



Université des Açores

Modèles animaux pour l'évaluation préclinique des dispositifs médicaux en radiologie interventionnelle au CR2I AP-HP INRA

Master d'Ingénierie Zootechnique

2014

Ana Micaela Correia Gonçalves

Coordinateur externe : Dr. Alexandre LAURENT

Coordinateur interne : Pr. Joaquim Moreira DA SILVA

Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Docteur Joaquim Moreira Da Silva, coordinateur du Master en Ingénierie Zootechnique à l'pour sa disponibilité et soutien dans cette étape de ma vie.

Je remercie le Docteur Alexandre Laurent codirecteur du CR2I pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail, pour ses conseils judicieux et pour sa confiance.

A Michel Bonneau codirecteur du CR2I, et Chantal Kang, biochimiste, pour leur aide et soutien pendant ces 4 dernières années. Grace à eux, je connais la fusion entre l'imagerie médicale et l'expérimentation animale.

A Florentina Pascale, vétérinaire et chercheuse au CR2I, pour son encouragement, son temps, sa patience et son intérêt pour ce travail. Mais aussi pour son amitié.

A Isabelle Dubi, pour son aide à la construction graphique de ce mémoire.

Table des Matières

REMERCIEMENTS	II
TABLE DES MATIERES	III
TABLE DES FIGURES.....	IV
ABREVIATIONS	VI
RESUME	VII
I. INTRODUCTION	2
A. DEFINITION DES DISPOSITIFS MEDICAUX:	2
B. REGLEMENTATION ET MISE SUR LE MARCHÉ	3
i. Réglementation des Dispositifs médicaux (DM).....	3
ii. La mise sur le marché des dispositifs médicaux (marquage CE).....	4
C. LES NORMES ISO APPLICABLES A LA FABRICATION DES DM	5
i. ISO 9001	5
ii. ISO 13485.....	5
D. LA REGLEMENTATION CONCERNANT L'EXPERIMENTATION ANIMALE	6
II. LE CENTRE DE RECHERCHE EN IMAGERIE INTERVENTIONNELLE (CR2I)	8
III. LES DISPOSITIFS MEDICAUX ET LA RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE.....	9
A. TECHNIQUES DE RI	10
i. L'embolisation.....	10
ii. L'applicabilité de cette technique.....	11
B. LES AGENTS D'EMBOUSION - DEFINITION	14
i. La chimioembolisation	20
ii. Traitement des pathologies vasculaires par des stents et endoprothèses	21
IV. L'UTILISATION DES ANIMAUX POUR L'EVALUATION PRECLINIQUE DES DM EN RI AU CR2I.....	25
A. JUSTIFICATION	25
B. LES MODELES ANIMAUX	26
i. La brebis cyclée	26
ii. La brebis non cyclée	28
iii. Le lapin avec tumeurs VX2 hépatiques.....	31
iv. Le porc FHD.....	38
v. Le porc avec des Anévrismes chirurgicalement induits	39
vi. Le Porc comme modèle pour les procédures d'assistance ventriculaire utilisée chez l'homme dans le cas d'infarctus du myocarde	45
CONCLUSION.....	48
BIBLIOGRAPHIE.....	51
ANNEXE 1.....	55
CLASSIFICATION DES PROCEDURES EXPERIMENTALES SELON LEUR DEGRE DE GRAVITE :	55
ANNEXE 2.....	58
TABLEAU DE COMPARAISON DES DIFFERENTS TRAITEMENTS DES FIBROMES :	58
ANNEXE 3.....	60
CLASSIFICATION DES DIFFERENTS TYPES D'ENDOFUITES :	60
ANNEXE 4.....	61
CLASSIFICATION DES ANEVRIsmES DE L'AORTE THORACOABDOMINALE :	61
ANNEXE 5.....	63
LES CAUSES DES ANEVRIsmES :	63

Table des Figures

<i>Figure 1: Robot Discovery IGS 730 GE. La nouveauté réside sur la capacité de faire l'imagerie 3D.</i>	9
<i>Figure 2: Différents types de cathéters</i>	10
<i>Figure 3: A - Coils en platine et B - Embosphères chargées</i>	10
<i>Figure 4: Principe de la technique de chimioembolisation appliquée aux tumeurs hépatiques (source)</i>	11
<i>Figure 5: Technique de Remodeling sur un anévrisme sacculaire</i>	13
<i>Figure 6: Classification des différents agents d'embolisation.</i>	14
<i>Figure 7: Photographies de particules non sphériques (a) et sphériques : Embosphere™ (b) et Embozene (c)</i>	15
<i>Figure 8: Largage d'un coil tridimensionnel (framing coil)</i>	19
<i>Figure 9: Différents coils avec des fibres synthétiques. Ces fibres stimulent la thrombose.</i>	20
<i>Figure 10: Angioplastie d'une artère coronaire.</i>	23
<i>Figure 11: Différents types d'endoprothèses.</i>	24
<i>Figure 12: Brebis pré-alpes du Sud</i>	26
<i>Figure 13: Embolisation de l'artère utérine avec des coils.</i>	27
<i>Figure 14: Des coils en platine visibles sur fluoroscopie soustraite.</i>	27
<i>Figure 15: Image angiographique d'une artère rénale et rein droit.</i>	29
<i>Figure 16: Image angiographique de l'embolisation par coil d'une branche du rein droit.</i>	29
<i>Figure 17: Foie de lapin lors d'un prélèvement avec les 4 lobes bien différenciés.</i>	33
<i>Figure 18: Angiographie 2D d'une tumeur unique dans le lobe gauche.</i>	34
<i>Figure 19: Embolisation de la tumeur (post-embolisation), le réseau vasculaire de la tumeur disparaît.</i>	34
<i>Figure 20: Foie prélevé avec une tumeur unique sur le lobe gauche.</i>	34
<i>Figure 21: Taille de la tumeur.</i>	34
<i>Figure 22: Lapin white New Zealand.</i>	35
<i>Figure 23: Image d'angiographie avant embolisation.</i>	35
<i>Figure 24: Modèle de métastases hépatiques.</i>	35
<i>Figure 25: Coupe d'artère de moyen calibre avec une plaque d'athérome.</i>	38
<i>Figure 26: Les différents types d'anévrismes (Source internet).</i>	40
<i>Figure 27: Les deux types d'anévrismes, sacciformes et fusiformes.</i>	40
<i>Figure 28: Image tridimensionnelle d'un anévrisme induit au niveau de l'aorte abdominale chez le porc (CR21)</i>	42

<i>Figure 29: Anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) crée par chirurgie. (Source : CR21)</i>	43
<i>Figure 30: Anévrisme de l'aorte abdominale avec des capteurs. (Source CR21)</i>	44
<i>Figure 31: Pompe Impella- Abiomed</i>	45

Abréviations

AAA	–	Anévrisme de l’Aorte Abdominale
ATA	–	Anévrismes Thoracoabdominale
CE	–	Conformité Européenne
CEC	–	Circulation Extra Corporelle
CHC	–	Carcinome Hepatocellulaire
CR2I	–	Centre de Recherche en Imagerie Interventionnelle
CRCLM	–	Colorectal cancer liver metastasis
CT	–	Computerized Tomography
DM	–	Dispositifs Médicaux
EPA	–	Endoprothèses Aortiques
FAV	–	Fistules Artérioveineuses
FBM	–	Familial Hypercholesterolaemic Bretoncelles Meishan
FHD	–	Familial Hypercholesterolaemic Downsized Pig
ISO	–	Organisation Internationale de Normalisation
IVUS	–	Intravascular ultrasonographic
MAV	–	Malformations Artérioveineuses
MFM	–	Modulateur de Flux Multicouche
MRI	–	Magnetic resonance imaging
NF	–	Norme de qualité NF
PA	–	Pression Artérielle
PVA	–	Polyvinyle-Alcool
R&D	–	Recherche et Développement
RFID	–	Radio Frequency Identification
RI	–	Radiologie Interventionnelle

Résumé

Les dispositifs médicaux (abréviés DM) utilisés chez l'homme ont pour objectif le diagnostic, la prévention, le traitement ou l'atténuation d'une maladie, blessure ou handicap. Leur commercialisation repose sur leur biocompatibilité au corps humain, et sur la garantie de leur qualité et de leur sûreté, indiquée par le label CE. Pour cela, une évaluation préclinique s'impose.

Le CR2I (Centre de Recherche en Imagerie Interventionnelle) est une plateforme d'évaluation des DM de radiologie interventionnelle (RI).

Parmi les DM testés au CR2I que nous allons présenter figurent des agents d'embolisation solides (résorbables ou non) et liquides (colles, gels) ainsi que des dispositifs implantables comme les stents, coils et ballons.

Pour répondre aux besoins de l'évaluation de chaque DM, plusieurs modèles animaux sont utilisés. Nous avons sélectionné quelques uns de ces modèles pour ce mémoire:

- La brebis cyclée permet l'étude préclinique des DM utilisés pour l'embolisation de l'artère utérine chez la femme avec des fibromyomes.

- La brebis non cyclée en tant que modèle d'embolisation de l'artère rénale permet l'étude de la distribution vasculaire de particules d'embolisation calibrées.

- Le lapin porteur des tumeurs VX2 hépatiques est le modèle animal le plus fréquemment utilisé en RI pour la chimio-embolisation en raison de ressemblances de ces tumeurs avec le Hépatocarcinome Cellulaire (HCC) Humain. Le lapin est le plus gros modèle animal permettant d'obtenir des tumeurs de façon contrôlée et reproductible, et dont, la taille permet l'utilisation de ces mêmes DM, d'accès et traitement que ceux utilisés chez l'homme.

- Le porc ayant des pathologies vasculaires est utilisé comme modèle pour les maladies cardiovasculaires chez l'homme :

- Le porc hypercholestérolémique (FHD) qui développe des plaques d'athérome semblables aux plaques humaines est utilisé dans les essais précliniques des DM en radiologie interventionnelle et aussi pour tester des méthodes de destruction de ces plaques par radiofréquence (RF).
- Le porc présentant des anévrismes chirurgicalement induits est employé pour tester des prothèses cardiovasculaires.
- Le porc avec infarctus du myocarde est un modèle créé pour améliorer les procédures d'assistance ventriculaire chez l'homme dans le cas d'un infarctus.

Mots clés: dispositifs médicaux, études précliniques, évaluation, modèles animaux

Introduction

I. Introduction

A. Définition des dispositifs médicaux:

Les dispositifs médicaux sont décrits par la directive européenne comme tous les instruments, appareils, équipements, matières, articles, utilisés seuls ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement du dispositif. Ceux-ci sont définis par le fabricant pour être utilisés chez l'homme à des fins :

- de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie.
- de compensation d'une blessure ou d'un handicap.
- d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique.

Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ni métaboliques, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Dans les directives européennes (93/42/CEE) du 14 Juin 1993, les dispositifs médicaux peuvent être classés selon leur niveau de dangerosité, comme suit :

- Classe I : dispositifs qui présentent un faible risque (Ex : instruments de chirurgie)
- Classe II a : dispositifs à degré moyen de risque (Ex : tubulures pour le sang)
- Classe II b : dispositifs qui présentent un niveau élevé de risques (Ex : générateurs de dialyse, ventilateurs, stents périphériques)
- Classe III : dispositifs considérés comme critiques en matière de risques (Ex : dispositifs en contact avec le système cardiovasculaire ou nerveux central, Prothèses

de hanche, Prothèses mammaires, stents carotidiens ou coronaires) (Arrêté du 20 Avril 2006 en application de l'article L5211-1 du code de la santé publique français).

B. Réglementation et mise sur le marché

i. Réglementation des Dispositifs médicaux (DM)

Il existe trois principales directives européennes qui réglementent la mise sur le marché et la mise en service des dispositifs médicaux avec le marquage CE :

- La directive 90/385/ CEE du Conseil, du 20 Juin 1990 relative aux dispositifs médicaux implantables actifs;
- La directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 Juin 1993, relative aux dispositifs médicaux;
- Et la directive 98/79/CE du Parlement Européen et du Conseil du 27 Octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Ces directives conditionnent la mise sur le marché des DM, car il est nécessaire qu'un organisme accrédité (G-MED en France) accepte un dossier qui prouve que ces dispositifs remplissent les critères d'exigence essentiels de sécurité et de performance.

De plus, des directives européennes font directement appel aux normes harmonisées applicables à l'évaluation des DM (l'EN 30-993 et l'EN 1441 sur l'analyse de risque des DM).

L'utilisation d'animaux n'est pas spécifiquement mentionnée dans ces directives mais il est précisé que pour un examen de type CE, il faut fournir une documentation contenant les résultats des calculs de conception, de l'analyse des risques, des études des essais techniques, etc. qui ont été effectués. De plus, ils existent plusieurs normes harmonisées européennes qui précisent les conditions d'évaluation des DM sur l'animal, en particulier pour la biocompatibilité (NF EN ISO 10993-6 Décembre 2009).

i. La mise sur le marché des dispositifs médicaux (marquage CE)

Le marquage CE (actuellement utilisé pour « conformité européenne », mais originellement pour « Communauté[s] européenne[s] ») a été créé dans le cadre de la législation d'harmonisation technique européenne. Le marquage CE n'est ni une marque de certification ni une indication de l'origine géographique du produit, c'est un marquage réglementaire qui n'implique donc pas que le produit ait été fabriqué dans l'Union européenne.

« Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients, ni la sécurité chez les utilisateurs (...) étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation, constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatible avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité»²⁹.

De plus, «les dispositifs doivent atteindre des performances qui leur sont assignées par le fabricant et être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à être aptes à remplir une ou plusieurs de ces fonctions(...) telles que spécifiées par le fabricant». Le texte de la directive passe en revue les propriétés des dispositifs médicaux soumises à des exigences qualitatives et de sécurité lors de leur conception et de leur fabrication.

Ces produits doivent présenter une «compatibilité réciproque entre les matériaux utilisés, les tissus et les cellules biologiques ainsi que les liquides corporels en tenant compte de la destination du dispositif»²⁷.

C. Les normes ISO applicables à la fabrication des DM

i. ISO 9001

Cette norme met en œuvre un système de gestion de la qualité selon les exigences de la norme ISO 9001-Version 2008 qui consiste à démontrer l'aptitude à fournir régulièrement un produit conforme aux exigences du client et aux exigences réglementaires applicables.

ii. ISO 13485

Cette norme porte le nom *Dispositifs médicaux -- Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires* et impose :

- Qu'une société fasse appel à un « organisme notifié » qui établira avec elle sur base de la norme, les procédures à mettre en œuvre pour garantir la sécurité et la qualité des produits ou services qu'elle commercialise, depuis la conception jusqu'au recyclage.
- Que cette certification (ISO 13485) n'est pas obligatoire pour commercialiser des produits médicaux et n'est pas un garant absolu de leur qualité ou de leur sécurité. Toutefois, elle donne l'indication que la société suit une procédure reconnue par un organisme indépendant qui l'audite régulièrement. La certification simplifie également le marquage CE des produits commercialisés par une société, notamment en permettant des auto-certifications internes régis par les procédures mises en place.

Différents aspects à mettre en œuvre concernant la norme 13485:

- Le respect des exigences réglementaires ;
- La maîtrise des procédés spéciaux ;

- L'analyse du risque au long du développement des produits ;
- Les essais cliniques et le suivi à long terme de ces essais ;
- L'organisation de la matériovigilance ;
- La maîtrise de la traçabilité de la configuration de chaque dispositif médical livré.

Les normes NF EN ISO 9000 1 sont des normes génériques relatives aux exigences des systèmes qualité.

Les normes EN 46000 1,2 et 3 définissent les exigences spécifiques complémentaires relatives à l'application des normes ISO 9000 pour les dispositifs médicaux.

D. La réglementation concernant l'Expérimentation Animale

La réglementation en vigueur en France a été mise à jour le 11 février 2013 (articles R214-87 à R214-137 du code rural) suite à la publication du décret 2013-188 et de cinq arrêtés le 7 février 2013 et en application de la directive 2010/63/UE. Cette réglementation est sous la responsabilité du Ministère de l'Agriculture. Elle établit les arrêtés qui suivent :

- Arrêté fixant les conditions de fourniture de certaines espèces animales utilisées à des fins scientifiques aux établissements utilisateurs agréés.
- Arrêté relatif à l'acquisition et à la validation des compétences des personnels des établissements utilisateurs, éleveurs et fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques.
- Arrêté fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements utilisateurs, éleveurs et fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques et leurs contrôles.

- Arrêté relatif à l'évaluation et à l'autorisation des projets impliquant l'utilisation d'animaux dans des procédures expérimentales.
- Arrêté relatif à la délivrance et à l'utilisation de médicaments employés par les établissements agréés en tant qu'utilisateurs d'animaux à des fins scientifiques.

Selon ces textes, les porteurs des projets utilisant des animaux à des fins scientifiques doivent faire une "Demande d'Autorisation de Projet" auprès du Ministère de la Recherche.

En application des articles R. 214-117 et R. 214-122 du code rural et de la pêche maritime, les comités d'éthique en expérimentation animale et évaluation éthique des projets réunissent les compétences pluridisciplinaires qui leur permettent de rendre des avis motivés dans les domaines suivants :

- Les champs d'application scientifiques pour lesquels les animaux seront utilisés, et pour chaque domaine, les possibilités de remplacement, de réduction et de raffinement ;
- La conception de procédures expérimentales ou de projets incluant, le cas échéant, des statistiques ;
- La pratique vétérinaire en rapport avec les espèces destinées à être utilisées ;
- L'hébergement des animaux et les soins qui leur sont donnés, en rapport avec les espèces destinées à être utilisées.
- Le recours prévu à l'anesthésie, à l'analgésie et à d'autres méthodes pour soulager la douleur ;
- La proposition concernant la classification des procédures expérimentales selon leur degré de gravité (annexe1).

II. Le Centre de Recherche en Imagerie Interventionnelle (CR2I)

Le CR2I (Centre de Recherche en Imagerie Interventionnelle) codirigé par Alexandre Laurent et Michel Bonneau est une plate-forme dédiée à la recherche préclinique et à la formation en RI. Il est certifié EN ISO 9001 et ISO 13485 depuis 2006. Ce centre mixte AP-HP et INRA est situé dans le centre de recherche de l'INRA à Jouy-en-Josas (Département 78) et met à disposition des utilisateurs, des blocs opératoires et diverses modalités d'imagerie médicale (angiographie 2D et 3D, échographie et l'ostéodensitométrie).

L'établissement bénéficie par sa proximité avec l'INRA d'animaux d'expérimentation et des structures d'hébergement.

Les procédures expérimentales sont réalisées au CR2I, après avoir obtenu l'approbation du comité d'éthique concernant l'expérimentation animale du centre (COMETHEA) (Directive EC 86/609), et plus récemment l'avis favorable du Ministère de la Recherche.

Le CR2I propose dans le cadre des partenariats de:

- Développer sur des animaux modèles (mini-porc, mouton, lapin) des pathologies spontanées ou induites (modèle d'hypercholestérolémie, de diabète, d'insuffisance coronaire, cathétérisme pseudo-afférente des voies lymphatiques, hypotrophie fœtale par embolisation utérine, tumeurs hépatiques pour la chimioembolisation ...);
- Évaluer et tester des nouvelles voies thérapeutiques (exemple: chimioembolisation, revascularisation coronaire...);
- Mettre en place des essais précliniques pour l'industrie du médicament (prévention de la thrombose, de l'hypercholestérolémie...) et des essais de dispositifs médicaux (stents, emboles, cathéters,...).

Par ailleurs, le CR2I organise des séminaires de formation aux gestes mini-invasifs (cathétérisme, coelochirurgie, implantation de DM).



III. Les dispositifs médicaux et la radiologie interventionnelle

Les DM utilisés en RI sont d'une grande diversité :

- Les dispositifs d'accès, comme les cathéters et les implants (stents);
- Les sondes d'angioplastie ;
- Les aiguilles de destruction par radiofréquences ;
- Les emboles thérapeutiques ;
- Les coils, etc.

Ces DM se situent tous, d'après la DE 93/42, dans les dernières classes (II b ou III), ce que signifie qu'ils présentent un potentiel élevé de risques, et donc qu'un contrôle effectué par un organisme notifié s'impose en ce qui concerne leur conception ainsi que leur fabrication.

L'acceptation pour le marquage CE s'appuiera sur des essais précliniques et/ou cliniques et d'un système d'assurance qualité totale dès la conception à la fabrication.

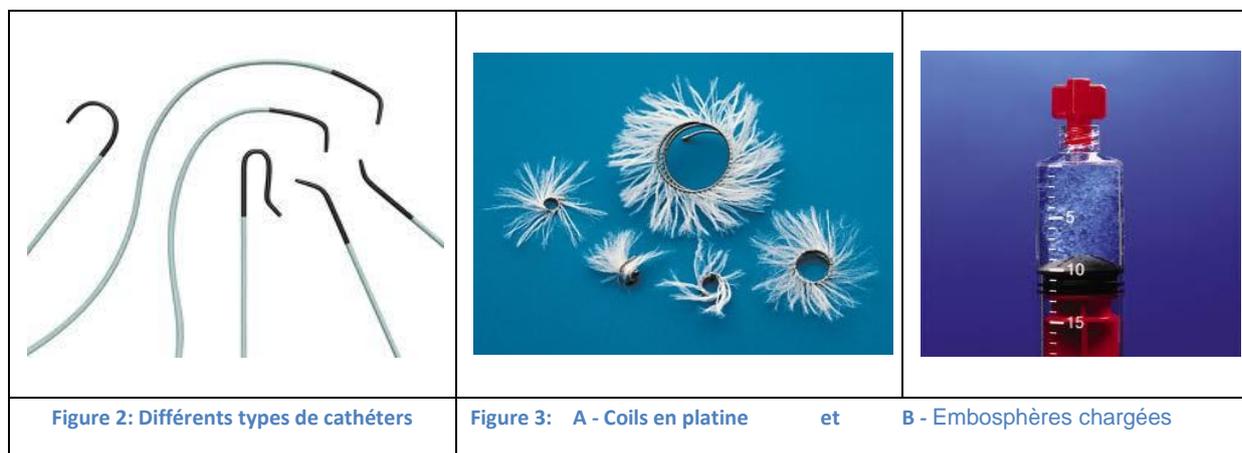
A. Techniques de RI

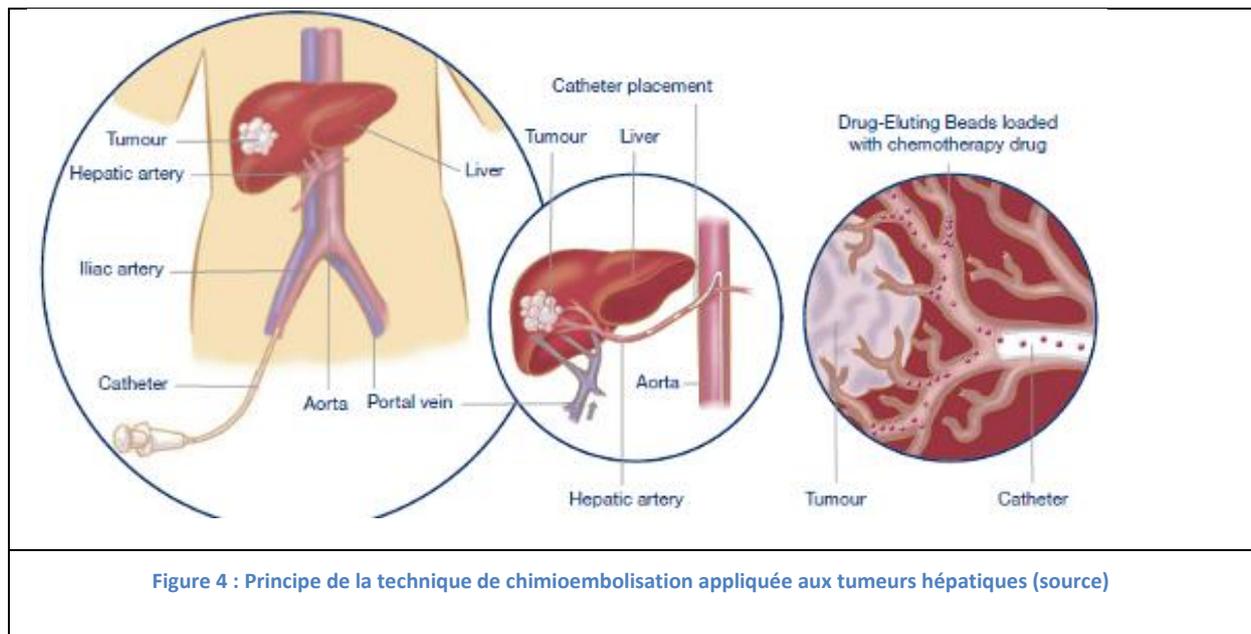
i. L'embolisation

L'embolisation est une technique de radiologie interventionnelle qui permet d'occlure un ou plusieurs vaisseaux sanguins. Elle peut nécessiter différents matériaux en fonction du type d'occlusion (temporaire ou permanente) ou du diamètre des vaisseaux à traiter.

Le radiologue fait pénétrer un cathéter dans l'artère fémorale au niveau de l'aîne, puis dirige le cathéter (*Fig. 2*), visible au rayon X, dans le réseau vasculaire jusqu'à l'endroit ciblé. On introduit alors à travers de ce cathéter un agent occlusif, ou agent d'embolisation (*Fig. 3*), provoquant l'arrêt du flux sanguin et/ou la dévascularisation du tissu irrigué par ces vaisseaux, souvent des tumeurs.

La première application de cette technique, en nombre de procédures, est le traitement des fibromes utérins (tumeur bénigne de l'utérus). Les recherches et les essais cliniques actuels se portent sur d'autres types de tumeurs hyper-vasculaires, tels que le carcinome hépatocellulaire (HCC), (cancer du foie) (*Fig. 4*).





ii. L'applicabilité de cette technique

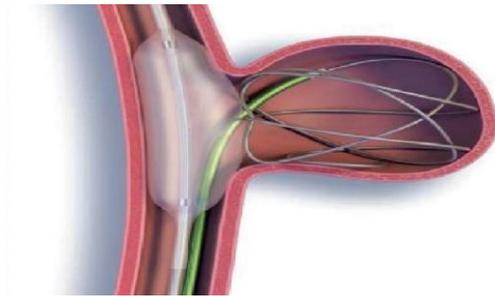
- En cas d'hémorragie, l'embolie produit un effet mécanique immédiat, c'est-à-dire une baisse de la pression intravasculaire en amont de la fuite, qui limite ou arrête la fuite. En termes de conséquences cliniques, il permet d'éviter les transfusions. Un thrombus d'hémostase peut se former, colmatant ainsi la fuite et favorisant la cicatrisation.
- En cas d'occlusion des vaisseaux sanguins alimentant une tumeur, cela peut aider à contrôler les symptômes lorsqu'il est impossible, difficile ou dangereux d'enlever la tumeur, comme c'est le cas pour le cancer du foie (Fig. 4). Les tumeurs nécessitent toutes un apport sanguin abondant pour continuer à se développer. Suite à une embolisation, une tumeur peut se rétracter ou peut continuer à se développer, mais à un rythme plus lent. On peut maintenant associer l'agent embolisant à une chimiothérapie (traitement d'une maladie – en général un cancer - par des

substances chimiques ou des médicaments), ce qui pourrait améliorer le traitement de la tumeur.

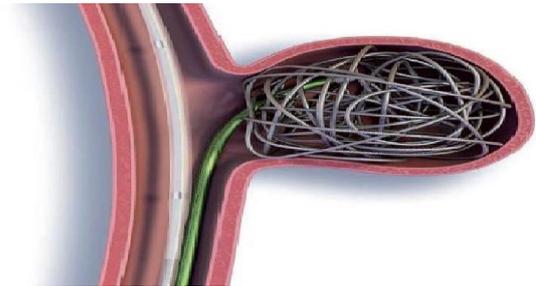
- En cas de traitement des fibromes (tumeurs bénignes contenant du tissu fibreux) de l'utérus, bien que non malins (non cancéreux), ils peuvent entraîner des menstruations prolongées ou abondantes. Ils peuvent également être responsables d'une douleur dans la région pelvienne ou dorsale, ainsi qu'une pression sur la vessie ou les intestins. L'embolisation peut être une alternative à une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus). Étant donné que les fibromes sont fortement irrigués, ils auront tendance à se rétracter ou même à disparaître si on interrompt l'apport sanguin. On peut traiter des fibromes multiples au cours d'une même séance.
- En cas de traitement des malformations artério-veineuses (MAV). Ces lésions peuvent survenir dans n'importe quelle région du corps, par exemple le cerveau ou la moelle épinière. En cas de shunt artérioveineux (angiome et fistule artérioveineuse), l'embolie, en amont ou dans le shunt, supprime le vol artériel et la hyperpression veineuse.
- En cas de traitement des hémangiomes, qui sont des tumeurs hautement vascularisées souvent localisées au niveau du visage, qui peuvent déformer et décolorer la peau. L'embolisation constitue une alternative judicieuse à l'ablation chirurgicale qui peut parfois laisser une cicatrice apparente.
- Comme une alternative à la chirurgie, dans le cas des anévrismes artériels sacculaires, où l'embolie remplit la poche anévrismale, exclut le flux et la protège d'une dilatation et d'une rupture hémorragique en diminuant sa pulsatilité et la

compression sur les structures voisines. L'embolisation de ces types d'anévrismes peut être faite avec des coils directement ou en association avec d'autres DM (ballons) (*Fig. 5*).

Figure 5 : Technique de Remodeling sur un anévrisme sacculaire



Association de deux DM, un ballon pour occlure temporairement le flux sanguin et ensuite la mise en place des coils par un microcathéter.



Fin de l'intervention avec les coils en place.

B. Les agents d'embolisation- définition

Le terme d'agent d'embolisation (*Fig. 6*) définit une particule ou un fluide lâché dans le flux par un cathéter ou une aiguille, qui est porté par le flux et qui se bloque dans le vaisseau.

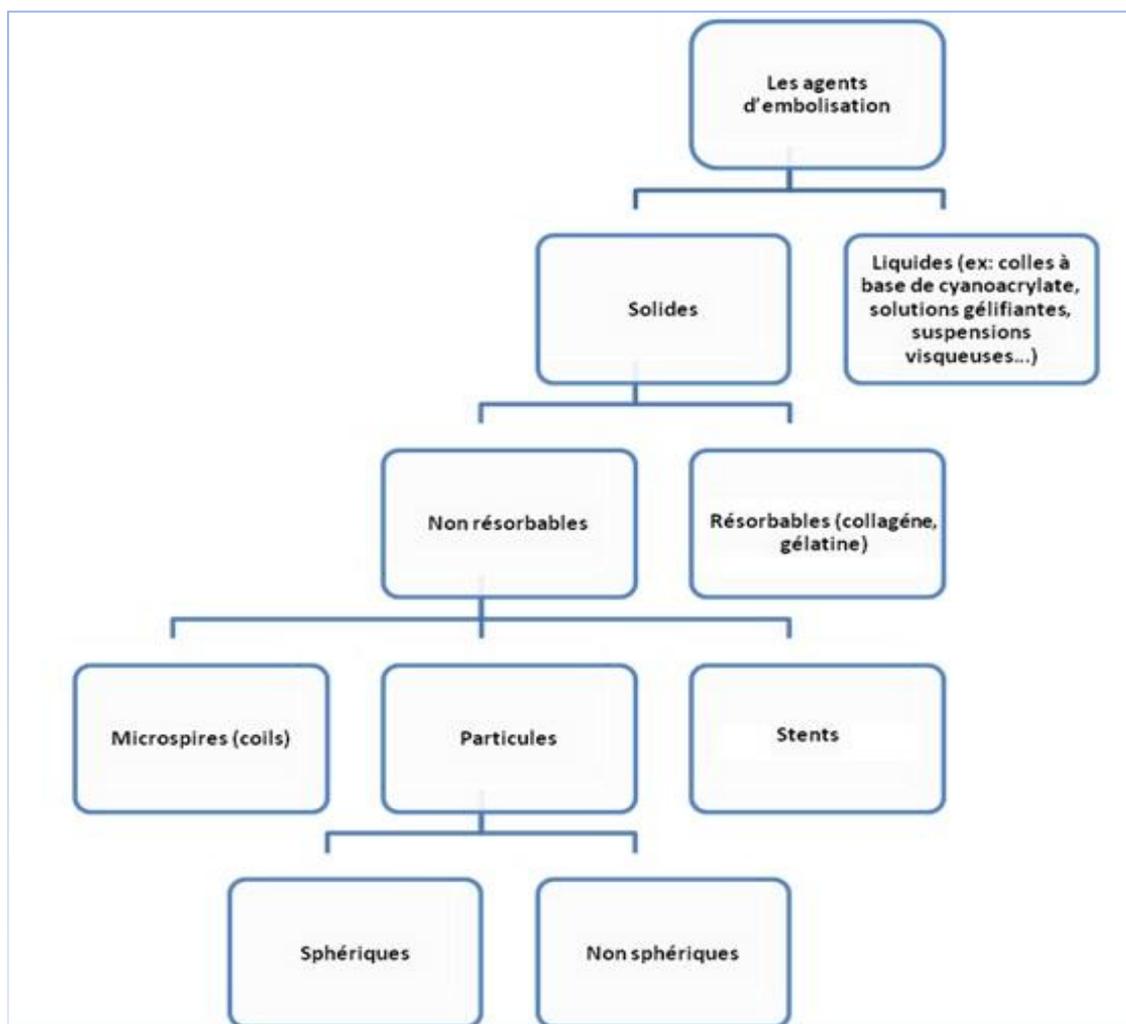


Figure 6 : Classification des différents agents d'embolisation.

Deux classes d'agents d'embolisation seront présentées en détail, les particules (particules non sphériques et les particules sphériques les microsphères) et les liquides (colles, gels, agents sclérosants et émulsions visqueuses). Les particules (*Fig. 7*) occluent mécaniquement le vaisseau tandis que les liquides transforment le vaisseau et son contenu de façon à provoquer un caillot qui clôt le vaisseau.²³

Les particules non sphériques de PVA :

- o Peuvent avoir deux présentations : particules sèches et particules en suspension. Les particules sèches gonflent d'environ 20 à 30 % après mise en suspension dans le sérum physiologique.
- o Leur forme rend le calibrage réel impossible, ce qui rend difficile le ciblage de l'occlusion.
- o Produisent une occlusion vasculaire d'abord mécanique par leur volume, puis biologique par la stase.

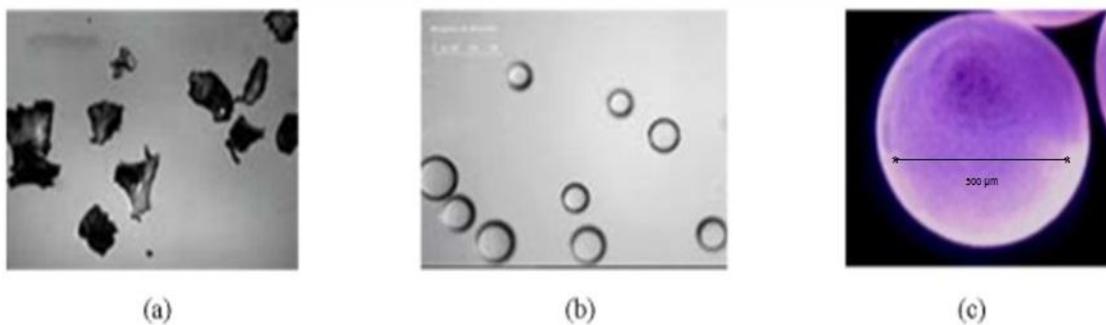


Figure 7 : Photographies de particules non sphériques (a) et sphériques : Embosphere™ (b) et Embozene (c)

Les microsphères:

- o Présentent deux avantages majeurs sur les autres particules non sphériques : elles peuvent être calibrées pour cibler l'occlusion et elles ne se bloquent pas dans les cathéters.

- o Selon les matériaux dont elles sont constituées, les propriétés physiques de surface (hydrophile, tension superficielle, charge, rugosité...) et mécaniques (rigidité, élasticité) peuvent être différentes.

- o Calibrés, sont fortement chargées en eau, et ne peuvent être détectées par fluoroscopie, CT ou MRI scan, donc des marqueurs sont ajoutés pour les rendre radiopaques.

Les colles :

Il y a au moins 4 types de colles biologiques différentes sur le marché :

- o Le Glubran, (il n'y a pas de réaction thermique, la polymérisation est retardée de 1 à 2 s, mais avec une attente de 60 – 90 s la pénétration est meilleure).

- o L'Onyx (embole liquide non adhésif composé d'un copolymère d'alcool de vinyle, dissout dans du DMSO (diméthylsulfoxyde) et de la poudre de tantale micronisé en suspension pour fournir un contraste de visualisation sous scopie, utilisé dans les MAV compactes dites nidales sans fistules.

- o Acryliques, le Cyanoacrylate et l'Histoacryl, celle-ci étant la plus connue, ont une polymérisation anionique (car induite par les ions OH^-), et exothermique (car libérant de la chaleur jusqu'à 80°C). Elles se solidifient en contact avec des solutions physiologiques, par exemple le sang dans les vaisseaux. La polymérisation est quasi instantanée.

Les colles acryliques ont l'avantage d'avoir une occlusion de longue durée ²¹⁻²², mais comme désavantages :

- o Peuvent entraîner l'encollage et le bouchage du cathéter.
- o Et peuvent être à l'origine des effets tissulaires comme la nécrose intinale; œdème périvasculaire, une réaction inflammatoire et même fibrose.

Les spires d'embolisation-coil :

Les coils sont des spires métalliques en acier inoxydable, en platine ou en alliage de tungstène.

Selon leur méthode de largage ils peuvent être :

- o Les spires d'embolisation poussées
 - Ces spires sont destinées à occlure des MAV et des FAV.
 - Elles sont poussées à travers un microcathéter grâce à un guide poussoir et du sérum physiologique.

Cependant, ces dispositifs présentent de nombreux inconvénients:

- L'occlusion du cathéter lors de son passage dans des artères sinueuses
- Une fois introduites, ces spires ne peuvent être récupérées et sont donc peu utilisées en pratique.

Mais elles présentent aussi des avantages:

- Elles sont composées de fibres synthétiques ce qui les rend fortement thrombogènes. Le choix de la spire se fait en fonction de l'anatomie vasculaire, de la localisation et du type d'anomalie vasculaire du patient.

- Les spires métalliques à détachement contrôlé

Ces spires sont soudées à un guide et détachées lorsque le dispositif est mis en place.

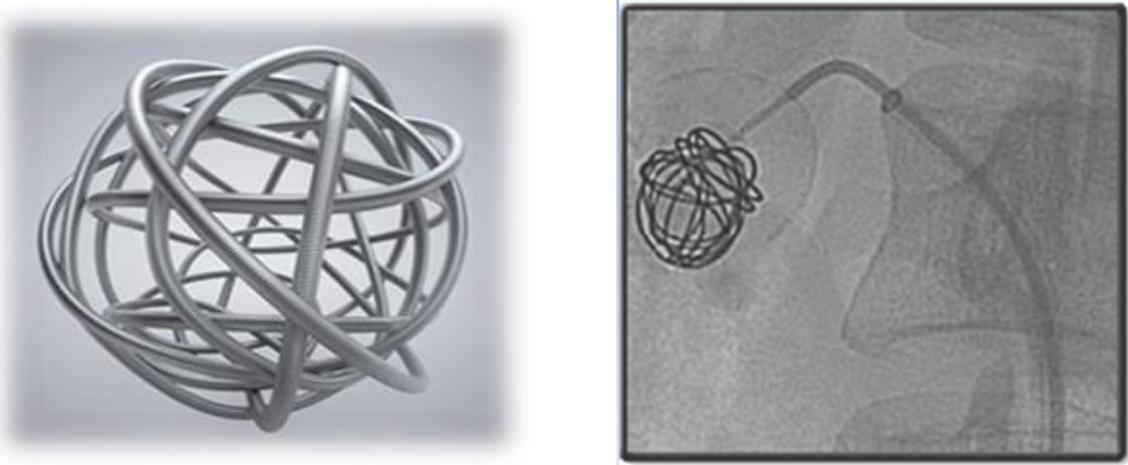
Elles se différencient par :

- Leur taille, il y en a trois à prendre en considération:
 - la longueur de la spire,
 - le diamètre de la spire et
 - l'ellipse.

La dimension appropriée des coils doit être choisie par une angiographie afin d'évaluer le diamètre, la hauteur et la largeur de l'anévrisme, de même que la largeur de l'ostium de l'anévrisme.

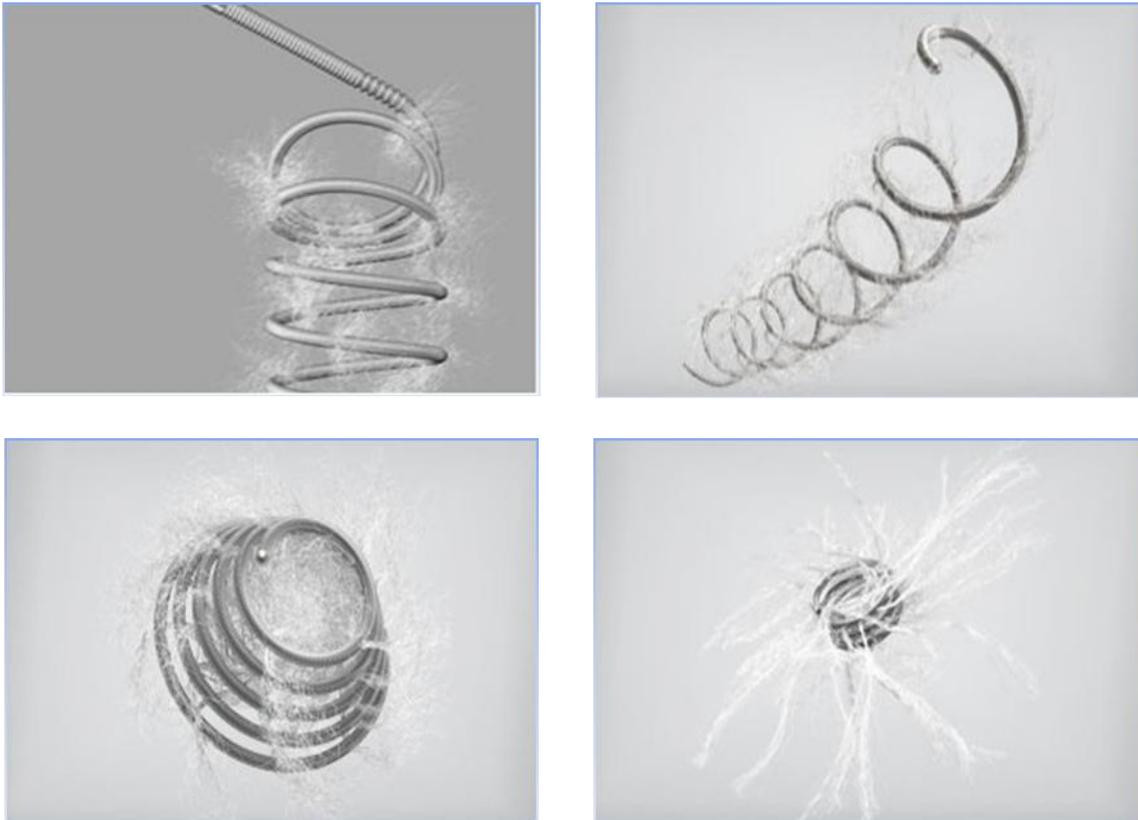
- Leur forme: les 3-D (*Fig. 8*) ou complexes sont utilisées pour former une cage ou «framing » dans l'anévrisme et améliorer le remplissage par la suite de l'anévrisme avec les coils 2-D.

Figure 8 : Largage d'un coil tridimensionnel (framing coil)



- Leur souplesse: rigide (pour former la cage), intermédiaire (« filling ») puis souple (utilisées en dernier pour finir le remplissage du sac anévrismal ou « finishing »).
- Leur résistance à l'étirement: au moment du largage des coils, ils peuvent s'étirer et mal se positionner particulièrement s'ils ne sont pas résistants à l'étirement.
- La présence ou non d'une substance bioactive : ces substances qui entourent le coil ont été conçues pour améliorer la fibrose dans l'anévrisme et diminuer le risque de récanalisation. Le polymère le plus répandu est l'acide polyglycolicpolylactique (PGLA).
- Leur système de détachement, électrolytique, hydraulique, mécanique ou thermique.

Figure 9 : Différents coils avec des fibres synthétiques. Ces fibres stimulent la thrombose.



i. La chimioembolisation

La chimioembolisation consiste à injecter un agent d'embolisation chargé en principe actif, au moyen d'un cathéter, dans les vaisseaux alimentant une tumeur. Cette technique permet l'occlusion des vaisseaux ainsi que la libération contrôlée et ciblée de principe actif au sein de la tumeur.

Les agents d'embolisation les plus utilisés pour la chimioembolisation sont les particules fabriquées à la base de polymères superabsorbants (SAP), comme les copolymères anioniques (polyacrylate de sodium co-alcool-vinyle). Elles sont capables de gonfler par

absorption de solutions aqueuses (sérum, produit de contraste, agents de chimiothérapie...) en quelques minutes tout en conservant leur forme sphérique durant le gonflement.

Ces microsphères peuvent être chargées de façon passive dans les solutions hydrophiles, ou de façon active dans le cas de solutions ioniques (par ex. les médicaments cationiques). C'est le cas des microsphères Hepasphere[®] qui peuvent ainsi agir comme un réservoir pour la Doxorubicine, la Cisplatine, la Mitomycine C, le Paclitaxel, etc....

Il faut noter que les microsphères chargées dans une suspension saturée ne peuvent pas occuper 100% du volume de la suspension.

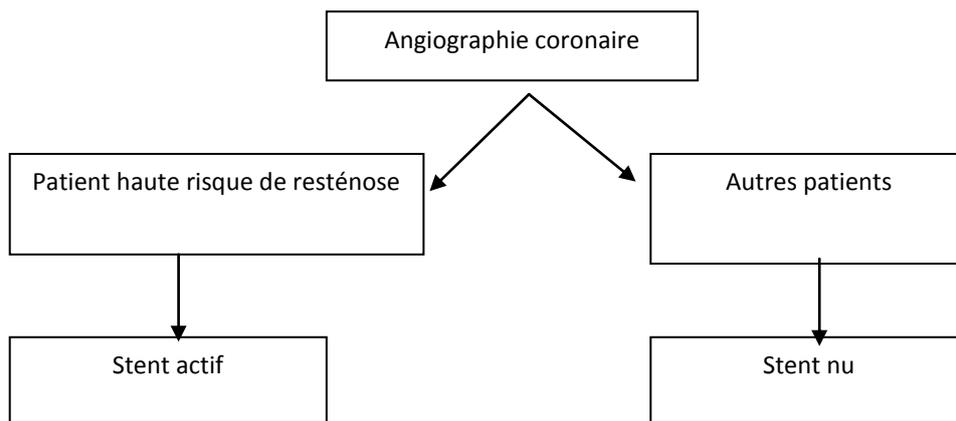
Le taux de gonflement des microsphères SAP évolue en fonction de leur diamètre et selon le type de produit : ionique ou non ionique. Le taux sera plus important avec les produits ioniques, les microsphères Hepasphere[®] pouvant alors absorber jusqu'à 64 fois leur volume²³.

ii. Traitement des pathologies vasculaires par des stents et endoprothèses

Ils existent trois types de stents sur le marché, le stent nu, le stent couvert et le stent pharmaco-actif. Ces derniers sont recouverts d'un polymère chargé d'un principe actif, qui diminue le risque de sténose mais qui retarde aussi l'endothélialisation coronaire.

Le type de matériel dont le maillage fait partie, varie d'un stent à l'autre. On trouve de l'acier inoxydable, du cobalt, du chrome, un mixte ou alliage chrome-cobalt, du titane, du nickel...

L'arrivée du stent actif en début des années 2000 révolutionna elle aussi la prise en charge des patients et des différentes lésions coronaires, notamment au terme de resténose quand il est comparé au stent nu.



Il faut surligner que l'angioplastie ([Fig.10](#)) avec un stent actif présente des risques et que les patients avec un grand risque de resténose, sont obligés pendant les 6 à 12 mois post-stent de suivre une bithérapie antiagrégante.

Les stents métalliques actifs et biodégradables sont les stents les plus modernes, qui ont comme avantages:

- Être plus flexibles et adaptés aux courbes des vaisseaux ;
- Les forces du rappel après implantation sont identiques à celles du stent métallique ;
- Mauvaise apposition et obstruction de l'ostium des branches de division sont spontanément réversibles ;
- La présence du stent n'empêche pas le remodelage positif du vaisseau ;
- Après 2 ou 3 ans, tout implant a disparu. Des cas de régression de plaque ont été observés ;
- La fracture des mailles de la prothèse fait partie du processus de dégradation ;
- Le tonus vasomoteur est maintenu ;

- Il n'y a pas d'excès de thrombose tardive 4 ans après implantation, en l'absence de clopidogrel ;
- La perméabilité coronaire peut être évaluée par CT coronaire, avec un suivi à 10 ans (réf. internet).

- Les stents non couverts (stent nu):

Ces types de supports endovasculaires sont utilisés dans le cadre des rétrécissements des vaisseaux (sténoses) surtout dans la neurologie, de façon à empêcher la récurrence (resténose) et pour cela le grillage/maillage du stent est perméable.

Une des avantages du stent nu est qu'il reste perméable au flux sanguin de façon à pouvoir nourrir les vaisseaux adjacents à la sténose.

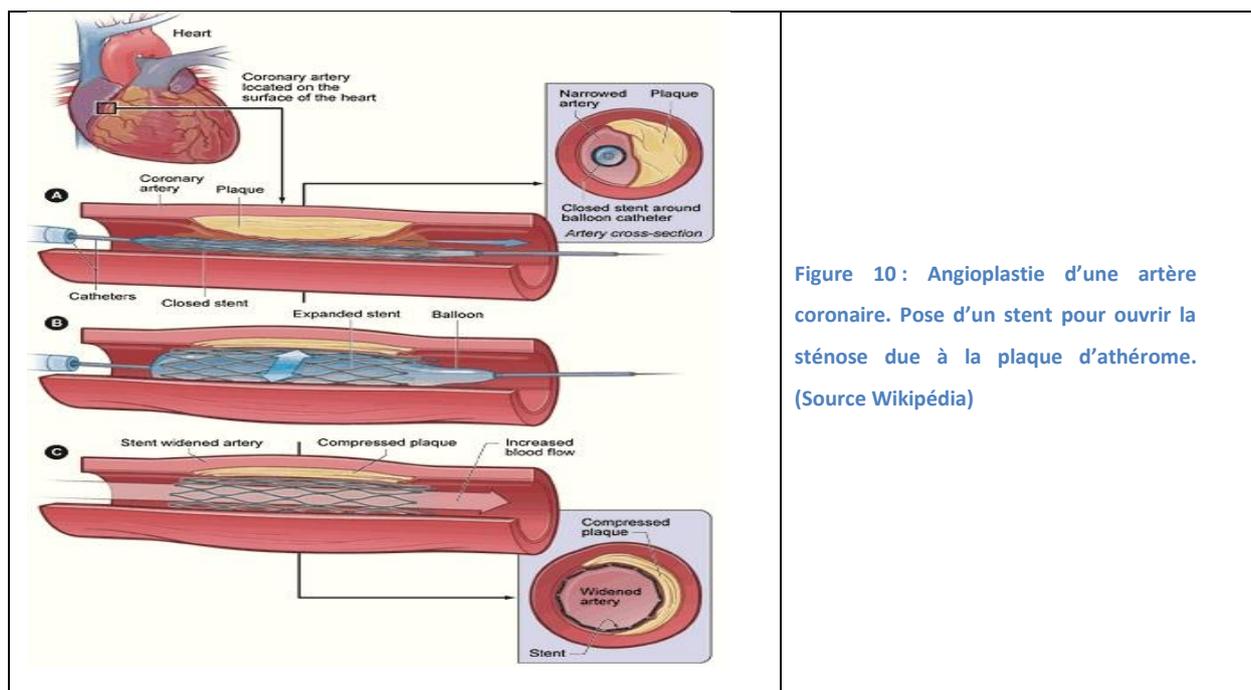
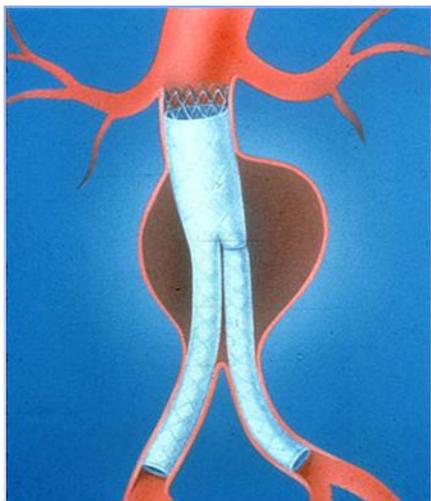


Figure 10 : Angioplastie d'une artère coronaire. Pose d'un stent pour ouvrir la sténose due à la plaque d'athérome. (Source Wikipédia)

- Les stents couverts: il s'agit de stents recouverts d'une fine membrane synthétique par dessus ou par le dessous du maillage. Ils sont imperméables et peuvent donc être utilisés pour prévenir ou traiter les hémorragies et aussi dans le traitement des anévrismes.

Figure 11 : Différents types d'endoprothèses.



A : Schéma d'un AAA exclu par une endoprothèse modulaire bifurquée aorto-bi-iliaque avec le revêtement à l'extérieur.



B: endoprothèse modulaire bifurquée aorto-bi-iliaque où le revêtement est à l'intérieur.

Cette technique développée depuis près de 20 ans prend le pas sur la technique chirurgicale ouverte. Mais avec le temps, des endofuites (recirculations sanguines entre l'implant et l'anévrisme) sont malheureusement assez fréquentes, annihilant alors l'utilité de ce type d'intervention. Deuxième élément non moins important est le fait que la technique endovasculaire actuelle, couvrant des artères d'intérêt majeur nécessitent une fenestration très difficile à réaliser, qui complique grandement cette technique. Aussi il apparaît très intéressant de proposer une nouvelle approche thérapeutique pour le traitement des anévrismes disséquant avec le stent multicouche à modulateur de flux (MFM).

IV. L'utilisation des animaux pour l'évaluation préclinique des DM en RI au CR2I

A. Justification

L'évaluation de la sécurité et des performances des dispositifs ne peut se faire sur des modèles informatiques car ils sont plus adaptés à la formation qu'à l'évaluation.

L'évaluation ne peut se faire qu'avec beaucoup de limitations sur des modèles anatomiques *in vitro* (par exemple modèles d'artères portant des anévrismes) car ils sont trop peu réalistes et trop sommaires.

En réalité, à l'heure actuelle, la sécurité et les performances des DM de RI ne peuvent être vérifiées que sur des modèles réalistes offrant au DM une interface biologique fonctionnelle : en pratique, il est devenu nécessaire d'utiliser des animaux ayant une taille voisine de celle de l'Homme. De plus, cette étape de vérification sur l'animal a pour l'intérêt de permettre au futur utilisateur de forger une opinion en tant que praticien, opinion qui peut différer parfois considérablement de celle des ingénieurs de R&D qui ont mis au point le dispositif. Les essais sur l'animal ont par ailleurs l'avantage d'être reproductibles, de se prêter à la quantification et comparaison, c'est-à-dire à la vérification scientifique.

Il est possible à l'aide de modèles de pathologies expérimentales, comme les anévrismes, les sténoses, les fistules artério-veineuses (FAV), par exemple de vérifier une partie de l'efficacité de ces dispositifs. Ceci explique pourquoi la plupart des publications sur les DM innovants de RI sont relatives à des essais sur animaux, qui cherchent à prouver leur sécurité de fonctionnement et leur tolérance (biocompatibilité étudiée sur plusieurs mois d'implantation). Les essais sur les animaux sont, dans la mesure du possible, effectués sur un modèle de pathologie visant à prouver leur efficacité (celle-ci ne pouvant être établie définitivement que lors de l'évaluation chez l'Homme).

B. Les modèles animaux

Brebis cyclée et non cyclée comme modèles pour l'embolisation de l'artère utérine et rénale

i. La brebis cyclée

Le modèle expérimental utilisé pour mener cette étude est la brebis Pré-Alpes (*ovis aries*) (Fig. 12) cyclée. C'est une race très présente dans les différents systèmes d'élevage.



Ce modèle permet l'étude préclinique des DM utilisés pour l'embolisation de l'artère utérine chez la femme avec des fibromyomes. L'embolisation des fibromyomes chez la femme, contrairement à la chirurgie, permet de préserver l'utérus et sa fonctionnalité.

Même si les différences anatomiques et fonctionnelles entre la brebis et la femme sont claires, ce modèle animal a un intérêt particulier pour différentes raisons :

- Premièrement, l'anatomie vasculaire de la brebis présente des similitudes avec celle de la femme porteuse de fibromes utérins.
- En deuxième les cycles des animaux peuvent être synchronisés et l'œstrus contrôlé¹⁵.
- La troisième raison, l'embolisation utérine peut être réalisée de façon sûre et simple car c'est un territoire optimal pour éviter l'embolisation ovarienne non-ciblée.

- La quatrième raison est le fait que ce modèle a été exhaustivement utilisé dans les études de nécrose utérine, celle du retard de croissance intra-utérine, des dommages sur le placenta, et les paramètres comme la durée de gestation et le poids des nouveau-nés sont bien connus¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸.
- Et en dernier, la fonction ovarienne est particulièrement sensible aux lésions utérines et le passage du cycle - corps jaune vers le cycle gestationnel, dépend de l'état de l'utérus¹³⁻¹⁴.

Dans les **Fig. 13 et 14** sont illustrées des images angiographiques obtenues pendant l'embolisation de l'artère utérine chez la brebis.



Figure 13 : Embolisation de l'artère utérine avec des coils.



Figure 14 : Des coils en platine visibles sur fluoroscopie soustraite.

Le modèle brebis cyclée présente comme application évaluer les effets tissulaires (ex : la nécrose) et physiologiques liées à la reproduction⁷⁻¹².

ii. La brebis non cyclée

Pour étudier la distribution vasculaire de particules d'embolisation calibrées, nous utilisons le modèle de l'embolisation de l'artère rénale chez le mouton pour plusieurs raisons :

- Le diamètre des vaisseaux artériels est compris entre 100 et 1500 μm , ce qui correspond à la gamme de calibres utilisés pour l'embolisation aux agents d'occlusion particulaires.
- Le diamètre des vaisseaux diminue de façon régulière depuis l'artère rénale proximale jusqu'aux artères distales sous-capsulaire.
- La structure de l'arbre vasculaire est radiale depuis l'hile rénal et peut être conservée lors de l'analyse histologique.

Ce modèle permet aussi d'étudier la biocompatibilité et tolérance des DM, le temps d'occlusion, la mise en place des coils et leur stabilité à long terme.

Dans les [Fig. 15 et 16](#) sont illustrées des images angiographiques obtenues pendant l'embolisation de l'artère rénale chez la brebis.

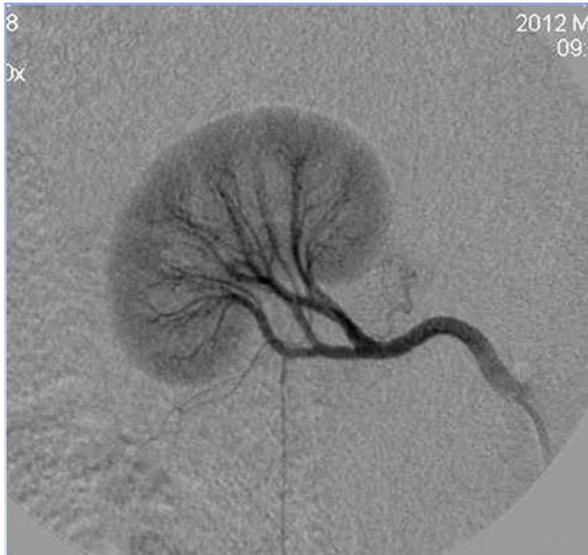


Figure 15 : Image angiographique d'une artère rénale et rein droit.



Figure 16 : Image angiographique de l'embolisation par coil d'une branche du rein droit.

Les méthodes :

- a) Le cyclage se fait 14 jours avant l'embolisation, avec des éponges en mousse de polyuréthane imprégnées de progestérone, posées dans le vagin; pour les 2 derniers jours avant l'embolisation les éponges sont retirées et des injections de gonadotrophines (PMSG – Folligon, Intervet) sont administrées par voie intramusculaire (500 UI) pour induire les chaleurs.

- b) Le cathétérisme se fait par ponction de l'artère fémorale et est suprasélectif de l'artère utérine ou rénale droite, endroits où les implants sont déposés selon leur taille.

- c) L'anesthésie se fait en deux parties :
 - i) L'induction avec du Thiopenthal (Nesdonal - Meriell), 15 mg/kg et,
 - ii) L'anesthésie générale avec intubation endotrachéale et ventilation artificielle avec une anesthésie gazeuse : 98% O₂ (CFPO, Paris, France) et 2% Isoflurane (Aerane - Baxter, Belgique).

d) L'Analgésie:

- i) Avant le réveil, Buprenorphine (Vetergesic, Sogeval, France) (10 µg/Kg), répété après 8h si besoin.

e) L'Antibiothérapie:

- i) Oxytétracycline (Terramycine- Pfizer, 200mg/ml), 20 mg/kg.

Après le réveil les animaux sont logés dans des cages individuelles et sont suivis quotidiennement. Si les animaux présentent un état général gravement altéré (manque d'appétit, prostration, préférence pour la position en décubitus), ils sont euthanasiés avant le terme prescrit, avec une solution de Pentobarbital 200mg/ml (Doléthal -Vétoquinol), 20ml, intraveineux. Sinon les animaux seront sacrifiés après un intervalle de temps de 72h, 1 semaine ou 1 mois à l'abattoir de l'INRA, avec une électroanesthésie avant la section de la veine jugulaire.

f) Prélèvements :

- i) De sang sur les animaux vigiles au début de l'expérimentation;
- ii) De l'utérus, ovaires, vagin et les deux reins après l'euthanasie pour des études de histopathologie.

L'évolution du modèle

Aujourd'hui	Demain
<ul style="list-style-type: none">○ Est utilisée dans l'embolisation de fibromes ;○ Est utilisée dans les séminaires de chirurgie, où les médecins, les gynécologues et les obstétriciens développent et acquièrent des gestes techniques qui ont pour objectif de prévenir les complications lors de l'accouchement comme les hémorragies à la délivrance.○ Sont aussi utilisées dans le domaine de RI où de nouveaux DM, comme les coils sont implantés.	<ul style="list-style-type: none">○ Toujours dans l'optique des nouveaux produits.

iii. Le lapin avec tumeurs VX2 hépatiques

La tumeur VX2 chez le lapin est un carcinome anaplasique squamé développé par la transformation maligne d'un papillome de la peau induit chez le lapin sauvage par un Papilloma virus (virus Shope) ^{19,20}.

Découverte par Kidd et Rous en 1930, la tumeur a été transplantée chez le lapin domestique, étudiée pendant un grand nombre des passages et largement employée à présent en radiologie interventionnelle. Cette tumeur est facilement transplantable de manière sériée chez le lapin adulte, sa croissance est rapide dans tout organe comme le foie, le rein, le cerveau, l'utérus etc.

Le lapin avec des tumeurs VX2 hépatique est le modèle animal le plus utilisé en RI pour la chimioembolisation. Le choix de celui-ci est basé sur les éléments suivants :

- Les tumeurs hépatiques chez le lapin présentent quelques similitudes vasculaires avec le hépatocarcinome humain (HCC).
- Plus gros modèle animal permettant d'obtenir des tumeurs de façon contrôlée et reproductible.
- Développement rapide
- Dimensions des vaisseaux permettant d'utiliser la même procédure (technique d'abord fémoral, même matériel) que celle utilisée dans les cas cliniques (chez l'Homme).
- Le foie du lapin est composé de quatre lobes (*Fig. 17*) et bénéficie, comme le foie humain, d'une double vascularisation. Il est irrigué d'une partie par l'artère hépatique qui représente 30% du flux sanguin et d'autre part par la veine porte à hauteur de 70%. A l'inverse, les tumeurs sont préférentiellement irriguées par l'artère hépatique. L'embolisation de l'artère hépatique permet ainsi de dévasculariser préférentiellement les tissus tumoraux tout en conservant une bonne irrigation du foie sain.

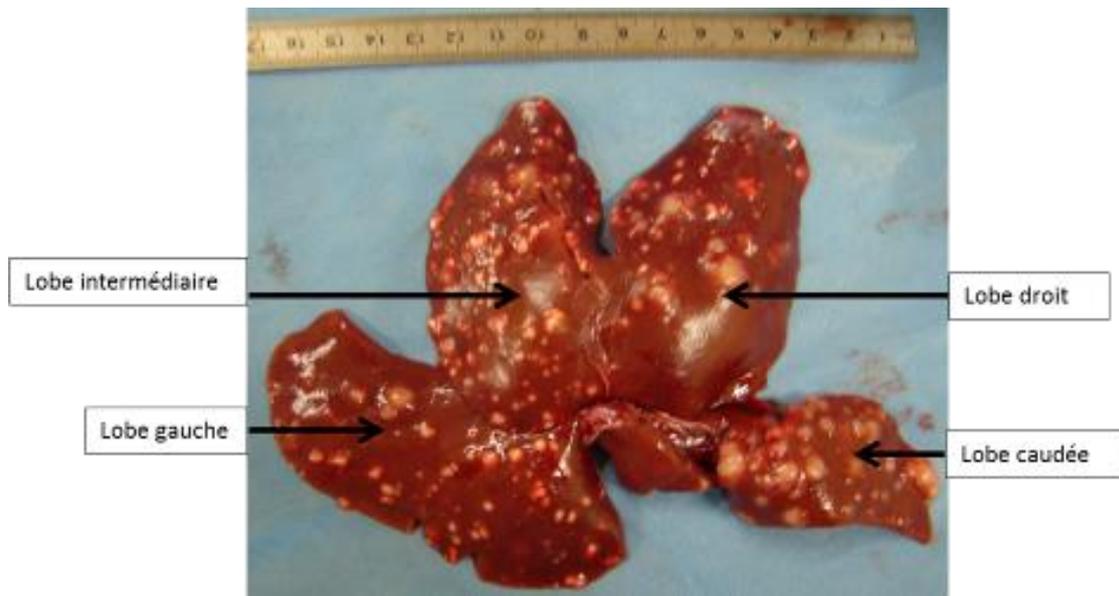


Figure 17 : Foie de lapin lors d'un prélèvement avec les 4 lobes bien différenciés.

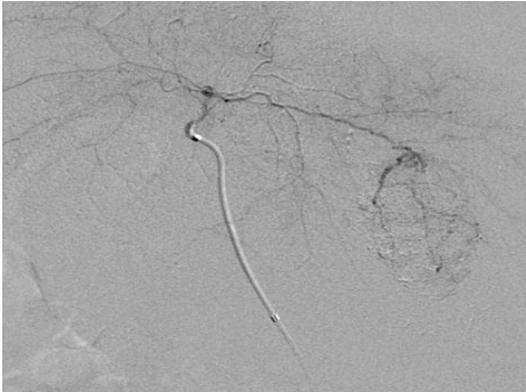
Deux modèles de tumeurs hépatiques ont été mis au point sur le CR21 :

- Le modèle de tumeur unique (T. unique), dans le lobe gauche, pour tester l'efficacité d'agents de chimioembolisation utilisés en HCC sur le développement tumoral, en termes de taille de la tumeur et nécrose.
- Le modèle de tumeurs multinodulaires (*Fig. 17*) pour tester en préclinique l'efficacité des agents de chimioembolisation utilisés chez l'homme, dans le cas de métastases hépatiques du colocalcarinome.

Ces modèles des tumeurs VX2 ont comme application :

- La distribution des particules de chimioembolisation au niveau de la tumeur et de la périphérie ;
- Mesurer les effets sur la tumeur et sur le parenchyme (nécrose et apoptose) ;
- Mesurer l'efficacité jugée sur la croissance tumorale.

La Tumeur Unique - a été créée pour tester l'efficacité des agents d'embolisation sur le développement tumoral.

	
<p>Figure 18 : Angiographie 2D d'une tumeur unique dans le lobe gauche. On observe le réseau vasculaire dans la tumeur VX2 (blush tumoral)</p>	<p>Figure 19 : Embolisation de la tumeur (post-embolisation), le réseau vasculaire de la tumeur disparaît.</p>
	
<p>Figure 20 : Foie prélevé avec une tumeur unique sur le lobe gauche.</p>	<p>Figure 21 : Taille de la tumeur.</p>

La Tumeur Métastatique – a été développée pour les ressemblances avec les métastases hépatiques des colocalcine humaine.

Le modèle décrit ici est le modèle de tumeurs métastatiques dans le foie de lapin.



Figure 22: Lapin white New Zealand.

Les méthodes :

Pour induire des tumeurs, on utilise des lapins blancs de Nouvelle-Zélande INRA 1077 (3-4 Kgs) (Fig. 22) qui servent d'hôtes pour le développement intramusculaire des tumeurs VX2 pendant 15 à 16 jours. Après l'euthanasie des lapins hôtes, les tumeurs VX2 sont prélevées et utilisées pour préparer les suspensions cellulaires qui seront injectées dans le foie des lapins inclus dans l'étude.

Chaque lapin reçoit une injection de suspension de cellules tumorales directement dans le lobe gauche (modèle T. unique), ou dans la veine porte commune (modèle T. métastatique) (Fig. 23 et 24), après une laparotomie. Le développement tumoral est vérifié par échographie le jour de l'embolisation (J15). Les lapins n'ayant pas développé des tumeurs sont exclues de l'étude.

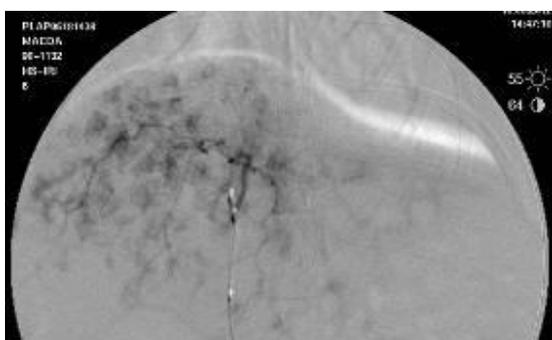


Figure 23 : Image d'angiographie avant embolisation.



Figure 24 : Modèle de métastases hépatiques.

Embolisation de tumeurs VX2 du foie

La procédure d'embolisation se déroule en trois phases :

- les animaux sont d'abord anesthésiés et intubés avec assistance respiratoire (2% Isoflurane + 98% O₂), puis un abord chirurgical de l'artère fémorale est réalisé.
- L'animal est alors transporté dans la salle d'angiographie équipée d'une machine à rayons X, le nouveau robot 3D Discovery IGS 730 de GE.
- Le radiologue commence par introduire le cathéter dans l'artère fémorale (**Fig. 4**), puis dans l'artère hépatique et après, le cathétérisme supra sélectif d'une branche de l'artère hépatique qui irrigue la tumeur à l'aide d'un produit de contraste iodé (Iodixanol, 3.2g/lapin, Visipaque 320, GE Healthcare) pour le guider. Une fois en place, il injecte les agents d'embolisation, les microsphères/biomatériaux selon le protocole, qui sont mélangés avec du contraste pour les rendre opaques.

Après l'embolisation la douleur peut être importante si la nécrose hépatique s'installe. Dans ce cas un soin particulier est apporté à la surveillance des animaux, les observations sont faites durant les 48 h après le traitement, avec un suivi de la prise d'aliments, des déplacements de l'animal dans la cage. Après cette période l'état général est observé et contrôlé par palpation et au niveau réactionnel. Si des signes de douleur sont observés des antalgiques seront encore administrés: Buprenorphine (0.01-0.05mg/kg). Un état de souffrance grave caractérisée par la perte d'appétit, la prostration de l'animal, absence de coecotrophie va imposer l'euthanasie des animaux.

L'Euthanasie :

Les animaux sont sacrifiés 7 jours après l'embolisation ou plus tôt, s'ils manifestent des signes de douleur au-delà de 3 jours, par une injection intra veineuse (veine marginale de l'oreille) ou intracardiaque de solution Pentobarbital 200mg/ml (Doléthal -Vétoquinol), 100mg/kg, effectué après une anesthésie gazeuse au masque tipe « flash » à l'Isoflurane.

Les Prélèvements :

Après l'euthanasie le foie et tout organe présentant des lésions de nécrose sont prélevés et analysés en histologie afin d'évaluer l'efficacité des traitements selon :

- La taille des tumeurs
- La nécrose tumorale
- La révascularisation, etc

L'évolution du modèle

Aujourd'hui	Demain
<ul style="list-style-type: none">○ Le lapin VX2 est utilisé dans les études de cancérologie, où les tumeurs du foie, les hepatocarcinome cellulaires, sont embolisés par des microparticules chargés d'un principe actif, comme la doxorubicine.	<ul style="list-style-type: none">○ Il peut être utilisé dans les essais de nouvelles drogues anti-angiogéniques.○ Les thérapies ciblées

Le porc avec des pathologies cardiovasculaires comme modèle pour les maladies cardiovasculaires chez l'Homme

iv. Le porc FHD

Les porcs FHD (Family Hypercholesterolemie downsize) ou FBM (Familial Hypercholesterolaemic Bretoncelles Meishan) sont issus du croisement des porcs homozygotes pour le gène de la lipoprotéine de basse densité (LDL), le R84C crée par Jan Rapacz, avec un porc plus petit, le Meishan. Cette descendance (F1) à ensuite été croisée avec un mini-pig de façon à que sa taille reste assez petite mais acceptable pour développer les protocoles coronaires.

Les animaux ainsi créés ont suivi une diète athérogénique de façon à accélérer le développement d'athérosclérose. Ce modèle démontre l'une des caractéristiques morphologiques des plaques d'athérome la plus commune qu'on trouve chez les artères coronaires malades de l'homme (*Fig. 25*).

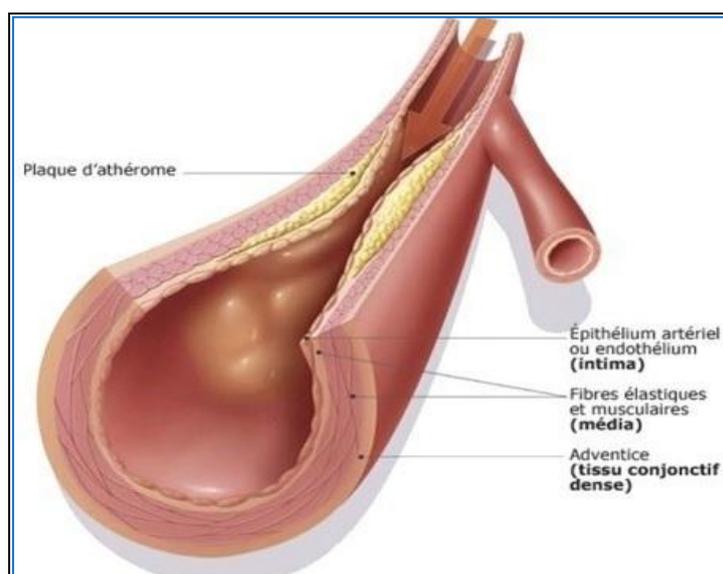


Figure 25: Coupe d'artère de moyen calibre avec une plaque d'athérome.

Le porc FHD est utilisé dans les essais précliniques de DM, comme les stents, les filtres cave, les ballons, les coils... et aussi pour vérifier l'efficacité de destruction des plaques par radiofréquence.

v. Le porc avec des Anévrismes chirurgicalement induits

Un anévrisme ou anévrisme est une dilatation localisée de la paroi d'une artère aboutissant à la formation d'une poche de taille variable, communiquant avec l'artère par le biais d'une zone rétrécie que l'on nomme le *collet*. Sa forme habituelle est celle d'un sac et son diamètre peut atteindre plusieurs centimètres.

L'anévrisme, où la paroi est intacte, doit être distingué du pseudo anévrisme où la paroi est rompue et le sang est contenu par les structures adjacentes.

La rupture d'anévrisme représente environ 10 % des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Lorsqu'elle survient subitement, la mort est souvent inévitable. Des signes précurseurs peuvent cependant attirer l'attention dans les heures et même les jours qui précèdent l'AVC, et un traitement médical est envisageable.

Il y a trois types d'anévrismes, le sacciforme, le fusiforme et disséquant ([Fig. 26](#)).

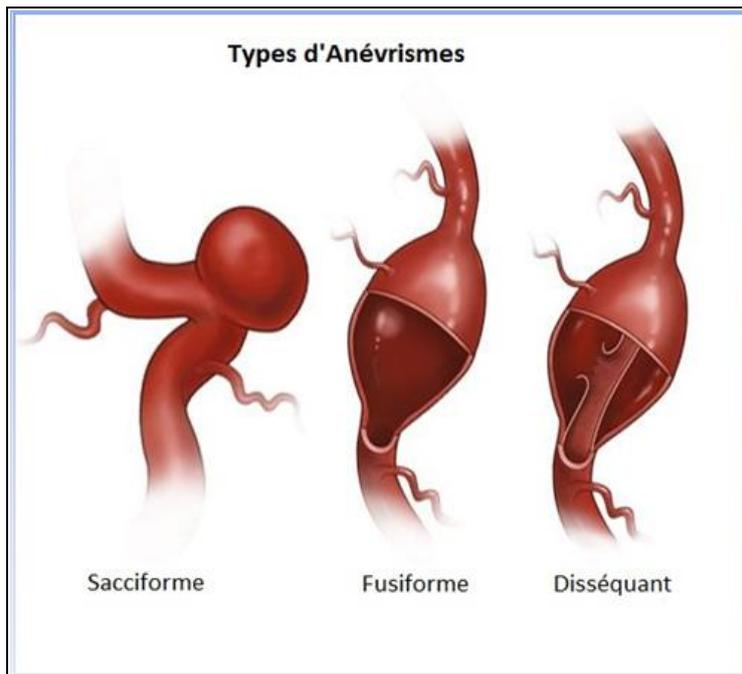


Figure 26 : Les différents types d'anévrismes (Source internet).

Ici, je présente les anévrismes fusiformes créés par chirurgie. Sont les plus communs et aussi les plus étudiés au CR2I.

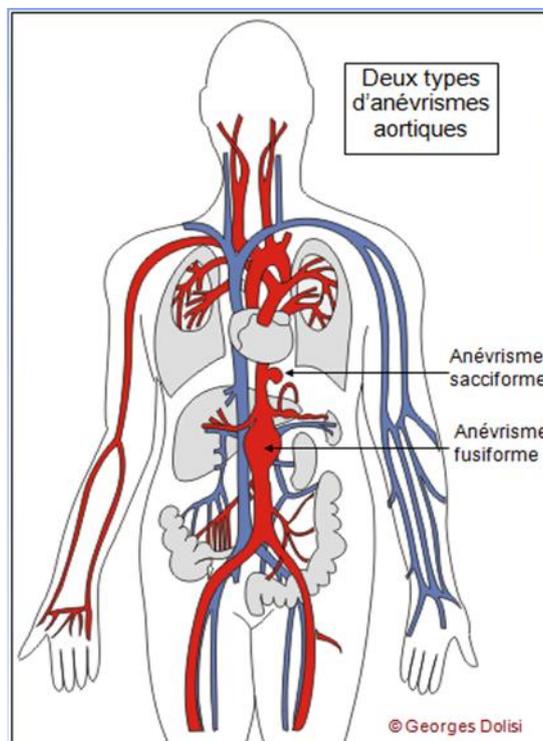


Figure 27 : Les deux types d'anévrismes, sacciformes et fusiformes.

La dilatation peut être régulière et étendue à la plus grande partie de l'aorte abdominale (anévrisme fusiforme) ou localisée sur un segment (anévrisme sacciforme) (*Fig. 27*).

La dilatation anévrismale de l'aorte est responsable de turbulences du flux sanguin qui vont entraîner la formation progressive de thrombus (caillot ou sang coagulé) sur la paroi interne du sac anévrisimal.

La croissance de l'AAA (anévrisme de l'aorte abdominale) est très variable. Le diamètre peut rester stable pendant plusieurs années ou au contraire évoluer rapidement de façon exponentielle. Une surveillance du diamètre de l'anévrisme est donc nécessaire. La croissance est en moyenne de 4 mm par an pour les anévrismes compris entre 40 et 50 mm.

C'est la multiplication d'exams non invasifs, ces dernières années, réalisés pour une autre raison comme l'échographie abdominale, qui permet bien souvent le diagnostic initial de ces lésions, en dehors du cadre de l'urgence. Les examens permettant le diagnostic de certitude et apportant les informations nécessaires pour une prise en charge thérapeutique adaptée sont l'aortographie (*Fig. 28*) et le scanner avec injection de produit de contraste.

Les anévrismes fusiformes

L'anévrisme est créé chirurgicalement au niveau de l'aorte abdominale pour ressembler à l'anévrisme fusiforme de l'aorte chez l'homme.

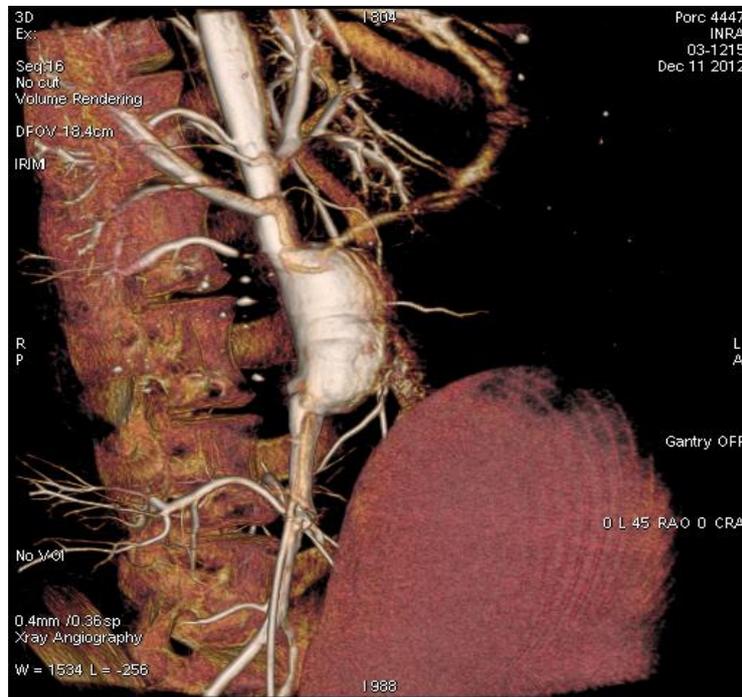


Figure 28 : Image tridimensionnelle d'un anévrisme induit au niveau de l'aorte abdominale chez le porc (CR21)

- C'est une variété d'anévrismes qui survient le plus souvent chez les hommes de plus de 60 ans et dans certains cas plus rares, les femmes et les sujets plus jeunes.
- La principale cause est l'athérosclérose (annexe 5).
- Le traitement par chirurgie est difficilement supportable et quand c'est possible, la chirurgie est remplacée par des solutions endovasculaires de RI – les endoprothèses, les stents ou les coils utilisées par fois en association, de façon à éviter la rupture de l'anévrisme.

Ce modèle permet d'évaluer la biocompatibilité, la perméabilité, l'endothélialisation et le vieillissement des prothèses cardiaques.

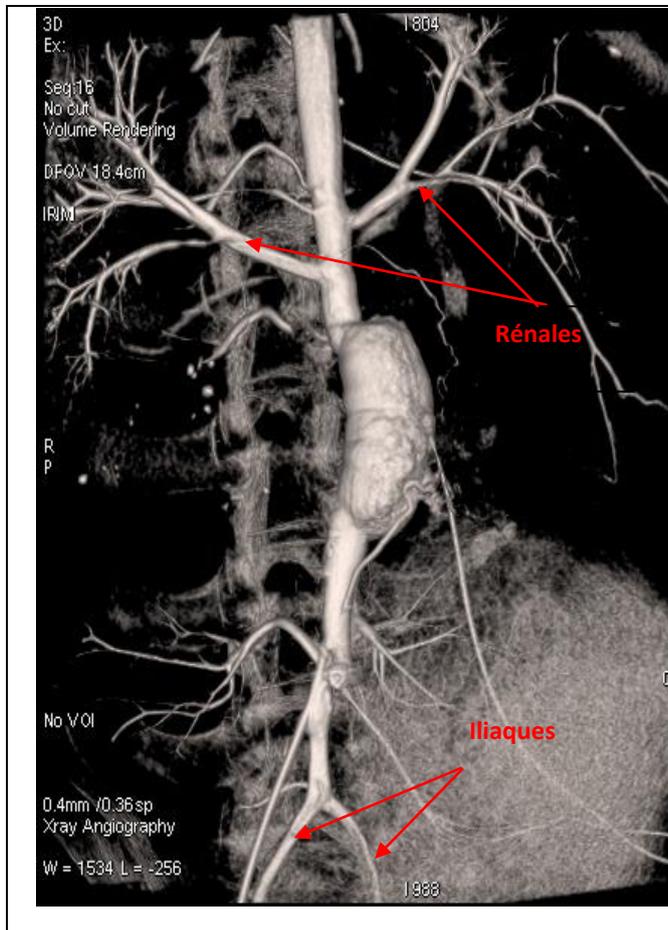


Figure 29 : Anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) créée par chirurgie. (Source : CR21)

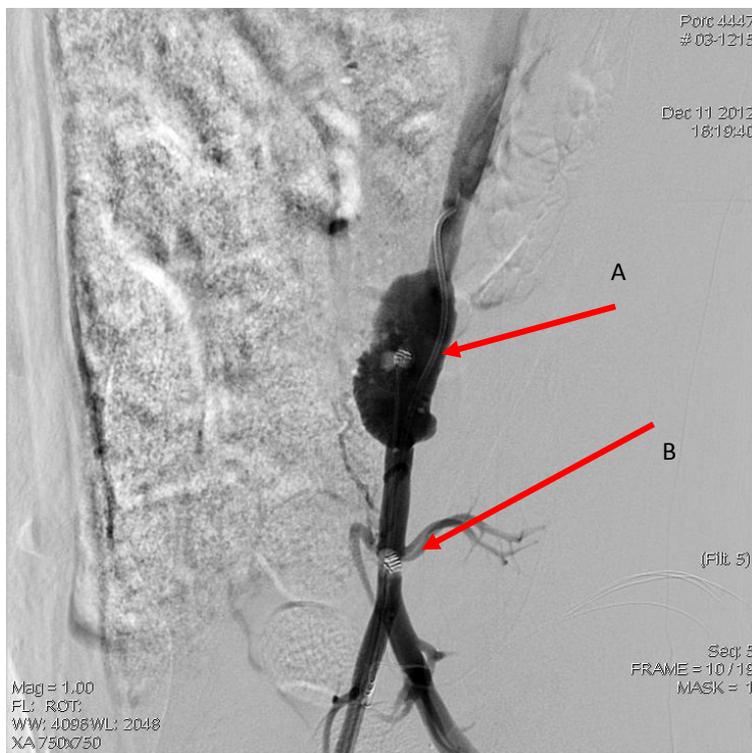
Sur cette image nous pouvons observer l'anévrisme, qui a été créé par chirurgie, l'aorte, les deux artères rénales et les iliaques.

- Ce type de traitement ne peut être réalisé que s'il existe une portion saine non dilatée de l'aorte au-dessus de l'anévrisme pour permettre l'ancrage aortique proximal de l'endoprothèse.
- Les avantages résident dans l'absence de laparotomie, de clampage aortique et dans les limitations de pertes sanguines, avec un taux de mortalité périopératoire plus faible.
- Le seul problème que nous trouvons ce sont les endofuites. Celles-ci sont définies comme la persistance d'un flux sanguin en dehors de la prothèse et au sein du sac

anévrismal, représentent une des principales causes d'échec des procédures endovasculaires.

Pour mesurer le flux sanguin et l'évolution de l'anévrisme nous utilisons des endo-capteurs comme la (Fig. 30) le montre.

Figure 30 : Anévrisme de l'aorte abdominale avec des capteurs. (Source CR21)



Les capteurs sont placés dans la poche anévrismale par voie chirurgicale de façon à mesurer la pression dans l'anévrisme (A) et en dehors de celui-ci, dans l'aorte (B). Ces mesures sont prises en continue par RFID, une technologie qui permet de suivre à distance l'évolution de l'anévrisme, grâce à une antenne émettant des ondes radio, attachée ou incorporée à l'animal.

vi. Le Porc comme modèle pour les procédures d'assistance ventriculaire utilisée chez l'homme dans le cas d'infarctus du myocarde

Chaque jour, en France 330 personnes sont victimes d'un infarctus du myocarde. Dans 10% des cas, le patient meurt dans l'heure, dans 15% des cas, le décès survient dans l'année. Les femmes et les jeunes sont de plus en plus touchés. C'est pour ça que les études cardiaques continuent.

Dans le modèle d'assistance ventriculaire, l'objectif est de réanimer un porc qui a subi un infarctus aigu du myocarde, en préservant au maximum ses fonctions vitales, par le moyen d'un CEC.



Figure 31 : Pompe Impella- Abiomed

Source : <http://www.abiomed.com/products/impella-2-5/>

La méthode

La procédure est divisée en deux, d'un coté générer l'arrêt cardiaque et de l'autre remplacer l'action du cœur par une pompe Impella (**Fig. 31**) qui fonctionne toujours avec un CEC.

Pendant cette manipulation, l'animal est anesthésié, intubé et branché au respirateur. Un cathéter de Swan-Ganz est placé dans le ventricule gauche de façon à

mesurer les paramètres circulatoires comme le tonus vasculaire (aussi pulmonaire comme périphérique), la pression artérielle pulmonaire (PAP), le débit cardiaque et la pression veineuse centrale (PVC). L'extrémité distale du cathéter se trouve toujours dans l'artère pulmonaire²⁸.

Après la stabilisation de l'animal (température, PA, pH sanguin) nous pouvons commencer la fibrillation (action mécanique crée avec un pacer dans le ventricule gauche) et puis, nous attendons jusqu'à l'arrêt du cœur. Pendant cette phase de fibrillation, l'animal doit tenir 20 min sans ventilation assistée de façon à simuler un cas réel.

Une fois ce temps passé, la deuxième phase commence avec les manœuvres de réanimation: l'animal est rebranché au respirateur, de l'adrénaline est administrée et la pompe Impella prend le relais. Au même temps, le massage mécanique aide le cœur à redémarrer. Ces opérations durent entre 20 et 35 min et l'animal peu à peu reprend ces fonctions. Un bilan sanguin est fait avant, pendant et après la reprise des fonctions respiratoires et cardiaques. Pour réaliser ce modèle, l'animal est sous l'effet des antiagrégants plaquettaires.

L'évolution des modèles Porc

Aujourd'hui	Demain
<ul style="list-style-type: none"> ○ Le porc FHD est utilisé dans les essais précliniques de DM, comme les stents, les filtre cave, les ballons, les coils... ○ Les plaques d'athérome sont aussi objet d'étude, où par radiofréquence nous espérons les détruire. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Il peut être utilisé dans les études de nouveaux DM, de nouveaux produits pharmaceutiques liés à l'hypertension artérielle et à l'hypercholestérolémie.

Conclusion

Conclusion

- Il y a trois types d'animaux fréquemment utilisés au CR2I pour les études précliniques des DM utilisés en RI. Ce choix est basé sur la taille des animaux, qui permet d'utiliser les mêmes dispositifs utilisés chez l'Homme.
- L'évaluation des dispositifs d'embolisation comme les particules chargées, les colles et les microsphères est faite sur le modèle lapin VX2. Pour les dispositifs vasculaires le porc et la brebis sont les modèles choisis grâce à leur taille et anatomie.
- Ces modèles sont très efficaces car ils permettent :
 - La localisation des particules ;
 - La distribution ciblée des drogues de chimioembolisation dans le tissu;
 - L'évaluation de la perméabilité des endoprothèses.
- Il existe une évolution constante de ces modèles pour l'évaluation de l'efficacité chez le lapin VX2, le porc FHD et la brebis cyclée ou pas.
- Avoir une bonne conclusion sur l'évaluation des études faites sur l'animal, tel que pratiqué au CR2I, est indispensable pour les opérateurs et aussi pour les industriels.

La collaboration du CR2I avec les petites entreprises est très importante, car grâce à ces partenariats, l'entreprise peut bénéficier des matériels, des structures et d'outils informatiques indispensables à l'expérimentation.

Bibliographie

Bibliographie

1. Journal officiel de la république française texte 31 sur 130 7 Fév. 2013.
2. Myers ER. Uterine artery embolization: what more do we need to know? *Obstet Gynecol* 2002; 100:847–8.
3. Stewart EA, Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357:293–8.
4. Pron G, Mocarski E, Bennett J, Vilos G, Common A, Vanderburgh L. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario Multicenter Trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:67–76.
5. Payne JF, Robboy SJ, Haney AF, Embolic microspheres within ovarian arterial vasculature after uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2002;100:883–6.
6. Kovacs P, Stangel JJ, Santoro NF, Lieman H. Successful pregnancy after transient ovarian failure following treatment of symptomatic leiomyomata. *Fertil Steril* 2002;77:1292–5.
7. Mitty HA, Sterling KM, Alvarez M, Gendler R. Obstetric hemorrhage : prophylactic and emergency arterial catheterization and embolotherapy. *Radiology* 1993 ; 188 : 183-7.
8. Pelage JP, Le Dref O, Mateo J et al. Life threatening primary postpartum hemorrhage. Treatment with emergency selective arterial embolization. *Radiology* 1998 ; 208 : 359-62.
9. Merland JJ, Houdart E, Herbreteau D et al. Place of emergency arterial embolization in obstetric hemorrhage about 16 personal cases. *Europ Obstet Gynecol biol reprod* 1996 ; 65 : 141-3.
10. Stancato-Pasik A, Mitty HA, Richard HM, Eshkar N. Obstetric embolotherapy : effect on menses and pregnancy. *Radiology* 1997 ; 204 : 791-3.
11. Ravina JH, Herbreteau D, Cifaru-Vigneron N et al. Arterial embolization to treat uterine myomata. *Lancet* 1995 ; 346 : 671-2.

12. Pelage JP, Le Dref O, Soyer P et al. Fibroid-related menorrhagia : treatment with superselective embolization of the uterine arteries and mid-term follow up. *Radiology* 2000 ; 215 : 428-31.
13. Leymarie P, Martal J. The corpus luteum from cycle to gestation. In: Thibault C, Levasseur MC, Hunter RHF, eds. *Reproduction in mammals and man*. Ellipses, 2001:413–34. ½Q29.
14. Martal J, Cedard L. Endocrine functions of the placenta. In: Thibault C, Levasseur MC, Hunter RHF, eds. *Reproduction in mammals and man*. Ellipses, 2001:435–60.
15. Chemineau P, Chupin D, Cogni_e Y, Thimonier J. Control of reproduction in domestic mammals. In: Thibault C, Levasseur MC, Hunter RHF, eds. *Reproduction in mammals and man*. Ellipses, 2001:673–94.
16. Alexander G. Studies on the placenta of the sheep (*Ovis aries* L.). Effect of surgical reduction in the number of caruncles. *J Reprod Fertil* 1964;30: 307–22.
17. Gilbert M, Leturque A. Fetal weight and its relationship to placental blood flow and placental weight in experimental intrauterine growth retardation in the rat. *J Dev Physiol* 1982;4:237–46.
18. Lang U, Baker RS, Khoury J, Clark KE. Effects of chronic reduction in uterine blood flow on fetal and placental growth in the sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R53–9.
19. Rous P, Beard JW (1934) A virusinduced mammalian growth with the characters of a tumor (the Shope rabbit papilloma). *J Exp Med* 60:701–722.
20. Rogers S, Rous P (1950) Joint action of a chemical carcinogen and a neoplastic virus to induce cancer in rabbits. *J Exp Med* 93:459–487.
21. Vinters HV, Galil KA, Lundie MJ, Kaufmann JC. The histotoxicity of cyanoacrylates. Aselective review. *Neuroradiology* 1985;27:279-91.

22. White Jr. RI, Strandberg JV, Gross GS, Barth KH. Therapeutic embolization with long-term occluding agents and their effects on embolized tissues. *Radiology* 1977;**125**:677-87.
23. Laurent A. Agents d'embolisation. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic - Principes et techniques d'imagerie, 35-140-A-20, 2006.
24. Laurent et al 2008, Do Microspheres with Narrow or Standard Size Distributions Localize Differently in Vasculature? An Experimental Study in Sheep Kidney and Uterus *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:1733–1739.
25. Verret et al ,2011,The Arterial Distribution of Embosene and Embosphere Microspheres in Sheep Kidney and Uterus Embolization Models *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22:220–228.
26. Namur et al, 2007, MR Imaging Detection of Superparamagnetic Iron Oxide–loaded Tris-acryl Embolization Microspheres *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18:1287–1295.
27. Laurent et Bonneau, 1999, Marquage CE des dispositifs médicaux et essais sur animaux: les cas de dispositifs de radiologie interventionnelle.
28. Gomella L, Braen G et Olding M, 1985, Manual de prática clinica 4ª edição PHB.
29. Code de la Santé Publique français 1994; Directive 93/42/CE Marçage CE des Dispositifs Médicaux.
30. Euro info centre. Marçage CE et dispositifs médicaux.
31. Laurent et al. 2007. Fertility after bilateral uterine artery embolization in sheep model. American society for reproductive medicine.

Online:

- http://imedia2013.hightech-cardio.net/download/IMEDIA/HTC2013/High-Tech-scaffold_Wijns_final.pdf

Annexes

Annexe 1

Classification des procédures expérimentales selon leur degré de gravité :

Le degré de gravité d'une procédure expérimentale est déterminé en fonction de l'intensité de la douleur, de la souffrance, de l'angoisse ou du dommage durable qu'un animal donné risque de subir au cours de la procédure expérimentale.

Classe de gravité :

Sans réveil:

Les procédures expérimentales menées intégralement sous anesthésie générale, au terme desquelles l'animal ne reprend pas conscience, relèvent de la classe «sans réveil».

Légère:

Les procédures expérimentales en raison desquelles les animaux sont susceptibles d'éprouver une douleur, une souffrance ou une angoisse légère de courte durée ainsi que celles sans incidence significative sur le bien-être ou l'état général des animaux relèvent de la classe «légère».

Modérée:

Les procédures expérimentales en raison desquelles les animaux sont susceptibles d'éprouver une douleur, une souffrance ou une angoisse légère de courte durée ou une douleur, une souffrance, ou une angoisse légère de longue durée ainsi que celles susceptibles d'avoir une incidence modérée sur le bien-être ou l'état générale des animaux relèvent de la classe « modérée ».

Sévère:

Les procédures expérimentales en raison desquelles les animaux sont susceptibles d'éprouver une douleur, une souffrance ou une angoisse intense ou une douleur, une souffrance ou une angoisse modérée de longue durée ainsi que celles susceptibles d'avoir une incidence grave sur le bien-être ou l'état général des animaux relèvent de la classe « sévère».

Exemples de différents types de procédures expérimentales définis selon chaque classe de gravité sur la base de facteurs liés au type de procédure expérimentale :

Légère:

- Anesthésie, sauf si elle est exclusivement destinée à la mise à mort ;
- Etude pharmacocinétique dans laquelle une dose unique est administrée, un nombre restreint d'échantillons sanguins sont prélevés (au total < 10% du volume sanguin) et la substance n'est pas censée avoir d'effet négatif détectable ;
- Imagerie non invasive (par exemple, IRM) avec sédation ou anesthésie appropriée ;
- Administration d'une substance par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intra péritonéale, par gavage et par voie intraveineuse via les vaisseaux sanguins superficiels, lorsque la substance n'a qu'une incidence légère sur l'animal et lorsque les volumes administrés sont dans des limites appropriées à la taille et à l'espèce de l'animal ;
- Induction de tumeurs ou tumeurs spontanées qui n'ont pas d'effet clinique négatif détectable (par exemple, petits nodules sous-cutanés non invasifs).

Modérée:

- Etudes de détermination des plages de concentrations présentant une toxicité aiguë, essais de toxicité chronique/de cancérogénicité, dont le point limite n'est pas la mort ;
- Chirurgie sous anesthésie générale et analgésie appropriée, associée à une douleur ou une souffrance postopératoire ou à un trouble de l'état général. Exemples : thoracotomie, craniotomie, laparotomie, orchidectomie, lymphadenectomie, thyroïdectomie, chirurgie orthopédique avec stabilisation effective et gestion des plaies, transplantation d'organes avec gestion du rejet, implantation chirurgicale de cathéters ou de dispositifs biomédicaux (par exemple, émetteurs télémétriques, pompes miniatures, etc) ;
- Modèles pour l'induction de tumeurs ou tumeurs spontanées susceptibles de causer une douleur ou une angoisse modérée ou d'avoir une incidence modérée sur le comportement normal ;

- Utilisation de cages métaboliques entraînant une limitation modérée de la liberté de mouvement pendant une période prolongée (jusqu'à 5 jours) ;

Sévère:

- Essais de dispositifs dont la défaillance peut causer une douleur, une angoisse ou une souffrance intense chez l'animal (par exemple, dispositifs d'assistance cardiaque) ;
- Modèles avec induction des tumeurs ou avec tumeurs spontanées susceptibles de provoquer une maladie progressive mortelle associée à une douleur, une angoisse ou une souffrance modérée de longue durée. Par exemple : tumeurs entraînant une cachexie, tumeurs osseuses invasives, tumeurs avec propagation métastatique et tumeurs avec ulcération;
- Interventions chirurgicales ou autres sous anesthésie générale, susceptibles de causer une douleur, une souffrance ou une angoisse postopératoires intense ou modérée et persistante et un trouble persistant de l'état général de l'animal. Fractures instables provoquées, thoracotomie sans analgésie appropriée ou traumatisme visant à entraîner une défaillance multiple d'organes ;
- Chocs électriques auxquels l'animal ne peut échapper (par exemple, pour provoquer une impuissance acquise).

Annexe 2

Tableau de comparaison des différents traitements des fibromes :

Traitements	Efficacité	Complications	Avantages	Inconvénients
Analogue de la LHRH	Réduction de volume de 40 % endéans les 12 semaines	Induction de symptômes « ménopause-like »	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Non invasif ∅ En réduisant le volume, il facilite la myomectomie et réduit les pertes sanguines 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Ne peut être poursuivi pendant plus de 6 à 9 mois ∅ Récidive généralement à l'arrêt du traitement
Hystérectomie*	100%	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Hémorragie avec transfusion (1 à 5%) ∅ Infections (4 à 25 %) ∅ Pyrexie (5 à 20 %) ∅ Lésions d'organes adjacents (0,5 à 2 %) ∅ Thromboembolie (0,4 à 2 %) ∅ Iléus paralytique (1 à 4 %) ∅ Adhérences intestinales ∅ Ménopauses précoces. ∅ Seconde interventions chirurgicales (1,7 à 5,1 %) ... ** 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Suppression totale des symptômes ∅ Pas de récurrence 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Anesthésie générale ∅ Risque opératoire ∅ Longue convalescence (un peu moins pour l'apport vaginal) ∅ Stérilisation irréversible ∅ Mortalité ** : 1/1000
Myomectomie*	Efficacité de 100 % sur les fibromes réséqués	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Morbidité généralement plus élevée que celle de l'hystérectomie sauf pour les fibromes sous muqueux traités par hystéroscopie ∅ Complications spécifiques : adhérences utérines, ruptures utérines, infertilités, ... 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Grossesse possible 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Anesthésie générale sauf pour l'apport hystéroscopique ∅ Risque opératoire ∅ Longue convalescence ∅ Grossesse dans 50 à 60 % des cas (césarienne souvent réalisée) ∅ Récidive possible ∅ Mortalité * : probablement > hystérectomie
Embolisation	Efficacité de 90 % sur métrorragies, douleurs pelviennes et petits effets de	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Complications classiques de l'angiographie (<1%) ∅ Thrombose veineuse pelvienne et embolie pulmonaire 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Pas d'anesthésie générale ∅ Hospitalisation de 6 à 48 heures ∅ Convalescence réduite (1 à 2 sem) 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Pas sans risque ∅ Mortalité < 1/3000 ∅ Taux de fertilité indéterminé (peut-être ³ myomectomie mais reste à démontrer)

	masses	(exceptionnelle) Ø Perte vaginale et expulsion transcervicale de fibrome (5%) Ø Aménorrhée transitoire (2%) ou permanente (2%) Ø Nécrose extensive et infection (surtout si fibromyome sous muqueux ou > 10 cm)	Ø Grossesse Ø réduc. volume des fibromes et pertes sanguines si myomectomie (procédure combinée)	Ø Recul de 11 ans pour l'équipe de l'hôpital Lariboisière à Paris mais généralement de 5-6 ans pour les autres équipes
--	--------	--	---	--

- * Techniques variables
- ** Variable suivant la technique et l'indication.

<http://users.skynet.be/fibrome/embolisation-fibrome-avantages.htm>

Annexe 3

Classification des différents types d'endofuites :

Endofuites		
Types		Description : origine du flux périprothétique
1	A	Fuites au niveau des sites d'attachement de l'endoprothèse Extrémité proximale de l'endoprothèse
	B	Extrémité distale de l'endoprothèse
2	A	Fuites depuis les branches artérielles de l'aorte sans rapport avec les sites de connections de l'endoprothèse (artères lombaires, mésentérique inférieure, hypogastriques, ou autres artères) Simple : 1 seule branche artérielle perméable réalise l'endofuite
	B	Complexe : 2 branches ou plus sont perméables et mises en cause
3	A	Défaut structural de l'endoprothèse Fuite à la jonction entre deux éléments de l'endoprothèse, déconnection
	B	Déchirure de l'endoprothèse : <ul style="list-style-type: none">- Mineure (< 2 mm, correspond à un trou de suture)- Majeure (\geq 2mm)
4		Porosité de l'endoprothèse

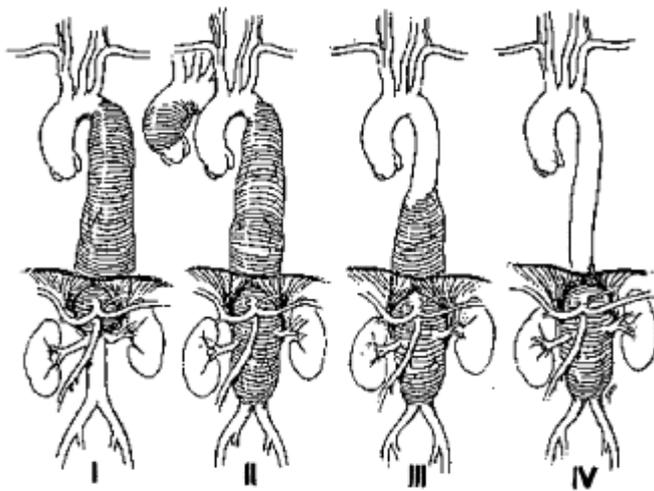
Annexe 4

Classification des anévrismes de l'aorte thoracoabdominale :

Crawford a classé les ATA selon leur extension sur l'aorte thoracoabdominale (ATA) :

- Type I : l'anévrisme intéresse tout ou partie de l'aorte thoracique et l'aorte abdominale haute,
- Type II : l'anévrisme s'étend sur toute l'aorte thoracoabdominale,
- Type III : l'anévrisme intéresse la partie basse de l'aorte thoracique et une partie variable de l'aorte abdominale,
- Type IV : l'anévrisme abdominal remonte au-dessus du diaphragme.

Classification topographique des anévrismes de l'aorte thoracoabdominale.



Les anévrismes limités à l'aorte thoracique (AT) peuvent également être classés selon leur extension :

- Type 1 : l'anévrisme se limite à l'aorte isthmique,
- Type 2 : l'anévrisme intéresse la moitié supérieure de l'aorte thoracique,
- Type 3 : l'anévrisme intéresse la moitié inférieure de l'aorte thoracique,
- Type 4 : l'anévrisme intéresse toute l'aorte thoracique.

La connaissance de cette classification est primordiale puisque de l'extension de l'anévrisme va dépendre la technique opératoire et surtout le pronostic de l'intervention, bon par exemple dans les AT 1 et les ATA IV, assimilable à celui de la chirurgie des anévrismes sous-rénaux, mais beaucoup moins bon pour les ATA II, qui regroupent tous les problèmes rencontrés dans cette chirurgie. Les résultats de la littérature sont évidemment largement dépendants de la population étudiée, dont la composition n'est pas toujours aisée à connaître dans les différentes publications.

La classification de De Bakey différencie 3 types :

Types de dissection selon l'étendue et la topographie:

Type 1 : affecte l'ensemble de l'aorte

Type 2 : ne touche que l'aorte ascendante

Type 3 : ne touche que l'aorte descendant.

Annexe 5

Les causes des anévrismes :

Type d'anévrisme	Les Causes des anévrismes
Anévrisme aortique abdominal (AAA)	<p>L'athérosclérose (surtout dans le segment de l'aorte abdominale en dessous du rein, appelé un anévrisme aortique)</p> <p>troubles génétiques</p> <p>artérite à cellules géantes (une maladie qui provoque une inflammation des artères temporelles et autres artères de la tête et du cou, causant des artères à se rétrécir, réduisant le flux sanguin dans les zones touchées, peut entraîner des maux de tête persistants et une perte de vision)</p> <p>l'infection</p>
Anévrisme cérébral	<p>congénitales (présentes à la naissance)</p> <p>hypertension artérielle</p> <p>l'athérosclérose</p> <p>un traumatisme crânien</p>
Commune anévrisme de l'artère iliaque	<p>l'athérosclérose</p> <p>la grossesse</p> <p>l'infection</p> <p>traumatisme après chirurgie lombaire ou de la hanche</p>
Anévrisme de l'artère fémorale et poplitée	<p>l'athérosclérose</p> <p>un traumatisme</p> <p>troubles congénitaux</p>