Recherche de biomarqueurs précoces d'anévrismes, par approche métabonomique, et évaluation des bénéfices d'un implant modulateur de flux multicouche.

Dorian Maroil[1], Mireya Matos Ruiz[2], Patricia Gruffaz[2] et Jean-Marie Colet[1]
[1]Service de Biologie Humaine et Toxicologie, Faculté de Médecine et Pharmacie, UMONS; [2]Cardiatis, Isnes.
dorian.maroil@umons.ac.be

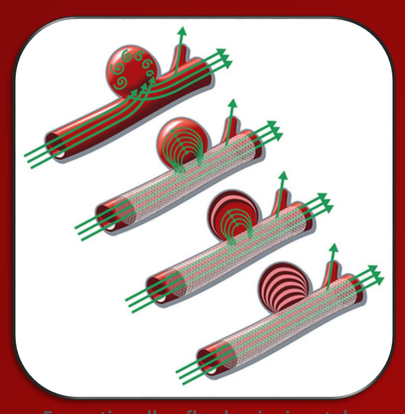
Implant multicouche modulateur de flux :

Les stents, dispositifs maillés et tubulaires, sont couramment utilisés dans le support de cavités naturelles, principalement vasculaires et urinaires. Dans ce contexte, l'entreprise Wallone Cardiatis propose un implant de type multicouche et modulateur de flux (MFM®).

Implant MFM®

Ce système, de par sa structure tridimensionnelle, offre une porosité assurant l'irrigation des branches collatérales le long de ce dispositif. De plus, il n'exclut pas l'anévrisme de la circulation sanguine et transforme le flux turbulent en un flux laminaire.

L'absence de stress provoqué par les forces de cisaillement le long de la paroi de l'anévrisme inverse dès lors le processus dégénératif de l'anévrisme et diminue significativement les risques de rupture. La pose d'un implant MFM® induit un flux laminaire favorisant la formation d'un thrombus organisé en couches stratifiées, issu des lignes de Zahn.


Formation d'un flux laminaire et de lignes de Zahn suite à la pose d'un implant MFM® (Cardiatis©)

Cet implant joue donc un rôle majeur dans le traitement des anévrismes. Il permet de modeler l'artère mère et également le flux sanguin en créant un flux laminaire tout en assurant une irrigation optimale des collatérales

Modèle rongeur :

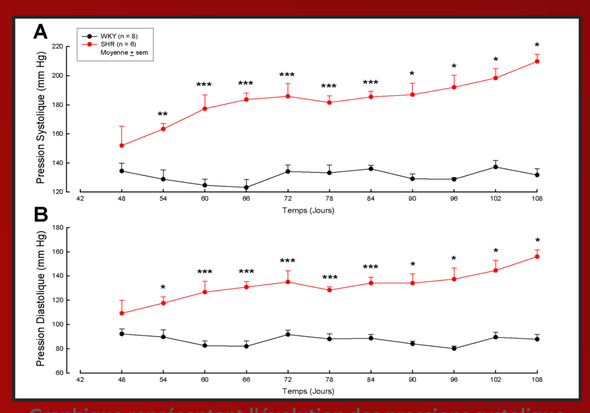
L'utilisation d'un modèle animal permet d'assurer l'obtention de marqueurs spécifiques de la pathologie. Afin de pouvoir réaliser une collecte de biofluides optimale, le choix s'est porté sur le rat et plus particulièrement une lignée d'animaux spontanément hypertendus (SHR).

Rat SHR

En effet, l'hypertension est un facteur de risque jouant un rôle important dans le développement de la pathologie et dans les risques de rupture (Wong, 2006) de par les flux turbulents et l'augmentation de pression sanguine qu'elle provoque. Dès lors, afin de favoriser le développement de l'anévrisme, de mimer au mieux la pathologie et d'obtenir une signature réellement liée à l'effet modulateur de flux de l'implant, ce modèle animal est le plus adéquat.

Rat SHR :

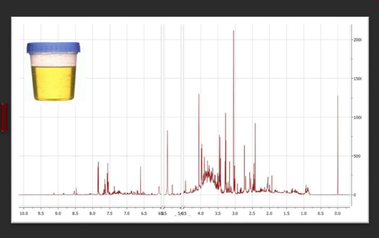
Cette souche de rat présente une hypertension spontanée avec une pression artérielle systolique de plus de 150 mmHg et persistant plus d'un mois. Cette hypertension commence à se développer spontanément dès la sixième semaine de vie.



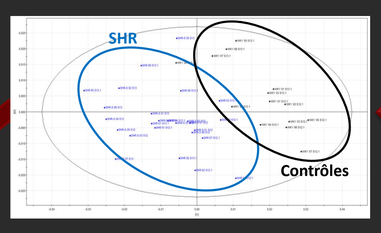
Graphique représentant l'évolution des pressions systolique (A) et diastolique (B) au cours du temps (âge des rats en jours) entre les rats WKY (en noir) et les rats SHR (en rouge). [Wilcoxon ; * = p-value <0.05, ** = p-value <0.01, *** = p-value <0.001]

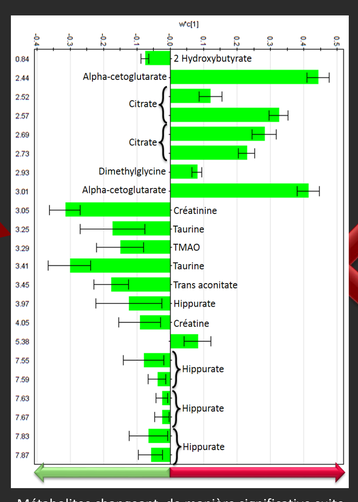
Métabonomique :

Urine

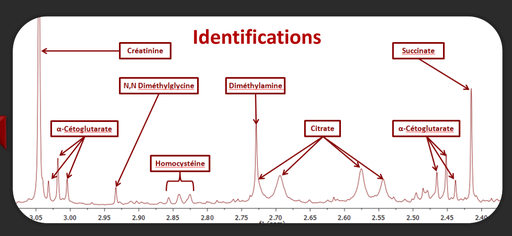


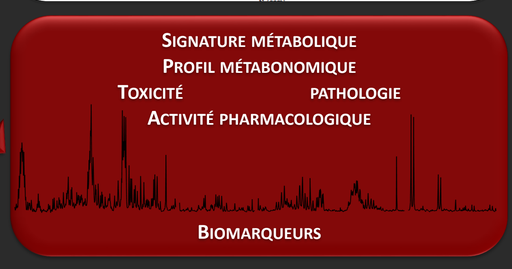
Analyses multivariées





Métabolites changeant de manière significative suite à l'apparition de l'hypertension.
(Augmentation à gauche et diminution à droite chez les SHR par rapport aux contrôles normotendus)





Modèle d'anévrisme :

Le développement de l'anévrisme peut être induit via différentes voies mais afin d'obtenir une localisation précise et une bonne reproductibilité, le choix s'est porté sur une approche chirurgicale. Celle-ci vise l'aorte abdominale, lieu de formation anévrismale le plus commun chez l'homme.

Afin de pouvoir y déclencher la formation d'anévrisme, l'aorte abdominale est dégagée de manière à pouvoir appliquer sur sa périphérie une gaze imbibée de $CaCl_2$ 0,5M.

Ce traitement a pour but de provoquer des dommages externes à l'artère, promouvant l'inflammation ainsi qu'une réaction artériosclérotique de l'adventice et la formation ultérieure d'anévrisme.

Isolement de l'aorte abdominale et traitement périphérique

Cette technique, connue pour ses bons résultats et sa reproductibilité, permet de s'assurer de la localisation de la formation d'anévrisme (Tanaka A. and al, 2009). La formation d'un anévrisme prend 2 à 3 semaines, après quoi l'animal subira la pose d'un modulateur de flux multicouche ou non afin d'établir les différents groupes d'animaux.

Signature hypertension :

Cycle de Krebs :
Les taux de ses intermédiaires sont en diminution suite à l'apparition de l'hypertension. Ces changements seraient le reflet d'une atteinte mitochondriale par les espèces oxygène réactive produites lors de l'apparition de cette hypertension.

Triméthylamine-N-oxyde (TMAO):
Indicateur de la mise en place de l'hypertension, cet osmolite important affecte la réponse hémodynamique de l'angiotensine II (Ufnal, 2014) induisant un effet hypertensif.

Allantoïne :
Possède un rôle de régulateur de la tension artérielle (Chen, 2014), elle contre l'hypertension artérielle ce qui explique sa diminution de concentration urinaire,

Taurine :
Selon Akira (2013), une supplémentation en taurine chez le rat SHR stabilise significativement la tension artérielle sans pour autant revenir à la normale. L'augmentation de sa concentration urinaire serait liée à une tentative d'opposition à cette hypertension naissante

Signature de l'anévrisme :

Le développement de la pathologie et son retour à la normale sont actuellement suivis par l'approche métabonomique sur différents biofluides tels que l'urine, le sang et des extractions cellulaires de sections aortiques. Les conséquences de la pose de ce nouveau type d'implant seront ensuite évaluées selon la même approche.

Références :

Akira, K. and al. Metabonomic study on the biochemical response of spontaneously hypertensive rats to chronic taurine supplementation using (1)H NMR spectroscopic urine analysis. *J Pharm Biomed Anal 85, 155-161. 2013*
Chen, M.-F. and al. Antihypertensive action of allantoin in animals. *Biomed Res int 2017, 690135.*
Tanaka, A. and al. A novel rat model of abdominal aortic aneurysm using a combination of intraluminal elastase infusion and extraluminal calcium chloride exposure. *J. Vascular Surgery. 2009 Dec; 50(6):1423-32.*
Ufnal, M. and al. TMAO, a carnitine-derived metabolite, prolongs the hypertensive effect of Ang II in rats. *Canadian Journal of Cardiology. 2014*
Wong, D.R., Willet, W.C., Rimm, E.B. Smoking, hypertension, alcohol consumption, and risk of abdominal aortic aneurysm in men. *Am J Epidemiol 2007; 165:838.*