La biomecanobiologie des anévrysmes et des dissections aortiques complexes : nouvelle approche thérapeutique

Biomecanobiology of Complex Aortic Aneurysms and Dissections: New Therapeutic Approach

Amira Benjelloun

CMC Cœur et Vaisseaux - Rabat, Maroc.

Résumé

Les dissections et anévrismes aortiques, de par l'anatomie thoracoabdominale complexe, représentent des cas difficiles à traiter. Le bénéfice/risque du traitement réparateur est difficile à démontrer.

La mécanobiologie, nouvelle discipline, a permis d'étudier et de mettre en évidence que la majorité des processus biologiques, à différentes échelles, est liée aux contraintes mécaniques et aux déformations.

La biomécanique est connue depuis Aristote, mais depuis les années 2000, la montée en puissance de la simulation numérique des propriétés biomécaniques de la paroi, et une meilleure compréhension de sa fonction biologique, ont permis de prédire le comportement des tissus artériels

Le couplage de ces deux propriétés : la biomécanobiologie, permet de comprendre comment les cellules vasculaires répondent à différentes sollicitations qui peuvent expliquer les types de contraintes régissant le remodelage, la rupture de la paroi ou le comportement du flux sanguin

Le concept du dispositif tridimensionnel multicouches modulateur de flux -MFM®- (Cardiatis Isnes Belgique) intègre les différents aspects de la biomécanobiologie, afin de tenir compte du comportement du flux sanguin et de la biologie de la paroi.

La biomécanobiologie MFM® s'articule sur quatre principes fondamentaux :

- -la transformation du flux turbulent en flux laminaire :
- -le laminage formant un thrombus organisé;
- -le maintien de la perfusion des organes ;
- -l'endothélialisation.

Les résultats de ce concept MFM® seront illustrés par des exemples d'anévrisme et de dissection traités.

Mots clés

- ◆ Biomécanobiologie
- ♦ Anévrysme
- ◆ Dissection
- ♦ Flux laminaire
- ♦ MFM®

Abstract

Complex aortic dissections and aneurysms, are difficult cases to treat, where the benefit/risk of treatment is difficult to demonstrate. Mecanobiology, a new discipline, has made it possible to study, and demonstrate that the majority of biological processes at different scales are linked to mechanical stresses and deformations.

Biomechanics have been known since Aristotle, but since the 2000s, the rise in power of numerical simulation of the biomechanical properties of the wall, and a better understanding of its biological function, have made it possible to predict the behavior of arterial tissues. The coupling of these two properties: Biomecanobiology makes it possible to understand how vascular cells respond to different forces, which can explain the types of stresses governing remodeling, the rupture of the arterial wall or the blood flow behavior.

The concept of the three-dimensional multilayer flow modulator device -MFM®- (Cardiatis Isnes Belgique) integrates different aspects of biomecanobiology, in order to take in consideration, the behavior of blood flow and the biology of the wall.

MFM® biomecanobiology is based on four key fundamental principles:

- -Transformation of turbulent flow into laminar flow;
- -Lamination leads to an organized stable thrombus;
- -Maintaining organ perfusion;
- -Endothelialization;

The results of this MFM® concept will be illustrated by examples of treated aneurysms and dissections.

Keywords

- ◆ Biomécanobiology
- ♦ Aneurysm
- ◆ Dissection
- ♦ Laminar flow
- ♦ MFM®

Correspondance

Amira Benjelloun, MD - Vascular surgeon CMC Coeur et Vaisseaux, Agdal-Rabat, Morocco Tel: 00212537706552 - E-mail: amibenj@yahoo.fr

Disponible en ligne sur www.academie-chirurgie.fr/publications/les-e-memoires 1634-0647 © 2018 Académie Nationale de Chirurgie. Tous droits réservés. DOI: 10.26299/gey0-hb91/emem.2018.3.018

1

Introduction

Les contraintes mécaniques sont reconnues comme un régulateur clé lors de la régulation physiologique et de dérèglements pathologiques, à savoir ici, la pathologie aortique, à type d'anévrysme et de dissection. L'anévrysme peut intéresser tous les territoires vasculaires, sacculaire ou fusiforme intégrant une ou plusieurs branches. Nous ne traiterons que l'anévrysme aortique complexe du fait de sa localisation thoraco-abdominale avec les cinq types de Crawford et Safi. Quant à la dissection, deux classifications sont utilisées celle de de Bakey et celle la plus communément adoptée, la classification de Stanford.

Souvent, ces dissections et ces anévrysmes de par leur anatomie thoracoabdominale complexe, représentent des cas difficiles à traiter avec peu d'options thérapeutiques et pour lesquels un traitement réparateur est difficile et complexe faisant appel à la chirurgie, aux techniques endovasculaires en passant par des procédures hybrides et dont le rapport bénéfice/risque n'est pas toujours facile à démontrer. La biomécanobiologie de ces anévrysmes et de ces dissections aortiques complexes va nous conduire à une nouvelle approche thérapeutique.

La chirurgie

Elle représente un véritable défi technique avec une grande morbimortalité liée à la durée du clampage viscéral et à l'expérience des centres. L'activité annuelle des centres et l'âge du patient représentent un impact significatif sur la mortalité post-opératoire à 30 jours : Celle-ci varie entre 5 et 19 % (1).

Les procédures hybrides

Elles font appel à des techniques chirurgicales couplées à des techniques endovasculaires; malgré cela, la mortalité à 30j reste élevée à 14 % (1), alors que les endoprothèses fenêtrée et multibranchée permettent de traiter tout en endovasculaire. Mais, cette procédure est longue, avec le danger d'une exposition prolongée aux radiations, faisant appel à l'utilisation de grandes quantités de liquide de contraste. La mortalité à 30j est supérieure à 25 % avec un taux de paraplégie de 16.6 % et une insuffisance rénale de 25 % (2,3). La gestion des embranchements est compliquée nécessitant un long apprentissage dans des centres de référence (2,3), avec un taux élevé de réinterventions dans ce cadre-là qui varie de 21 à 47 % (4).

La technique de la cheminée

Faisant appel à différents types d'endoprothèses, de dispositifs de toutes sortes, elle n'en est pas moins agressive, avec un taux de mortalité de 4,3 %, d'AVC de 3,2 %. Cette technique est aussi pourvoyeuse d'un nombre non négligeable d'endofuites de type I 14 % (5).

Le tableau comparatif des différentes techniques montre

- que la mortalité à 30 j est plus élevée après chirurgie ou technique hybride (11,4-14,8 %);
- que le risque de paraplégie est plus important pour l'endoprothèse fenêtrée ou branchée 16.6 %;
- quant aux techniques hybrides et en cheminée elles sont responsables d'un taux d'insuffisance rénale de 12 % (tableau 1).

Tableau 1: Comparaison entre Chirurgie, Chirurgie Hybride, FEVAR, BEVAR, CHEMINEE

	Année	Patients	Mortalité à 30j (%)	Paraplégie (%)	Insuffisance rénale (%)
Open surgical repair					
CRAWFORD 1986 ³⁸	1986	605	8,9	6	17
SVENSSON 1993 ³⁹	1993	1509	10	16	9
RIGBERG 2006 ¹⁰	2006	1010	19	N/A	N/A
COSELLI 2007 ⁴¹	2007	2286	<mark>5</mark>	<mark>3,8</mark>	<mark>5,6</mark>
SCHEPENS 2007 ³⁷	2007	500	11,4	N/A	N/A
HYBRID REPAIR					
BAKOYIANNIS 2009 ³⁸	2009	108	14,8	<mark>2,7</mark>	<mark>11,1</mark>
EP FENETREES /BRANCHEES					
BAKOYIANNIS	2010	155	7,3	<mark>1,9</mark>	<mark>5,8</mark>
BECQUEMIN	2012	24	4,2	<mark>16,6</mark>	4
CHIMNEY TECHNIQUE					
ATHANASIOS	2013	151	5,3	3,2	<mark>12</mark>

Le tableau comparant deux séries rétrospectives en chirurgie et endovasculaire (Tian - Komman) montre que sur le moyen et le long terme, le traitement par endoprothèse ne fait pas mieux que la chirurgie pour traiter la dissection (6,7) (tableau 2).

Tableau 2	Comparaison	ontro ch	irurgio ot	endoprothèse	danc la	discoction [6]	71
Tableau Z.	. Comparaison	enue ci	ili urgie et	endobrotilese	ualis la	dissection to.	/ I

	Chirurgie	Endoprothèse	
Littérature	Revue Rétrospective TIAN et al (n=970)	Revue Rétrospective KAMMAN et al (n=1397)	
Mortalité à 30j	11.1% (> 33%)	> 13.7%	
Paraplégie	4.9% (> 13%)	> 12.5%	
Insuffisance Rénale	11.9% (> 33%)	> 34.4%	
AVC	5.6% (> 13%)	> 11.8%	

La moyenne des complications toutes techniques confondues pour traiter les anévrysmes et les dissections montre que la mortalité à 30j est au-delà de 13 % que l'insuffisance rénale est trois fois plus fréquente, après traitement des dissections, et l'AVC neuf fois plus fréquent (8).

Biomécanobiologie

A la lumière de ces résultats, quelle solution parait possible ? Les phénomènes biomécanobiologiques des anévrysmes et des dissections étant associés systématiquement aux phénomènes de turbulence, seule la correction de ceux-ci apporte la stabilisation de cette pathologie. La biomécanobiogie représente le lien entre la biomécanique et la biologie ; elle traite de l'interaction entre les forces mécaniques du fluide, de la paroi et de la fonction biologique.

La biomécanique est connue depuis Aristote, Il a été le premier à décrire le mouvement des animaux se basant sur la recherche incluant l'investigation des forces qui agissent sur ceux-ci, le corps humain étant une machine contrôlée par les mêmes lois de comportement mécanique que les autres machines biologiques dans la nature (9).

Aujourd'hui la montée en puissance de la simulation numérique des propriétés biomécaniques de la paroi et une meilleure compréhension de sa fonction biologique permettent de prédire l'interaction du flux avec le mur artériel (10).

Quant à la mécanobiologie, l'essor de cette nouvelle discipline a eu lieu dans les années 2000 sur des bases théoriques nées au début de XX^e siècle avec le traité de d'Arcy Wentworth Thompson qui a révolutionné la biologie en postulant que la morphogenèse peut être expliquée par des forces et des mouvements, c'est-à-dire par la mécanique.

La présence des contacts physiques mécaniquement résistants entre les cellules détermine grandement la propagation de contraintes mécaniques dans les tissus.

Cette composante à largement été occultée pendant plus d'un siècle par les approches biochimiques et génétiques faisant la part belle aux processus chimiques du vivant alors que la majorité des processus biologiques à différentes échelles est liée aux contraintes biomécaniques et aux déformations ce qui fait que la biomécanique et la mécanobiologie se situant dans le même continuum conceptuel ne diffèrent, à première vue, que par le niveau d'analyse macroscopique versus mesoscopique, et microscopique.

Le couplage des deux propriétés de la biomécanobiologie permet de comprendre comment les cellules vasculaires répondent aux différentes sollicitations que peut expliquer la nature des contraintes régissant le remodelage, la rupture de la paroi artérielle ou le comportement du flux sanguin.

Un traitement biomécanobiologique correspondant au dispositif tridimensionnel multicouches modulateur de flux (MFM®-Cardiatis Isnes Belgique) intègre les différents aspects de la biomécanobiologie afin de tenir compte du comportement du flux sanguin et de la biologie de la paroi.

La biomécanobiologie du MFM® s'articule sur quatre principes :

- la transformation du flux turbulent en flux laminaire ;
- la lamination conduisant au développement d'un thrombus organisé stable ;
- le maintien de la perfusion des branches et l'endothélialisation.

Les phénomènes biomécanobiologiques dans les anévrysmes et les dissections (faux chenal) sont associés systématiquement aux phénomènes de turbulence et leur traitement conduit à la stabilisation de la pathologie.

La simulation numérique d'un modèle d'anévrysme et de dissection montre que la turbulence augmente significativement la pression et les contraintes de cisaillement (11) (fig. 1).

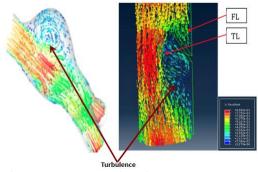


Fig.01: Phénomènes biomécanobiologiques / phénomènes de turbulence - simulation numérique [11]

Le flux turbulent est pathologique, et le MFM® restaure le flux laminaire qui lui est physiologique et permet ainsi la stabilisation de l'anévrysme : on assiste alors à une modulation de flux par laminage. Cette modulation va entrainer la formation d'un thrombus organisé, stable en lignes de Zahn (fig. 2).

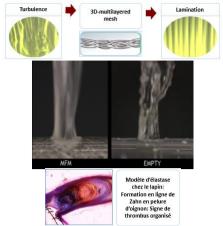


Fig.02 : Modulation du flux par Laminage = thrombus organisé

Une autre étude du flux par laser réalisée par les Pr Makoto Ohta et Simon Tupin de l'université de Tohoku (Japon) montre sur un modèle d'anévrysme que la vitesse du flux est ralentie en présence du dispositif (fig. 3).

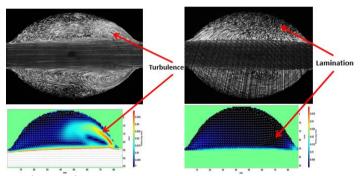


Fig.03 : Modèle d'anévrysme de l'aorte abdominale (Pr. Makoto Ohta- Simon Tupin)

Le modèle d'anévrysme avec branche montre que le flux qui est redirigé vers la branche (phénomène de Venturi) est laminaire. La vitesse du flux dans la branche est donc augmentée ce qui explique la meilleure perfusion des organes (fig. 4).

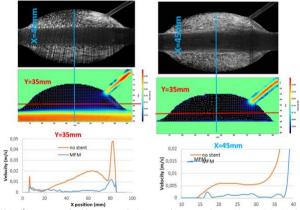


Fig. 04: Modèle d'Anévrysme de l'Aorte Abdominale avec branches (Pr. Makoto Ohta- Simon Tupin)

Par ailleurs, le calcul théorique montre 25 % d'augmentation du flux dans les branches (fig. 5).

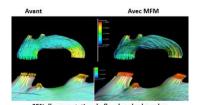


Fig.05 : Modèle de Vitesse d'écoulement Théorique

La simulation numérique sur un cas réel à partir d'un scanner en 3D (Pr Y. Rousseau étude française Strato) montre bien le laminage du flux en présence du MFM® (fig. 6). L'avantage de la lamination, est de maintenir la perméabilité des branches et d'assurer ainsi une meilleure perfusion des organes.

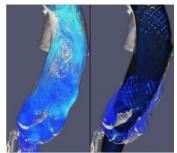


Fig.06: Laminage par le MFM® sur un cas réel. Pr. Y. Rousseau un cas de l'étude STRATO

Le quatrième principe est celui de l'endothélialisation: l'on voit chez l'animal que le MFM® est endothélialisé avec une intégration plus rapide que le dispositif monocouche. Les cellules endothéliales couvrent le dispositif tout en préservant les branches (fig. 7). Ceci a été confirmé chez l'homme (fig. 8).

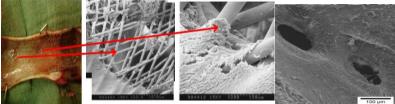


Fig.07: Les cellules endothéliales couvrent le dispositif tout en préservant les branches (Modèle chez le porc - INRA).

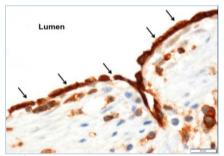


Fig.08 : Histologie de la pièce coupée analysée par le groupe MIT & CBSET (USA). La bordure luminale est bordée de cellules endothéliales ; et des vaisseaux sanguins nouvellement formés entourant les espaces maillés du dispositif.

Application de la biomécanobiologie à la dissection

Un modèle animal de la dissection a été réalisé chez le porc (groupe donneur/receveur). Le groupe non traité a rompu dans les 48 heures qui suivent. L'explant à trois mois, dans le groupe traité, montre que le dispositif est en place à l'intérieur du vrai chenal avec le faux chenal complètement thrombosé (fig. 9).

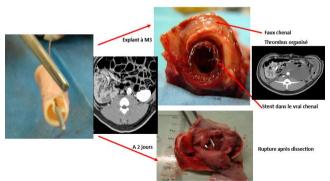


Fig. 09: Modèle animal de dissection de l'Aorte Thoracique Descendante. (A. Benjelloun- M. Bonneau INRA- CR2I - Jouy en Josas)

La simulation numérique montre que le flux turbulent est transformé en flux laminaire en présence du MFM® avec une augmentation du flux vers les branches et une réduction du faux chenal (12) (fig 10).

Fig.10: Simulation numérique de la dissection [14]

Quand une branche nait du faux chenal, celui-ci se thrombose jusqu'à l'entrée de cette branche. L'organe vascularisé par cette branche fait un appel de flux rétrograde (contre la gravité) via la sortie du faux chenal. (13) (fig. 11).

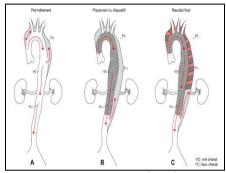


Fig.11: Principe de l'alimentation de l'artère rénale dans le faux chenal

Résultats

Les résultats, du traitement par le MFM® des anévrysmes montrent que la mortalité post-opératoire est la plus faible par rapport aux autres procédures ; sauf exception, la mortalité du registre global (5.90 %) qui rejoint le taux retrouvé après chirurgie et qui est dû à l'intégration dans le registre des cas traités en dehors des indications (2,14-16) (tableau 3).

Tableau 3: Résultats comparatifs avec le MFM® dans les anévrysmes [2,12,13,16]

À 30 jours	Chirurgie	WINDOWS II b/f EVAR ¹	STRATO ² MFM®	Meta-analyse ³ MFM®	Registre Global ⁴ MFM [®]
	N = 1678	N = 42 (Group 3)	N = 23	N = 132 in IFU	N = 340
Mortalité	5.4%	33.3%	0%	2.90%	5.90% ⁽⁴⁾
Paraplégie	0.95%	16.6%	0%	0%	0%
Insuffisance rénale	7.90%	23.8%	0%	0%	0%

Après traitement par le MFM® de la dissection la mortalité post opératoire est six fois plus faible comparée à la chirurgie ou à la procédure endovasculaire (6,7,16) (tableau 4).

Tableau 4: Résultats comparatifs avec le MFM® dans les dissections [6,7,16]

	Chirurgie (n=970)	Endoprothèse (n=1397)	MFM® (n=38)
Source littérature	Revue Rétrospective Tian et al	Revue Rétrospective Kamman et al	MFM® Registre Global Sultan et al
Mortalité à 30 J	11.1% (> 33%)	> 13.7%	(Sans relation avec l'aorte) 2,6%
Paraplégie	4.9% (>13%)	> 12.5%	0,0%
Insuffisance rénale	11.9% (> 33%)	> 34.4%	0,0%
AVC	5.6% (> 13%)	>11.8%	0,0%

Pour illustration quelques exemples de la série Marocaine (17). On a huit cas traités avec un suivi entre cinq et 10 ans. Le premier cas de la série est un anévrysme tuberculeux type II avec un recul actuel de 10 ans (18) (fig. 12-14).

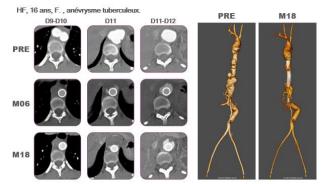


Fig.12: Anévrysme tuberculeux thoraco abdominal traité par Le MFM®



Fig.13: Résultats a dix ans

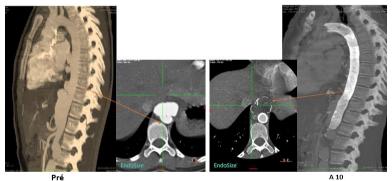


Fig.14: Résultats a dix ans

Nous n'avons observé aucune complication neurologique malgré la longueur de la couverture aortique, toutes les branches étant restées perméables. Nous déplorons un décès à sept ans : Patient décédé un mois avant son contrôle à la suite d'un accident de la voie publique. Il s'agit d'un patient porteur d'une dissection type B avec un anévrysme iliaque primitif de 130 mm de diamètre (fig. 15-18).



Fig15: Dissection type B + anévrysme iliaque primitif gauche

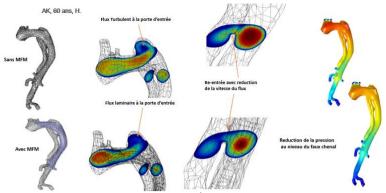


Fig.16: Simulation numérique chez le patient

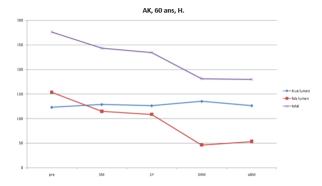


Fig. 17: Courbe de l'évolution du volume du vrai et du faux chenal



Fig. 18: Résultats à cinq ans

Nous avons eu à corriger deux endofuites une type III traitée à six mois, un type la traitée à cinq ans.

Conclusion

Alors qu'après trois décennies d'existence, l'endoprothèse idéale n'existe pas (19), la biomécanobiologie démontre que les phénomènes de turbulence sont au cœur du problème et que la lamination est un dominateur commun entre le fluide, la paroi et la biologie dans la réparation de ces pathologies.

Les avancées de la recherche en biomécanobiologie sont en train de révolutionner la connaissance en biologie, ses applications en physiologie et en pathologie mettant ainsi à notre disposition des solutions idoines qui vont nous permettre de traiter ces patients porteurs de ces pathologies aortiques complexes.

Déclaration d'intérêt

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt.

Compléments

Toutes les expérimentations ont été réalisées selon les recommandations de la communauté européenne en matière d'expérimentation animale, et ont été soumis au comité d'éthique du Centre de Recherche de Jouy en Josas (CRJ) de l'Institut National de Recherche Agronomique (INRA Jouy en Josas 78352 France)

Références

- 1. Moulakakis KG et al. Hybrid open endovascular technique for aortic thoracoabdominal pathologies. Circulation. 2011;124(24):2670-80.
- 2. Michel M et al. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;50(2):189-96.
- 3. Marzelle J et al. Results and factors affecting early outcome of fenestrated and/or branched stent grafts for aortic aneurysms: a multicenter prospective study. Ann Surg. 2015;261(1):197-206.
- 4. Zhengzhou Hu et al. Multibranched stent grafts for the treatment of thoracoabdominal Aortic aneurysms: a systematic review and meta analysis J Endo Vasc Therapy 2016;23(4):626-33
- 5. Moulakakis KG et al. The chimney graft technique for preserving visceral vessels during endovascular treatment of aortic pathologies . J. Vasc. Surg 2012; 55 (5): 1497-503
- 6. David H. Tian et al. Open surgical repair for chronic type B aortic dissection: a systematic review. Ann Cardiothorac Surg. 2014;3(4):340-50.
- 7. Kamman AV. et al. Contemporary management strategies for chronic type B aortic dissections: a systematic review. PLoS One/DOI: 10.1371/journal. Pone.0154930.
- 8. Preventza O et al. Management of endoleaks associated with endovascular treatment of descending thoracic aortic diseases. J Vasc Surg 2008; 48: 69-73
- 9. Mège RM, Ladoux B. De l'irruption de la mécanique dans la chimie du vivant. Medecine/ Sciences 2018; 34: 963-71
- 10. Bonfanti M et al. Computational tools for clinical support : a multi-scale compliant model for heamodynamic simulations in an aortic dissection based on multi-modal imaging data. J.R. Soc. Interface 14: 20170632 http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2017.0632
- 11. Chen HY et al. Fluid- Structure Interactions Simulations of Aortic Dissection with Bench Validation. Eur J Vasc Endovasc Surg 2016;52:589-95
- 12. Lambros S. Athanasiou. Farhad Rikhtegar Nezami. Elazer R. Edelman . Hemodynamic consequences of a multilayer flow modulator in aortic dissection. Medical & Biological Engineering & Computing . Published online: 17 june 2019 https://doi.org.1007/s11517-019-01997-w
- 13. Chocron S et al. Case report. Multilayer stents in the treatment of thoraco-abdominal residual type B dissection. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2011;12:1057-9
- 14. Vaislic CD et al. Three- Year Outcomes with the Multilayer Flow Modulator for Repair of Thoracoabdominal Aneurysms: A Follow-up Report From the STRATO Trial. J Endo Vasc Therapy. 2016;23(5):762-72
- 15. Hynes N. et al. Systematic Review and Patient Level Meta-analysis of the Streamliner Multilayer Flow Modulator in the Management of Complex Thoracoabdominal Aortic Pathology J Endo Vasc Therapy 2016; 23(3): 501-12
- 16. Sultan S et al. Endovascular management of chronic symptomatic aortic dissection with the Streamliner Multilayer Flow Modulator: twelve-month outcomes from the global registry. J Vasc Surg. 2017;65(4):940-950.
- 17. Benjelloun A et al. Multilayer Flow Modulator Treatment of Abdominal and Thoracoabdominal Aortic Aneurysms with Side Branch Coverage: Outcomes From a Prospective Single Center Moroccan Registry. J Endo Vasc Therapy 2016;23(5):773-82
- 18. Benjelloun A et al. Endovascular Treatment of a Tuberculous Thoracoabdominal Aneurysm With the Multilayer Stent . J Endo Vasc Therapy 2012;19: 115-20
- 19. Sultan S et al. Contemporary abdominal aortic aneurysm devices, three decades of research and development with big data. Why has the best graft not been produced yet? A missed opportunity. Italian J Endo Vasc Therapy 2019; 26(3):121-34