

### « 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'anévrisme 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 xéno greffe 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 xéno greffe 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 - Examineur

**Eric ALLAIRE**, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université Paris Est Créteil Val de Marne - Examineur

**Olivier GOEAU-BRISSONNIERE**, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - Examineur

**Contact :** DSR - Service SFED : [theses@uvsq.fr](mailto:theses@uvsq.fr)