

FIGURE 1:
PET/CT D'UN ANÉVRISME DE L'AORTE ABDOMINALE



une recherche subsidiée par le Fonds

Mécanismes de croissance des anévrismes de l'aorte

par le Docteur Pierre Stenier, journaliste

Le professeur Sakalihan, Directeur du Centre de Recherche du Département de Chirurgie (CREDEC) pratique la chirurgie cardiaque au Centre Hospitalier Universitaire du Sart Tilman (Université de Liège), est un spécialiste mondialement reconnu des anévrismes de l'aorte. Nous l'avons rencontré: une belle occasion d'en savoir plus sur cette pathologie.

OBJECTIF CŒUR. Professeur Sakalihan, cela fait déjà longtemps que vous vous intéressez aux anévrismes de l'aorte, puisque vos premières publications sur le sujet remontent au début des années 90. Vous poursuivez toujours vos investigations sur ce thème ?

Pr Sakalihan. Mes recherches ont en effet toujours concerné les problèmes posés par cette pathologie bien particulière que sont les anévrismes de l'aorte, pathologie plus complexe que cela peut paraître à première vue. L'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) est une cause importante et pourtant évitable de décès chez les personnes âgées. Dans le monde occidental, le taux de mortalité dû à un AAA avoisine 1,3% de tous les décès des personnes âgées de 65 à 85 ans.

Le risque de rupture s'accroît avec l'augmentation de diamètre de l'AAA. C'est la raison pour laquelle nous sommes intéressés aux mécanismes impliqués dans la croissance des AAA et aux facteurs qui la déterminent. Au niveau tissulaire, la matrice extracellulaire de la paroi aortique est constituée essentiellement de deux protéines, l'élastine et le collagène responsables respectivement de l'élasticité et de la résistance mécanique qui sont deux pro-

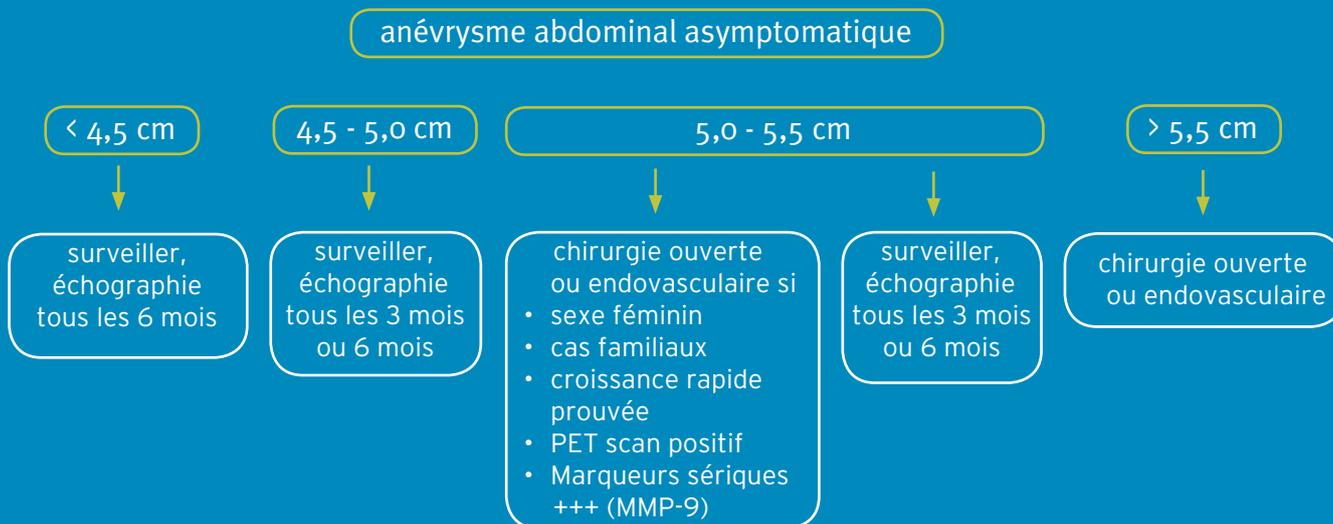
priétés fondamentales pour l'adaptation aux contraintes et déformations liées au passage du sang à chaque battement du cœur. La dégradation de l'élastine mène à l'apparition de l'anévrisme et la destruction du collagène est responsable de sa rupture. C'est la proportion différente de ces deux protéines dans la paroi aortique selon le sexe qui explique que les anévrismes de l'aorte sont beaucoup plus fréquents chez l'homme (moins d'élastine) et que les ruptures sont proportionnellement plus fréquentes chez la femme (moins de collagène). C'est une pathologie fréquente qui concerne 4% de la population âgée de plus de 65 ans. Dans 95% des cas, l'anévrisme se situe au niveau de l'aorte abdominale. En outre, nous avons décidé d'étudier l'évolution des dissections aortiques. Actuellement, nous menons une étude sur l'imagerie fonctionnelle et sur les marqueurs biologiques des anévrismes disséquants de l'aorte.

O.C. Peut-on dépister les anévrismes ?

Pr S. On peut dépister les anévrismes assez facilement par une simple échographie, mais comme ils sont souvent non symptomatiques, il arrive fréquemment qu'on ne les détecte qu'au moment de la rupture. Celle-ci est fatale dans 60 à 80% des cas, souvent même avant l'arrivée du patient en milieu hospitalier. Ils peuvent aussi être détectés par hasard lors d'un examen effectué pour d'autres raisons.

En continuité avec nos travaux fondamentaux, nous avons réalisé un dépistage systématique des AAA dans une population masculine de 65 et 75 ans de la ville de Liège. Durant la période de 1995 à 1996, 1764 hommes nés en 1920 ou 1930 ont été invités à subir un examen ultrasonographique abdominal. Dans cette étude nous avons

FIGURE 2: PROPOSITION DE TRAITEMENT DE L'ANÉVRYSMES ABDOMINAL ASYMPTOMATIQUE



Sakalihasan N. et al. Lancet 2005; 365: 1577-1589.

constaté que la prévalence de l'AAA (3,8%) était similaire à celle relevée dans d'autres études où elle se situe aux alentours de 3 à 4% dans les populations âgées de 60 ans et plus. L'incidence de l'hypertension et de la consommation de tabac était significativement plus importante dans le groupe des AAA.

O.C. Est-il possible de déterminer quels sont les anévrysmes dangereux, c'est-à-dire ceux qui peuvent se rompre ?

Pr S. Chez l'homme le diamètre normal de l'aorte est de 18 à 22 mm. Lorsque le diamètre est de 30 mm ou plus, on considère que la dilatation est pathologique et on conseille un suivi régulier afin de surveiller par échographie l'évolution de l'anévrysme et son expansion. Si le diamètre de l'anévrysme atteint 55 mm, on recommande à l'heure actuelle une intervention chirurgicale, car plus l'anévrysme grandit, plus les risques de rupture sont élevés.

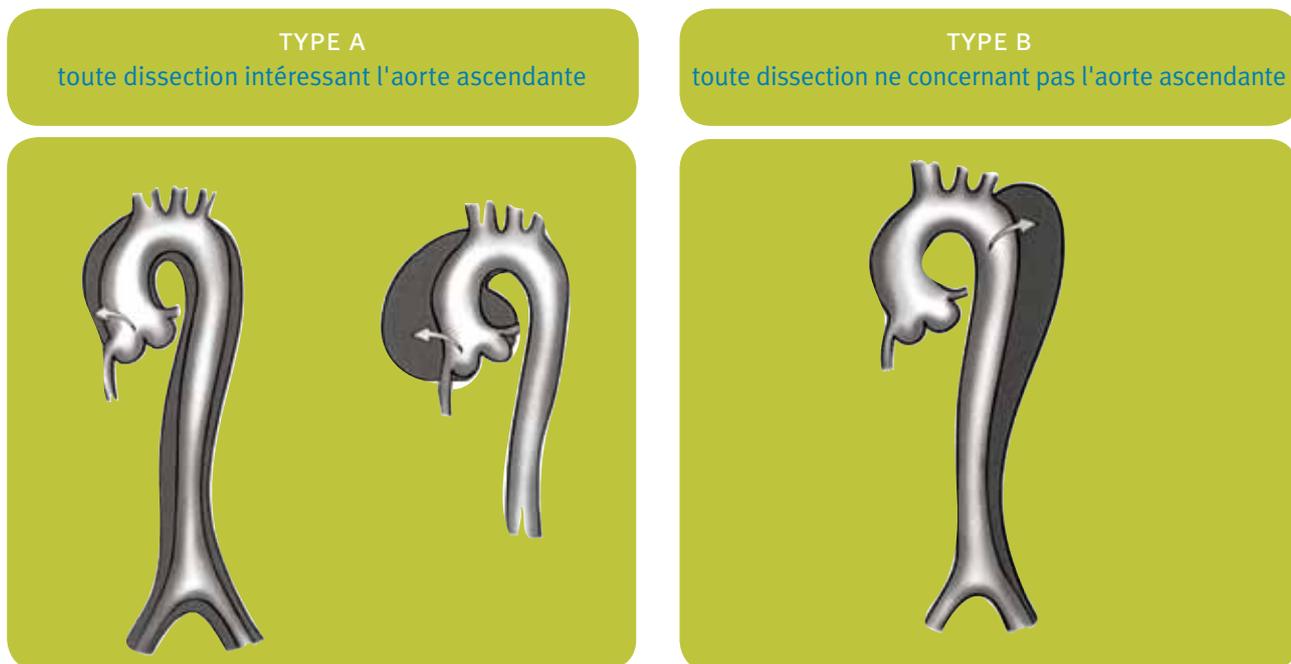
Cela dit, tous les gros anévrysmes ne se rompent pas et a contrario, on assiste parfois à la rupture de petits anévrysmes. L'identification des anévrysmes dangereux, est le but de nos recherches depuis de nombreuses années.

Pour démontrer in vivo la localisation de ces activités enzymatiques présentes dans la paroi aortique anévrysmale, nous avons utilisé la Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT). Le 18FDG (fluoro-déoxy-glucose), analogue du glucose marqué par un isotope du fluor visible en PET, permet l'évaluation du métabolisme glucidique régional. Cette technique est largement utilisée pour démontrer notamment la présence d'un infiltrat néoplasique, mais également les réactions inflammatoires granulomateuses

et les tissus infiltrés par des macrophages. C'est ainsi qu'en 2002 nous avons réalisé un PET-CT utilisant le 18FDG chez 26 patients porteurs d'un AAA. Les 10 patients dont le PET-scan était positif montraient aussi une augmentation récente de la taille de l'AAA, des signes de fissuration, voire de rupture imminente. Ce sont donc les anévrysmes caractérisés par une activité inflammatoire importante mise en évidence au PET-CT qui ont le plus de chances de se rompre (fig. 1 page précédente). La positivité de la paroi aortique lors de l'examen PET-CT chez un patient référé pour anévrysme de l'aorte abdominale représente dès lors pour nous un facteur renforçant l'indication opératoire (fig.2).

En outre, nous avons étudié la corrélation entre la captation de FDG et les données histologiques dans une paroi aortique anévrysmale. Les analyses histologiques de tous les échantillons montrent une réaction inflammatoire surtout importante au niveau de l'adventice, et beaucoup moins marquée au niveau de la media. La zone luminale du thrombus contient également des cellules inflammatoires. L'immunohistologie confirme principalement la présence des macrophages. Leur localisation préférentielle est cependant l'adventice de la paroi aortique anévrysmale. Nous avons constaté une corrélation significative entre la positivité du PET-scan et la présence des leucocytes en surface du thrombus et au niveau de la paroi aortique, plus intense au niveau de l'adventice. Le problème c'est que tous les hôpitaux ne sont pas équipés d'un appareil permettant de faire cet examen. D'autre part, il s'agit d'un examen très coûteux. Nous avons pu réaliser nos études grâce à un crédit européen "Fighting Aneurysm Disease" EU-FP7-HEALTH (200647).

FIGURE 3: ILLUSTRATIONS DE DIFFÉRENTS TYPES DE DISSECTIONS SELON LA CLASSIFICATION DE STANFORD



O.C. Qu'entendez-vous par anévrisme disséquant?

Pr S. L'anévrisme disséquant de l'aorte est le déchirement ou le clivage des feuillets constituant la paroi de cette grosse artère qui part du cœur pour distribuer le sang dans tout l'organisme, se dirigeant d'abord vers le haut, puis effectuant une courbe et redescendant le long de la colonne vertébrale. On distingue les dissections de type A lorsque les anévrismes se situent sur la partie ascendante de l'aorte et les dissections de type B lorsqu'ils intéressent la partie descendante (fig. 3).

O.C. Que se passe-t-il exactement ?

Pr S. Le sang rompt le feuillet interne (l'intima) et pénètre sous pression dans le feuillet intermédiaire (la média). Il réalise ainsi un clivage en deux feuillets de la paroi aortique. Ce clivage est d'une longueur variable mais peut intéresser l'aorte sur toute sa hauteur. Le sang regagne parfois la circulation sanguine dans l'aorte en dessous par un deuxième orifice situé plus loin : c'est l'orifice de rentrée (distal). La dissection aortique aboutit alors à l'existence de deux canaux : le vrai chenal, où le sang circule dans les conditions normales, et le faux chenal, créé par la dissection de la paroi artérielle.

Le grand risque est la rupture de la paroi externe de l'aorte sous l'effet de la pression. Cette rupture provoque une hémorragie importante le plus souvent fatale pour le patient. Parfois, l'hématome s'organise et est progressivement remplacé par un tissu fibreux résistant.

Les symptômes d'une dissection aortique se manifestent de manière soudaine. Il s'agit le plus souvent de douleurs thoraciques ou dorsales avec une sensation de migration de ces douleurs vers le bas. Les autres signes cliniques sont en rap-

port avec les complications possibles de cette dissection: malaise, gêne respiratoire, état de choc, hémorragies, etc...

O.C. Y a-t-il un traitement ?

Pr S. On sait que c'est une pathologie grave, nécessitant la prise d'urgence de mesures thérapeutiques bien spécifiques dépendant de l'état pathologique du patient et des événements vasculaires associés.

Il faut impérativement transférer le patient dans un milieu spécialisé. Dans l'immédiat, on lutte contre la douleur par des antalgiques majeurs (morphiniques). On peut également provoquer une hypotension artérielle pour diminuer les risques d'extension de la déchirure et la rupture du vaisseau.

L'indication opératoire est habituelle dans les dissections de *type A touchant l'aorte ascendante* étant donné le risque vital. L'intervention consiste à remplacer l'aorte ascendante par une prothèse en dacron par ouverture du thorax; elle s'effectue sous circulation extracorporelle. Il s'agit d'une intervention majeure, dont la mortalité n'est pas négligeable.

Si la lésion anévrismale touche l'aorte descendante, deux approches chirurgicales existent : le remplacement par voie ouverte (comme pour les anévrismes disséquants de l'aorte ascendante), ou la réparation par voie endovasculaire. Dans ce dernier cas, une prothèse endovasculaire en tissu avec une ossature métallique est placée à l'intérieur de l'anévrisme au moyen d'un cathéter en passant par l'artère fémorale. On place cette prothèse dans le but d'éviter que la pression du sang agisse directement sur la paroi anévrismale. L'intervention se déroule sous anesthésie générale et dure de une à trois heures. Dans certains cas particuliers, cette intervention peut être faite sous anesthésie locale.

Cependant, cette procédure est réalisable seulement si l'anévrisme a des caractéristiques anatomiques permettant un ancrage sûr de l'endoprothèse en amont et en aval de la lésion et sans compromettre le flux sanguin.

Dans les *anévrismes disséquants de type B* (aorte descendante) on conseille plutôt un traitement médical le but étant de transformer une pathologie aiguë en pathologie chronique, avec une prise en charge appropriée.

O.C. Venons en à votre recherche. Pourriez-vous en expliquer les grandes lignes en termes compréhensibles pour nos lecteurs ?

Pr S. Il s'agit d'évaluer l'activité métabolique et plus exactement les foyers d'inflammation dans la paroi aortique prédictifs d'un risque de rupture, dans une situation de dissection de l'aorte ne nécessitant pas de manière impérative une intervention chirurgicale ouverte. Le but de cette recherche est double :

- identifier des marqueurs biologiques (un biomarqueur est une caractéristique biologique mesurable liée à un processus normal ou non, permettant d'objectiver une réponse biologique);
- valider des méthodes d'imagerie fonctionnelle susceptibles de prédire l'évolution défavorable des dissections aortiques et permettant de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, et par conséquent une meilleure prise en charge des patients, si possible à un stade préclinique, c'est-à-dire dans une optique de prévention.

Dans ce but on soumettra des patients présentant un anévrisme disséquant de l'aorte à des scanners fonctionnels (PET-CT) et à des mesures de biomarqueurs des processus de coagulation/fibrinolyse. On essaiera également d'identifier de nouveaux marqueurs potentiels en recherchant s'il est possible d'établir une corrélation entre la technique d'imagerie et la présence de molécules spécifiques témoignant d'une forte activité métabolique au niveau des zones détectées par le PET-CT. On espère ainsi définir un index de risque spécifique caractérisant les anévrismes instables susceptibles de se rompre.

Le département de chirurgie cardio-vasculaire du Centre Hospitalier de l'Université de Liège (CHU Sart Tilman) accueille annuellement environ 20 patients présentant un anévrisme de type A et approximativement un nombre identique de sujets présentant un anévrisme de type B et +/- 200 anévrismes aortiques. Une étude actuellement menée dans le service de chirurgie cardiovasculaire concerne des cas d'anévrismes disséquants de l'aorte. 23 patients ont déjà été inclus dans le protocole expérimental, après avoir, bien entendu, signé un document de consentement éclairé. Tous les sujets participant à l'étude seront suivis pendant 3 ans avec des visites de contrôle à 3, 12, 24 et 36 mois, comportant divers examens d'ima-

gerie médicale (PET-CT) et de biologie, e.a. une recherche des biomarqueurs et une analyse génomique dans les formes familiales de la maladie.

D'autre part, on sait que 25 à 30% des patients présentant un anévrisme disséquant de l'aorte ont une prédisposition génétique que l'on retrouve chez certains membres de l'entourage familial. Un des objectifs de l'étude est de contribuer à une meilleure connaissance de cet aspect de la maladie en utilisant des techniques récentes de séquençage génomique. L'expression de certains gènes dont dépendent le remodelage et l'entretien de la paroi aortique est différente dans les zones à forte activité métabolique de l'anévrisme et c'est là une piste à explorer.

O.C. La mise en œuvre d'une telle étude implique une importante charge de travail ?

Pr S. Au terme d'un travail de plus de 27 ans qui s'est intéressé successivement à l'observation clinique de patients porteurs d'AAA, parfois jusqu'à leur rupture, aux modifications de la matrice extracellulaire de la paroi anévrismale, aux mécanismes physiopathologiques qui en sont responsables et à l'utilisation de nouvelles méthodes d'imagerie (PET-scan), nous avons également coopéré à une étude multicentrique sur le génome du patient porteur d'AAA ou menacé de l'être.

Depuis l'opération princeps du Professeur Charles Dubost en 1953, 60 années ont été nécessaires au raffinement des techniques et des indications opératoires, de la réanimation et des modes de diagnostic. Le but jusqu'à présent a été de prévenir le décès du patient par rupture de son AAA grâce à une mise à plat chirurgicale ou une prothèse endovasculaire. Le travail continue. Les prochaines étapes consisteront en l'utilisation de moyens pharmacologiques susceptibles de réduire ou supprimer le développement des AAA chez l'individu génétiquement enclin à cette affection. La tâche de la communauté scientifique sera de prévenir, non plus seulement la rupture de l'anévrisme, mais plus fondamentalement sa survenue et sa croissance.

Tout cela représente en effet une importante charge de travail.

Je profite aussi de l'occasion pour remercier le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque pour le précieux soutien qu'il nous apporte pour mener à bien cette recherche. ■