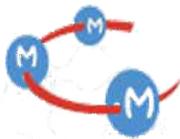




Ostéopontine plasmatisique : et si on avait un marqueur prédictif de sténose ?

Etude OSMOSIS

Julie Contenti, Matthieu Durand, Sandor Vido, Serge Declémy, Juliette Raffort, Joseph Carboni, Sophie Bonnet, Christophe Koelsch, Réda Hassen-Khodja, Philippe Gual, Nathalie M. Mazure et Nirvana Sadaghianloo



Centre Hospitalier Universitaire de Nice
& Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M, INSERM 1065)

Comment et à quelle fréquence surveiller les FAV pour éviter les thromboses ?

KDOQI

KIDNEY DISEASE OUTCOMES
QUALITY INITIATIVE

National Kidney Foundation

AJKD 2019

KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR VASCULAR ACCESS: 2019 UPDATE



Charmaine E. Lok, Thomas S. Huber, Timmy Lee, Surendra Shenoy, Alexander S. Yevzlin, Kenneth Abreo, Michael Allon, Arif Asif, Brad C. Astor, Marc H. Glickman, Janet Graham, Louise M. Moist, Dheeraj K. Rajan, Cynthia Roberts, Tushar J. Vachharajani, and Rudolph P. Valentini

Surveillance to Facilitate Patency

13.4 **There is inadequate evidence for KDOQI to make a recommendation on routine AVF surveillance by measuring access blood flow, pressure monitoring, or imaging for stenosis, that is additional to routine clinical monitoring, to improve access patency.**

Note: In other words, monitoring of vascular access is primary, while surveillance findings are supplementary, and action should not be based solely on surveillance findings.

13.5 **KDOQI does not suggest routine AVG surveillance by measuring access blood flow, pressure monitoring, or imaging for stenosis, that is additional to regular clinical monitoring, to**

improve AVG patency. (Conditional Recommendation, Low Quality of Evidence)

Note: In other words, monitoring of vascular access is primary, while surveillance findings are supplementary, and action should not be based solely on surveillance findings.

Impossible de conclure à une fréquence
ni à une technique de mesure
complémentaire efficiente

Réticence des malades aux examens échodopplers
(qui s'ajoutent aux séances de dialyse)

Quid d'une mesure biologique prédictive de sténose ?

Ostéopontine (OPN)

Phospho-glycoprotéine

(*Small Integrin-Binding Ligand, N-LINkned Glycoproteins*)

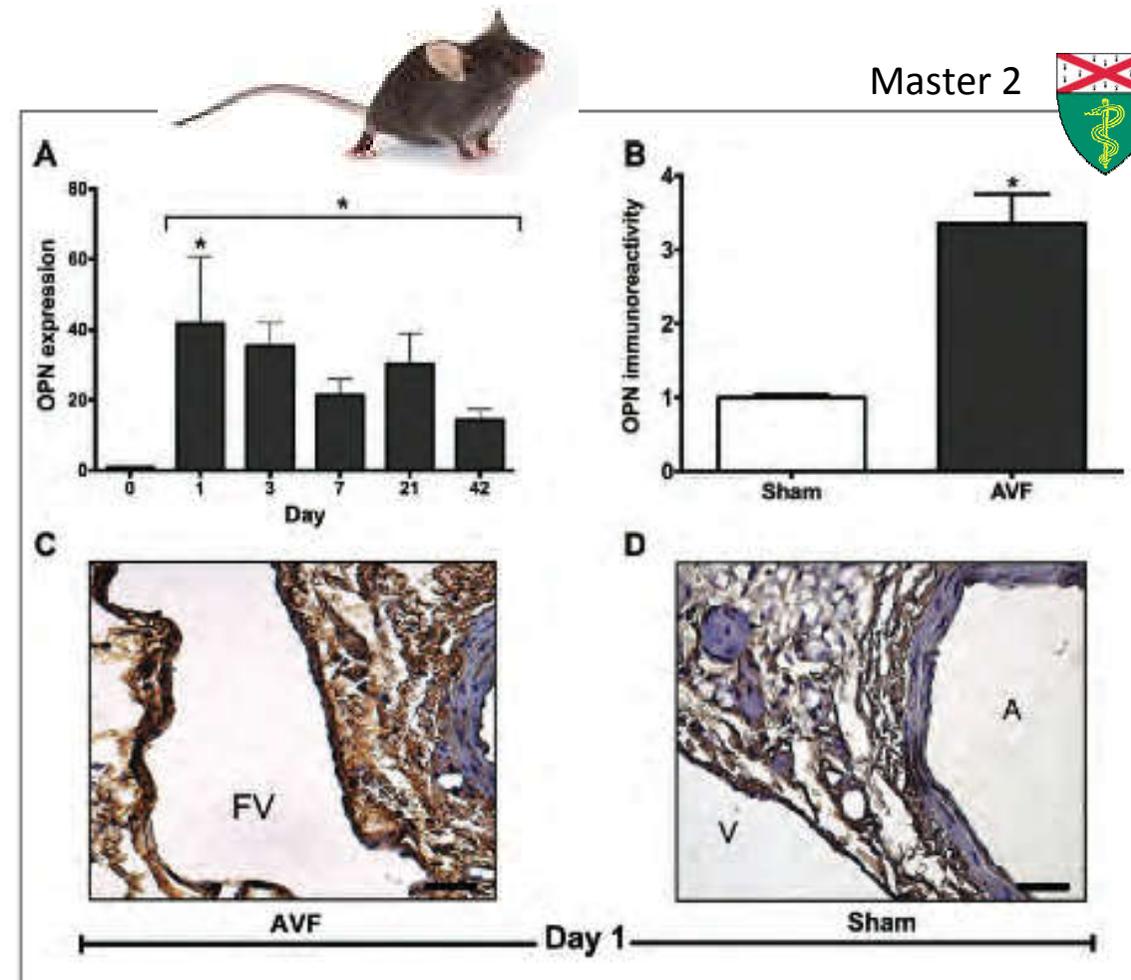
Métabolisme ostéocalcique, inflammation

Expression **x40** aux premiers stades de maturation **chez la souris**

Induite par l'hypoxie in vitro

Impliquée dans l'adhésion cellulaire et matrice-cellule

Quantifiable dans le plasma sanguin
Prédicteur de resténose intrastent artériel



Hall et al. J Vasc Access 2014

L'expression d'ostéopontine est induite en situation d'hypoxie

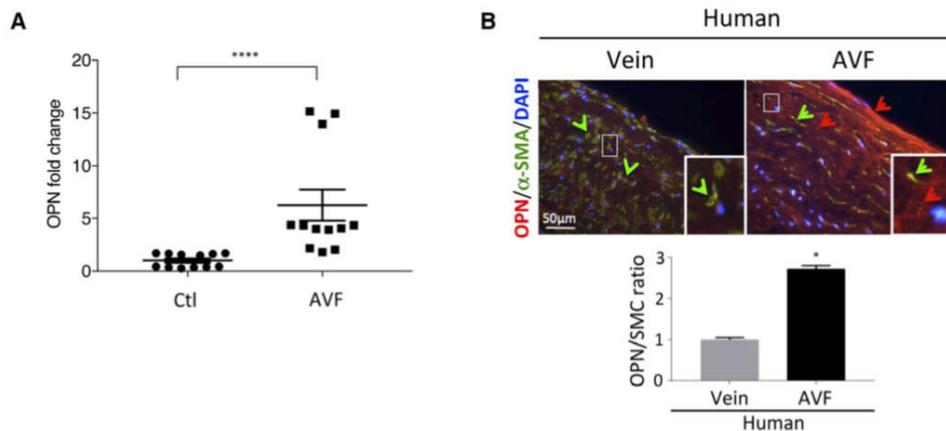
Co-culture of human fibroblasts, smooth muscle and endothelial cells promotes osteopontin induction in hypoxia

J Cell Mol Med. 2020;24:2931–2941.

Nirvana Sadaghianloo^{1,2} | Julie Contenti^{1,3} | Maeva Dufies⁴ | Julien Parola¹ |
 Matthieu Rouleau⁵ | Shinrong Lee^{6,7} | Jean-François Peyron¹ | Lucilla Fabbri¹ |
 Réda Hassen-Khodja² | Jacques Pouysségur^{1,4} | Frédéric Bost¹ | Elixène Jean-Baptiste²
 Alan Dardik^{6,7} | Nathalie M. Mazure¹ 

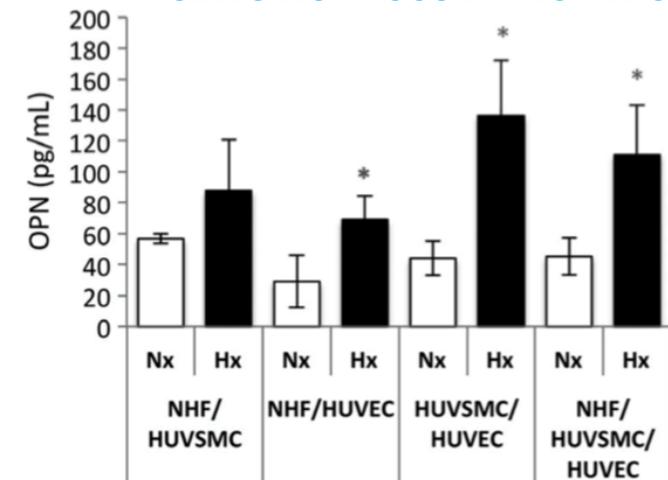


HUMAIN – qPCR et immunofluorescence



Expression d'OPN : FAV > veine contrôle

C CELLULES VASCULAIRES - ELISA



En co-culture, OPN surexprimé en hypoxie

Hypothèse :

L'augmentation de l'ostéopontine est corrélée au développement d'une sténose de FAV

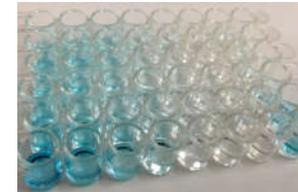


Promoteur CHU

OSMOSIS study (Osteopontin as a Marker of StenoSIS)

- ❖ Etude pilote, transversale, cas-témoin
- ❖ **76 patients hémodialysés** (NCT03270358)
 - **Groupe contrôle** : **38** FAV fonctionnant normalement >3 mois
 - **Groupe sténose** : **38** FAV admis pour dysfonction et sténoses

- ❖ **Mesure de l'OPN plasmatique par simple prise de sang et technique ELISA**



Objectif primaire : montrer que le taux d'OPNp est plus élevé chez les malades porteurs d'une FAV dysfonctionnelle nécessitant une révision

Objectif à terme : réaliser une étude longitudinale (suivi long) pour évaluer la cinétique et l'utilité diagnostique du dosage d'OPN

Résultats :

les deux groupes étaient comparables en terme de caractéristiques initiales sauf pour le diabète

Variable	Control (N=39)	Stenosis (N=37)	p value
	N or mean (% or SEM)	N or mean (% or SEM)	
Age (years)	71 ± 2.0	67 ± 2.8	0.25
Sex			
Male	23 (59)	25 (68)	0.44
Female	16 (41)	12 (32)	
Comorbidities and BMI			
Diabetes	13 (33)	21 (57)	0.04*
Hypertension	31 (80)	32 (87)	0.42
Dyslipidemia	26 (67)	18 (59)	0.14
Coronary disease	17 (44)	10 (27)	0.13
BMI (kg/m ²)	25.9 ± 0.9	26.4 ± 1.0	0.70
Treatment			
Anticoagulant	8 (21)	5 (14)	0.27
Antiplatelet	20 (51)	20 (54)	0.81
Statin	23 (59)	16 (46)	0.25
Beta-blocker	22 (56)	16 (46)	0.36
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	11 (28)	8 (23)	0.60

Variable	Control (N=39)	Stenosis (N=37)	p value
	N or mean (% or SEM)	N or mean (% or SEM)	
AVF			
Age of AVF (months)	38 ± 4.6	41.4 ± 5.9	0.61
History of previously abandoned AVF	12 (31)	10 (27)	0.72
Biomarkers			
Hemoglobin (g/dL)	11.3 ± 1.5	10.9 ± 2.9	0.06
CRP (mg/L)	6.6 ± 6.5	10.1 ± 19.1	0.12
Phosphate (mmol/L)	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.4	0.83

Dysfonction confirmée par le Kt/V (>1,4) :

Kt/V 1.67 ± 0.28 vs 1,23 ± 0.33 p=0.00008

Résultats :

les patients porteurs d'une FAV dysfonctionnelle ont un taux d'OPNp significativement plus élevés que les patients avec une FAV fonctionnelle

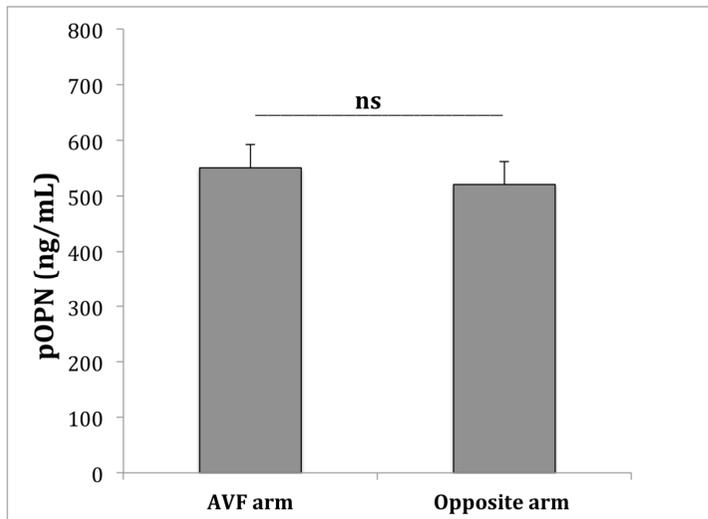


Figure 1A

Pas de différence entre le bras porteur de la FAV et le bras controlatéral

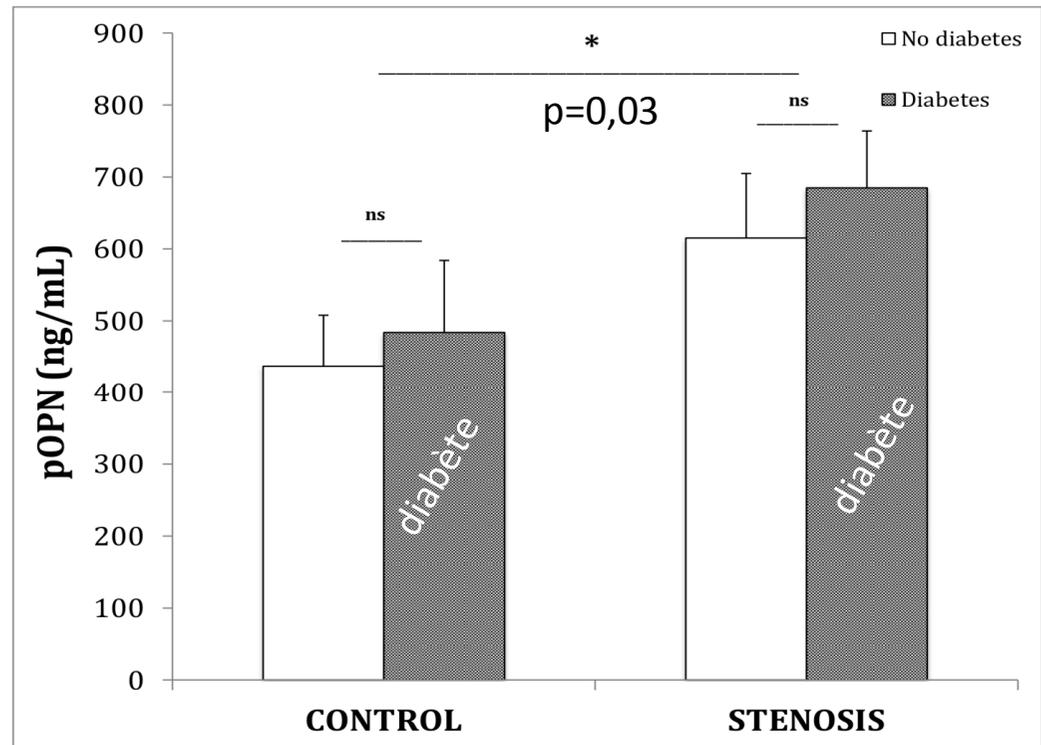


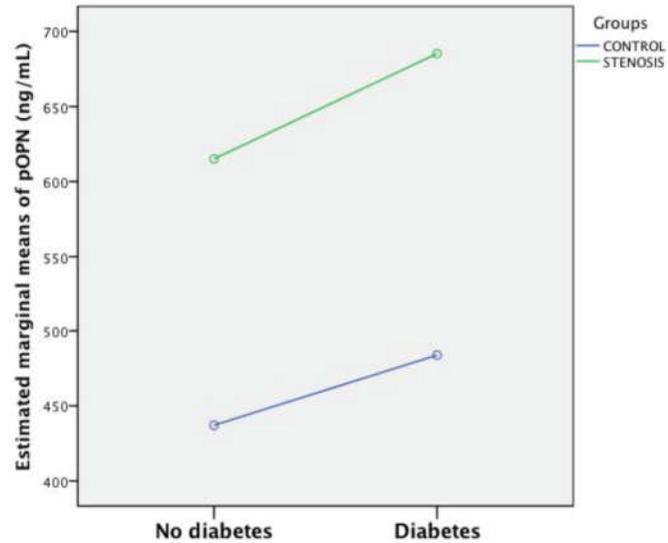
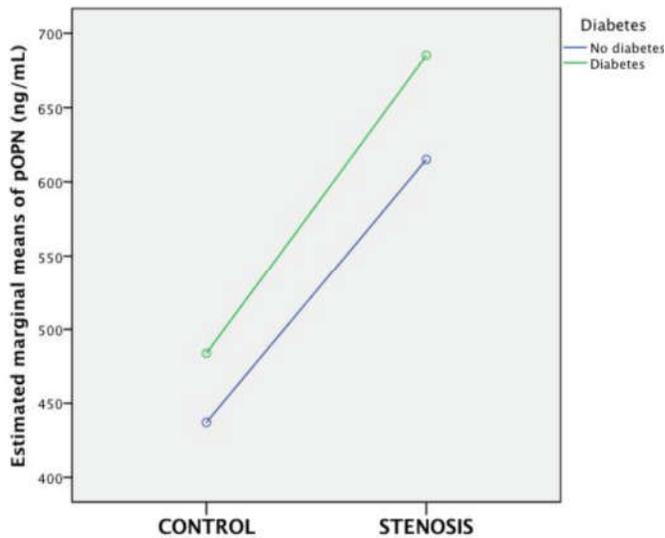
Figure 1B.

460.5 ± 61.2 ng/mL

<

650.2 ± 59.8 ng/mL

Résultats : le diabète n'est pas un facteur confondant



Moyennes marginales estimées : $p > 0.05$

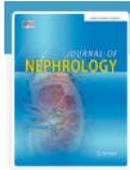
OPN plus élevé chez le diabétique

mais toujours plus élevé chez le diabétique avec sténose

Suggestion de seuils : $OPN \geq 567 \text{ ng/mL} \rightarrow 15.62 \text{ X plus de risque d'avoir une sténose que si } OPN < 293 \text{ ng/mL (p=0.0001)}$

Conclusion :

L'ostéopontine élevée pourrait être un facteur prédictif de sténose de FAV



Journal of Nephrology

Plasmatic osteopontin and vascular access dysfunction in hemodialysis patients: a cross-sectional, case-control study (The OSMOSIS Study)

Julie Contenti^{1,2} · Matthieu Durand^{3,4} · Sandor Vido⁵ · Serge Declémy⁶ · Juliette Raffort⁷ · Joseph Carboni⁶ · Sophie Bonnet^{6,8} · Christophe Koelsch⁹ · Réda Hassen-Khodja^{2,6} · Philippe Gual² · Nathalie M. Mazure² · Nirvana Sadaghianloo^{2,6} 

L'OPN plasmatique est significativement plus élevée dans un contexte de dysfonction de FAV
Pas de facteur confondant retrouvé dans cette étude

OPN facilement dosable dans le sang

Dosage acceptable par le patient : prélevé au branchement sur la FAV (pas de ponction supplémentaire)

Dosage régulier → OPN élevé → examen clinique attentif +/- mesure de débit → échodoppler +/- fistulographie



design d'une étude multicentrique longitudinale

sadaghianloo.n@chu-nice.fr