

INTÉRÊTS DE LA TOMOGRAPHIE À ÉMISSION DE POSITONS DANS LE SUIVI ET LE PRONOSTIC DES ANÉVRYSMES DE L'AORTE ABDOMINALE

A. COURTOIS (1), B. NUSGENS (2), R. HUSTINX (3) P. GOMEZ (4), J-O. DEFRAIGNE (5), A. COLIGE (6), N. SAKALIHASAN (7)

RÉSUMÉ : La prédiction de la rupture des anévrismes de l'aorte abdominale (AAA) constitue un défi important de santé publique. Malgré son utilisation courante dans l'identification des anévrismes nécessitant une intervention chirurgicale, le diamètre de l'anévrisme n'est pas un facteur suffisamment précis, ni fiable, pour discriminer les anévrismes à haut risque de rupture. Un meilleur ciblage des patients à risque requiert une compréhension approfondie des processus et mécanismes présidant à la rupture de la paroi. L'inflammation est un élément important dans la progression des AAA et peut être visualisée à l'aide de techniques d'imagerie médicale comme la tomographie à émission de positons (PET). Les études menées dans notre département ont établi une relation entre la positivité du PET et, d'une part, la présence de symptômes prédictifs de la rupture tels qu'une croissance accélérée de l'anévrisme ou des douleurs, ainsi que, d'autre part, l'activation de l'infiltrat inflammatoire et des altérations cellulaires et moléculaires de la paroi anévrismale pouvant conduire à son instabilité et à l'incapacité de résister à la pression sanguine. Le PET constitue donc un moyen novateur d'exploration de la progression d'un AAA permettant de juger de la pertinence d'un traitement chirurgical bien mieux que ne le fait à l'heure actuelle le diamètre de l'anévrisme.

MOTS-CLÉS : Anévrisme de l'aorte abdominale - Rupture - Tomographie à émission de positons

BENEFITS OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE MANAGEMENT AND PROGNOSIS OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS

SUMMARY : Rupture of abdominal aortic aneurysm (AAA) remains a major cause of death in the elderly. Its prediction is a serious challenge for public health. Despite its regular use to identify patients requiring surgical treatment, the diameter of AAA is not a sufficiently precise and reliable parameter for discriminating aneurysms at high risk of rupture. A better targeting of high risk patients needs understanding in deep the processes and mechanisms directing wall rupture. Inflammation is a significant element in the progression of AAA and can be visualized using medical imaging techniques such as positron emission tomography (PET) using a glucose derivative (FDG) as radiotracer. Studies conducted in our department have established a relationship between PET positivity and the presence of symptoms such as accelerated growth of the aneurysm or pain, signs generally considered as predictive of rupture. Moreover, activation of leukocytes coupled to cellular and molecular alterations of the aneurysmal wall in the sites of FDG uptake may lead to its instability and incompetence to resist blood pressure and rupture. PET therefore represents a new original exploration method to characterize the severity of AAA progression allowing to assess the need for a surgical treatment much better than does the AAA diameter.

KEYWORDS : Abdominal aortic aneurysm - Rupture - Positron emission tomography

INTRODUCTION

La rupture des anévrismes de l'aorte abdominale (AAA) reste, à l'heure actuelle, une des principales causes de décès dans la population, principalement masculine, âgée de plus de 65 ans. De ce fait, sa prédiction constitue un challenge important pour la santé publique. Le diamètre de l'anévrisme est le paramètre le plus couramment utilisé afin d'en prédire le risque

de rupture. Cependant, ce facteur s'avère n'être ni totalement fiable, ni entièrement spécifique. En effet, différentes études ont montré que certains petits anévrismes pouvaient se rompre avant d'avoir atteint la taille de 55 mm considérée comme critique alors que d'autres lésions, à l'inverse, pouvaient grandir jusqu'à une taille considérable sans développer de signes de rupture (1).

Le remodelage de la paroi des AAA se caractérise par une protéolyse importante de la matrice extracellulaire induite notamment par différentes métalloprotéases matricielles (MMP) responsables d'une dégradation précoce de l'élastine et du remaniement du support conjonctif, par une raréfaction des cellules musculaires lisses, une néovascularisation adventitielle et une infiltration notable de leucocytes (2). Ceux-ci consistent essentiellement en lymphocytes et macrophages et sont prédominants dans l'adventice (3).

(1) Assistant de Recherche, (7) Professeur, Département de Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique, CHU de Liège. Centre de Recherche en Chirurgie Expérimentale, GIGA-Unité Cardiovasculaire, Université de Liège.

(6) Maître de Recherche, (2) Chargé de Cours Honoraire, Laboratoire de Biologie des Tissus Conjonctifs, GIGA-R, Université de Liège.

(5) Professeur, Département de Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique, CHU de Liège.

(3) Professeur, Université de Liège, Service de Médecine Nucléaire, CHU de Liège.

(4) Médecin, Service de Médecine Nucléaire, CHC St Joseph, Liège.

La tomographie par émission de positons (PET) est couramment utilisée afin de détecter des activités cellulaires hypermétaboliques telles qu'observées dans les cancers ou les maladies inflammatoires. Plusieurs études ont également démontré l'efficacité du PET dans la détection des leucocytes dans les plaques d'athérosclérose (4). La composante inflammatoire des AAA étant appréciable, il était logique de tenter d'appliquer cette technique d'imagerie fonctionnelle à cette pathologie. Cette revue expose les différentes études que nous avons réalisées afin d'évaluer le potentiel prédictif du PET dans le cadre de l'évolution des AAA vers la rupture. En plus des données cliniques basées sur le suivi des patients, nous avons également analysé les altérations tissulaires, cellulaires et moléculaires associées à une captation de FDG et potentiellement prédictives de la rupture de l'anévrisme.

PET ET AAA

En 2002, une étude préliminaire que nous avons réalisée sur 26 patients présentant un AAA (5), nous a permis de détecter une captation de FDG chez 10 d'entre eux. La plupart des patients montrant une captation de FDG présentaient des symptômes tels qu'une accélération de la croissance de l'anévrisme et/ou des douleurs alors que la majorité des patients sans fixation de FDG étaient asymptomatiques. Ces données suggéraient l'existence d'une relation entre la présence de symptômes et l'activité hypermétabolique de l'anévrisme en accord

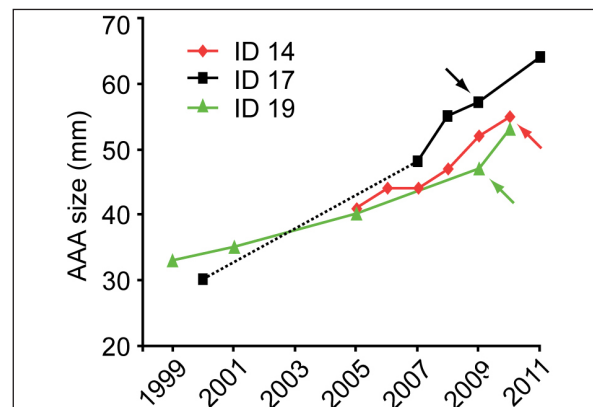


Figure 1. Courbe de croissance de trois AAA en fonction du temps. Le diamètre de l'anévrisme de 3 patients (ID1-3) a été mesuré par PET/CT au cours du temps. Les flèches indiquent le moment où une captation de FDG a été détectée dans la paroi de l'anévrisme.

avec une étude ultérieure réalisée par Reeps et coll. (6, 7). Cette relation a été confirmée au cours d'une étude longitudinale de patients suivis par PET/CT au sein de notre département dont trois exemples sont illustrés dans la figure 1. Lors de ce suivi, une première captation de FDG a été détectée au sein de l'anévrisme lorsque celui-ci voit sa vitesse de croissance s'accroître de façon exponentielle. Il est, par ailleurs, intéressant de noter que, en accord avec d'autres auteurs, nous n'avons trouvé aucune corrélation significative entre le taux de fixation du FDG (exprimé par le «Standardized Uptake Value» ou SUV) et le diamètre de l'anévrisme (5, 8).

Enfin, nous avons observé, chez un certain nombre de patients suivis dans notre départe-

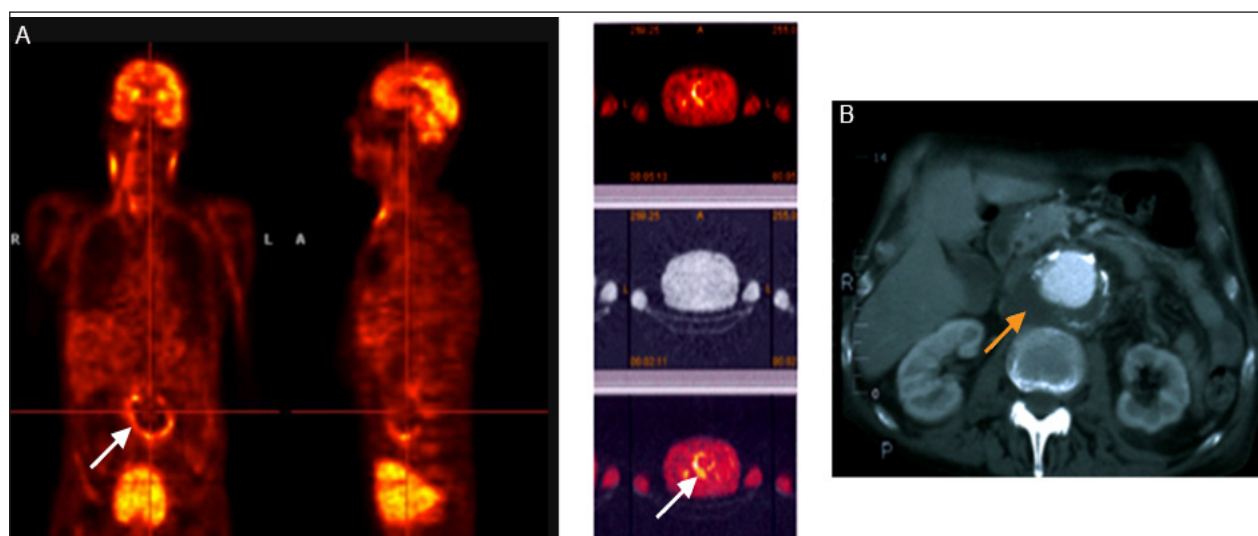


Figure 2. AAA rompu présentant une captation de FDG au niveau du site de rupture. Le site de captation de FDG observé par PET/CT (A, flèches blanches) correspond au site de rupture observé par scanner (B, flèche orange). Adaptée d'après (5).

ment, une superposition entre le site de fixation de FDG dans la paroi de l'anévrisme et l'endroit où survient la rupture (fig. 2). Par ailleurs, une étude par éléments finis portant sur le stress hémodynamique dans les anévrismes a mis en évidence une concordance entre le site de captation de FDG et la zone de plus haute tension pariétale (9) qui correspond également, dans certains cas, avec le site de rupture de l'anévrisme (10).

PET ET INFLAMMATION

Au niveau cellulaire, la captation de FDG est médiée par les transporteurs membranaires du glucose (GLUT) et son accumulation intracellulaire dépend essentiellement de sa phosphorylation par une hexokinase, dont le niveau d'activité est corrélé à l'activité métabolique des cellules. Dans le domaine cardiovasculaire, la captation de FDG est généralement associée à l'activité phagocytaire des macrophages qui possèdent un niveau d'expression élevé des GLUT 1 et 3 et une forte activité hexokinase (11). D'autres types cellulaires peuvent cependant incorporer le FDG, comme par exemple les lymphocytes T, notamment dans les cancers mammaires (12).

Une étude préliminaire réalisée dans notre laboratoire en 2005 avait démontré que la cap-

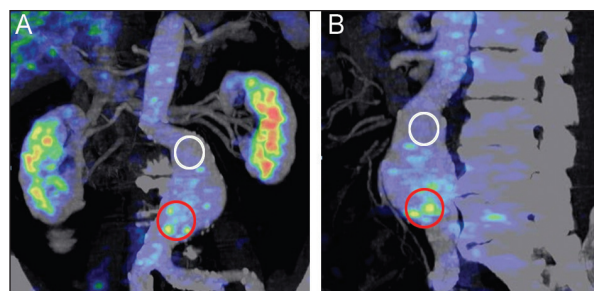


Figure 3. Exemple de prélèvements du site positif et négatif au sein du même anévrisme.

A) coupe coronale du PET/CT;

B) coupe transversale du PET/CT.

Le cercle rouge indique l'endroit de prélèvement du site positif pendant l'opération et le cercle blanc, celui du site négatif.

tation de FDG était préférentiellement observée dans la partie externe de la paroi de l'AAA et reflétait probablement la présence d'une densité considérable de cellules inflammatoires activées dans l'adventice (13). Ces résultats préliminaires se voyaient confirmés plus tard par Reeps et coll. (6) qui établirent une corrélation entre le SUV et la densité de cellules inflammatoires dans la paroi anévrismale.

Plus récemment, notre groupe a réalisé une étude s'étendant à 18 patients atteints d'AAA dont 8 présentaient une captation focale de FDG au sein de la paroi anévrismale et les 10 autres étaient négatifs (14). L'originalité

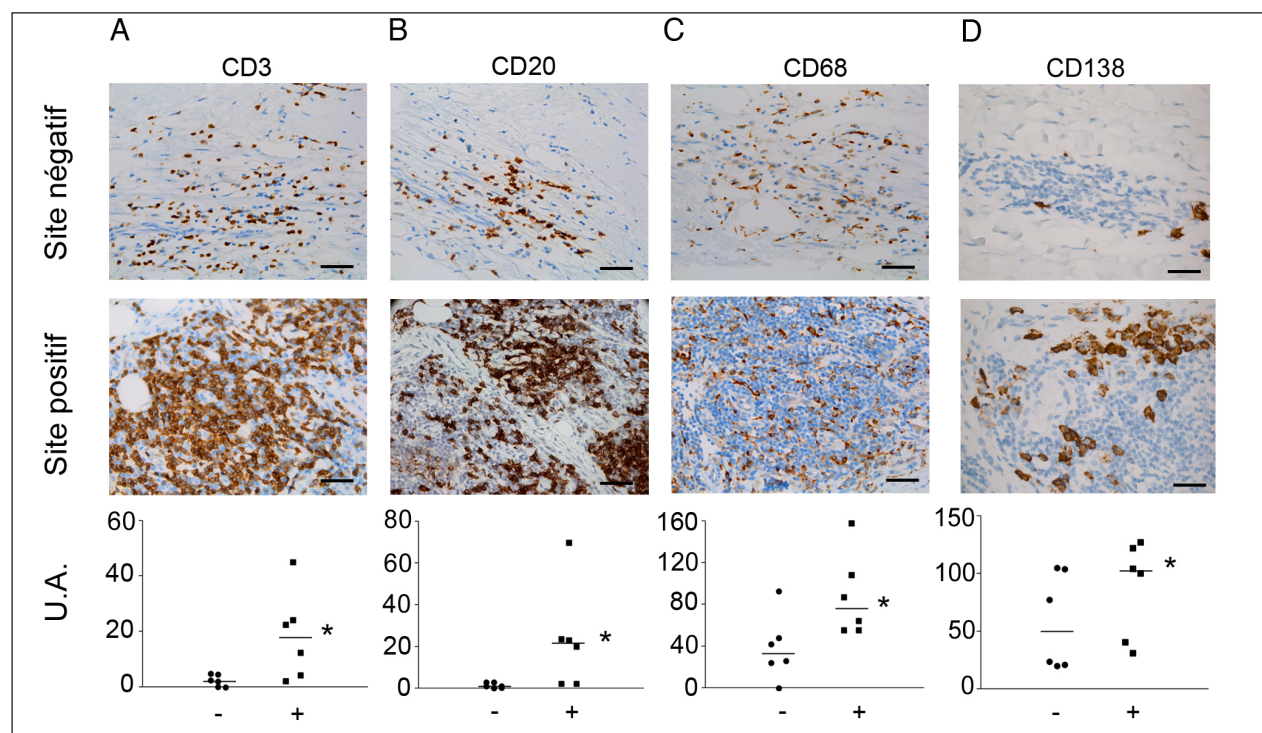


Figure 4. Immunomarquage (A) des lymphocytes T (CD3), (B) des lymphocytes B (CD20), (C) des macrophages (CD68) et (D) des plasmocytes (CD138) dans le site négatif et le site positif du même patient. Des semi-quantifications ont été réalisées sur 6 paires d'échantillons. *p < 0,05, déterminé par le test de Wilcoxon. Barre d'échelle = 50 µm.

TABLEAU I. QUANTIFICATION DE L'INFILTRAT INFLAMMATOIRE, DES CELLULES MUSCULAIRES LISSES DANS LA MEDIA DE LA PAROI ANÉVRYSMALE ET DES CELLULES EN PROLIFÉRATION (Ki-67) DANS L'ADVENTICE

Patients	Infiltrat inflammatoire (U.A.)	Cellules α -SMA-positives (U.A.)	Cellules Ki-67 positives (U.A.)
A0	0,8 (0,4 - 2,0)	15,7 (7,5 - 18,9)	12,9 (6,7 - 22,3)
A+neg	0,7 (0,4 - 1,0)	20,6 (13,8 - 23,5)	15,6 (12,7 - 16,7)
A+pos	4,0 (2,9 - 5,8) *#	7,8 (3,9 - 10,2) *#	54,9 (45,7 - 64,9) *#
Médiane (intervalle interquartile 25-75%) en unités arbitraires (U.A.). * p < 0,05 vs A0, déterminé par le U-test de Mann-Whitney; # p < 0,05 vs A+neg, déterminé par le test de Wilcoxon.			

de cette étude réside dans le développement d'un protocole de prélèvements de biopsies au cours de l'acte chirurgical au niveau du site de captation de FDG (A+_{pos}) localisé à l'aide de plusieurs repères anatomiques sur les images de PET/CT, ainsi qu'au niveau d'une zone FDG négative au sein du même anévrisme (A+_{neg}) ainsi qu'illustré dans la figure 3. Cette approche permet ainsi de réduire l'impact de la grande variabilité interindividuelle en comparant la zone hyperactive à une zone inactive chez le même patient. Par ailleurs, un fragment de paroi anévrismale a été également prélevé chez les patients asymptomatiques PET négatif (A0). Ces prélèvements ont été soumis en parallèle à des analyses histologiques, immunohistochimiques, biochimiques et transcriptomiques.

Un simple marquage hématoxyline/éosine permet de mettre en évidence la présence d'un infiltrat inflammatoire au niveau de l'adventice considérablement plus important au niveau des sites A+_{pos} par rapport aux sites A+_{neg} provenant des mêmes patients ainsi que par rapport aux sites des patients A0 (tableau I). La caractérisation des différentes populations de leucocytes par immunohistochimie montre une densité significativement accrue de lymphocytes T et B, de macrophages et de plasmocytes au niveau du site de captation de FDG essentiellement dans l'adventice (fig. 4). Une densité non négligeable, mais plus faible, de macrophages est également observée au niveau de la media des sites positifs. Une corrélation significative a pu être établie entre le nombre de macrophages et de lymphocytes T et B et le SUV mesurés par PET chez ces patients. De plus, un marquage

par le Ki67 montre 4 fois plus de cellules en prolifération au niveau du site de captation de FDG (tableau I). L'activation des lymphocytes s'accompagne d'une stimulation de l'activité hexokinase et d'une augmentation très importante (jusqu'à six fois) des transporteurs du glucose. Dans le cas des macrophages, leur activation induit également l'expression des GLUT, mais de manière plus modérée (15). L'activation des cellules inflammatoires est donc très probablement responsable de la captation de FDG observée localement au niveau de la paroi chez certains patients.

Plusieurs études rapportent que les lymphocytes CD4 positifs, ou T helper, prédomineraient dans les AAA (16). Les lymphocytes B seraient préférentiellement des cellules mémoire formant, avec les lymphocytes T, des structures folliculaires appelées organes lymphoïdes tertiaires adventitiels (ATLO). La présence d'ATLO a été, en effet, démontrée dans différentes pathologies vasculaires, dont l'athérosclérose et les AAA (3). Dans notre étude, des ATLO sont également observés au niveau de l'adventice, principalement dans les sites de captation de FDG.

PET ET REMODELAGE DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

En accord avec l'hypothèse que l'instabilité et la fragilisation de la paroi précédant la rupture de l'anévrisme sont liées à un remodelage matriciel, plusieurs gènes impliqués dans

TABLEAU II. EXPRESSION RELATIVE (SITE +/-) DES GÈNES LES PLUS SIGNIFICATIVEMENT MODULÉS, DANS LA MEDIA ET L'ADVENTICE, CHEZ LE MÊME PATIENT

Media A+pos/A+neg		Adventice A+pos/A+neg	
ELN	0,3*	MMP14	1,6*
TGF β	0,8*	uPA	2,2*
MMP1	1,8*	COL1A1	5,5*
MMP12	1,8*	MMP13	9,1 (1,5 - 20,0)
COL1A1	2,2*	MMP1	12,9 (11,1 - 26,5)
MMP13	3,9*		

Le niveau d'expression relative au sein du site de captation de FDG par rapport au site négatif du même patient est présenté sous la forme du rapport des médianes (A+pos/A+neg). Pour la MMP13 et la MMP1, au niveau de l'adventice, les différences ne sont pas statistiquement significatives en raison de grandes variabilités interindividuelles mais la tendance qui se dessine est susceptible d'avoir des implications biologiques. * p < 0,05, déterminé par le test de Wilcoxon.

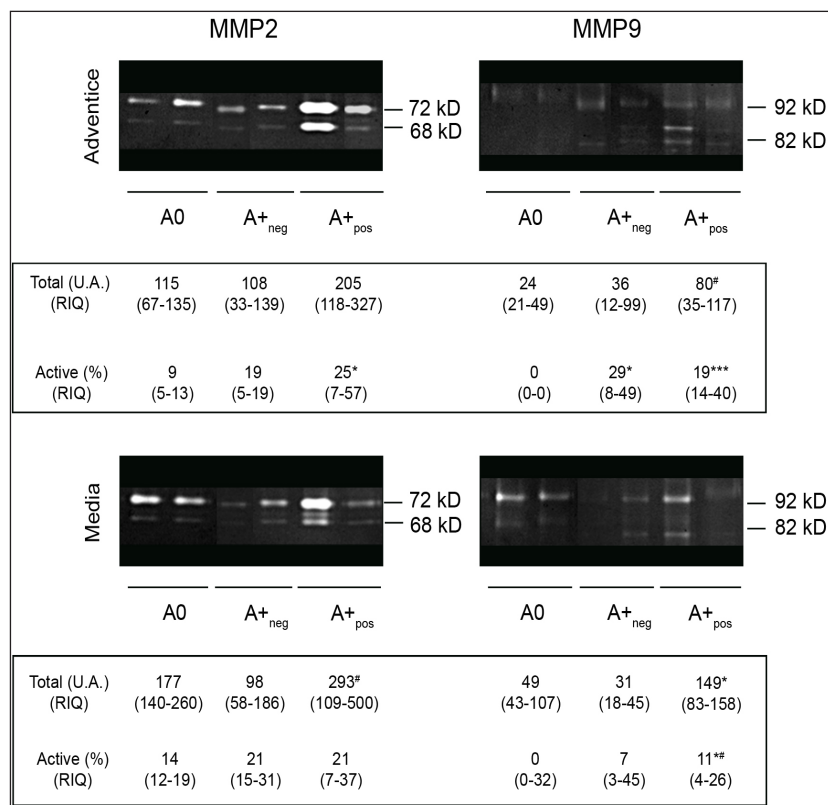


Figure 5. Quantification de la MMP2 et MMP9 par analyse zymographique des protéines de l'adventice et de la media de patients A0 et de patients PET positif au niveau du site A+_{neg} et du site A+_{pos}. Le niveau de la forme pro-latente et de la forme active (Total U.A.) ainsi que le pourcentage des formes actives (intervalle interquartile 25-75%) sont indiqués en dessous de chaque groupe. * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$ vs PET0, déterminé par le U-test de Mann-Whitney. # $p < 0.05$, site positif vs site négatif correspondant, déterminé par le test de Wilcoxon.

ce processus sont effectivement modulés spécifiquement au niveau du site de captation de FDG. Un accroissement significatif de l'abondance et de l'activation des MMP2 et MMP9 a été mis en évidence par zymographie dans les parois A+_{pos} surtout au niveau de l'adventice (fig. 5). D'autres MMPs, principalement les collagénases MMP1 et MMP13, y sont également fortement surexprimées (tableau II). Dans l'adventice, des stimulations de l'ordre d'un facteur 10 ont été mesurées pour la MMP1. Alors que la MMP13 est totalement absente au niveau des échantillons A0, elle est très légèrement exprimée au niveau des sites A+_{neg} et fortement induite dans les sites positifs A+_{pos} de ces mêmes patients. La MMP13 est une collagénase largement impliquée dans le développement ostéo-chondral. En plus de son activité de clivage des collagènes fibrillaires, elle peut dégrader de nombreux autres composants de la matrice extracellulaire (17). Son expression est strictement régulée et souvent limitée à des situations de remodelage matriciel rapide, observé notamment dans les tumeurs ou dans les maladies inflammatoires chroniques telle l'ostéoarthrite. Les MMP1 et 13 pourraient donc coopérer pour dégrader et fragiliser le support matriciel de l'adventice qui constitue,

aux stades tardifs du développement de l'anévrysme, le dernier rempart à sa rupture.

D'autres MMPs sont également surexprimées au site de captation du FDG. C'est notamment le cas de l'élastase (MMP12) et de la MMP14. La MMP12 est une élastase produite par les macrophages. Son implication dans les anévrysmes a été décrite précédemment dans un modèle murin de développement d'AAA (18) et, de concert avec les MMP2 et MMP9, elle pourrait contribuer à la dégradation de l'élastine de la paroi. La MMP14, une métalloprotéase transmembranaire, est préférentiellement localisée au niveau de la membrane des cellules musculaires lisses (SMC, pour Smooth Muscle Cells) et des macrophages (19). Elle intervient notamment dans l'activation de la MMP2 en coopération avec le TIMP2. Outre ce rôle activateur, la MMP14 est également capable de dégrader directement différents composants de la matrice extracellulaire tels les collagènes, la fibronectine ou encore la laminine-1. Son expression accrue dans les sites positifs est en accord avec la suractivation de la MMP2 observée par zymographie. Par ailleurs, l'uPA, un activateur du plasminogène et indirectement des MMPs, est également surexprimé au sein du site positif.

Des études antérieures, dont deux issues de notre groupe, avaient montré que la quantité de collagène de type I, un des composants principaux des fibres de collagène de l'adventice, n'est pas modifiée, voire légèrement accrue dans l'aorte anévrysmale (20), en accord avec une surexpression de son gène COL1A1 (21). Ces données sont interprétées comme une tentative de réparation du tissu pathologique par les cellules résidentes. Ce processus semble encore plus actif au sein du site de captation de FDG puisque le taux de l'ARN messenger de COL1A1 y est quintuplé. L'accélération de l'expansion des anévrysmes observée chez certains patients A+ suggère toutefois que ce processus est inefficace et ne compense pas l'activité dégradative. Par ailleurs, les résultats préliminaires d'une étude transcriptomique réalisée sur ces mêmes échantillons montrent une surexpression de plusieurs gènes impliqués dans la formation ostéo-chondrale suggérant que les cellules résidentes pourraient acquérir un phénotype cartilagineux et produire des macromolécules aberrantes ne rencontrant pas les demandes mécaniques d'une structure vasculaire. Dans ce contexte, le niveau d'ARN messenger de l'élastine est fortement réduit.

Il est, par ailleurs, intéressant de noter que la densité des SMC est très fortement réduite dans la media des zones A⁺_{pos} par comparaison à la zone négative A⁺_{neg} du même anévrysme et à la media des patients A0 (tableau I). Cette raréfaction pourrait être mise en relation avec la réduction significative de l'expression du TGFβ (tableau II), facteur de croissance reconnu comme important dans la viabilité des SMC et la maintenance de leur phénotype contractile (22).

PERSPECTIVES CLINIQUES

Malgré son utilisation pratique dans le suivi des patients, la taille de l'anévrysme n'est ni le seul facteur déterminant du risque de rupture, ni le plus précis. Une approche conservatrice est généralement recommandée pour des anévrysmes dont le diamètre est inférieur à 55 mm alors que de plus en plus de données ont confirmé un risque non négligeable de rupture pour des anévrysmes inférieurs à cette taille (1). De plus, chez les patients plus âgés ou à haut risque, le risque opératoire peut se révéler plus élevé que le bénéfice de la chirurgie. Il serait donc utile de définir de nouveaux critères afin de mieux différencier les anévrysmes dits à risque. Une captation de FDG observée par PET étant corrélée à une série de para-

mètres signant une plus grande instabilité de la paroi anévrysmale, cette imagerie fonctionnelle pourrait donc apporter un nouveau critère pour la décision chirurgicale et cela, en dépit de l'âge du patient, de la taille de l'anévrysme ou du risque opératoire plus élevé. Inversement, un PET négatif pourrait aider à la décision d'une approche de suivi du patient sans chirurgie et cela, malgré une taille plus importante de l'anévrysme.

Malgré son importance clinique évidente, le PET reste une technique d'imagerie qui a un coût élevé pour les organismes de santé publique. La découverte chez les patients porteurs d'anévrysme de marqueurs plasmatiques spécifiquement associés à un PET positif constitue l'objectif primordial que nous poursuivons dans le suivi et le pronostic des patients atteints d'AAA. En parallèle à cette recherche de marqueurs prédictifs, il est également extrêmement important de pouvoir détecter de manière plus précoce les patients atteints d'AAA. En effet, la plupart des anévrysmes étant asymptomatiques, la découverte des AAA se fait généralement de manière fortuite lors d'un examen médical. Un dépistage chez la population à risque devrait permettre d'identifier plus précocement les porteurs d'AAA et de mieux suivre leur évolution. Depuis peu, une campagne de dépistage des AAA a été mise en place dans la région liégeoise par N. Sakalihan chez les hommes de plus de 65 ans et les femmes de plus de 74 ans et devrait constituer un premier pas vers un dépistage systématique des AAA en Belgique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Limet R, Sakalihassan N, Albert A.— Determination of the expansion rate and incidence of rupture of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 1991, **14**, 540-548.
2. Sakalihassan N, Limet R, Defawe OD.— Abdominal aortic aneurysm. *Lancet*, 2005, **365**, 1577-1589.
3. Michel JB, Thunat O, Houard X, et al.— Topological determinants and consequences of adventitial responses to arterial wall injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, **27**, 1259-1268.
4. Sakalihassan N, Michel JB.— Functional imaging of atherosclerosis to advance vascular biology. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, **37**, 728-734.
5. Sakalihassan N, Van Damme H, Gomez P, et al.— Positron emission tomography (PET) evaluation of abdominal aortic aneurysm (AAA). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002, **23**, 431-436.
6. Reeps C, Bundschuh RA, Pellisek J, et al.— Quantitative assessment of glucose metabolism in the vessel wall of abdominal aortic aneurysms: correlation with histology and role of partial volume correction. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2013, **29**, 505-512.

7. Reeps C, Essler M, Pelisek J, et al.— Increased 18F-fluorodeoxyglucose uptake in abdominal aortic aneurysms in positron emission/computed tomography is associated with inflammation, aortic wall instability, and acute symptoms. *J Vasc Surg*, 2008, **48**, 417-423; discussion 424.
8. Truijers M, Kurvers HA, Bredie SJ, et al.— In vivo imaging of abdominal aortic aneurysms : increased FDG uptake suggests inflammation in the aneurysm wall. *J Endovasc Ther*, 2008, **15**, 462-467.
9. Xu XY, Borghi A, Nchimi A, et al.— High levels of 18F-FDG uptake in aortic aneurysm wall are associated with high wall stress. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010, **39**, 295-301.
10. Sakalihasan N, Hustinx R, Limet R.— Contribution of PET scanning to the evaluation of abdominal aortic aneurysm. *Semin Vasc Surg*, 2004, **17**, 144-153.
11. Sakalihasan N, Hustinx R, Gomez P, et al.— Anévrisme de l'aorte abdominale et inflammation vasculaire: place de la tomographie par émission de positons. *Méd Nucl*, 2009, **33**, 279-284.
12. Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E, et al.— Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 379-387.
13. Defawe OD, Hustinx R, Defraigne JO, et al.— Distribution of F-18 fluorodeoxyglucose (F-18 FDG) in abdominal aortic aneurysm: high accumulation in macrophages seen on PET imaging and immunohistology. *Clin Nucl Med*, 2005, **30**, 340-341.
14. Courtois A, Nussgens BV, Hustinx R, et al.— 18F-FDG Uptake Assessed by PET/CT in Abdominal Aortic Aneurysms Is Associated with Cellular and Molecular Alterations Prefacing Wall Deterioration and Rupture. *J Nucl Med*, 2013, **54**, 1740-1747.
15. Sarda-Mantel L, Alsac JM, Boissard R, et al.— Comparison of 18F-fluoro-deoxy-glucose, 18F-fluoro-methylcholine, and 18F-DPA714 for positron-emission tomography imaging of leukocyte accumulation in the aortic wall of experimental abdominal aneurysms. *J Vasc Surg*, 2012, **56**, 765-773.
16. Galle C, Schandene L, Stordeur P, et al.— Predominance of type 1 CD4+ T cells in human abdominal aortic aneurysm. *Clin Exp Immunol*, 2005, **142**, 519-527.
17. Leeman MF, Curran S, Murray GI.— The structure, regulation, and function of human matrix metalloproteinase-13. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2002, **37**, 149-166.
18. Longo GM, Buda SJ, Fiotta N, et al.— MMP-12 has a role in abdominal aortic aneurysms in mice. *Surgery*, 2005, **137**, 457-462.
19. Nollendorfs A, Greiner TC, Nagase H, et al.— The expression and localization of membrane type-1 matrix metalloproteinase in human abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 2001, **34**, 316-322.
20. Sakalihasan N, Heyeres A, Nussgens BV, et al.— Modifications of the extracellular matrix of aneurysmal abdominal aortas as a function of their size. *Eur J Vasc Surg*, 1993, **7**, 633-637.
21. Defawe OD, Colige A, Lambert CA, et al.— TIMP-2 and PAI-1 mRNA levels are lower in aneurysmal as compared to athero-occlusive abdominal aortas. *Cardiovasc Res*, 2003, **60**, 205-213.
22. Owens GK.— Molecular control of vascular smooth muscle cell differentiation. *Acta Physiol Scand*, 1998, **164**, 623-635.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. A. Courtois, Centre de Recherche en Chirurgie Expérimentale, Département de Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique, CHU de Liège, Belgique.
Email : a.courtois@ulg.ac.be