« REMODELAGE VASCULAIRE DANS LES MODÈLES EXPÉRIMENTAUX D'ANÉVRYSME DE L'AORTE ABDOMINALE » PAR RAPHAEL COSCAS

Discipline : sciences de la vie et de la santé, Laboratoire : Laboratoire de recherche Infection et Inflammation chronique - 2IC

Résumé

La physiopathologie de l'anévrysme de l'aorte abdominale (AAA) est complexe. Elle implique notamment des facteurs
hémodynamiques, une protéolyse matricielle, un stress oxydatif et une réaction immune. Des modèles expérimentaux ont été mis
au point pour explorer les mécanismes impliqués dans la genèse et la croissance des AAAs. Dans ce travail, nous explorons le
rôle de ces modèles dans la compréhension du remodelage vasculaire au sein des AAAs. Dans une première partie, une revue de
la littérature sur les modèles expérimentaux d'AAA est menée. Dans une seconde partie, nous explorons l'origine et le rôle des
calcifications des AAAs expérimentaux. Dans une troisième partie, le modèle de xénogreffe aortique décellularisée est utilisé pour

étudier le rôle de l'immunité adaptative dans la rupture. Notre revue identifie les principaux modèles d'AAA. Leur limite majeure est
la survenue d'une cicatrisation empêchant l'évolution vers la rupture. Notre exploration des calcifications anévrysmales retrouve
une co-localisation des calcifications avec de l'ADN libre et un modèle expérimental démontre la capacité de l'ADN libre à induire
des calcifications. La croissance anévrysmale est toutefois ralentie par les calcifications. Notre étude sur le modèle de xénogreffe
décellularisée retrouve la possibilité d'induire une rupture lorsqu'une pré-sensibilisation contre la matrice extracellulaire est
réalisée. Les glycoprotéines de structure et les protéoglycanes semblent être les composants matriciels en cause dans ces
ruptures. Les modèles expérimentaux constituent des outils majeurs pour l'étude des mécanismes impliqués dans le remodelage
vasculaire des AAAs.

Abstract

Pathophysiology of abdominal aortic aneurysms (AAA) is complex. It mainly involves hemodynamics, matrix proteolysis, oxidative
stress and an immune reaction. Several experimental models have been described to explore mechanisms involved in this disease.
In the present work, we explore the role of experimental models in AAA vascular remodeling. First, a literature review regarding
experimental models of AAA is performed. Second, we explore the origin and the role of calcifications observed in experimental
models. Third, the decellularized xenograft model is used to study the role of adaptive immunity in triggering rupture. Our review
identifies main AAA models. Their major limit is aortic healing, preventing evolution toward rupture. We find that AAA calcifications
co-localized with free DNA and that free DNA could induce calcifications experimentally. However, AAA growth is decreased by
calcifications. The decellularized xenograft model can evolve toward rupture when pre-sensitization against the extracellular matrix
is performed. Structural glycoproteins and proteoglycans seems to be the main matrix component involved in these ruptures.
Experimental AAA models are major tools to study mechanisms involved in vascular remodeling.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Gilles CHIOCCHIA, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université de Versailles-Saint-Quentin en-Yvelines - Directeur de these
Ziad MASSY, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - CoDirecteur de these
Eric STEINMETZ, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université de Dijon - Rapporteur
Yann GOUEFFIC, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université de Nantes - Rapporteur
Jean-Baptiste MICHEL, Directeur de recherche émérite, UMR 1148 Inserm, Université Paris 7 - Examinateur
Eric ALLAIRE, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université Paris Est Créteil Val de Marne - Examinateur
Olivier GOEAU-BRISSONNIERE, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - Examinateur

Contact : DSR - Service SFED : theses@uvsq.fr