

CARDIOLOGIE

Conférences Scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES

SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE

CARDIOLOGIE, ST. MICHAEL'S HOSPITAL,

UNIVERSITÉ DE TORONTO

La resténose des artères dilatées par un tuteur coronarien : nouvelles approches à l'égard d'un problème ancien

BRADLEY STRAUSS, MD, et SALEEM KASSAM, MD

Les tuteurs intracoronariens jouent un rôle incontestable dans les interventions coronariennes percutanées. Étant donné qu'ils empêchent les complications précoces et atténuent la resténose, la communauté des cardiologues les ont largement adoptés. Cependant, la récurrence de la sténose des segments d'artères coronaires dilatés est un problème constant et persistant. Étant donné que la plupart des lésions resténosées surviennent dans des artères qui ont déjà été dilatées par un tuteur coronarien, de nouvelles approches ont été adoptées dans la pratique. Du fait que l'incidence de cette maladie iatrogénique continue à augmenter, il est temps de réévaluer les mécanismes et l'efficacité de notre arsenal thérapeutique pour traiter ce nouveau phénomène.

Les limites de la technologie des tuteurs coronariens

L'avènement des tuteurs intracoronariens a amélioré l'innocuité et l'efficacité des interventions percutanées. Comme une gaine métallique, ils supportent les segments disséqués des parois artérielles et réduisent la rétraction passive des parois artérielles après la dilatation par ballonnet, permettant ainsi d'obtenir une lumière artérielle plus large après l'intervention². On a résolu les complications précoces liées à cette technologie, à savoir la thrombose et l'occlusion du vaisseau, en administrant des traitements antiplaquettaires plus efficaces, en optimisant le déploiement des tuteurs et en obtenant un diamètre plus exact du vaisseau cible³.

Cependant, avec le temps, le tuteur entraîne une prolifération accrue des cellules de la paroi artérielle en réponse à la lésion créée, connue sous le nom d'hyperplasie néointimale. Initialement, des cellules inflammatoires apparaissent autour des supports du tuteur. Ce phénomène est suivi de la migration et de la prolifération des cellules musculaires lisses activées de la média vers l'intima, un processus similaire à celui produit par les lésions créées par le ballonnet. Ce processus entraîne une augmentation du volume de la matrice extracellulaire avec la synthèse et le dépôt de collagène et une réponse inflammatoire²⁻⁴. Ainsi, l'augmentation initiale du diamètre de la lumière disparaît, à divers degrés, en raison de l'empatement des tissus au cours des mois suivant l'intervention. Bien que les tuteurs coronariens soient efficaces pour atténuer la rétraction des parois après le gonflement du ballonnet, la croissance tissulaire subséquente est plus prononcée lorsque la diminution subséquente du diamètre de la lumière est supérieure à son augmentation initiale après la dilatation, ce qui entraîne une resténose.

Dans la littérature, le taux de resténose des artères dilatées par un tuteur varie de 7 %⁵ à 40 %⁶. Ce taux dépend de la mesure des résultats utilisée (mesure angiographique c. fonctionnelle c. événements), de la population étudiée et du type d'étude (études randomisées ou études de cohortes).

Classification des types de resténose des artères dilatées par un tuteur

Les tuteurs modifient la géométrie et les caractéristiques des artères coronaires de telle façon que l'on ne peut plus appliquer les systèmes d'évaluation du risque de resténose des vaisseaux natifs. Par exemple, les indicateurs des complications des vaisseaux natifs comprenant la resténose (p. ex. contour irrégulier des lésions et calcification) ne sont plus prédictifs lorsque la sténose apparaît dans un segment de vaisseau dans lequel le tuteur s'est correctement déployé.

Afin d'établir un pronostic des lésions de segments sténosés d'artères dilatées par un tuteur, Mehran et ses collègues ont suivi 245 patients consécutifs subissant une intervention à l'aide d'un cathéter de dilatation pour divers degrés de resténose d'artères dilatées par un tuteur⁶. Les types d'at-

Division de cardiologie

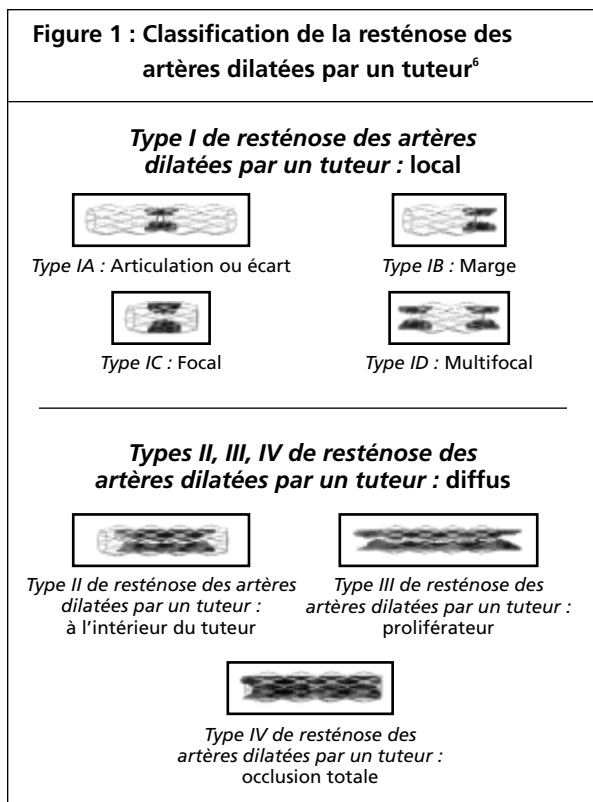
Beth L. Abramson, M.D.
Luigi Casella, M.D.
Robert J. Chisholm, M.D.
Paul Dorian, M.D.
David Fitchett, M.D.
Michael R. Freeman, M.D.
Shaun Goodman, M.D.
Anthony F. Graham, M.D.
Robert J. Howard, M.D.
Stuart J. Hutchison, M.D.
Anatoly Langer, M.D. (rédacteur)
Gordon W. Moe, M.D.
Juan Carlos Monge, M.D.
David Newman, M.D.
Trevor I. Robinson, M.D.
Duncan J. Stewart, M.D. (chef)
Bradley H. Strauss, M.D.
Kenneth R. Watson, M.D.

St. Michael's Hospital
30 Bond St.,
Suite 9-004, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur: (416) 864-5330

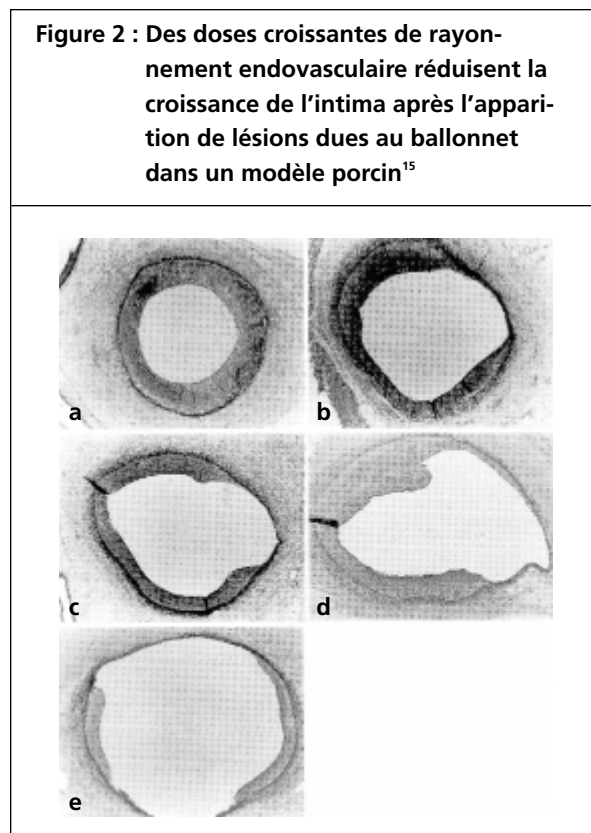
Les opinions exprimées sont exclusivement celles des membres de la division. Publié grâce à des subventions sans restrictions.

S M H
ST. MICHAEL'S HOSPITAL





teinte étaient classés selon leur apparence angiographique, le degré de prolifération tissulaire et leur nature focale (types 1a-1d) ou diffuse (> 10 mm, types 2-4) (figure 1). On a observé des types plus diffus parmi les patients atteints de diabète sucré et ayant des antécédents de resténose d'artères dilatées par un tuteur. Le choix du dispositif utilisé pour traiter la resténose d'une artère dilatée par un tuteur a été laissé à l'opérateur et toutes les interventions étaient guidées par échographie intravasculaire. Bien que les résultats après l'intervention aient été semblables dans tous les groupes, les taux



d'événements après un an (plus précisément, les taux de revascularisation des lésions cibles) étaient fortement liés au type d'atteinte et ils étaient liés indépendamment à des antécédents de resténose d'artères dilatées par un tuteur et de diabète (tableau 1). Cette étude démontre que comparativement à la récurrence de la sténose après une angioplastie par ballonnet, certains types de resténose d'artères dilatées par un tuteur reflétant le fardeau de la maladie peuvent être particulièrement agressifs et extrêmement difficiles à traiter.

Tableau 1 : Résultat à six mois après l'intervention selon la classification de la resténose des artères dilatées par un tuteur⁶

	Types de resténoses			
	Focal	À l'intérieur du tuteur	Prolifératrice	Occlusion totale
Décès	2.5	2.6	3.3	0.0
Infarctus du myocarde	1.2	2.6	0.0	0.0
Revascularisation de la lésion cible*	19.1	34.5	50.0	83.4
Angioplastie coronarienne transcutanée*	14.8	26.3	36.3	66.7
PAC*	4.3	8.2	13.7	16.7

Les valeurs sont exprimées en pourcentage; PAC signifie pontage aorto-coronarien.
*p < 0,0001 selon l'analyse de la variance.

En raison du volume des données cliniques concernant les résultats des interventions percutanées, on a établi depuis longtemps que d'autres facteurs permettaient de prédire la resténose d'artères dilatées par un tuteur. Ceux-ci comprennent un faible diamètre du vaisseau cible (moins de 2,75 mm de diamètre), une maladie ostiale, des lésions d'une greffe veineuse et des symptômes instables^{2,3}.

Les options thérapeutiques

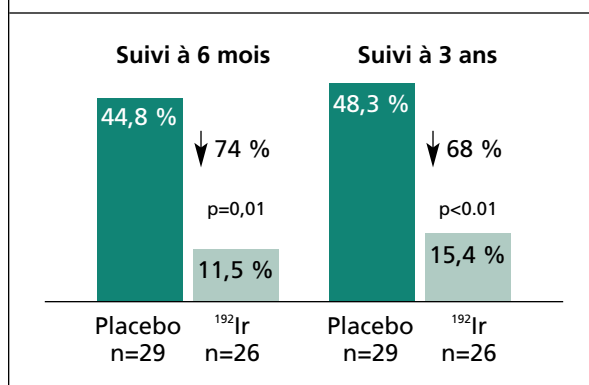
Les essais de traitement de la resténose d'artères dilatées par un tuteur sont fondés sur les observations de Mehran et ses collègues : les lésions focales semblent répondre à la plupart des techniques interventionnelles, alors que la resténose diffuse est beaucoup plus agressive et susceptible de récidiver.

Dans des centres ayant une grande expérience de ces interventions, la plupart des techniques fondées sur l'utilisation d'un cathéter pour traiter la resténose d'artères dilatées par un tuteur ont été décevantes. On a utilisé avec un succès limité l'angioplastie par ballonnet répétée, guidée ou non par échographie intravasculaire, pour dilater les lésions sténosées. Malgré de bons résultats après l'intervention, les études suggèrent que l'augmentation du diamètre de la lumière après une seconde dilatation par ballonnet résulte en grande partie du déploiement excessif du tuteur initial, l'impact sur l'intima hyperplasique étant moindre et ne permettant pas d'obtenir le diamètre original de la lumière après l'intervention^{7,8}. Dans la littérature, les taux de resténose récidivante clinique et angiographique varient de 20 à 83 % et de 5 à 54 %, respectivement^{6,8}.

On a constaté la nature proliférative des lésions resténosées d'artères dilatées par un tuteur et l'on a mis au point une approche efficace consistant en l'excision des lésions avant de procéder à la dilatation répétée par ballonnet. Quelques études sur l'athérectomie directionnelle et l'ablation rotationnelle des tissus de l'intima ont été entreprises chez des patients présentant des lésions dans des artères dilatées par un tuteur. Dans une cohorte suivie par Sharma et ses collègues, bien que l'on ait démontré une augmentation initiale adéquate du diamètre de la lumière des artères, le taux de revascularisation répétée des vaisseaux cibles était de 28 %⁹. Les facteurs associés à la récurrence de la sténose étaient semblables à ceux décrits ci-dessus. D'autres études ont corroboré ces résultats¹⁰. Le traitement par laser à excimères, une deuxième méthode pour effectuer l'ablation des tissus excédentaires, a produit des résultats similaires insatisfaisants. Dans une étude angiographique de suivi de 98 patients subissant l'ablation de tissus cicatriciels par un traitement au laser et une angioplastie d'appoint, on a constaté un taux de resténose des artères dilatées par un tuteur de 21 %¹¹. Dans une cohorte similaire, Koster et ses collègues signalent un taux d'événements cliniques après six mois de 50 %¹².

Les échographies intravasculaires après l'excision chirurgicale des lésions ont montré que les éléments contribuant à l'augmentation du diamètre de la lumière comprennent l'excision des tissus, l'extrusion des tissus à travers le tuteur et un plus grand déploiement des tuteurs^{10,11}. Ces études démontrent

Figure 3 : Les différences dans les taux de revascularisation des lésions cibles sont maintenues à six mois et à trois ans après l'administration de ¹⁹²Ir¹⁸



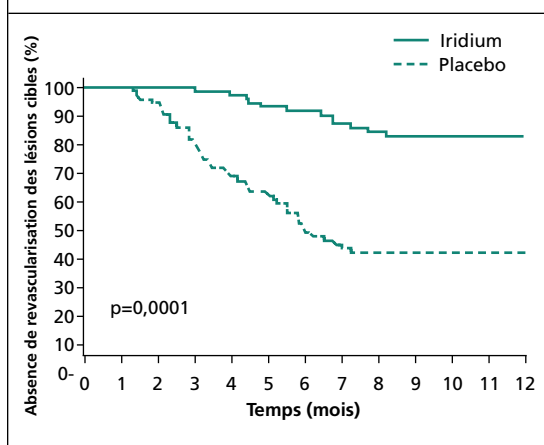
que la réponse tissulaire aux lésions n'est pas unique à un type spécifique d'intervention et que pour qu'un traitement soit efficace, il est peut être nécessaire de se concentrer sur l'atténuation de ce mécanisme important.

Radiothérapie

Récemment, le rayonnement ionisant s'est révélé être une nouvelle méthode prometteuse pour traiter l'atteinte de vaisseaux resténosés dilatés par un tuteur. Sa capacité à tuer les cellules qui se divisent rapidement et à éliminer la fibrose sub-séquentte permettra peut-être de prévenir la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses responsables. Le rayonnement intracoronarien est un inhibiteur puissant de la croissance cellulaire dans les vaisseaux dans le modèle porcine de lésions causées par le ballonnet et dans les essais chez l'humain de stade initial (figure 2)¹³⁻¹⁵.

Deux formes de traitement utilisant un cathéter ont été étudiées de façon plus approfondie : les émetteurs bêta et gamma. Le rayonnement gamma sous la forme de ¹⁹²Ir a été le traitement le plus utilisé en milieu clinique et a démontré l'effet inhibiteur le plus puissant^{3,14}. Malgré une diminution relativement marquée de la dose (40 % à 2,5 mm du grain de référence), il pénètre profondément et l'on ne peut se protéger au moyen d'un tablier de plomb traditionnel. Lorsqu'il est administré manuellement au moyen de grains imprégnés formant un ruban, la durée du traitement est d'environ 30 minutes. On peut utiliser des doses plus élevées, ce qui réduit la durée du traitement, au moyen d'un dispositif de réglage du débit de dose, qui nécessite une protection spéciale, la collaboration d'un personnel qualifié dans le rayonnement (physicien nucléaire ou oncoradiologiste) et même l'évacuation temporaire du personnel dans le laboratoire de cathétérisme pendant le temps d'exposition³. Avec ces précautions, on a mesuré dans un récent rapport la dose de rayonnement absorbée par le personnel après un traitement au moyen d'un cathéter gamma qui était < 1 % de la limite annuelle pour le personnel travaillant à l'aide de matériel fluoroscopique¹⁶.

Figure 4 : Estimations selon un courbe Kaplan-Meier du délai jusqu'à la revascularisation des lésions cibles¹⁹



Les sources de rayonnement gamma

Dans deux études, on a testé l'efficacité du rayonnement gamma ¹⁹²Ir pour traiter la resténose. Tierstein et ses collègues ont assigné au hasard 55 patients présentant une resténose coronarienne à un groupe recevant un tuteur, à un groupe recevant un rayonnement d'¹⁹²Ir à l'aide d'un cathéter ou à un groupe placebo¹⁷. La majorité des patients présentaient une resténose des artères dilatées par un tuteur au départ et la longueur moyenne de la lésion était d'environ 12 mm dans chaque groupe. Le paramètre primaire de la resténose angiographique, décrit comme une diminution tardive du diamètre de la lumière, était significativement plus réduit dans le groupe de traitement lors du suivi à 6 mois. Cette constatation s'est reflétée dans le taux de vascularisation des lésions cibles et s'est maintenue lors d'un suivi à 3 ans¹⁸. (Figure 3)

Récemment, Waksman et ses collègues ont mené le plus grand essai d'une radiothérapie administrée à des patients présentant une resténose des artères dilatées par un tuteur¹⁹. Ils ont testé la capacité de gamma ¹⁹²Ir à diminuer les événements cliniques chez 130 patients présentant une atteinte principalement diffuse des artères dilatées par un tuteur dans une étude à double insu contrôlée avec placebo. Tous les patients ont subi une intervention coronarienne percutanée optimale et ont obtenu des résultats immédiats semblables après l'intervention. Lors d'un suivi à six mois, les taux relatifs de décès, d'IM et de revascularisations des lésions cibles entre le groupe de traitement et le groupe placebo étaient de 20 % et 67 %, respectivement (p < 0,001). Des études angiographiques et échographiques intravasculaires ont confirmé les faibles taux de resténose. À 12 mois, l'effet s'était maintenu, se traduisant par une réduction du risque relatif de 48 %, et chez cette population à risque élevé, le nombre moyen de patients devant être traités s'élevait à trois

(figure 4). Comme avec l'étude précédente, on n'a noté aucun anévrisme artériel ni complication accrue dans le groupe de traitement.

Sources de rayonnement bêta

Les sources émettant un rayonnement bêta, principalement sous la forme de ⁹⁰Sr/Y, ont été étudiées de façon moins approfondie^{14,20}. Contrairement aux sources de rayonnement gamma, elles pénètrent dans les tissus de façon limitée et peuvent être administrées au moyen d'un cathéter par l'opérateur en quatre minutes, exposant le sujet à 1/10 000^e de la dose corporelle totale absorbée avec les sources de rayonnement gamma. La dose totale à laquelle le patient est exposée représenterait 0,001 % de la dose à laquelle le patient est exposé pendant la durée moyenne de la fluoroscopie après une intervention coronarienne percutanée.

Des études de cohortes ont évalué l'innocuité et l'efficacité du rayonnement bêta après une angioplastie par ballonnet²⁰⁻²². Dans toutes les études, on a constaté un taux systématiquement bas de diminution angiographique tardive du diamètre de la lumière et de resténose binaire. Raizner et ses collègues ont comparé récemment des sources de rayonnement bêta ³²P administré au moyen d'un cathéter à un placebo pour une gamme de lésions dans une étude randomisée et contrôlée²³. Ils ont constaté des taux significativement plus bas de resténose angiographique et de revascularisation des vaisseaux cibles à six mois pour le groupe de traitement pour toute une gamme de doses. Cependant, ils ont noté une tendance à des taux plus élevés d'infarctus du myocarde dans le groupe ayant reçu une radiothérapie à 12 mois.

Dans l'ensemble, les sources de rayonnement gamma et bêta semblent toutes deux démontrer un effet inhibiteur extrêmement puissant sur la resténose. L'administration de rayonnement à l'aide d'un cathéter représente actuellement le traitement le plus prometteur dans les cas de resténose diffuse d'artères dilatées par un tuteur.

Les tuteurs coronariens radioactifs

Les tuteurs coronariens radioactifs sont produits au moyen de réacteurs nucléaires pour émettre divers isotopes et administrer des doses totales de rayonnement plus élevées en émettant de plus faibles doses pendant une plus longue durée^{22,24}. Les dispositifs émettant de l'or (¹⁹⁸Au) ont entraîné une réponse néointimale accrue dans le modèle animal²⁴. Rémo et ses collègues ont démontré qu'un tuteur émettant une dose disproportionnée de ³²P produisait des effets limites, entraînant une resténose²⁵. Intitulé « candy wrapper », cet effet survient à la suite de l'administration d'une faible dose de produit sur les bords du tuteur.

Les limites de la radiothérapie

L'enthousiasme manifesté pour la radiothérapie utilisée pour prévenir la resténose d'artères dilatées par un

tuteur est modéré par certaines limites potentielles. Le défi que représente l'administration des isotopes à raison d'un risque d'exposition raisonnable pour le personnel nécessite de modifier le matériel et les procédures des laboratoires de cathétérisme. Le délai jusqu'à l'apparition d'une resténose et d'événements cliniques semble être plus long dans les groupes de traitement. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que cela pourrait en fait refléter la capacité de la radiothérapie à retarder et non à abolir le processus de la resténose²⁵.

La thrombose tardive est une complication importante courante des techniques fondées sur l'utilisation d'un cathéter, en particulier lorsque le rayonnement est combiné à la pose d'un tuteur coronarien. Une tendance à une augmentation des occlusions tardives a été observée de façon constante dans des essais récents de traitement, avec une incidence variant de 6,6 % à 10 % jusqu'à 15 mois après la radiothérapie^{23,26}. Dans l'analyse la plus importante de la radiothérapie, on a signalé une incidence de thrombose tardive de 9,1 % pour toutes les études cliniques de tous les émetteurs sources²⁷. Près de la moitié des sujets ont souffert d'un infarctus du myocarde aigu. Ces événements peuvent être la conséquence néfaste de l'effet inhibiteur du rayonnement sur la cicatrisation des tissus, compromettant ainsi la réendothélialisation de la surface du tuteur et la guérison des tissus disséqués. Il peut être nécessaire d'administrer un traitement antiplaquettaire plus long²⁵.

Enfin, les effets à long terme du traitement sont inconnus. Bien que la relation entre le rayonnement ionisant et l'augmentation de l'atteinte coronarienne ne soit pas établie avec certitude, des doses plus élevées émises par les tuteurs radioactifs entraînent la prolifération néointimale dans des modèles animaux^{28,29}. Les effets délétères sur l'intégrité de la paroi des vaisseaux peuvent potentiellement gêner la revascularisation, soit sous forme d'intervention coronarienne percutanée ou de pontage artériel.

Les recherches futures

Dans l'ensemble, ces données suggèrent qu'à l'avenir, il faudra peut-être concentrer nos efforts sur l'établissement d'un équilibre entre les fonctions artérielles importantes consistant à maintenir l'intégrité et l'endothélialisation et les effets délétères de la réponse hyperplasique entraînant la resténose. Pour ce faire, il faudrait examiner le rôle des tuteurs émettant un rayonnement ainsi qu'améliorer le traitement médical d'appoint après l'administration des isotopes au moyen d'un cathéter³. Les tuteurs qui dispensent des médicaments tels que les inhibiteurs de la glycoprotéine 2b/3a peuvent s'avérer efficaces³. Les métalloprotéinases de la matrice jouent un rôle important dans l'activation et la migration des cellules musculaires lisses et dans la synthèse de la matrice extracellulaire dans le modèle de resténose^{30,31}. Des

études chez l'animal et l'être humain sur les inhibiteurs des métalloprotéinases de la matrice ont démontré une atrophie de la matrice extracellulaire dans les segments d'artères coronaires^{32,33}. Enfin, le traitement génique est prometteur pour traiter les lésions natives et resténosées en diminuant l'hyperplasie de l'intima ou en augmentant la formation de collatérales^{34,35}.

Résumé

Dans la pratique courante, la resténose des artères dilatées par un tuteur survient chez un grand nombre de patients subissant une intervention coronarienne percutanée. Son apparition est unique et différente de celle découlant d'une lésion de la paroi des vaisseaux due au ballonnet et provient de la réaction au tuteur lui-même et de l'action réciproque de la rétraction de la paroi des vaisseaux et de l'hyperplasie connue sous le nom de remodelage. Le pronostic de ces lésions est variable et dépend des caractéristiques cliniques et du degré de la prolifération tissulaire dans le segment où un tuteur a été posé.

Le traitement de la resténose d'artères dilatées par un tuteur à l'aide des modalités percutanées conventionnelles a été largement insatisfaisant. La radiothérapie est puissante et hautement efficace et est prometteuse pour le traitement des lésions de segments resténosés dilatés par un tuteur. La commodité et l'innocuité de cette intervention doivent faire l'objet d'études à long terme plus approfondies avant que l'on puisse l'adopter de façon répandue. Les recherches futures devraient être axées principalement sur l'atténuation de la réponse des parois des vaisseaux aux lésions.

Références

1. Cohen EA, Schwartz L. Coronary Stenting: Indications and Cost Implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1996;39(2):83-110.
2. Kuntz RE, Baim DS. Defining Coronary Restenosis. *Circulation* 1993;88(3):1310-1323.
3. Gershlick AH, Baron J. Dealing With In-stent Restenosis. *Heart* 1998;79:319-323.
4. Batchelor WB, Robinson R, Strauss BH. The extracellular matrix in balloon arterial injury: a novel target for restenosis prevention. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41(1):35-49.
5. Mintz GS, Hoffmann R, Mehran R, et al. In-Stent Restenosis. *Am J Card* 1998; 81(7A):7E-13E.
6. Mehran R, Dangas G, Abizaid A, et al. Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis. *Circulation* 1999;100:1872-1878.
7. Mehran R, Mintz G.S., Popma JJ, et al. Treatment of In-Stent Restenosis: A Serial Intravascular Ultrasound Study of Stented Lesions. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:77A.
8. Baim DS, Lavine MJ, Leon MB. Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent (The US Multicenter Experience). *Am J Card* 1993;71:364-366.
9. Sharma SK, Duvvuri S, Dangas G, et al. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: acute and long-term results of the first 100 cases. *J Am Coll Card* 1998; 32[5]:1358-1365.
10. Lee S-G, Lee CW, Cheong S-S, Hong M-K, Kim J-J, Park S-W, Park S-J. Intermediate and long-term outcomes of rotational atherectomy versus balloon angioplasty alone for treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Card* 1998; 82:140-143.

11. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty versus rotational atherectomy: comparative mechanisms and results. *Circulation* 2000;101(21):2484-2489.
12. Koster R, et al. Six-month clinical and angiographic outcome after successful excimer laser angioplasty for in-stent restenosis. *J Am Coll Card* 2000;36[1], 69-74.
13. Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, et al. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997;96:727-732.
14. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Cipolla GD, King SB, III. Endovascular low-dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in swine. A possible role for radiation therapy in restenosis prevention. *Circulation* 1995; 91(5):1533-1539.
15. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Wienberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Card* 1994; 23:1491-1498.
16. Balter S, et al. Personnel exposure during gamma endovascular brachytherapy. *Health Phys* 2000;79[2]:136-146.
17. Tierstein P, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-1703.
18. Tierstein P, Massullo V, Jani S, et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000;101:360-365.
19. Waksman Ron, White RL, Chan RC, for the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial (WRIST) Investigators. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent stenosis. *Circulation* 2000; 101(18):2165-2171.
20. Waksman R, Bhargava B, White L, et al. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101(16):1895-1898.
21. King SB, Williams DO, Chougoule P, et al. Endovascular B-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1998;97:2025-2030.
22. Remo A, Milena A, Kobayashi N, et al. Short- and intermediate-term results of P32 radioactive [beta]-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: the Milan dose-response study. *Circulation* 2000; 01(1):18.
23. Raizner AE, Oesterle SE, Waksman R, et al. Inhibition of restenosis with B-emitting radiotherapy: Report of the Proliferation Reduction With Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* 2000; 102:951-958.
24. Schulz C, Niederer C, Andres C, et al. Endovascular irradiation from B-Particle -emitting gold stents results in increased neointima formation in a porcine restenosis model. *Circulation* 2000; 101:1970-1975.
25. Kuntz RE, Baim DS. Prevention of coronary restenosis: the evolving base for radiation therapy. *Circulation* 2000;101(8): 2130.
26. Costa MA, Sabate M, van der Giessen WJ, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation* 1999; 100:789-792.
27. Waksman R, et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Card* 2000;36[1]:65-68.
28. Corn BW, Track BJ, Goodman RL. Irradiation-related ischemic heart disease. *J Clin Oncol* 1990;8(4):741-750.
29. Virmani R, Farb A, Carter AJ, Jones RM. Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals. *Semin Intervent Card* 1998; 3(3-4):163-172.
30. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease [Mini Review]. *Circulation Research* 1995; 77[5]:863-868.
31. Strauss BH, Robinson R, Batchelor WB, et al. In vivo collagen turnover following experimental balloon angioplasty injury and the role of matrix metalloproteinases. *Circulation Research* 1996; 79(3):541-550.
32. de Smet BJ, de Kleijn D, Hanemaaijer R, et al. Metalloproteinase inhibition reduces constrictive arterial remodeling after balloon angioplasty. *Circulation* 2000; 101:2962-2967.
33. Peterson M et al. Marimastat inhibits neointimal thickening in a model of human arterial intimal hyperplasia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19[5], 461-467.
34. Losordo DW, Vales PR, Symes JF, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* 1998;98(25):2800-2804.
35. Isner JM, Walsh K, Symes J, et al. Arterial gene transfer for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease. *Hum Gene Ther* 1996; 20;7(8):959-988.

Réunions scientifiques à venir

29 octobre au 1er novembre 2000

Canadian Cardiovascular Congress 2000

Vancouver, Colombie-Britannique

PERSONNE RESSOURCE :

Tél. : (888) 681-4666 Chateau PCO

Fax : (888) 376-5553 Chateau PCO

Société canadienne de cardiologie (SCC) :

Tél. : (613) 569-3407

12 au 15 novembre 2000

73^e réunion scientifique de l'American Heart Association

Nouvelle-Orléans, Louisiane

PERSONNE RESSOURCE :

Tél. : (214) 706-1543

Fax : (214) 706-5262

Courriel : sessions@heart.org

La version française a été révisée par le D^r George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

AstraZeneca Canada Inc.