

# DIAGNOSTIC DES STENOSES DES ABORDS ARTERIOVEINEUX

## □ **Physiopathologie de la sténose et de la resténose après angioplastie**

*Josette PENGLOAN*

*CHU Bretonneau, Tours - pengloan@med.univ-tours.fr*

Le développement d'une sténose dans l'Abord Vasculaire (AV) pour Hémodialyse est la cause la plus fréquente des dysfonctionnements des AV. Son développement peut être à l'origine de la thrombose, stade ultime du dysfonctionnement. La resténose après angioplastie nécessite des interventions itératives. La prévention de la sténose et de la resténose est un enjeu majeur de la prise en charge du dialysé chronique. Une meilleure connaissance des mécanismes intervenant dans le développement des sténoses serait susceptible d'aboutir à des interventions préventives ciblées.

La sténose et la resténose des AV sont constituées par une hyperplasie néointimale veineuse ; elle se développe le plus fréquemment au niveau de l'anastomose artérioveineuse des fistules natives distales et sur le versant veineux de l'anastomose venoveineuse des prothèses.

### **Histopathologie**

L'hyperplasie néointimale veineuse a surtout été étudiée dans le cadre des prothèses (1). Elle se développe au niveau de l'anastomose veinoveineuse et dans la paroi veineuse proximale. Les mécanismes impliqués sont :

- la prolifération des cellules musculaires lisses (CML) et des myofibroblastes dans la néointima
- le développement d'une angiogénèse dans l'adventice et la néo intima
- une couche active de macrophages bordant les côtés adventiciel et luminal de la prothèse et infiltrant le matériel prothétique
- une forte expression de cytokines, en particulier : BFGF (basic fibroblast growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), et le PDGF (platelet-derived growth factor) par les CML, les myofibroblastes et les macrophages.
- La présence de composants de matrice extracellulaire tels que collagène, fibronectine et tenascine.

### **Différences entre l'hyperplasie néointimale veineuse et artérielle**

Elle est illustrée par la différence de survie entre les pontages par prothèses de type PTFE selon qu'ils sont posés sur un axe artériel ou veineux: la perméabilité primaire est d'environ 50% à 1an pour les AVP, comparée à 88% à 5 ans pour les prothèses aorto-iliaques ou 70-80 % à 1 an pour les prothèses fémoropoplitées, la réponse est moins durable après angioplastie. Ces différences sont probablement liées :

- aux différences hémodynamiques entre les deux systèmes vasculaires
- aux différences anatomiques entre les deux types de vaisseaux

- aux différences entre les propriétés des cellules entre artères et veines : production moindre de NO et de prostacyclines, nombre de récepteurs au bFGF plus élevé dans les veines comparé aux artères
- l'environnement biologique différent : urémique dans un cas, le plus souvent dyslipidémique dans l'autre

## Pathogénie

En se basant sur les connaissances acquises dans l'hyperplasie néointimale artérielle et la resténose après angioplastie les événements initiateurs incriminés sont :

- les événements hémodynamiques secondaires aux forces de frictions exercées par la colonne sanguine sur la paroi du vaisseau. Les zones de turbulences sont un facteur aggravant. L'absence d'absorption de l'onde de pouls par la paroi rigide de la prothèse, génératrice de vibrations pourrait expliquer la rapidité de constitution des sténoses au niveau des prothèses.
- Les événements cellulaires sont déclenchés par les événements hémodynamiques. L'activation des cellules endothéliales et des CML sont les éléments-clés du développement de l'hyperplasie néointimale veineuse. De nombreux médiateurs inflammatoires sont impliqués dans les processus : molécules de transduction du signal, cytokines, molécules vaso-actives, molécules d'adhésion... Ainsi des animaux knock-out pour le TNF $\alpha$  et la molécule d'adhésion intercellulaire développent moins d'hyperplasie néointimale.
- Le remodelage de l'adventice : l'hyperplasie peut se développer vers l'intérieur de la lumière du vaisseau créant une sténose ou vers l'extérieur du vaisseau.

## Epidémiologie

Dans une étude reprenant l'ensemble des AV créés dans une unité de dialyse entre le 01/01/1987 et le 01/02/1997 soit 196 AV l'épidémiologie suivante a été observée (2):

48 sténoses sont survenues sur 125 FAV : 1 sténose dans 37 cas, 2 sténoses dans 11 cas

32 sténoses sont survenues sur 35 Prothèses : 1 sténose dans 23 cas, 2 sténoses dans 6 cas, 3 sténoses dans 3 cas

Pour une FAV le risque de survenue d'une sténose est de 16,2 % en 1 an

Pour une prothèse le risque de survenue d'une sténose est de 62,1 % en 1 an avec un délai de survenue de 9 mois

Les resténoses après angioplastie sont fréquentes :

Sur les 37 sténoses survenues sur les FAV : 24 ont récidivé une première fois, 13 une seconde fois, 6 une troisième fois

Sur les 23 sténoses survenues sur les prothèses : 21 ont récidivé une première fois, 12 une seconde fois, 9 une troisième fois, 5 une quatrième fois....

Ceci confirme :

La plus grande fréquence des sténoses pour les prothèses comparée aux FAV

La fréquence des récidives : environ 1 sténose sur 2 récidive mais plus rapidement lorsqu'il s'agit d'une prothèse.

## Facteurs de risque de développement d'une sténose ou d'une resténose après angioplastie

Dans une étude reprenant l'ensemble des AV créés dans une unité de dialyse entre le 01/01/1987 et le 01/02/1997 soit 196 AV les facteurs de risque de sténose suivants ont été mis en évidence (2):

	RR	p
Prothèses v Fistule native	4.2	<0.001
Fistules :		
Bras v avant-bras	3.4	<0.001
Prothèses :		
Taux de protide élevé	1.2	<0.001
Traitement par EPO	2.33	<0.04
Membrane de dialyse HF	2.18	=0.04

Les facteurs de risque de resténose après angioplastie retrouvés ont été :

	RR	p
Type d'AV		
Prothèse /Fistule native	1.97	<0.02
Protidémie ( $\Delta=1\text{g/l}$ )	1.06	<0.01
Précocité de la sténose ( $\Delta=1\text{mois}$ )	1.02	<0.04

D'autres facteurs de risque ont été observés. La présence d'anticorps antithrombine bovine est corrélée avec le taux de thrombose des prothèses (3) après application de thrombine bovine comme hémostatique local. La perméabilité primaire des prothèses est plus faible chez les patients ayant une hypo albuminémie (4) ou une hyperfibrinémie. Malgré la présence de récepteurs à l'EPO dans les sténoses prothétiques (5) la durée de survie de l'AV n'a pas été retrouvée différente selon que le patient recevait de l'EPO ou pas (6). Des marqueurs du stress oxydatif et des facteurs de croissance ont été retrouvés dans les sténoses (prothèses et FAV) (7). Les facteurs plasmatiques circulants (cytokines, facteurs de l'hémostase, hyperinsulinisme, anomalies lipidiques) influencent la perméabilité primaire (8).

Ceci souligne le rôle du port de prothèse et le syndrome inflammatoire dans le développement des sténoses

### Stratégies thérapeutiques

La prévention des sténoses et des resténoses passe par plusieurs étapes, allant de l'étape cellulaire à l'étape organisationnelle.

Les particularités du développement de l'hyperplasie néointimale des AV sont liées à son développement sur une veine soumise à une hémodynamique sanguine particulière et à l'environnement urémique. A ce titre la mise au point de modèles animaux d'hyperplasie néointimale veineuse (9) devrait permettre par une meilleure connaissance des mécanismes cellulaires de proposer des interventions thérapeutiques ciblées. Une meilleure connaissance des phénomènes hémodynamiques devrait aboutir à l'utilisation de matériaux mieux adaptés.

### *Prévention primaire*

Elle devrait être basée sur le développement d'une politique précoce de préservation du réseau veineux, et poursuivie chez le patient dialysé et chez le patient transplanté.

### *Réduction du stress hémodynamique*

- Préférer les FAV aux prothèses
- Pour les FAV : préférer la localisation à l'avant-bras plutôt qu'au bras
- Au niveau des anastomoses artérioveineuses : la création doit être particulièrement soignée pour réduire l'importance des turbulences
- La correction des sténoses péri-anastomotiques peut relever de la dilatation par radiologie interventionnelle ; cependant compte tenu du risque de récurrence, la correction chirurgicale de la sténose peut être conseillée dans la mesure où elle n'entraînera qu'une réduction acceptable des vaisseaux

### *Prévention médicamenteuse de la sténose*

Actuellement deux médicaments seulement ont montré une influence positive sur la perméabilité des AV : le dipyridamole en réduisant le taux de thrombose des prothèses sans antécédents de thromboses (11), et l'huile de poisson (12) ; la perméabilité primaire à 1 an a été de 75,6% dans le groupe recevant 4 grammes d'huile de poisson par jour contre 14,9% dans le groupe contrôle. L'aspirine est susceptible d'avoir un effet délétère (11). Le rôle des statines est actuellement envisagé.

### *Prévention médicamenteuse de la resténose après angioplastie*

La prévention des sténoses pourrait bénéficier de traitements par voie locale (irradiation (10), stents thérapeutiques).

La prévention des sténoses et des resténoses après angioplastie doit faire appel à des équipes pluridisciplinaires compétentes dans le domaine des AV pour hémodialyse, et impliquant néphrologues, radiologues, spécialistes des ultrasons, chirurgiens.

## Bibliographie

1. Roy-Chandbury P, Kelly BS, Miller MA, Reaves A, Armstrong J, Nanayakkara N, Heffelfinger SC venous neointimal hyperplasia in polytetrafluoroethylene dialysis grafts *Kidney Int* 2001 ; 59 : 2325-2334
2. F von Ey Facteurs de risque de survenue des sténoses des AV pour hémodialyse Thèse de Médecine TOURS 1999
3. Sands J, Nudo SA, Ashford RG, Moore KD, Ortel TL. Antibodies to topical bovine thrombin correlate with access thrombosis *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 796-801
4. Miller PE, Carlton D, Deierhoi MH, Redden DT, Allon M,. Natural history of arteriovenous grafts in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 68-74
5. Ikegaya N, Yamamoto T, Takeshita A, Watanabe T, Yonemura K, Miyaji T, Ohishi K, Furuhashi M, Maruyama Y, Hishida A,. Elevated erythropoietin receptor and transforming growth factor- $\beta$ 1 expression in stenotic arteriovenous fistula used for hemodialysis *J. Am. Soc Nephrol* 2000; 11: 928-935
6. De Marchi S, Cecchin E, Falleti E, Giacomello R, Stel G, Sepiacci G, Bortolotti N, Zanella F, Gonano F, Bartoli E,. Long-term effects of erythropoietin therapy on fistula stenosis and plasma concentrations of PDGF and MCP-1 in hemodialysis patients *J. Am. Soc Nephrol* 1997; 8: 1147-1156
7. Weiss MF, Scivittaro V, Anderson JM,. Oxidative stress and increased expression of growth factors in lesions of failed haemodialysis access *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 970-980
8. De Marchi S, Falleti E, Giacomello R, Stel G, Cecchin E, Sepiacci G, Bortolotti N, Zanella F, Gonano F, Bartoli E,. Risk factors for vascular disease and arteriovenous fistula dysfunction in haemodialysis patients *J. Am. Soc Nephrol* 1996; 7: 1169-1177
9. Kelly BS, Heffelfinger SC, Whiting JF, Miller MA, Reaves A, Armstrong J, Nanayakkara N, Roy-Chandbury P,. Aggressive venous neointimal hyperplasia in a pig model of arteriovenous grafts stenosis. *Kidney Int* 2002; 62: 2272-2280
10. Kelly BS, Nanayakkara N, Heffelfinger SC, Denman D, Miller MA, Elson H, Armstrong J, Roy-Chandbury P,. External beam radiation attenuates venous neointimal hyperplasia in a pig model of arteriovenous PTFE grafts stenosis *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 54 : 263-269
11. Sreedhara R, Himmelfarb J, Lazarus JM, Hakim R,. Antiplatelet therapy in graft thrombosis: Results of a prospective, randomized, double-blind study *Kidney Int* 1994; 45: 1477-1483
12. Schmitz PG, McCloud LK, Reikes ST, Leonard CL, Gellens ME,. Prophylaxis of haemodialysis graft thrombosis with fish oil: double-blind, randomized, prospective trial *J. Am. Soc Nephrol* 2002; 13: 184-190.