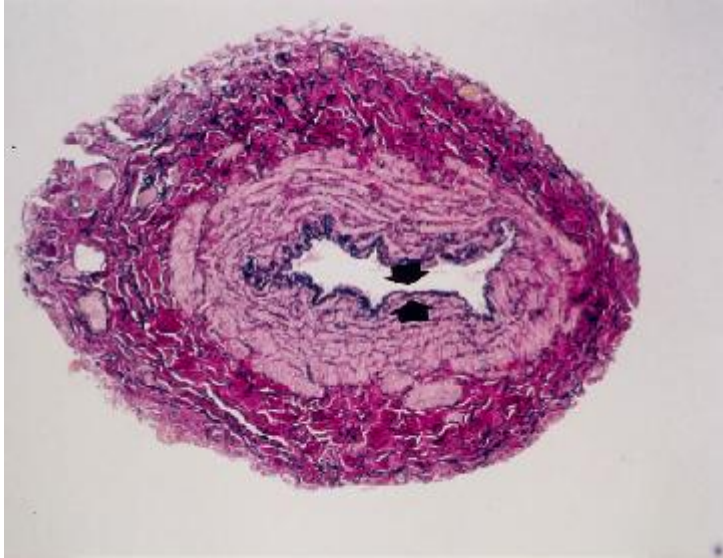
Média

b FGF  
VEGF  
PDGF  
TGFB1  
MCP-1  
PAI-1

Stress oxydatif  
EPO-R



# Hyperplasie néo intimale veineuse

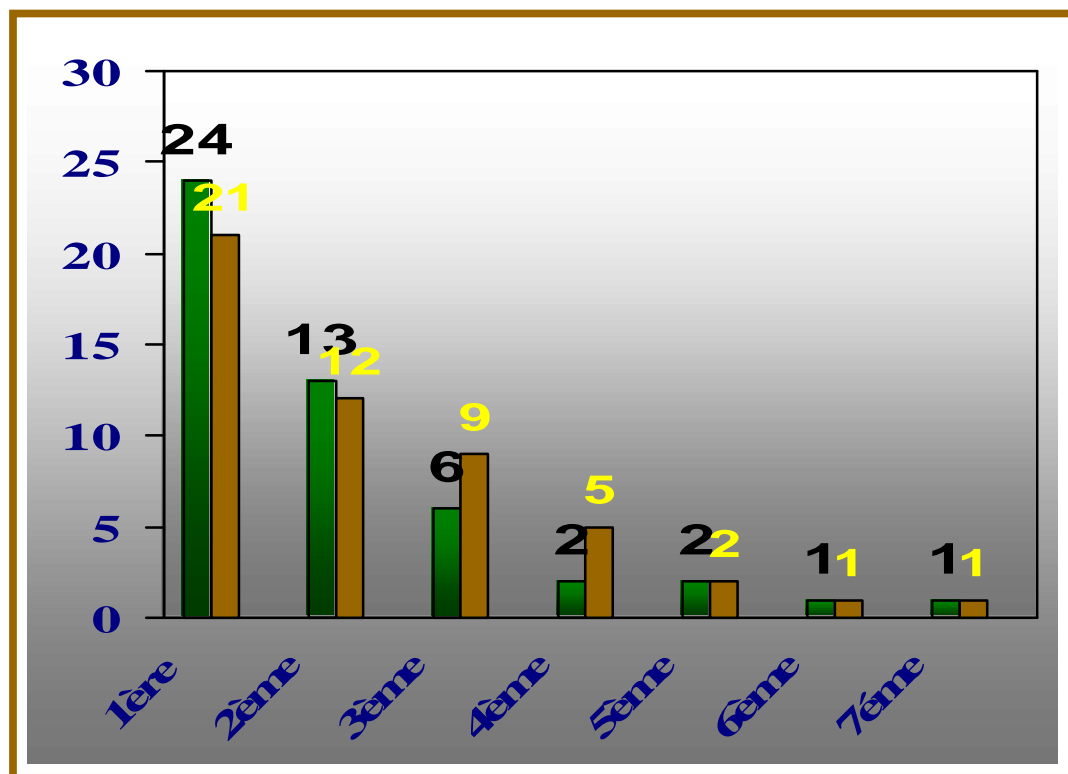
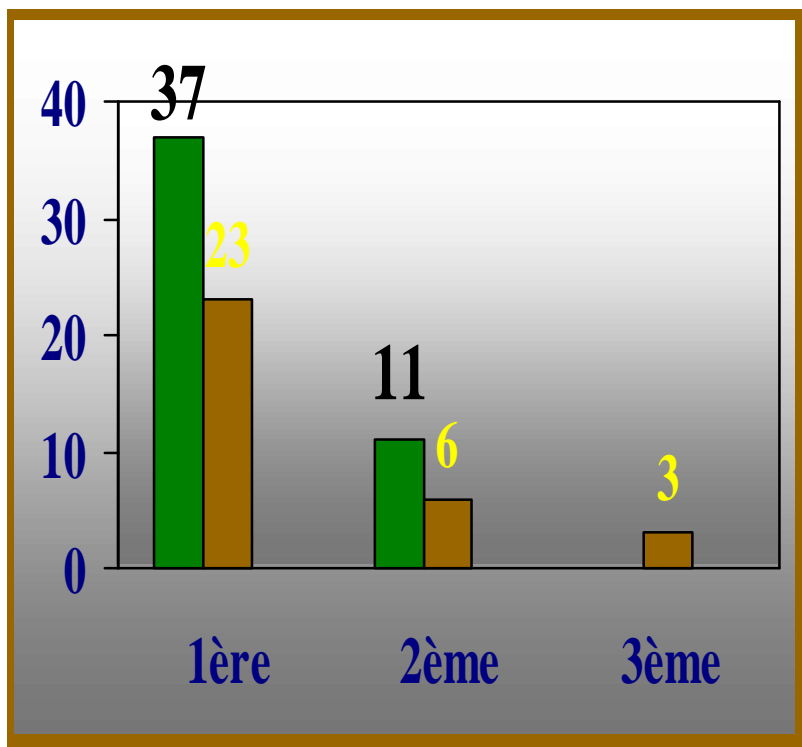


Angiogénèse

# Répartition des sténoses et des resténoses

126 FAV      48 sténoses  
35 Prothèses   32 sténoses

24 FAV      49 resténoses  
21 Prothèses   51 resténoses



---

**Première sténose:**

**Facteurs de risques**

**Prévention**

---

# Facteurs de risque de sténose

	RR	<i>p</i>
■ <b>Prothèse vs fistule native</b>	<b>4.2</b>	<b>0.001</b>
□ Sténoses précoces		
■ <b>Fistule native :</b>		
□ Fistule au bras	<b>3.4</b>	<b>0.001</b>
■ <b>Prothèses:</b>		
□ Protidémie	<b>1.2</b>	<b>0.001</b>
□ Traitement par EPO	<b>2.33</b>	<b>0.04</b>
□ Membranes de dialyse HP	<b>2.18</b>	<b>= 0.04</b>

# Facteurs associés au risque sténotique:

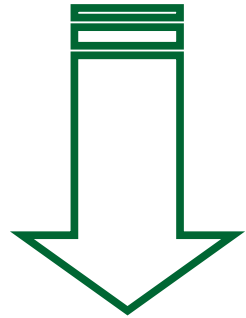
- Etude prospective sur 2 ans 30 ND FAV *De Marchis JASN 1996*
- Facteurs prédictifs indépendants de dysfonction de FAV:
  - MCP-1      IL-6
  - PAI-1      FVII
  - Anomalies lipidiques:
    - TG
    - Apo A1/ ApoCIII
    - ApoA1/ ApoB
    - Chol/HDL C
    - Glucose/Insuline

- Comparaison d'AV à problèmes récurrents (43.5% de FAV)  
*Chuang NDT 2003*
  - Albumine
  - TG      VLDL
  - Marqueurs d'activation plaquettaire (CD62P+ et PAC-1+)

---

# Première sténose: prévention

- **Réduction du stress hémodynamique:**



*FAV native avant-bras*

*FAV native bras*

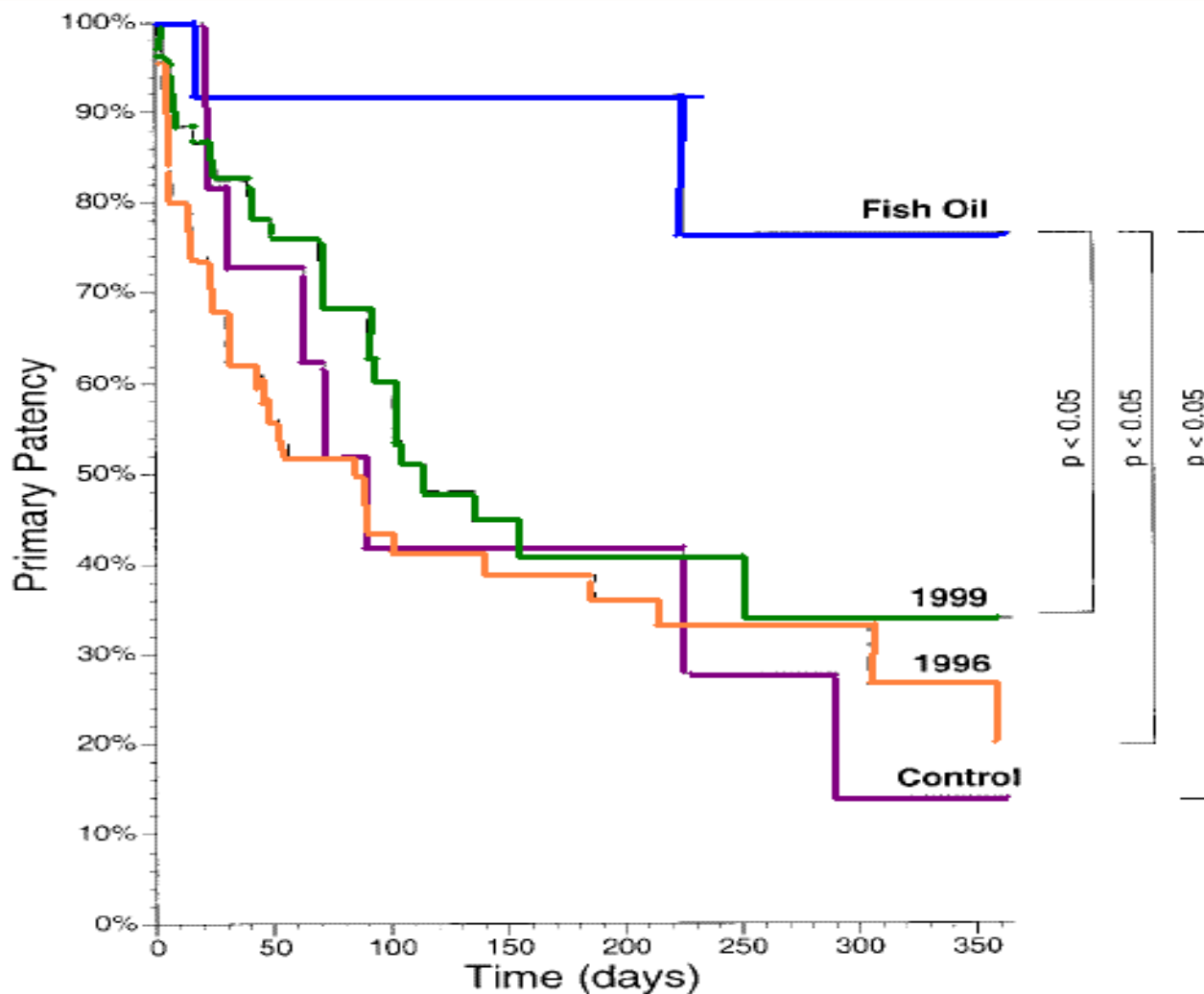
*Prothèses*

- **Qualité de l'AAV**
-

# Relation médicaments et survie de l'abord vasculaire : DOPPS

	<b>Perméabilité primaire</b>	<b>Perméabilité secondaire</b>
<b>FAV (900 FAV, 802 pts)</b>		<b>IEC</b>
<b>Prothèses (1944 prot, 1511 pts)</b>	<b>I C</b>	<b>Aspirine</b>

*warfarine*



**Kaplan-Meier survival analysis of the patency of newly placed polytetrafluorethylene grafts among cohorts of patients monitored for 1 yr before study commencement (1996) ( $n = 50$ ) or 1 yr after study closure (1999) ( $n = 48$ ), compared with control patients ( $n = 12$ ) and patients who received fish oil ( $n = 12$ ).**

*Schmitz P. J. Am. Soc. Nephrol. 2002 13: 184-90*

---

# Prévention des premières sténoses: statines

*Slavcheva (ASN 2003)*

- **Statines: multiples effets**
    - **Modifie la fonction endothéliale en 6 semaines**
  - **Etude rétrospective**
    - **6,5 ans**
    - **AV créés par le même chirurgien**
    - **Statines prescrites indépendamment (dyslipidémies)**
    - **Exclusion des FAV immatures en 3 mois**
    - **100 pts avec statine / 153 pts sans statine**
-

# Prévention des premières sténoses: statines

*Slavcheva (ASN 2003)*

- Les groupes sont comparables (age, ancienneté en dialyse, PTH, LDL- cholestérol)
- AV
  - groupe statines: FAV:25; greffon: 50; transposition: 25
  - groupe sans statines: FAV:42; greffon: 78; transposition: 33

**Réduction du temps avant la première intervention**

**Greffons (0.001)**

**FAV (0.01)**

---

# Prévention des sténoses: essais cliniques

## ■ Antiagrégants plaquettaires v placebo:

- Dipyridamole

- *Aspirine*

- Ticlopidine

*Cochrane Review : effet bénéfique*

- Clopidogrel +ASA

*Arrêtée pour effets secondaires (hémorragies)*

↳ **AGGRENEX**

## ■ IEC

---

---

# **Resténose après angioplastie:**

**Facteurs de risques**

**Prévention**

---

## Facteurs de risque de resténose après angioplastie

	<b>RR</b>	<b>p</b>
<b>Type d'AV (prothèse/FAV native)</b>	<b>1.97</b>	<b>0.02*</b>
<b>Protidémie (D = 1g/l)</b>	<b>1.06</b>	<b>0.02*</b>
<b>Précocité de la sténose (D = 1 mois)</b>	<b>1.02</b>	<b>0.04*</b>
<b>Sexe (F/M)</b>	<b>1.75</b>	<b>0.06</b>
<b>Age à la date de sténose (D = 1 an)</b>	<b>0.98</b>	<b>0.07</b>
<b>CMV (positive/négative)</b>	<b>1.29</b>	<b>0.37</b>

# Prévention des resténoses après angioplastie: les stents « passifs »

	<b>Angioplastie (mois)</b>	<b>Stents (mois)</b>
<b>FAV avant-bras</b>	<b>18 ± 1.3</b>	<b>× 2.4 p&lt;0.05</b>
<b>FAV bras</b>	<b>10.6 ± 1.8</b>	<b>× 1.9 p&lt;0.05</b>
<b>Prothèses</b>	<b>8.7 ± 0.8</b>	<b>× 2.1 p&lt;0.001</b>

---

# Prévention des resténoses: essais cliniques

## Thérapies locales

- **Brachythérapie *bradiation Prothèses***

- *BRAVO 1: étude pilote double aveugle randomisée 18.4Gy (strontium 90) sténose dépistée par Transonic: < 800 ml/mn*

- *25 patients 30 à 35% d'amélioration en perméabilité primaire*

- *BRAVO 2: multicentrique randomisée double aveugle : étude interrompue*

Les enseignements tirés sont : une réduction des sténoses à 6 mois mais avec probablement un échappement à 1 an

- **Stents « actifs »:      Sirolimus      Paclitaxel**

---

---

**Sténose intrastent:**

**Prévention**

---

---

# Prévention des sténoses intra-stent: les stents « actifs »

## Coronaires:

- ❑ Héparine locale *10 mg/1ml* (POLONIA Study) (*Circulation 2001*) ou générale (*J Int Cardiol 2002*)
  - ❑ Stents « actifs », imprégnés de
    - ❑ Sirolimus (Rapamycine) FIM –RAVEL- SIRIUS
    - ❑ Paclitaxel (Taxol) TAXUS I- II
    - ❑ Autres: Angiopeptide;17boestradiol, VEGF
  - ❑ Thérapie génique ???
-

---

# Conclusion

- **Le développement des sténoses et des resténoses après angioplastie relève de mécanismes complexes, hémodynamiques et cellulaires**
  - **C'est de leur compréhension que pourront être développées des stratégies de prévention ciblées**
  - **La prévention des sténoses, des resténoses après angioplastie et des sténoses intrastents devrait faire appel à des stratégies différenciées, générales ou locales.**
-



# La biologie de la sténose dans les AV: les relations existant entre IH, inflammation et athérosclérose. (ASN 2004)

- D Marone a mis en évidence dans les sténoses une augmentation de l'expression de gp130, récepteur de l'IL-6, au niveau de la neointima et de la media. Ceci est accompagné de l'augmentation de l'IL-6 dans les cellules mononuclées du sang périphérique
  - La CRP est retrouvée dans les cellules musculaires lisses (CML) de l'IH dans un modèle expérimental de prothèses entre carotide et veine jugulaire externe chez le porc. La CRP est également retrouvée dans le foie mais pas dans la paroi des autres vaisseaux. In vitro la CRP stimule la prolifération des CML
  - IL-10 et le TNF $\alpha$  interviennent également. SJ Ram a montré que la survenue de thromboses dépend du polymorphisme des gènes de l'IL-10 et du TNF  $\alpha$ . Le génotype associé à la meilleure survie est l'association haut producteur IL-10 et faible producteur de TNF  $\alpha$ .
  - le polymorphisme du gène *Klotho (kl)* responsable d'une athéromatose accélérée chez la souris et associé à des complications vasculaires chez l'homme est également impliqué dans la survenue des sténoses des AV de l'hémodialyse chronique.
-