

## « Regards Modernes sur une pathologie millénaire : les anévrysmes de l'aorte »

**Professeur R. Limet\* – Professeur N. Sakalihan\*\***

*\* Professeur Ordinaire – \*\*Professeur de Clinique  
Service de Chirurgie cardio-vasculaire  
CHU Sart-Tilman, Liège*

### RESUME

Après avoir publié, en 1991, les résultats de l'étude de l'histoire naturelle de la croissance et du taux de rupture d'anévrysmes de l'aorte abdominale chez les patients non opérés, les auteurs se sont attachés à déterminer les concentrations des macro-molécules dans la matrice extracellulaire aortique, en l'occurrence l'élastine et le collagène. Il a été ainsi déterminé que l'élastine était effondrée par rapport à l'aorte normale, déjà dans les petits anévrysmes débutant de 4 cm et que ce minimum se maintenait si on le déterminait dans des anévrysmes de taille croissante. En ce qui concerne le collagène, sa concentration globale n'a pas montré de différence significative; par contre, en ce qui concerne la paroi des anévrysmes rompus, on observait une plus grande extractibilité du collagène témoignant ainsi de sa dénaturation. Parmi les enzymes susceptibles d'attaquer ces macro-molécules, les MMP9 et les MMP2 ont été identifiés. Leur activité et leurs formes activées ont été mesurées dans la paroi anévrysmale, mais également dans le thrombus en regard de la lumière. Seules les formes activées de MMP9 se rencontrent dans la paroi de l'anévrysme alors qu'elles sont absentes dans la paroi des aortes normales. Plus récemment, il a été démontré que les taux de métallo-protéases étaient similaires tant dans la maladie obstructive aorto-iliaque que dans la maladie anévrysmale; cependant, un déficit majeur en inhibiteurs des métallo-protéases caractérisait la maladie anévrysmale.

Dès 1996, nous avons établi l'existence d'anévrysmes de l'aorte abdominale à caractère familial. Par rapport aux anévrysmes sporadiques, les formes familiales se caractérisent par un taux plus élevé de rupture spontanée (32 vs 8), et par un âge beaucoup plus précoce de la survenue de ces ruptures (65 vs 75). Ces travaux, et d'autres, nous ont valu de participer à plusieurs études multicentriques destinées à étudier les particularités du génome de patients atteints d'anévrysme de l'aorte abdominale. Les premières conclusions ont été publiées mais l'étude se poursuit.

Enfin, indépendamment de ces travaux fondamentaux, plusieurs travaux cliniques ont été consacrés à la détermination de l'incidence des anévrismes dans la population masculine de 65 et 75 ans de la Ville de Liège (étude de population), ainsi qu'à l'incidence des anévrismes iliaques isolés, à la relation entre les anévrismes de l'aorte abdominale et la transplantation cardiaque, et enfin aux relations entre l'anévrisme de l'aorte abdominale et les dissections aiguës de l'aorte.

## **REGARDS MODERNES SUR UNE PATHOLOGIE MILLENAIRE : LES ANEVRYSMES DE L'AORTE ABDOMINALE**

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 [1]. Le risque de rupture s'accroît avec l'augmentation du diamètre de l'AAA. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes intéressés aux mécanismes impliqués dans la croissance des AAA et aux facteurs qui la déterminent.

L'histoire naturelle des AAA (leur vitesse de croissance et leur incidence de rupture) a été retrouvée dans un groupe de 114 patients observés sur une période moyenne de 26 mois. A la fin du suivi, 65 des 114 patients avaient été opérés. Si nous mettons en relation l'incidence d'une chirurgie d'urgence pour rupture, en fonction du diamètre initial de l'anévrisme, nous voyons que, en-dessous de 40 mm, l'incidence de rupture est nulle et qu'elle est de 12 et 22 % dans les groupes de 40-50 et supérieur à 50 mm. Nos observations concordent avec les résultats de différents auteurs : le risque de rupture s'accroît avec la taille de l'AAA. La croissance de l'AAA est exponentielle, mais différente chez chaque individu [2].

Un groupe de 110 patients hospitalisés pour chirurgie coronaire ou vasculaire périphérique (79 M, 31 F) a été soumis à une mesure systématique du diamètre de l'aorte abdominale infrarénale. Nous avons pu identifier 8 anévrismes, dont 7 chez des sujets masculins. Dans ce petit groupe de patients, l'incidence d'anévrisme était plus importante chez les sujets admis pour chirurgie coronaire que chez les patients admis pour chirurgie vasculaire périphérique. Une corrélation positive existait entre la présence d'un AAA et le taux de cholestérol sérique, de même que la réduction de l'alpha 1 antitrypsine plasmatique. Ces divers éléments nous ont permis de recommander un dépistage de l'AAA par

ultrasonographie chez les sujets masculins de plus de 55 ans présentant une maladie coronarienne ou vasculaire périphérique [3].

En continuité avec ces travaux, 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 constaté que la prévalence de l'AAA (3,8 %) était similaire à celle relevée dans d'autres études où elle se trouve aux alentours de 3 à 4 % dans les populations âgées de 60 ans et plus [4]. En nous basant sur cette étude, il y aurait, actuellement, 14.000 belges âgés de 80 ans ou plus porteurs d'AAA. L'incidence de l'hypertension et de la consommation de tabac était significativement plus importante dans le groupe des AAA

Les résultats de la chirurgie prophylactique de l'AAA par mise à plat n'ont cessé de s'améliorer depuis quarante ans. Ils restent cependant grevés d'une lourde morbidité-mortalité opératoire chez les patients âgés. L'étude rétrospective de 138 patients octogénaires, admis entre 1984 et 1996 pour AAA mettent nos résultats de la chirurgie élective dans un classement très favorable. Au total, 52 patients ont bénéficié d'une intervention de mise à plat d'AAA dans des conditions électives résultant en un taux de mortalité opératoire de 5,7% ; 21 patients ont été opérés en urgence pour un AAA douloureux avec une mortalité de 28%, et 41 patients ont été opérés en urgence pour une rupture. Dans le groupe des ruptures, la mortalité opératoire a été de 68%. La mortalité de la chirurgie élective pour AAA chez les octogénaires reste plus élevée par rapport à celle de patients plus jeunes (2,7%) [5]. Elle peut, toutefois, être recommandée aux octogénaires porteurs d'AAA importants et dotés d'un bon état général. Notre option est la surveillance armée, chez les patients présentant un risque opératoire majeur).

L'élastine et le collagène sont les principales protéines de la matrice extracellulaire qui assurent les propriétés rhéologiques de l'aorte abdominale. Des prélèvements chirurgicaux ont été soumis à des analyses chimiques permettant d'établir une relation entre le diamètre de l'anévrisme et la concentration d'élastine, de même qu'avec l'extractibilité du collagène. L'évolution de ces paramètres est parallèle à l'accroissement de la taille de l'anévrisme pour atteindre un maximum dans les anévrysmes rompus. La perte d'élastine débute dès la phase précoce de la transformation anévrysmale, tandis que l'altération du collagène, évoquée par l'accroissement de son extractibilité, atteint son paroxysme dans les AAA rompus [6].

Les mécanismes responsables de ces altérations ont été précisés par l'analyse du rôle des métalloprotéases MMP-2 et MMP-9 (72 kDa et 92 kDa) douées d'activité élastasique. Nous en avons mesuré l'activité dans le sérum, le thrombus pariétal, ou la paroi des anévrismes. Par comparaison, nous avons également déterminé l'activité de ces élastases dans des parois d'aorte athéromateuse ainsi que dans le sérum d'individus normaux. La paroi aortique anévrysmale contient une proportion plus importante de la gélatinase 92 kDa que celle des contrôles non anévrysmaux. Les formes actives aussi bien des 72 kDa que des 92 kDa sont significativement accrues dans la paroi anévrysmale par rapport aux contrôles et deux fois supérieures à celle observée dans le thrombus pariétal. Ces résultats plaident pour une production in situ des gélatinases plutôt qu'une diffusion des élastases sériques [7].

La collaboration de O. Defawe (Laboratoire de Biologie des Tissus Conjonctifs, Prof. B.V. Nusgens) nous a permis de préciser le rôle des différentes métalloprotéases et de leurs inhibiteurs dans le développement des lésions anévrysmales (AAA) et athérosclérotiques (AOD). Le profil d'expression (ARN-messagers) des gènes des MMPs, des sérines protéinases et de leurs inhibiteurs ont été mesurés par RT-PCR quantitative. Des échantillons provenant de 6 aortes anévrysmales (AAA), de 6 aortes occlusives (AOD) prélevés lors d'interventions, mais aussi de fragments de parois normales d'aortes abdominales et des prélèvements d'aorte thoracique ascendante réalisés lors de pontages aorto-coronaires. En parallèle avec l'expression très accrue des protéases par rapport aux tissus normaux dans les deux pathologies, deux de leurs inhibiteurs, TIMP2 et PAI-1, sont réduits dans les AAA mais pas dans les AOD, ce qui introduit une différence significative entre les deux pathologies. Ces données suggèrent qu'un déséquilibre entre les métalloprotéases, leurs activateurs et leurs inhibiteurs peut expliquer le développement d'une dilatation anévrysmale au niveau de l'aorte abdominale athéromateuse. Le profil d'expression comparatif (AAA, AOD, aorte normale) de multiples gènes potentiellement impliqués dans le développement de l'AAA a dévoilé une importante hétérogénéité des taux d'expression de diverses enzymes considérées comme essentielles par divers auteurs. Il ne nous a pas été possible, malgré les données de profil d'expression des gènes opérant dans le remodelage de la paroi de l'AAA, de clairement démontrer le mécanisme d'accroissement d'extractibilité du collagène. Il pourrait résulter de l'activation de sa synthèse, le collagène néoformé étant plus extractible, ou d'une dégradation des liaisons intermoléculaires notamment par l'excès de MMP-13 [8].

Nous nous sommes interrogés sur le caractère représentatif des prélèvements tissulaires ponctuels réalisé pendant une intervention pour rupture. Lors de l'intervention, un

prélèvement des tissus, juste au niveau du site de rupture, est difficile, à cause de l'hématome dans la paroi, ainsi qu'au niveau de l'espace rétro-péritonéal ; en outre, un tel prélèvement est dangereux, en raison d'autres priorités liées à la situation précaire du patient. Un examen postmortem précoce a permis de réaliser des prélèvements de parois aortiques au niveau du site de rupture, et tous les 10mm jusqu'à une distance de 50 mm. Dans ces échantillons, au site de rupture, les MMP-2, -9, -12, -13 sont fortement accrues de même que leurs inhibiteurs. A distance de la rupture, l'hétérogénéité d'expression des MMP-3, -8 et -11 est manifeste. L'expression de TIMP2 ainsi que PAI-1, plus importante au niveau du site de rupture se réduit de façon irrégulière à distance. L'étude histologique du site de rupture et à distance démontre également un infiltrat inflammatoire diffus qui devient focal à distance, et une forte hétérogénéité de destruction du média [9].

Pour démontrer, *in vivo*, la topographie de ces activités enzymatiques présentes au sein des macrophages de l'infiltrat inflammatoire dans la paroi aortique anévrysmale, nous avons utilisé le PET-scan. Le 18FDG, analogue du glucose marqué par un isotope du fluor visible en résonance magnétique, 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. Nous avons réalisé un PET-scan utilisant le 18FDG chez 26 patients, porteurs d'un AAA. Les 10 patients dont le PET-scan était positif, étaient caractérisés par une augmentation récente de la taille de l'AAA, des signes de fissuration, voire de rupture imminente[10]. La positivité de la paroi aortique lors de l'examen PET-scan chez un patient référé pour anévrysme de l'aorte abdominale représente dès lors pour nous, un facteur renforçant l'indication opératoire [11].

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 du média. La zone luminale du thrombus contient également des cellules inflammatoires. L'immunohistologie confirme la présence principalement 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 [12].

Comme les métalloprotéinases sont libérées par les leucocytes activés, notamment par stress oxydatif, nous avons mesuré le taux sanguin de la vitamine E comme un reflet indirect de l'intensité de ce stress. La vitamine E plasmatique des patients anévrysmaux est significativement réduite, de même que son rapport avec les lipides totaux. Cette observation suggère l'intérêt potentiel d'un monitoring de la vitamine E sérique chez les patients à risque de développement d'un AAA de taille critique [13].

Comme les AAA surviennent tard dans la vie, le caractère familial de l'affection a été, en général, sous-estimé. Lors d'analyse de ségrégation, la transmission génétique de l'AAA se ferait sur un modèle autosomal récessif. En 1995, sur un échantillon plus large nous avons ainsi retrouvé 276 cas sporadiques et 81 cas dans un contexte d'atteinte familiale (76 sujets masculins et 5 sujets féminins). Nous avons également constaté quelques différences entre cas familiaux et sporadiques, notamment l'âge au moment de la rupture qui est inférieur dans le groupe familial ( $65,4 \pm 6,6$ ) à celui du groupe sporadique ( $75,2 \pm 1,6$ ). Le pourcentage de rupture est, par ailleurs, de 32,4 % pour les cas familiaux et 8,7 % pour les cas sporadiques. Nous avons pu déterminer que le risque relatif d'AAA pour les frères d'un sujet mâle porteur d'un AAA est de 18. En testant l'hypothèse d'un modèle mixte, l'explication la plus vraisemblable pour la survenue d'anévrysmes familiaux est la présence d'un gène unique, présentant un caractère dominant [14].

Après la publication de nos travaux concernant l'aspect familial et génétique des anévrysmes, nous avons été invités par le groupe de Helena Kuivaniemi (Center for Molecular Medicine and Genetics, Wayne States University Detroit, USA) à participer à une étude multicentrique. Dès leur admission pour chirurgie de l'AAA, les patients sont interrogés sur leurs antécédents familiaux. Les membres des familles qui ne présentent pas d'AAA connu sont invités à subir une échographie et un prélèvement sanguin pour analyse d'ADN. Notre contribution à cette étude a été de pourvoir 59 familles sur les 234 qu'elle comporte. Par la suite, 420 nouveaux patients ont été découverts porteurs d'un anévrysme de l'aorte abdominale. Contrairement aux hypothèses antérieures, l'étude génétique a montré que dans 72 % des familles le mode de transmission est autosomal récessif, et que chez 25 % il est autosomal dominant [15].

Nous avons participé à l'analyse génomique des patients souffrant d'AAA comparés à des sujets indemmes de l'affection. Cette étude a permis de montrer que les inhibiteurs des métalloprotéinases (TIMP I et 2) présentent un polymorphisme au sein d'une

séquence codante chez les patients porteurs d'un AAA, mais également chez les sujets sains. Il s'agit donc d'un polymorphisme neutre [16].

La poursuite de cette étude multicentrique a mis en évidence une hétérogénéité génétique et la présence de deux régions susceptibles pour l'AAA au niveau des chromosomes 19 et 4. Ces deux régions contiennent plusieurs gènes candidats plausibles. Il s'agit des gènes codant pour l'interleukine 15, la GRB2 Associated binding protein I, le récepteur de type 1 à l'Endothéline, la LDL receptor related protéin III, la trans-membrane protease serin I, le programmed cell -dead 5 et les gènes de peptidase D [17].

Au terme d'un travail de plus de 15 ans qui s'est intéressé successivement à l'observation clinique des patients porteurs d'AAA, parfois jusqu'à leur rupture, aux modifications de la matrice extracellulaire de la paroi anévrysmale et aux mécanismes physiopathologiques qui en sont responsables, à l'utilisation de nouvelles méthodes d'imagerie (PET-scan), nous avons également coopéré à l'étude multicentrique du génome du patient porteur d'AAA, ou menacé de l'être.

Depuis l'opération princeps de Dubost en 1953, 50 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 prothèse endovasculaire prophylactiques. 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'anévrysme, mais plus fondamentalement sa survenue et sa croissance.

## **BIBLIOGRAPHIE :**

1. Abdominal aortic aneurysm. SAKALIHASAN N, LIMET R, DEFAWE O. *Lancet*, 2005, 365 : 1577-1589.
2. Determination of the expansion rate and incidence of rupture of abdominal aortic aneurysms. LIMET R, SAKALIHASAN N, ALBERT A. *J Vasc Surg*, 1991, 14 (4) : 540-548.
3. Ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm in patients with peripheral vascular disease (Abstract). SAKALIHASAN N, JANSSEN N, CREEMERS E, LIMET R. *Brit J Surg*, 1992, 79 : S152.
4. Routine ultrasound screening for abdominal aortic aneurysm among 65- and 75-year-old men in a city of 200,000 inhabitants. VAZQUEZ C, SAKALIHASAN N, D'HARCOUR JB, LIMET R. *Ann Vasc Surg*, 1998, 12 (6) : 544-549.
5. Abdominal aortic aneurysms in octogenarians. VAN DAMME H, SAKALIHASAN N, VAZQUEZ C, DESIRON Q, LIMET R. *Acta Chir Belg*, 1998, 98 : 76-84.
6. Modifications of the extracellular matrix of aneurysmal abdominal aortas as a function of their size. SAKALIHASAN N, HEYERES A, NUSGENS B, LIMET R, LAPIERE C. *Eur J Vasc Surg*, 1993, 7 : 633-637.
7. Activated forms of MMP2 and MMP9 in abdominal aortic aneurysms. SAKALIHASAN N, DELVENNE PH, NUSGENS B, LIMET R, LAPIERE CH. *J Vasc Surg*, 1996, 24 : 127-133.
8. TIMP-2 and PAI-1 mRNA levels are lower in aneurysmal as compared to athero-occlusive abdominal aortas. DEFAWE OD, COLIGE A, LAMBERT CA, MUNAUT C, DELVENNE P, LAPIERE CM, LIMET R, NUSGENS B, SAKALIHASAN N. *Cardiovasc Res*, 2003, 60 (1) : 205-213.
9. Gradient of proteolytic enzymes, their inhibitors and matrix proteins expression in a ruptured abdominal aortic aneurysms (abstract). DEFAWE OD, COLIGE A, LAMBERT CA, DELVENNE P, LAPIERE C, LIMET R, NUSGENS BV, SAKALIHASAN N. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34(7) : 513-4.
10. Positron emission tomography (PET) evaluation of abdominal aortic aneurysm (AAA). SAKALIHASAN N, VAN DAMME H, GOMEZ P, RIGO P, LAPIERE CM, NUSGENS B, LIMET R. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002, 23 : 431-436.

11. Contribution of PET scanning to the evaluation of abdominal aortic aneurysm. SAKALIHASAN N, HUSTINX R, LIMET R. *Semin Vasc Surg*, 2004, 17 (2) : 144-53.
12. Distribution of F-18 fluorodeoxyglucose (F-18 FDG) in abdominal aortic aneurysm : high accumulation in macrophages seen on PET imaging and immunohistology. DEFAWE O, HUSTINX R, DEFRAIGNE JO, LIMET R, SAKALIHASAN N. *Clin Nucl Med* 2005, 30(5) : 340-1.
13. Genetic aspects of abdominal aortic aneurysms. VERLOES A, SAKALIHASAN N, LIMET R, KOULISCHER L. *Ann NY Acad Sci*, 1996, 18 : 44-55.
14. Aneurysms of the abdominal aorta. Familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees. VERLOES A, SAKALIHASAN N, KOULISCHER L, LIMET R. *J Vasc Surg*, 1995, 21 (4) : 646-655.
15. Familial abdominal aortic aneurysms : collection of 233 multiplex families. KUIVANIEMI H, SHIBAMURA H, ARTHUR C, BERGUER R, COLE W, JUVONEN T, KLINE R, LIMET R, McKEAN G, NORRGARD O, PALS G, POWELL J, RAINIO P, SAKALIHASAN N, VAN WIJMEN-VAN KEULEN C, VERLOES A, TROMP G. *J Vasc Surg*, 2003, 37(2) : 340-345.
16. Analysis of coding sequences for tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP1) and 2 (TIMP2) in patients with aneurysms. WANG X, TROMP G, COLE CW, VERLOES A, SAKALIHASAN N, YOON S, KUIVANIEMI H. *Matrix Biol*, 1999, 18 : 121-124.
17. Genome scan for familial abdominal aortic aneurysm using sex and family history as covariates suggests genetic heterogeneity and identifies linkage chromosome. SHIBAMURA H, OLSON JM, VAN VLIJMEN-VAN KEULEN C, BUXBAUM SG, DUDEK DM, TROMP G, OGATA T, SKUNCA M, SAKALIHASAN N, PALS G, LIMET R, MACKEAN GL, DEFAWE O, VERLOES A, ARTHUR C, LOSSING AG, BURNETT M, SUEDA T, KUIVANIEMI H. *Circulation*, 2004, 109(17): 2103-8.