

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

DÉSENDOTHÉLIALISATION DES ANÉVRISMES LORS DU
TRAITEMENT ENDOVASCULAIRE : UNE NOUVELLE
APPROCHE POUR PRÉVENIR LES ENDOFUITES

PAR
MARIE-CHRISTINE BONNEVIOT

INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
FACULTÉ DE MÉDECINE

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À LA FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES EN VUE DE
L'OBTENTION DU GRADE DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(EN GÉNIE BIOMÉDICALE)

Janvier, 2008

© MARIE-CHRISTINE BONNEVIOT, 2008



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

ce mémoire intitulé :

DÉSENDOTHÉLIALISATION DES ANÉVRISMES LORS DU
TRAITEMENT ENDOVASCULAIRE : UNE NOUVELLE
APPROCHE POUR PRÉVENIR LES ENDOFUITES

présenté par

Marie-Christine Bonneviot

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

A.-Robert LeBlanc

président rapporteur

Sophie Lerouge

directeur de recherche

Gilles Soulez

codirecteur

Guy Cloutier

membre du jury

RÉSUMÉ

La réparation endovasculaire (EVAR) des anévrismes de l'aorte abdominale a un succès limité par plusieurs complications. En particulier, les endofuites de type I et II alimentent le sac anévrisimal malgré l'EVAR. Sur des modèles d'anévrismes, l'ablation de l'endothélium tapissant ces endofuites réduit leur persistance. Toutefois, en présence d'artères collatérales, ces endofuites persistent. Ce projet a pour but de vérifier si après EVAR l'embolisation combinée à la destruction de l'endothélium du sac anévrisimal peut traiter les endofuites en présence de collatérale. Cette stratégie a été vérifiée avec une désendothélialisation mécanique combinée à une occlusion par thrombine dans des modèles d'anévrismes avec collatérale reproduisant des endofuites de type I. La désendothélialisation n'a pas empêché la persistance des endofuites à douze semaines, mais a mené à une diminution de la taille des anévrismes et des endofuites. La thrombine est un agent occlusif trop temporaire pour conclure à un succès de la stratégie. Pour rendre cet stratégie praticable en clinique, la désendothélialisation chimique a été testée dans les mêmes modèles avec un gel injectable, embolisant et sclérosant à base d'éthanol et d'éthylcellulose. Les anévrismes ainsi traités démontrent une diminution de persistance et de taille d'endofuite. La taille des anévrismes reste toutefois inchangée avec une inflammation autour du gel précipité. Pour traiter les endofuites après EVAR, la désendothélialisation concomitante à l'embolisation est une stratégie prometteuse. Ceci requerrait un agent résorbable avec une embolisation homogène et une migration réduite. **Mots Clés :** anévrisme de l'aorte abdominale, thrombine, sclérose, éthanol absolu, modèle animal, endoprothèse couverte, embolisation, désendothélialisation.

ABSTRACT

The short and long-term efficiency of abdominal aortic aneurysm endovascular repair (EVAR) is impaired by multiple complications, among which are persistent type I and II endoleaks. Endoleaks are residual flows surrounding stent-graft after EVAR. According to our findings, in model of aneurysms, the ablation of endothelial cells within endoleaks reduces their persistence. The objective of this project is to verify if combining endothelial ablation and sac embolization will treat endoleaks after EVAR.

A model of bilateral aneurysms with collateral was constructed on arteries. On one side, prior to EVAR, the endothelial layer was mechanically removed from the aneurysm. Type I endoleaks were created on both sides which were occluded with thrombin. After 12 weeks, persistent type I endoleaks were observed in these aneurysms, but aneurysm size as well as endoleak size was significantly diminished in desendothelialized aneurysms compared to the controls. The occlusive effect of thrombin was found to be too temporary to conclude for a success of the strategy.

Chemical desendothelialisation was tested using the same model to try a non invasive version of the strategy. A sclerosing and embolising injectable gel (GECC) was developed using ethanol and ethyl cellulose. In aneurysms embolized with GECC, endoleak persistence and size was reduced. However, no significant size change was observed with an inflammation surrounding GECC precipitate. Moreover, GECC migration and inhomogeneous remobilization led to undesirable side effects. The combination of desendothelialization and sac embolization using an optimized sclerosing embolizing and absorbable agent in the aneurysm sac could treat endoleaks after EVAR.

Key Words: aortic aneurysm, Stent-graft, endoleak, embolization, desendothelialization, thrombin, sclerosis, absolute ethanol, animal model.

TABLE DES MATIÈRES

I	INTRODUCTION	1
II	REVUE DE LITTÉRATURE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSE	4
II-1	PATHOLOGIE DE L'ANÉVRISME DE L'AORTE ABDOMINALE.....	4
II-1-1	<i>Description de l'intima.....</i>	6
II-1-2	<i>Description de la média.....</i>	6
II-1-3	<i>Description de l'adventice.....</i>	7
II-1-4	<i>Le remodelage de la matrice extracellulaire de la média.....</i>	7
II-1-5	<i>L'athérosclérose, l'inflammation et le thrombus intraluminal.....</i>	8
II-2	TRAITEMENTS DES ANÉVRISMES DE L'AORTE ABDOMINALE	10
II-3	COMPLICATIONS ET PROBLÈMES RELIÉS À LA RÉPARATION ENDOVASCULAIRE DES ANÉVRISMES DE L'AORTE ABDOMINALE.....	13
II-3-1	<i>Migration de l'endoprothèse couverte.....</i>	14
II-3-2	<i>Endofuites.....</i>	14
II-4	TRAITEMENT DES ENDOFUITES	17
II-4-1	<i>Embolisation par spirales (coils).....</i>	18
II-4-2	<i>Thrombine et colle de fibrine.....</i>	20
II-4-3	<i>Polymères embolisants.....</i>	22
II-5	TRAVAUX ANTÉCÉDENTS.....	25
II-5-1	<i>Modèle canin développé par l'équipe de recherche.....</i>	25
II-5-2	<i>Modèle d'endofuite de type I.....</i>	26
II-5-3	<i>Rôle de l'endothélium.....</i>	27
II-5-4	<i>Rôle de la collatérale.....</i>	29
II-6	LES SCLÉROSANTS	30
II-7	HYPOTHÈSE	31
II-8	OBJECTIFS	32
II-9	CAHIER DE CHARGE DE L'AGENT SCLÉROSANT ET EMBOLISANT	33
III	MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	35
III-1	COMBINAISON DE LA DÉSENDOTHÉLIALISATION AVEC L'INJECTION DE THROMBINE	35
III-1-1	<i>Persistance des endofuites.....</i>	41
III-1-2	<i>Importance de la taille des endofuites.....</i>	42
III-1-3	<i>Évolution de la taille des anévrismes.....</i>	43
III-1-4	<i>Guérison à l'intérieur du sac anévrismal.....</i>	45
III-1-5	<i>Analyse statistique des données.....</i>	47
III-2	UN AGENT SCLÉROSANT ET EMBOLISANT.....	48
III-2-1	<i>Choix du polymère.....</i>	49
III-2-2	<i>Choix de l'agent radioopaque.....</i>	51
III-2-3	<i>Fabrication et optimisation du gel d'éthylcellulose.....</i>	53
III-2-4	<i>Étude de viscosité du gel.....</i>	54
III-2-5	<i>Étude in vivo de l'injection d'agent sclérosant et embolisant.....</i>	59
III-2-6	<i>Analyse statistique des données.....</i>	62
IV	RÉSULTATS	63

IV-1	COMBINAISON DE LA DÉSENDOTHÉLIALISATION MÉCANIQUE AVEC L'INJECTION DE THROMBINE	63
IV-1-1	<i>Construction des anévrismes et implantation de l'endoprothèse couverte</i>	63
IV-1-2	<i>Persistance des endofuites</i>	67
IV-1-3	<i>Importance de la taille des endofuites</i>	70
IV-1-4	<i>Évolution de la taille des anévrismes</i>	73
IV-1-5	<i>Guérison à l'intérieur du sac anévrisimal</i>	75
IV-2	RÉSULTATS DE L'AGENT SCLÉROSANT ET EMBOLISANT	79
IV-2-1	<i>Étude de la viscosité du gel</i>	79
IV-2-2	<i>Étude in vivo d'injection d'artères rénales</i>	82
IV-2-3	<i>Étude de reproductibilité du gel</i>	86
IV-2-4	<i>Étude in vivo: embolisation de l'anévrisme</i>	87
V	DISCUSSION DES RÉSULTATS	101
V-1	JUSTIFICATION DE LA STRATÉGIE DE DÉSENDOTHÉLIALISATION COMBINÉE À L'EMBOUSATION	102
V-2	CONCLUSIONS SUR LE MODÈLE ANIMAL ET LA STRATÉGIE COMBINANT DÉSENDOTHÉLIALISATION MÉCANIQUE ET THROMBINE	104
V-3	POINTS IMPORTANTS DANS LE DÉVELOPPEMENT D'UN AGENT EMBOLISANT ET SCLÉROSANT	109
V-4	LIMITES DE L'ÉTUDE	116
V-5	AMÉLIORATION DU MODÈLE	116
VI	CONCLUSION	118
VII	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	120

ANNEXES	i
Annexe 1 : Glossaire	i
Annexe 2 : Calcul statistique du taux de réduction	iv

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : HYPOTHÈSES NULLES DES DIFFÉRENTS TESTS STATISTIQUES UTILISÉS DANS L'ÉTUDE D'INJECTION DE THROMBINE ET D'INJECTION DE GECC.	48
TABLEAU II : NOMS DES AGENTS DE CONTRASTE UTILISÉS POUR L'EMBOUSATION	53
TABLEAU III : VOLUME DE THROMBINE (UNITÉS) INJECTÉ SELON LE CHIEN ET L'ARTÈRE ILIAQUE INJECTÉE, RÉSULTATS DE MIGRATION	65
TABLEAU IV : RÉSULTATS DES INJECTIONS DE THROMBINE POUR LES DEUX TYPES D'ANÉVRISMES À L'ANGIOGRAPHIE INITIALE ET FINALE (ANGIO 0 ET 12).....	66
TABLEAU V : THROMBOSE (%) ÉVALUÉE À 12 SEMAINES PAR ÉCHOGRAPHIE (ÉCHO), ÉCHOGRAPHIE CORRIGÉE À L'ANGIOGRAPHIE (ÉCHO CORR.) ET OBSERVATION AU STÉRÉOMACROSCOPE (MACROS) POUR CHAQUE CHIEN.	70
TABLEAU VI : EFFET DE L'AUGMENTATION DE LA CONCENTRATION D'ÉTHYLCELLULOSE SUR LA MIGRATION, LA VISIBILITÉ DU GEL ET LA DÉSENDOTHÉLIALISATION (DÉSENDO) DE LA PAROI.....	84
TABLEAU VII : INFLUENCE DE LA MIGRATION DE GEL VERS L'ILIAQUE SUR L'APPARITION DE THROMBOSE ET SUR LE TYPE D'ENDOFUITE PERSISTANT À 3 MOIS. N*=EC PERMÉABLE, MAIS SIGNE DE MIGRATION DU GEL.....	90
TABLEAU VIII : ÉTUDE DE L'AGENT SCLÉROSANT: RELATION ENTRE L'EMBOUSATION INITIALE DE LA COLLATÉRALE, LA PERSISTANCE D'UNE FUITE INITIALE ET LE TYPE D'ENDOFUITE TROUVÉE À 12 SEMAINES.....	92
TABLEAU IX : THROMBOSE (%) DU SAC ANÉVRISMAL À 12 SEMAINES ÉVALUÉE PAR ÉCHOGRAPHIE (ÉCHO), ÉCHOGRAPHIE COMBINÉE À L'ANGIOGRAPHIE (ÉCHO CORR.) ET STÉRÉOMACROSCOPE (MACROS).....	93

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : L'ANÉVRISME DE L'AORTE ABDOMINALE SE SITUE AU NIVEAU INFRARÉNAL À LA JONCTION AVEC LES ARTÈRES ILIAQUES. © 2007 VASCULARWEB.....	1
FIGURE 2 : LES TROIS COUCHES DE LA PAROI AORTIQUE : L'INTIMA, LA MÉDIA ET L'ADVENTICE. HTTP://WWW.LAB.ANHB.UWA.EDU.AU/MB140/COREPAGES/VASCULAR/IMAGES/VESWALL.JPG	5
FIGURE 3 : HISTOLOGIE EN HÉMATOXYLINE ET ÉOSINE D'UNE AORTE SAINTE.	7
FIGURE 4 : PAROI ANÉVRISMALE ADJACENTE À UN TIL.....	10
FIGURE 5 : EVAR ET CHIRURGIE OUVERTE. A) ANÉVRISME DE L'AORTE ABDOMINALE B) CHIRURGIE ENDOVASCULAIRE : INTRODUCTION DU GUIDE POUR LE CATHÉTER C) CHIRURGIE ENDOVASCULAIRE : DÉPLOIEMENT DE L'ENDOPROTHÈSE COUVERTE D) CHIRURGIE OUVERTE : PROTHÈSE COUSUE EN PLACE DE L'ANÉVRISME. © 2007 VASCULARWEB.....	11
FIGURE 6 : LA FUITE DE TYPE I (FLÈCHES ROUGES) EST ASSOCIÉE À UN FLUX AU NIVEAU DES COLLETS DE L'ANÉVRISME ENTRE LA PAROI ANÉVRISMALE ET L'EC DE FAÇON DISTALE (À GAUCHE) ET PROXIMALE (À DROITE). ELLE PEUT ÊTRE ASSOCIÉ OU NON À UNE SORTIE PAR UNE ARTÈRE COLLATÉRALE (CAS DE DROITE)	15
FIGURE 7 : FUITE DE TYPE II (FLÈCHES ROUGES). A) ELLE APPARAÎT LORS D'UN FLUX RÉTROGRADE CONTINU VERS L'AAA PAR UNE COLLATÉRALE B) LE FLUX RÉTROGRADE PEUT ÉGALEMENT ENTRER DANS L'AAA PAR UNE COLLATÉRALE ET RESSORTIR PAR UNE AUTRE.	16
FIGURE 8 : FUITE DE TYPE III ET DE TYPE IV. A) LE TYPE III (FLÈCHE BLANCHE À GAUCHE) FAIT RÉFÉRENCE À UNE FUITE DUE À UN BRIS MÉCANIQUE DE LA PROTHÈSE. B) LE TYPE IV RÉFÈRE À UNE FUITE CAUSÉE PAR LA POROSITÉ DU POLYMÈRE DE RECOUVREMENT DE L'ENDOPROTHÈSE (FLÈCHE NOIRE À DROITE).	16
FIGURE 9 : LES SPIRALES SONT DÉPLOYÉES À L'INTÉRIEUR DES VAISSEAUX IMPLIQUÉS DANS LA FUITE DE TYPE II (FLÈCHES BLANCHES) [66].	20
FIGURE 10 : MODÈLE D'ANÉVRISMES-BILATÉRAUX. REPRÉSENTATION ARTISTIQUE DE L'INTERVENTION CHIRURGICALE [107].....	26
FIGURE 11 : INJECTION DE THROMBINE (MAUVE) DANS LA POCHE JUGULAIRE FORMANT L'ANÉVRISME (CÔTÉ GAUCHE DÉNUDÉ DE SON ENDOTHÉLIUM REPRÉSENTÉ EN ROUGE).....	36
FIGURE 12 : MODÈLE D'ANÉVRISMES BILATÉRAUX. REPRÉSENTATION ARTISTIQUE DE L'INTERVENTION CHIRURGICALE [107].....	37
FIGURE 13 : PROCÉDURE ENDOVASCULAIRE. A) INTRODUCTION DES CATHÉTERS PAR LA CAROTIDE (BLEU FONCÉ) ET LES ARTÈRES FÉMORALES (ROUGE ET VERT). B) DÉPLOIEMENT DE L'EC ET FORMATION DU "GROOVE" AVEC UN CATHÉTER BALLON (VERT). C) INJECTION DE L'AGENT EMBOLISANT (BLEU CIEL) EN BLOQUANT LA FUITE DE TYPE I DE FAÇON TEMPORAIRE GRÂCE À UN CATHÉTER BALLON (BLEU FONCÉ).....	39

FIGURE 14 : LE SAC ANÉVRISMAL (TRIANGLE BLANC) AVANT (À GAUCHE) ET APRÈS (À DROITE) L'INJECTION DE LA THROMBINE PAR LE COLLET ANÉVRISMAL (CERCLE BLANC).....	41
FIGURE 15 : A) FUIITE DE TYPE I EN ÉCHOGRAPHIE DOPPLER B) FUIITE DE TYPE II EN ÉCHOGRAPHIE DOPPLER	43
FIGURE 16 : COUPES TRANSVERSALES DE L'ANÉVRISME UTILISÉ EN MACROSCOPIE ET ED.....	43
FIGURE 17 : STRUCTURE DE L'ÉTHYLCELLULOSE. SA STÉRÉOCHIMIE SEMBLABLE À LA CELLULOSE AVEC SES LIENS INTERSACCHARIDES DE TYPE B-GLUCOSIDIQUE. NOTER LES FONCTIONS ÉTHYLIQUES C ₂ H ₅ QUI LUI SONT PROPRES. HTTP://WWW.DOW.COM/DOWEXCIPIENTS/PRODUCTS/CHEMISTRY/ETHOCEL.HTM	50
FIGURE 18 : SCHÉMA DU RHÉOMÈTRE.....	56
FIGURE 19 : ANGIOGRAPHIE DU CHIEN #1.6. A) À L'IMPLANTATION APRÈS INJECTION DE THROMBINE (PAS DE FUIITE CÔTÉ CONTRÔLE ET PETITE FUIITE DE TYPE I VERS LA COLLATÉRALE DU CÔTÉ DÉSENDOTHÉLIALISÉ); B) AU SACRIFICE (FUIITE IMPORTANTE DE TYPE I COMMUNIQUANT AVEC LA COLLATÉRALE DU CÔTÉ CONTRÔLE, ABSENCE DE FUIITE CÔTÉ DÉSENDOTHÉLIALISÉ)	69
FIGURE 20 : EXEMPLE DE FUIITE OBTENUE AU SACRIFICE DU CHIEN #1.1	71
FIGURE 21 : THROMBOSE RELATIVE MOYENNE ESTIMÉE À L'ÉCHOGRAPHIE SEULE DES ANÉVRISMES CONTRÔLES ET DES ANÉVRISMES DÉSENDOTHÉLIALISÉS EN FONCTION DU TEMPS.	72
FIGURE 22 : DIAMÈTRE RELATIF MOYEN DES ANÉVRISMES DÉSENDOTHÉLIALISÉS ET CONTRÔLES EN FONCTION DU TEMPS. LA FLÈCHE INDIQUE LE TEMPS APPROXIMATIF DE L'EVAR (SOIT LE MÊME JOUR QUE LA CHIRURGIE). NB : LES COURBES NE SONT PAS DES COURBES DE TENDANCE, MAIS SEULEMENT UN REPÈRE VISUEL.	74
FIGURE 23 : LONGUEUR RELATIVE MOYENNE DES ANÉVRISMES EN FONCTION DU TEMPS.	74
FIGURE 24 : VOLUME RELATIF MOYEN DES ANÉVRISMES EN FONCTION DU TEMPS.	75
FIGURE 25 : ANÉVRISME DROIT (ID) ET ANÉVRISME GAUCHE (IG) DU CHIEN #1.2.	76
FIGURE 26 : ENDOFUIITE CLAIREMENT TAPISSÉE DE CELLULES ENDOTHÉLIALES (FLÈCHE BLEUE) SUR UNE LARGE ZONE ET PRÉSENCE DE NÉOVAISSEAUX DANS LE TISSU ENTOURANT L'ENDOFUIITE (FLÈCHES NOIRES) ALIMENTANT LA FIBROSE ET PERMETTANT LA GUÉRISON. COLORATION (BRUN) AU FACTEUR VIII (X400).	77
FIGURE 27 : ENDOFUIITE DU CÔTÉ DÉSENDOTHÉLIALISÉ.	78
FIGURE 28 : ENDOFUIITE APRÈS DOUZE SEMAINES (FLÈCHE). LE TISSU ENTOURANT CETTE ENDOFUIITE EST RICHE EN CELLULES PRODUISANT DE L'A-ACTINE (BRUN). LES CELLULES ENDOTHÉLIALES BORDENT L'ENDOFUIITE. COLORATION IMMUNOHISTOLOGIQUE À L'A-ACTINE (X200).	79
FIGURE 29 : DÉPENDANCE DE LA VISCOSITÉ DU GEL SUR LA CONCENTRATION EN POLYMÈRE DANS UNE SOLUTION D'ÉTHANOL ABSOLU.	80
FIGURE 30 : VISCOSITÉ SELON LA CONCENTRATION D'ÉTHYLCELLULOSE DANS LE GEL EN PRÉSENCE ET EN ABSENCE DE 20%V DE LUF.	81

FIGURE 31 : INFLUENCE D'UN CHANGEMENT DE TEMPÉRATURE DE 25 À 37 °C SUR LES GELS AVEC 20%V DE LUF. N.B. AU-DELÀ DE LA SATURATION, LA LIGNE DE TENDANCE N'EST PLUS VALIDE.	81
FIGURE 32 : ÉVOLUTION DE LA VISCOSITÉ DU GECC EN FONCTION DE LA TEMPÉRATURE	82
FIGURE 33 : EMBOLISATION DU REIN DROIT DU CHIEN # 1.6.	84
FIGURE 34 : RÉSULTATS D'INJECTION D'ARTÈRES RÉNALES	86
FIGURE 35 : REPRODUCTIBILITÉ DES LOTS (LOT 1, 2, 3, 4, 5) DE PRODUCTION DU GECC.....	87
FIGURE 36 : ÉCHOGRAPHIE AU SACRIFICE DU CHIEN #2.2.....	91
FIGURE 37 : ÉCHOGRAPHIE AU SACRIFICE DU CHIEN #2.6 CÔTÉ TRAITÉ.....	91
FIGURE 38 : A) DIAMÈTRE RELATIF MOYEN DES ANÉVRISMES TRAITÉS ET DES ANÉVRISMES CONTRÔLES PENDANT LES DOUZE SEMAINES. B) DISTRIBUTION PAR CHIEN DES DIAMÈTRES DES ANÉVRISMES TRAITÉS DURANT LES DOUZE SEMAINES. LA FLÈCHE INDIQUE LE TEMPS APPROXIMATIF DE L'EVAR SOIT TOUTE SUITE APRÈS L'ÉCHOGRAPHIE AU TEMPS 0, 3 MOIS APRÈS LA CHIRURGIE.	94
FIGURE 39 : LONGUEUR RELATIVE MOYENNE DES ANÉVRISMES TRAITÉS ET DES ANÉVRISMES CONTRÔLES PENDANT LES DOUZE SEMAINES. LA FLÈCHE INDIQUE LE TEMPS APPROXIMATIF DE L'EVAR SOIT TOUTE SUITE APRÈS L'ÉCHOGRAPHIE AU TEMPS 0, 3 MOIS APRÈS LA CHIRURGIE.	94
FIGURE 40 : ÉVOLUTION DU VOLUME RELATIF MOYEN. A) VOLUME RELATIF MOYEN DES ANÉVRISMES TRAITÉS ET DES ANÉVRISMES CONTRÔLES PENDANT LES DOUZE SEMAINES. B) DISTRIBUTION PAR CHIEN DES VOLUMES RELATIFS DES ANÉVRISMES TRAITÉS DURANT LES DOUZE SEMAINES. LA FLÈCHE INDIQUE LE TEMPS APPROXIMATIF DE L'EVAR SOIT TOUTE SUITE APRÈS L'ÉCHOGRAPHIE AU TEMPS 0, 3 MOIS APRÈS LA CHIRURGIE.....	95
FIGURE 41 : A) EXEMPLE D'EMBOLE NON UNIFORME PAR L'ÉTHYLCELLULOSE (ETC) CHEZ LE CHIEN #2.2. B) EXEMPLE D'EMBOLE TOTALE, MAIS THROMBOSE DE L'ARTÈRE.	96
FIGURE 42 : EMBOLISATION NON UNIFORME DU CHIEN #2.3 (FLÈCHE BLANCHE SUR FUITE DE TYPE II). L'ETC EST VISIBLE DANS LA LUMIÈRE DES EC THROMBOSÉES À L'OBSERVATION MACROSCOPIQUE.....	97
FIGURE 43 : ABSENCE D'ÉTHYLCELLULOSE DANS L'ANÉVRISME TRAITÉ DU CHIEN#2.6. A) ENTRE LE TIERS PROXIMAL ET LE COLLET PROXIMAL. B) PRÉSENCE D'UNE ENDOTHÉLIALISATION LOCALE ÉVIDENTE PROCHE DU TIERS PROXIMAL ET ABSENCE DE ÉTHYLCELLULOSE (FLÈCHE BLANCHE).	97
FIGURE 44 : AUTOUR DE L'ETC (INCOLORE) PRÉSENCE DE FIBRINE (F) AVEC DU COLLAGÈNE (C) (QUELQUES CELLULES), LE TISSU N'EST PAS INTÉGRÉ À LA MATRICE POLYMÉRIQUE ET CELLE-CI EMPRISONNE DU THROMBUS INORGANISÉ (T). COLORATION MOVAT (X100)	98
FIGURE 45 : PRÉSENCE POSSIBLE DE CELLULES INFLAMMATOIRES (FLÈCHES) AUTOUR DE L'ETC POUR UNE MÊME COUPE. A) COLORATION IMMUNOHISTOLOGIQUE POUR FACTEUR VIII. B) COLORATION POUR L'ACTINE. LES CELLULES COLORÉES BRUNES SONT DES CELLULES PRODUIANT	

DE L A-ACTINE. PAS DE COLORATION SPÉCIFIQUE OBTENU POUR LES CELLULES INFLAMMATOIRES. (X100).....	98
FIGURE 46 : EXEMPLE DE THROMBUS SITE D'INFLAMMATION CHEZ LE CHIEN #2.5. LE TISSU N'EST PAS INTÉGRÉ À LA MATRICE POLYMÉRIQUE ET CELLE-CI EMPRISONNE DU THROMBUS INORGANISÉ (N). GROSSISSEMENT DE LA PAROI DU SAC ANÉVRISMAL (P). ÉTHYLCELLULOSE (ETC), THROMBUS NON ORGANISÉ (N) ET THROMBUS ROUGE (T).....	99
FIGURE 47 : EXEMPLE DE DÉCOLLEMENT ENTRE LE TISSU ET L'ÉTHYLCELLULOSE (ETC) CHEZ LE CHIEN #2.1.....	99

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

AAA : anévrisme de l'aorte abdominale

CCPA : Conseil canadien de protection des animaux

CEV : cellules endothéliales vasculaires

CHUM : centre hospitalier de l'université de Montréal.

CMLV : cellules musculaires lisses vasculaires

DM50 : dose mortelle 50, pour l'anglais LD50, "lethal dose 50" (mg/kg)

DMSO : diméthylsulfoxyde

EC : endoprothèse couverte

ED : échographie Doppler couleur pulsée

EMB : échographie en mode B

EtC : éthylcellulose

EVAR : "envovascular aneurysm repair"

F : French ou unité Charrière, unité de mesure du diamètre externe d'un cathéter, équivaut à un tiers de millimètre

FDA : Food and Drugs Administration pour le français Agence américaine de contrôle pharmaceutique et alimentaire

GECC : gel éthylique d'éthylcellulose

LUF : Lipiodol UFTM

MEC : matrice extracellulaire

M&M : Matériels et méthodes

MMP : enzymes dits métalloprotéases matricielles

mPa.s : unité de mesure de la viscosité, reliant un cisaillement (s^{-1}) à une force exercée sur une surface (mPa), équivaut à un poise.

NBCA : N-butyl-2-cyanoacrylate

ND : non disponible

NS : non significatif

TIL : thrombus intraluminal

DÉDICACE

Je dédicace ce projet de maîtrise aux hommes de ma vie : à mon père, Laurent Bonneviot, que j'admire infiniment, à mon mari Marc Gennaoui qui enchante chacun de mes jours et à mon fils, Maël Gennaoui, ma petite étoile.

REMERCIEMENTS

J'exprime ma vive gratitude aux personnes qui ont donné corps à ce projet : Dr. Sophie Lerouge, ma directrice de maîtrise pour son sens critique, sa rigueur scientifique, sa constance et son sens de l'humour et Dr. Gilles Soulez, mon codirecteur pour sa minutie, son attention dans la direction de mes travaux, et son dévouement. Je remercie également les membres de mon Jury, Dr. Robert Aimé LeBlanc qui a bien voulu évaluer mon travail et m'apporter de précieux commentaires et conseils et Dr. Guy Cloutier qui a en plus prêté le rhéomètre nécessaire à ce travail. Je tiens aussi à remercier les gens qui m'ont soutenue et conseillée tout le long de ma maîtrise : Boris Chayer, François Yu, Cindy Charbonneau, Ekathérina et aux gens qui sont toujours près de mon cœur : ma mère, Isabelle Deslandres Bonneviot et mes soeurs, Madeleine et Adèle Bonneviot. Mais surtout un merci spécial à mon mari Marc qui m'a couvée et supportée moralement durant tout le processus de création et de développement de cet ouvrage dont je suis très fière.

I INTRODUCTION

Avec le vieillissement de la population, les premières causes de mortalité sont liées aux cancers et maladies du système cardiovasculaire. En 2000, aux États-unis, on retrouvait l'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) au total comme 15^{ème} cause de mortalité en 1999 [1] et comme 10^{ème} cause de mortalité chez les hommes âgés entre 65 à 74 ans [2].

L'AAA se définit comme une dilatation permanente et irréversible de l'aorte d'au moins une fois et demie le diamètre aortique sain [2, 3]. Il se situe au niveau infrarénal à la jonction avec les artères iliaques. À cette position plusieurs artères collatérales connectent l'aorte au reste du réseau artériel (Figure 1). L'anévrisme peut continuer à grossir jusqu'à rompre et la mort s'ensuit alors dans 90% des cas si le patient n'est pas hospitalisé au moment de la rupture. Parmi les patients qui parviennent à l'hôpital avec un diagnostic de rupture moins de 50% survivront à l'intervention chirurgicale en urgence [4].

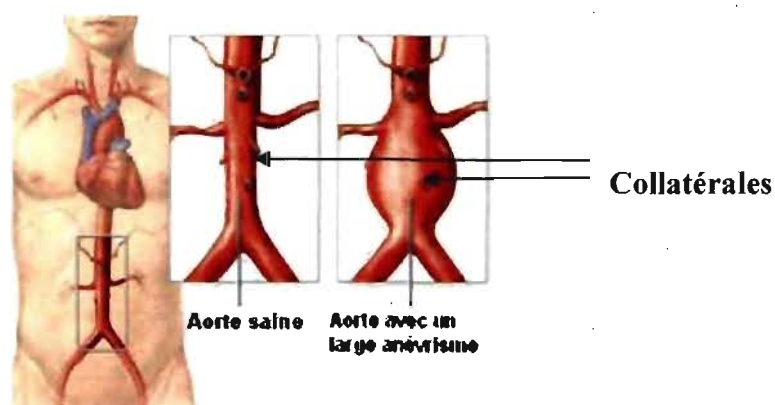


Figure 1 : L'anévrisme de l'aorte abdominale se situe au niveau infrarénal à la jonction avec les artères iliaques. © 2007 VascularWeb

Si possible, l'AAA doit être diagnostiqué avant la rupture et être traité par réparation chirurgicale élective. Il existe deux méthodes en pratique : la chirurgie ouverte (gold standard) et son alternative la réparation endovasculaire. La chirurgie ouverte est une procédure invasive qui présente une mortalité post-opératoire de 4.1 à 6% [5]. La mortalité peut monter à un taux de 10% lorsque des facteurs de co-morbidité sont présents [6-8]. L'intervention alternative et minimalement invasive est communément appelée EVAR pour l'anglais «endovascular aneurysm repair». Celle-ci consiste à poser une endoprothèse couverte (EC) par le biais d'un cathéter introduit par l'artère fémorale. Une fois déployée, l'EC permet d'exclure l'anévrisme de la circulation sanguine. EVAR est efficace à court terme et réduit la morbidité et les risques de la chirurgie ouverte [5, 9]. Malheureusement, plusieurs complications à moyen terme et l'incertitude de son efficacité à long terme en restreignent l'utilisation à une plus grande échelle de patients au Canada [10, 11]. Dans certains cas, des fuites appelées «endofuites» continuent de perfuser l'anévrisme. Alors, l'anévrisme ne guérit pas, ou parfois continue à grossir ce qui peut entraîner une rupture potentiellement fatale. Ces endofuites proviennent le plus souvent d'une mauvaise juxtaposition de la prothèse sur la paroi du collet de l'anévrisme ou de l'alimentation de l'anévrisme par les artères collatérales (Figure 1).

Les mécanismes d'échec sont encore mal compris et la recherche en plein essor vise entre autre l'amélioration de la technologie entourant l'EVAR pour obtenir une réelle guérison de l'anévrisme. Dans cette optique, l'embolisation de l'AAA est étudiée comme traitement complémentaire à l'EVAR. L'équipe du CHUM du

Dr Lerouge et du Dr Soulez s'est penchée sur cette approche dans le but de développer un traitement efficace pour traiter ou prévenir les endofuites. Dans le chapitre II, en plus d'une revue des connaissances, nous verrons que leurs travaux mènent au développement de l'hypothèse du présent projet. L'objectif du projet est de vérifier l'efficacité d'une stratégie complémentaire à la pose de l'endoprothèse couverte (EC), soit l'embolisation du sac anévrismal combinée à la destruction du revêtement de la paroi anévrismale, l'endothélium. Dans un deuxième temps, l'objectif est de développer un agent sclérosant et embolisant injectable par cathéter.

En conséquence, un agent embolisant temporaire, la thrombine, en combinaison avec la destruction mécanique de l'endothélium par scalpel a été utilisé pour vérifier l'efficacité de cette stratégie. Ensuite, un agent embolisant, sclérosant, et injectable par cathéter a été développé afin de rendre la stratégie praticable en clinique. En fin de chapitre II, le cahier de charge du gel embolisant est décrit. Le chapitre III explique les matériels et méthodes utilisés. Le chapitre IV présente la mise au point de l'agent embolisant et les résultats obtenus dans les deux études *in vivo*, utilisant respectivement la thrombine et l'agent embolisant et sclérosant. Au chapitre V et VI, nous discutons des résultats puis nous concluons au chapitre que l'approche se confirme dans son efficacité, mais qu'il y a encore place au développement d'agents embolisant plus appropriés.

II REVUE DE LITTÉRATURE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSE

II-1 Pathologie de l'anévrisme de l'aorte abdominale

L'aorte abdominale est un gros vaisseau qui mesure 1,5 à 2,4 cm de diamètre en particulier chez les hommes âgés [3]. Celle-ci naît à la jonction thoraco-abdominale et alimente entre autre les reins et le système gastro-intestinal puis se divise en deux artères iliaques qui irriguent le bas du corps. Les anévrismes de l'aorte abdominale (AAA) se forment dans la partie infrarénale, située en dessous de la naissance des artères rénales et au dessus de la bifurcation iliaque. Les mécanismes qui interviennent lors de l'apparition d'un anévrisme sont complexes et encore en investigation. Nous n'aborderons pas ici les rares cas (moins de 5%) qui sont causés par des traumatismes, une infection aiguë ou chronique, une maladie inflammatoire ou une maladie génétique des tissus conjonctifs [3]. Nous nous concentrerons sur l'AAA d'origine dégénérative souvent lié à l'athérosclérose et l'hypertension artérielle.

La pathologie de l'AAA affecte toute la circonférence de l'aorte ce qui confère un aspect fusiforme à l'anévrisme abdominal. La paroi de l'aorte abdominale est alors atteinte au niveau de ses trois couches ou tuniques [3]. Les tuniques sont nommées de la lumière à l'extérieur de la paroi aortique: intima, média et adventice (Figure 2). Chacune des couches joue un rôle important : l'intima, dans la résistance à la pression et la perméabilité; la média, dans l'élasticité et la plasticité et l'adventice dans l'activité biologique de l'aorte et l'apport nutritif.

La plupart des anévrismes sont multifactoriels. Différents mécanismes contribuent au développement de l'anévrisme : d'abord la dégradation de la média, l'athérosclérose, la présence d'un thrombus intraluminal au niveau de l'intima et l'inflammation de la paroi aortique. La dilatation de l'anévrisme s'explique par une dégradation de la média. Une altération dans la composition de son tissu conjonctif et l'apoptose de ses cellules vasculaires musculaires lisses (CVML) réduisent alors son élasticité et sa plasticité [3, 10, 11]. Ci-dessous nous décrivons chaque tunique et nous expliquons les mécanismes pathologiques contributoires à la déformation de la paroi anévrismale.

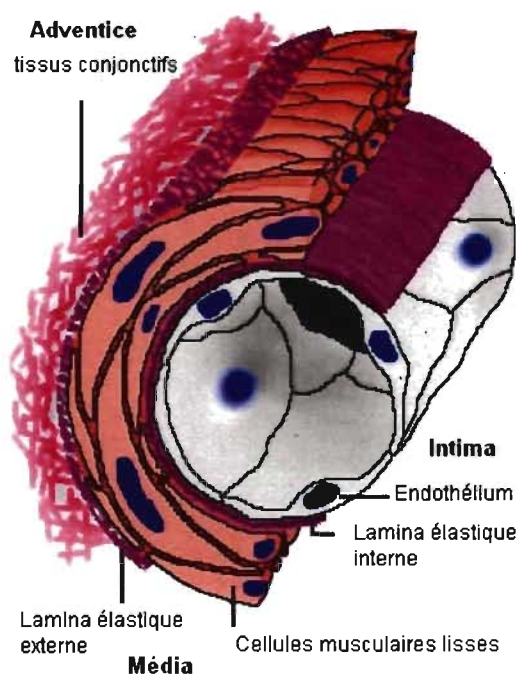


Figure 2 : Les trois couches de la paroi aortique : l'intima, la média et l'adventice.
(<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/CorePages/Vascular/Images/VesWall.jpg>)

II-1-1 Description de l'intima

Cette couche borde la lumière de l'aorte et répond aux stimuli provenant du sang et de la matrice cellulaire [12, 13]. Une membrane basale ou lamina interna y est tapissée de l'endothélium, une monocouche de cellules endothéliales vasculaires (CEV) [14]. Celui-ci gère la vasoconstriction et la vasodilatation en contrôlant les CVML et leur prolifération [12, 13]. Les CEV sont anti-thrombotiques et ont un rôle important dans l'angiogenèse, la régénération des vaisseaux endommagés, la perméabilité sélective de l'aorte et dans le passage des cellules inflammatoires du sang vers la paroi [13].

II-1-2 Description de la média

C'est dans la média et l'adventice que se manifeste davantage la dégradation de la paroi typique aux AAA [15]. La média est le domaine des CVML qui sont organisées en couches concentriques musculo-élastiques définies par des membranes basales et du tissu conjonctif [13]. Cette tunique est séparée de l'adventice par la résistance élastique externe faite d'élastine [14]. Les CVML sont entourées de tissu conjonctif fait en majorité de fibres élastiques (élastine) et de fibres de collagène qui forment un réseau réticulé avec d'autres biomolécules de la matrice extracellulaire (MEC) (Figure 3) [3]. L'élastine est responsable des propriétés viscoélastiques de la média; sa production est associée aux CVML. Le collagène joue quant à lui un rôle dans le maintien de la structure et de la rigidité de l'aorte [16].

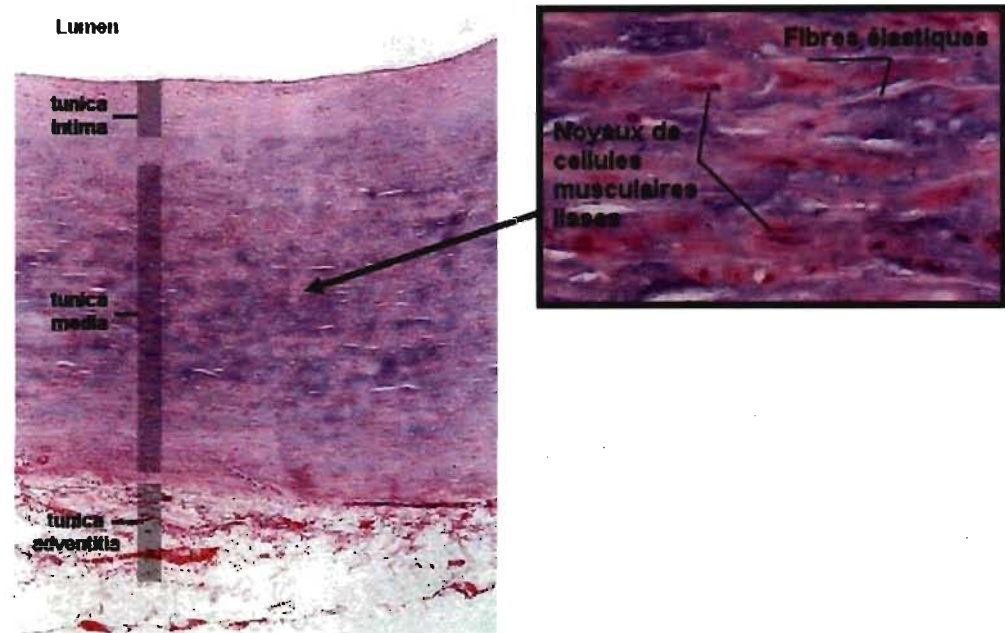


Figure 3 : Histologie en hématoxyline et éosine d'une aorte saine. Agrandissement de la média. (<http://www.ucc.ie/bluehist/CorePages/Vascular/Vascular.htm>)

II-1-3 Description de l'adventice

L'adventice entoure la média et l'intima d'un tissu conjonctif fait principalement de collagène. Ce collagène est produit par des cellules éparses dites fibroblastes. On y trouve également des nerfs et le *vasa vasorum*, réseau de capillaires apportant l'oxygène et les nutriments à l'adventice et à la partie limitrophe extérieure de la média. Les CVML de la média s'alimentent donc par l'intima et par l'adventice [13].

II-1-4 Le remodelage de la matrice extracellulaire de la média

La caractéristique typique de l'AAA est le remodelage de la matrice extracellulaire de la média et de l'adventice [17]. La progression de la dilatation des AAA est reliée initialement à une altération de la balance entre l'élastine viscoélastique et le collagène rigide [18]. La perte d'élastine est une étape précoce qui continue durant la dilatation de l'AAA jusqu'à sa rupture [3, 20-23]. Cette

étape est au début compensée par une production de collagène avec un épaissement de l'adventice qui rend l'aorte de plus en plus rigide [3, 19]. Dans un stade plus avancé, le contenu en collagène diminue aussi, ce qui peut précipiter la rupture de l'AAA. Cette perte de collagène joue un rôle important dans l'élargissement et la rupture de l'anévrisme [3, 19, 20, 24].

Les CVML subissent une déplétion dans la média; leur nombre est réduit jusqu'à 75% de la population initiale [10]. Or, les CVML protègent la paroi contre l'inflammation et la protéolyse de la MEC [18, 19]. Elles meurent dans la paroi aortique par apoptose, ce qui diminue la production d'élastine essentielle à la fonction de la paroi aortique [18, 26-31]. L'apoptose est un mécanisme normal et génétiquement contrôlé de suicide cellulaire. La déplétion anormale des CVML et le phénotype pro-apoptotique des CVML restantes dans la paroi sont des facteurs déterminants dans la pathologie des AAA et leur évolution vers la rupture [32, 33].

II-1-5 L'athérosclérose, l'inflammation et le thrombus intraluminal

En plus des changements typiques au niveau de la média, d'autres mécanismes participent à l'évolution de l'anévrisme. L'AAA est souvent associée à une athérosclérose sévère, mais son rôle dans la genèse de l'AAA est controversé [3, 15, 20, 21]. Tous les patients souffrant d'athérosclérose ne développent pas nécessairement d'anévrisme. Cependant, si la maladie est sévère (5 à 7 sur une échelle de sévérité de 7), les chances d'observer un AAA s'élève autour de 30% [20]. L'athérosclérose se définit comme une dégénération importante de l'intima aortique, due au dépôt focal et à l'accumulation de lipides, glucides complexes, sang, produits du sang, tissus fibreux et dépôt calcaire dans la

paroi [22, 23]. Bien qu'il s'agisse essentiellement d'une maladie de l'intima, l'athérosclérose a aussi un impact sur la média. La présence d'une plaque athéromateuse intimale peut mener à l'atrophie et à l'amincissement de la tunique média, causant la formation d'un AAA [23]. Par contre, les études démontrent que la présence d'inflammation est essentielle au développement des anévrismes, la seule contribution de l'athérosclérose étant insuffisante [3, 17].

En effet, l'inflammation chronique associée aux AAA peut provoquer une protéolyse dégradant la paroi anévrismale par l'expression d'enzymes dits métalloprotéases matricielles (MMP) et de cytokines (principalement : le facteur onconécrosant- α , TNF- α et l'interleukine-1 β , IL-1 β) [10, 11, 24]. Ces cytokines pourraient maintenir les CEV dans un état permissif et favoriser le recrutement des cellules inflammatoires vers la paroi [11, 25, 26]. Enfin, le TNF- α stimule la prolifération des CEV et leur participation à la néovascularisation pathologique de la paroi anévrismale [3, 11, 17]. Cette néovascularisation peut également exacerber la destruction de la paroi par une élévation de la production additionnelle de MMP [27].

Dans 75% des cas d'anévrisme, un état hypoxique causé par la présence d'un thrombus intraluminal (TIL) [3, 17, 28] peut amplifier la bioréactivité des macrophages et neutrophiles trouvés abondamment dans le TIL [29, 30]. Ils contribuent alors à une néovascularisation et à la destruction locale de la paroi anévrismale en contact avec le thrombus [17, 27, 30]. D'un point de vue mécanique, ce thrombus qui borde l'intima [17] peut aussi agir positivement comme un réseau adhérent à la paroi aortique, l'empêchant de rompre [17].

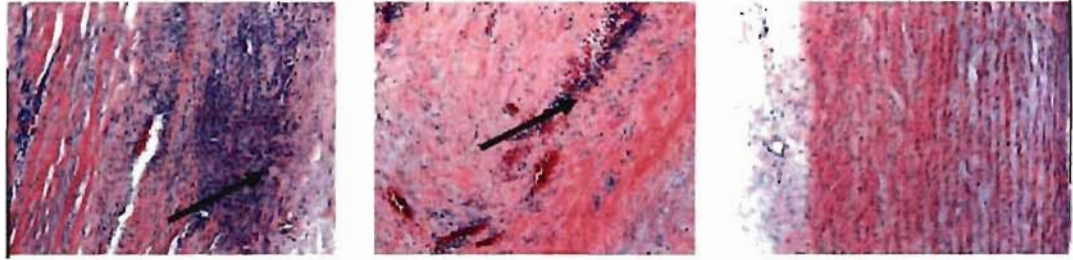


Figure 4 : Paroi anévrismale adjacente à un TIL
 Coloration à l'hématoxyline et éosine. a) épais b) fin et c) une paroi saine. On remarque la présence des cellules inflammatoires (flèches) en présence de TIL et l'absence de cellules inflammatoire en absence de TIL.

II-2 Traitements des anévrismes de l'aorte abdominale

L'échographie est le moyen le plus couramment utilisé pour diagnostiquer l'AAA, car il est simple et peu coûteux. Après 5 ans, le risque de rupture n'excède pas 5% pour les anévrismes de moins de 5 cm alors qu'il est de 25 à 41% pour les anévrismes de plus de 5 cm et de 35 à 60% pour les anévrismes de plus de 6 cm [31-35]. Le seuil critique pour indiquer un traitement est en général fixé à 5.5 cm chez les hommes et 5 cm chez les femmes. Le patient est alors traité par réparation élective, ce qui réduit les risques d'encourir une rupture anévrismale fatale. Il existe deux méthodes en pratique : la chirurgie ouverte (gold standard) et son alternative, la réparation endovasculaire. On choisit la méthode la plus appropriée après examen de l'AAA par tomodensitomètre.

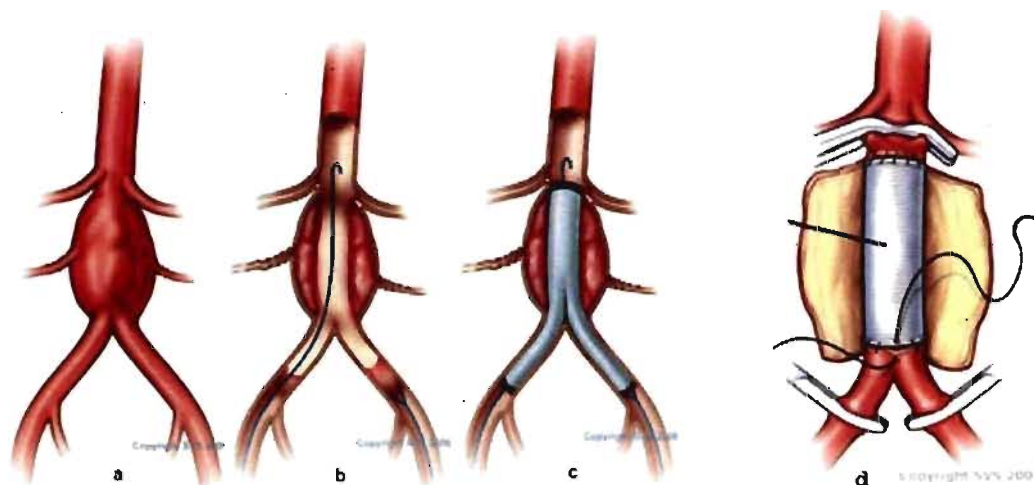


Figure 5 : EVAR et chirurgie ouverte. a) Anévrisme de l'aorte abdominale b) Chirurgie endovasculaire : introduction du guide pour le cathéter c) Chirurgie endovasculaire : déploiement de l'endoprothèse couverte d) Chirurgie ouverte : prothèse cousue en place de l'anévrisme. © 2007 VascularWeb

La Figure 5 permet de comprendre la différence entre ces deux interventions. Dans le cas de la chirurgie ouverte (Figure 5 d), l'aorte pathologique est complètement exclue par une prothèse qui est anastomosée en amont et en aval au reste de l'aorte. Ceci nécessite l'ouverture chirurgicale du sac anévrisimal et la ligature ou si nécessaire la réimplantation des vaisseaux collatéraux par un accès direct à l'aorte obtenu par incision de l'abdomen. Il faut clamper l'aorte au niveau subrénal et au-dessus de la bifurcation iliaque pour arrêter la circulation sanguine et ensuite suturer la prothèse à l'aorte puis le sac anévrisimal autour de la prothèse [3]. Cette intervention n'est pas recommandée pour les patients à hauts risques chirurgicaux, tels les diabétiques, les personnes souffrant de maladies pulmonaires ou cardiaques et enfin les personnes âgées. En effet, les cas de complications systémiques représentaient 75% des complications mineures ou mortelles suite à la chirurgie ouverte en 1998 [36-38]. C'est pourquoi l'intervention endovasculaire (EVAR) est maintenant utilisée pour ces derniers cas, depuis son introduction par

Parodi en 1991 [3, 39]. Il est reconnu que la réduction du taux de mortalité à court terme est alors significatif (5,8% à 1,9%) [5, 40-43].

L'EVAR se fait sous contrôle fluoroscopique et angiographique, elle nécessite aussi une artériotomie fémorale en général bilatérale pour permettre le passage du matériel endovasculaire. L'intervention a pour but de déployer une endoprothèse couverte (EC). Normalement, les collatérales et l'anévrisme sont alors exclus par l'EC de la circulation sanguine pour réduire la pression que subit la paroi anévrismale [3]. Après l'artériotomie fémorale un guide radioopaque est avancé dans la lumière de l'aorte sous contrôle fluoroscopique. Par la suite, un cathéter introducteur dans lequel est inséré l'EC est alors introduit jusqu'à l'anévrisme le long d'un des guides. L'endoprothèse est composée d'une structure métallique en mèche ("stent", en anglais) qui assure la rigidité, la force radiale et la conformabilité de l'EC et d'une membrane en polymère ("graft") qui est cousue sur le "stent" qui assure l'étanchéité de l'EC. Selon sa fabrication, l'EC peut être déployée à l'aide d'un cathéter ballon ou peut se déployer par mémoire de forme au contact de la température du corps (auto-expansibles). À l'heure actuelle la plupart des systèmes utilisés en clinique sont auto-expansibles. L'endoprothèse est généralement faite d'au moins deux composantes. Une composante principale qui constitue le corps de l'endoprothèse et un jambage qui se prolonge sur le vaisseau iliaque ipsilatéral au site d'artériotomie. Une composante secondaire s'imbrique dans la première composante et est avancé par la voie fémorale controlatérale pour compléter le Y de la bifurcation iliaque et alimenter la circulation sanguine au niveau des deux membres inférieurs. Lors de

l'enlèvement de l'introducteur, l'EC se fixe fermement à la paroi en exerçant une force radiale. Un suivi par tomodensitomètre est nécessaire pour vérifier le bon déploiement de l'endogreffe et l'absence de fuite périprothétique [2].

Outre son caractère minimalement invasif, cette dernière stratégie comporte plusieurs attraits par rapport à la chirurgie ouverte: intervention accélérée, perte sanguine réduite, temps d'hospitalisation écourté, séjour aux soins intensifs et convalescence écourtés, coûts et risques réduits et importance réduite des douleurs et des cicatrices [5, 42, 44-46].

II-3 Complications et problèmes liés à la réparation endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale

Les résultats à court terme d'une première intervention endovasculaire se comparent favorablement avec la chirurgie ouverte [47]. En cas de succès, le sac anévrisimal devrait en général diminuer de volume [48] et présenter des pressions inférieures à la pression systémique [49]. Par contre, à moyen et à long terme, des complications limitent l'efficacité des EC [38, 50, 51]. C'est pourquoi, au Canada, il a été recommandé de limiter leur utilisation aux patients à hauts risques [38]. Les complications sont principalement la migration de l'endoprothèse couverte et l'occurrence d'endofuites. Dans de plus rares cas, il peut y avoir occlusion, thrombose, dislocation, ou dégradation de l'endoprothèse. Ces complications sont associées à un haut risque d'échec du traitement endovasculaire pouvant mener à une éventuelle rupture de l'AAA [52]. Il y a donc besoin d'un suivi médical à long terme avec la pratique d'un examen tomodensitométrique sur une base annuelle. Ce problème de durabilité est aussi

associé avec la possibilité de réinterventions endovasculaires coûteuses ou d'une conversion chirurgicale [53]. Ci-dessous, nous expliquons plus en détails la migration et les endofuites.

II-3-1 Migration de l'endoprothèse couverte

La migration de l'EC est définie comme un mouvement longitudinal de 5 mm ou plus de sa position initiale. Elle peut causer la plicature des jambes, la déconnexion entre les parties de l'EC et l'apparition d'endofuite de type I, décrite ci-dessous [54].

II-3-2 Endofuites

L'endofuite se dit de tout écoulement sanguin persistant autour de l'EC dans le sac anévrisimal et détecté comme une opacification résiduelle du sac par angiographie. En présence d'endofuites, le sac anévrisimal continue d'être pressurisé et il y a risque de rupture [67, 68]. Les endofuites peuvent être primaires ou secondaires. Celles qui se produisent dans les 30 premiers jours suivant l'introduction d'un implant sont primaires et celles qui apparaissent après démonstration d'une exclusion complète de l'AAA sont secondaires. Une méta-analyse sur un échantillon de 1 118 patients en 2004 (tous types de prothèses confondues) a démontré qu'on observe les endofuites dans 24% des AAA traités par EVAR [55].

En 1998, White et al. ont proposé la classification suivante. Les endofuites se répertorient en cinq types. L'**endofuite de type I** est associée à un flux au niveau des collets de l'anévrisme entre la paroi de l'aorte et l'EC que ce

soit sur le site d'implantation proximal ou distal (Figure 6). L'**endofuite de type II** apparaît lors d'un flux rétrograde continu vers l'anévrisme par une collatérale exclue de la circulation par l'EC (Figure 7). Le **type III** fait référence à une fuite due à un bris mécanique de l'EC. Le **type IV** réfère à une fuite causée par la porosité du polymère de recouvrement de l'EC (Figure 8). L'endofuite de **type V** est appelée endotension. Elle se traduit par une augmentation de taille de l'anévrisme après implantation de l'EC due à une pressurisation persistante du sac anévrisimal, sans détection d'évidence d'endofuites des autres types lors du suivi [56].

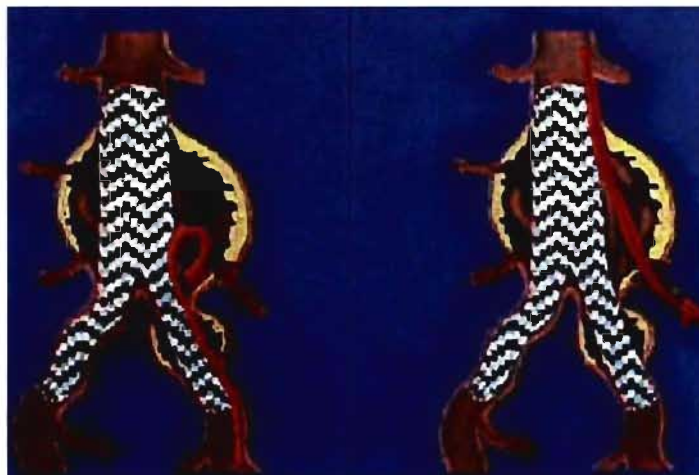


Figure 6 : La fuite de type I (flèches rouges) est associée à un flux au niveau des collets de l'anévrisme entre la paroi anévrismale et l'EC de façon distale (à gauche) et proximale (à droite). Elle peut être associée ou non à une sortie par une artère collatérale (cas de droite)

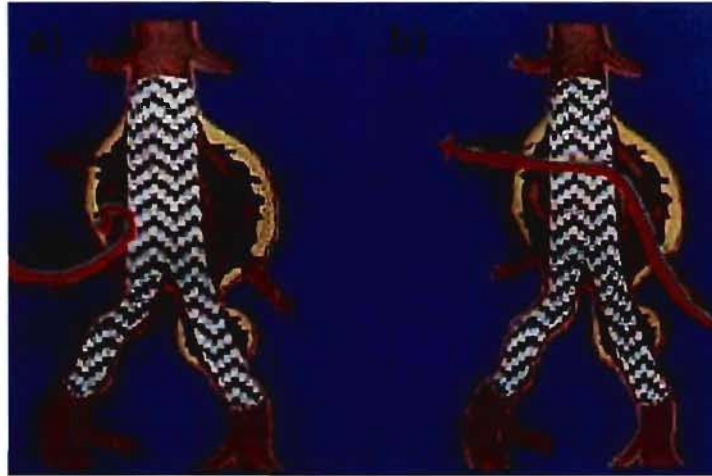


Figure 7 : Fuite de type II (flèches rouges). a) Elle apparaît lors d'un flux rétrograde continu vers l'AAA par une collatérale b) Le flux rétrograde peut également entrer dans l'AAA par une collatérale et ressortir par une autre.

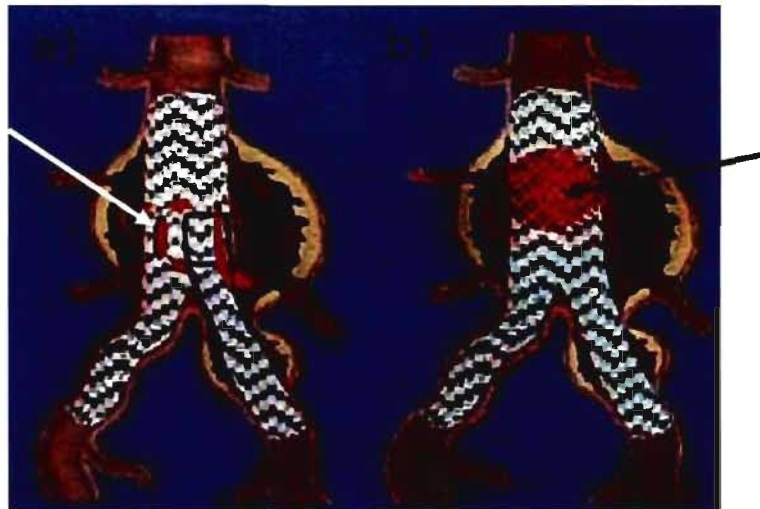


Figure 8 : Fuite de type III et de type IV. a) Le type III (flèche blanche à gauche) fait référence à une fuite due à un bris mécanique de la prothèse. b) Le type IV réfère à une fuite causée par la porosité du polymère de recouvrement de l'endoprothèse (flèche noire à droite).

Les endofuites de type I et de type II sont les plus fréquentes et problématiques sur le plan clinique. Les artères collatérales impliquées dans la fuite de type II peuvent être lombaire, mésentérique inférieure, hypogastrique, sacrale, gonadale et rénale [57]. Les fuites de types II compliquent 10-25% des anévrismes traités [72]. La manière de traiter les endofuites de type II est encore

un objet de débat. Les spécialistes les plus conservateurs recommandent une surveillance serrée [58], d'autres préfèrent opérer une réintervention endovasculaire ou chirurgicale [59-63]. Par contre, une récente étude rétrospective sur 11 ans souligne que les endofuites de type II sont associées de façon significative avec une augmentation du volume du sac anévrismal et sont un indice précurseur significatif de la rupture de l'AAA [64]. Ceci suggère le besoin d'une surveillance plus fréquente et d'une approche plus proactive menant à des réinterventions. Actuellement le consensus est de traiter les fuites de type II lorsqu'elles sont associées à une augmentation du diamètre de l'anévrisme [62].

Les endofuites de type III et IV sont plus rares que les endofuites de type I et II. De plus, les endofuites de type IV tendent à guérir d'elle-même. Les endofuites de type I et III mènent systématiquement à une réintervention, puisqu'elles peuvent entraîner la rupture de l'anévrisme [56]. Par contre, les endofuites de type III et IV concernent la performance de l'endoprothèse couverte. Il est donc encore possible d'optimiser les caractéristiques du treillis métallique et du polymère utilisés pour réduire l'incidence de ces endofuites. D'ailleurs en 2004, une étude européenne, EUROSTAR, rapportait une amélioration de la performance des endoprothèses de seconde génération avec un passage du taux de rupture annuel de 1 à 0,4% [51, 58]. C'est pourquoi les endofuites les plus préoccupantes restent les endofuites de type I et II.

II-4 Traitement des endofuites

Plus de 20% des patients requièrent une intervention secondaire en cas d'endofuite ou de migration dans les cinq premières années [51]. La conversion

chirurgicale tardive est encore requise dans 1 à 2% des patients par année [50]. Elle est recommandée en cas d'élargissement de l'AAA, de migration de l'EC, de bris de la structure de l'EC, d'infection de la prothèse et de rupture de l'AAA. Elle est associée à un risque de morbidité et de mortalité plus grand que l'est la chirurgie ouverte de première intervention [50]. C'est pourquoi le suivi est important et qu'il est préférable de favoriser une réintervention endovasculaire si elle est possible.

De façon classique, les endofuites sont traitées par embolisation, placement d'une extension ou d'une endoprothèse secondaire, ligature endoscopique et en dernier recours par chirurgie ouverte avec conversion de l'endoprothèse en prothèse conventionnelle. La méthode d'intervention dépend de la taille et du type d'endofuite [65]. Les fuites de type I sont plutôt traitées par insertion d'une extension prosthétique tandis que les fuites de type II sont traitées par embolisation. Différentes stratégies d'embolisation ont été explorées dans les modèles animaux et même sur les patients : l'embolisation des collatérales par "coils", l'injection de thrombine ou de colle de fibrine et l'utilisation de polymères embolisants. À priori, l'embolisation est une approche intéressante, car elle pourrait être moins coûteuse et moins invasive que les autres approches. Jusqu'à maintenant, le succès des différentes stratégies est mitigé et il y a place à de nouveaux développements dans le domaine.

II-4-1 Embolisation par spirales (coils)

L'embolisation est recommandée pour le traitement des endofuites de type II. Il est possible de la faire de manière préventive ou post EVAR. Parry et al.

ont démontrés que l'embolisation de collatérale lombaire ou mésentérique avant l'EVAR peut parfois prévenir l'apparition d'endofuite de type II chez les patients [66]. D'autres auteurs préfèrent une approche moins coûteuse en traitant seulement les endofuites persistant après 6 mois [67]. Dans ce cas, ils utilisent des spirales appelées "coils" en anglais qui sont des ressort métalliques injectables. Elles ont tout d'abord été utilisées en clinique pour traiter les anévrismes sacculaires cérébraux. Utilisées pour les fuites de type II dans les AAA, ces spirales bloquent le flux sanguin dans l'artère collatérale traitée et causent son occlusion par thrombose. Les spirales quoique efficaces pour abaisser la pression du sac anévrisimal [60, 67] et même pour réduire le volume de l'anévrisme [68], peuvent être recanalisées malgré l'occlusion obtenue dans l'artère collatérale [65, 69]. La recanalisation est secondaire à la formation de canaux tapissés de CEV dans le thrombus du sac anévrisimal. Ce phénomène peut conduire à la récurrence ou à la persistance de l'endofuite. De plus, la pression systémique peut continuer à être transmise à la paroi anévrisimal par le biais du thrombus et des spirales [56, 70].

Dans les modèles animaux, la fibrose et donc la guérison autour des spirales est limitée [71]. Toutes sortes de tactiques ont été expérimentées pour améliorer l'efficacité de l'embolisation par spirales comme tremper les spirales dans la thrombine [72, 73] pour améliorer la thrombose. Une autre approche est de détruire la couche endothéliale dans le vaisseau pour éviter la recanalisation. Des techniques d'ablation endothéliales thermique (cryoablation) [74] ou physique (spirale radioactives) [75, 76] ont été investiguées. Le succès de ces techniques est

mitigé. De plus, il est connu que les spirales causent des artéfacts d'imagerie qui gênent le suivi des patients en tomographie [65]. Enfin, cette technique s'avère coûteuse, une étude estime des coûts d'environ 6700 \$US si on embolise les artères collatérales d'une endofuite persistante [67]. Certains cas exigent le remplissage complet de l'anévrisme, ce qui nécessiterait un nombre élevé de spirales, soit des coûts très importants pour remplir la cavité anévrismale [68, 77] [78]. De toute façon, cette stratégie n'est pas recommandée pour le traitement des AAA, car les spirales imposent un stress mécanique sur l'endoprothèse et son recouvrement [60, 79], entraînant des possibilités de fracture des mèches métalliques ou de dégradation du polymère (perforation de la membrane).

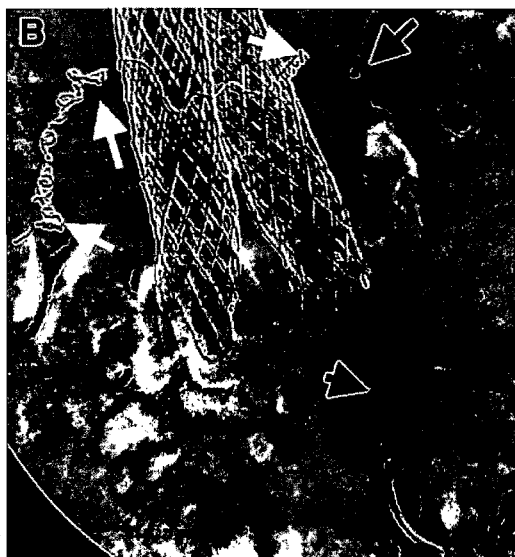


Figure 9 : Les spirales sont déployées à l'intérieur des vaisseaux impliqués dans la fuite de type II (flèches blanches) [66].

II-4-2 Thrombine et colle de fibrine

La thrombine est une enzyme du sang qui entraîne la transformation du fibrinogène en fibrine, une étape essentielle de la cascade de coagulation qui permet la formation d'un réseau réticulé mécaniquement stable [80]. Elle est

couramment utilisée avec succès pour le traitement des pseudo-anévrismes [81]. Les pseudo-anévrismes fémoraux sont accédés par voie percutanée et ne présentent pas d'endothélium, ce qui diffère des AAA qui possèdent un endothélium et sont accédés par voie intravasculaire [81]. De plus, à cause de leur configuration avec un petit collet, la circulation sanguine diffère de celle de l'AAA et permet un contrôle de la diffusion de la thrombine dans le système [82].

Plusieurs constats ont poussé l'Agence américaine de contrôle pharmaceutique et alimentaire (FDA) à recommander que la thrombine soit utilisée par voie topique uniquement et non par voie intravasculaire [82-89]. Des études ont relevé que l'administration intravasculaire rapide de thrombine chez les humains, les singes rhésus, les porcs, les cochons d'inde et les lapins est associée avec de l'hypotension, des thrombo-obstructions aiguës et la mort due à un thrombose systémique [83-87]. Enfin, la thrombine bovine est accompagnée d'allergie et de production d'anticorps chez certains patients [88, 89]. La thrombine humaine, son alternative plus sécuritaire est beaucoup plus chère que la thrombine bovine. Par contre, en Hollande et au Royaume-Uni, la thrombine est tout de même utilisée par voie intravasculaire pour emboliser les anévrismes après la pose de l'EC [90]. Certains auteurs américains recommandaient le traitement d'endofuite par l'injection de la thrombine dans le sac anévrisimal par voie percutanée, mais avec une grande attention en ce qui concerne les concentrations injectées et la rapidité d'injection [82]. La thrombine est souvent utilisée sous forme d'injection complémentaire à l'action des spirales. Mais sa diffusion rapide dans le sang en fait un agent à risque pour des embolies systémiques. L'action de

la thrombine a un effet temporaire qui peut être insuffisant pour constituer un thrombus stable à long terme ayant une évolution fibreuse. De plus, le caillot formé par la thrombine est susceptible de subir une recanalisation endothéliale.

La colle de fibrine est un hydrogel formé par une réticulation enzymatique qui imite la cascade de coagulation [91]. Elle est faite de fibrinogène et thrombine. Son utilisation est établie en chirurgie comme agent hémostatique approuvée par la FDA. En clinique, Zanchetta et al. ont utilisé la colle de fibrine injectée après le déploiement de l'EC dans le sac anévrismal [92]. À court terme (9 mois), l'incidence des endofuites de type II dans cette étude a diminué, mais l'évolution de la taille des anévrismes (point d'évaluation clinique) n'a pas été révélée par l'étude. La colle de fibrine présente les mêmes limites que la thrombine dont elle est composée [91].

II-4-3 Polymères embolisants

Les polymères embolisants ont eu un succès mitigé pour traiter les anévrismes expérimentaux tout comme les anévrismes chez les patients. Nous résumons ici les polymères existants et leur relative efficacité. Rhee et al. ont injecté des morceaux de mousse de polyuréthane injectable dans l'anévrisme pour prévenir les fuites de type II dans des modèles canins [93]. Cette approche est effective pour prévenir la formation de fuite de type II. Cependant, le polymère n'étant pas résorbable, la taille des anévrismes ainsi traités ne réduit pas. De plus, selon leur analyse macro, le thrombus autour des morceaux de mousse ne présente pas d'organisation fibreuse. Ceci laisse place à une action thrombolytique et à une invasion du thrombus par les cellules endothéliales menant à une recanalisation du

thrombus avec le développement possible d'une endofuite. La glucosamine désacétylée injectée dans des modèles d'anévrismes porcins a eu un haut taux de fuites résiduelles selon Uflacker et al. [94]. D'autres agents : estrogène, poly(vinyle acétate), acétate de cellulose, poly(vinyle alcool), éponges de gélatine, collagène microfibrillaire et les ballons détachables ont été étudiés avec des résultats comparables [95].

Parmi les polymères pouvant emboliser et avoir un effet sur l'endothélium, on retient les polymères réactifs ou solubilisés dans des solvants toxiques. En neurointervention sur les anévrismes intracrâniens, le N-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) a été accepté aux États-Unis. Ce polymère polymérise au contact des ions dans le sang ce qui permet de l'injecter sous forme liquide ce qui permet d'obtenir une masse occlusive. Le cyanoacrylate résidant dans le sac anévrisimal provoque une épaisse néointima et réduit les récurrences des anévrismes intracrâniens [69, 96]. Ceci a mené des équipes à essayer cette famille de colle pour traiter les endofuites de type I et II avec un succès encourageant [70, 77]. Rolland et al. comme l'équipe de Levrier et al. ont cherché à rendre le polymère de cyanoacrylate moins toxique en sollicitant une polymérisation radicalaire au lieu d'anionique [97]. Dans leur modèle porcine d'AAA, ils obtiennent un succès dans la prévention des endofuites de type I et II avec une réaction fibroproliférative dans l'anévrisme, mais la recanalisation est tout de même observée chez deux porcs sur six [98]. Mais, il faut souligner les inconvénients de ces colles qui mettent en doute leur efficacité dans le contexte particulier des AAA. Le contrôle de l'injection est difficile et il faut se limiter à

des petits volumes pour éviter la migration dans le flux sanguin qui résulte en une embolie du vaisseau parent [99]. Ces volumes seraient insuffisants pour traiter un AAA. De plus, cette colle peut rester collée au cathéter ce qui rend la procédure peu sécuritaire [69, 96]. Enfin, sa cytotoxicité s'accompagne de réactions inflammatoires indésirables qui peuvent se produire jusqu'à 3 mois après l'embolisation. Cette inflammation peut entraîner un épaissement de la paroi vasculaire et stimuler la néovascularisation [100]. Quoique le NBCA ait un effet toxique relatif sur l'endothélium [97, 98], il ne semble pas suffisant pour prévenir les récurrences (donc la recanalisation endothéliale). Tous ces points mettent en doute l'efficacité de cette famille de colle pour traiter les endofuites de type I et II.

L'OnyxTM, copolymère d'éthylène vinyle alcool en solution dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) a aussi été utilisé avec succès pour traiter les fuites de type II [59]. Par contre, l'expérience en clinique de ce polymère est limitée. Il est coûteux et ne peut être injecté en grandes quantités comme il serait nécessaire pour traiter les endofuites de type II. Ceci est causé entre autre par l'angiotoxicité du DMSO à dose plus élevée [101]. Un autre inconvénient tient du fait que le DMSO attaque le polymère du cathéter, il faut donc des cathéters spéciaux pour injecter cet agent [102]. Dans les anévrismes expérimentaux, l'OnyxTM est aussi associé à des récurrences après embolisation des anévrismes cérébraux [103]. Notons enfin que le NBCA et l'OnyxTM gardent une radioopacité importante qui peut rendre la surveillance angiographique difficile. Comme ces deux agents forment des implants peu compressibles et non résorbables par le corps, leur biocompatibilité à long terme est à remettre en question.

Mottu et al. ont aussi conçu des polymères rendus radioopaques *in situ* chez un mouton [104], mais le solvant utilisé, le diméthoxyde est sujet à controverse à cause de sa toxicité [105, 106]. De plus, pour le suivi clinique, la radioopacité à long terme peut nuire à la détection des endofuites par angiographie. Les résultats restent donc mitigés quant au succès de l'embolisation seule vis-à-vis de la prévention ou du traitement des endofuites.

II-5 Travaux antécédents

Les endofuites sont les principales complications qui compromettent la pratique généralisée et systématique de l'EVAR. Dans ce contexte, il est important de connaître les mécanismes qui causent l'apparition de celles-ci. Pourtant, ces mécanismes sont mal compris et c'est pourquoi la reproduction de ces fuites dans des modèles animaux est essentielle pour étudier ces fuites et en explorer les éventuelles solutions. Notre équipe de recherche s'est penchée sur le développement de différents modèles canins reproduisant les fuites de type I et de type II. Ces modèles ont été utilisés pour vérifier les causes reliées à la persistance des endofuites, entre autre, en vérifiant le rôle de l'endothélium de la paroi anévrismale ainsi que le rôle de la présence de collatérales sur le site de développement de l'anévrisme.

II-5-1 Modèle canin développé par l'équipe de recherche

Notre équipe de recherche a créé un modèle canin d'anévrismes bilatéraux sur les artères iliaques communes. Ce modèle est créé par l'implantation d'un patch veineux jugulaire avec la possibilité de greffer ou non un vaisseau collatéral autologue (Figure 10).

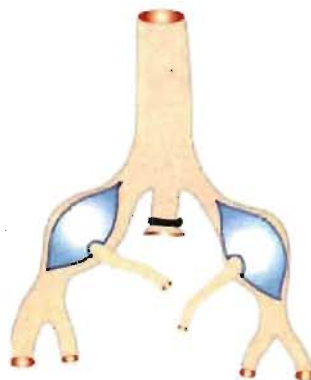


Figure 10 : Modèle d'anévrismes bilatéraux. Représentation artistique de l'intervention chirurgicale [107]

L'utilisation de chiens pour la construction de ces modèles se justifie aisément. En fait, parmi les grands mammifères se rapprochant en taille, le chien présente les caractéristiques de morphologie et de guérison tissulaire les plus proches de l'homme en ce qui concerne la maladie anévrismale, tel que suggéré par le Comité Ad Hoc de la société pour la chirurgie vasculaire et cardiovasculaire [108, 109]. Effectivement, les porcs guérissent en formant une épaisse néointima, ce qui ne correspond pas à la mauvaise incorporation retrouvée dans les implants humains. De plus, les anévrismes créés chez les porcs se thrombosent et guérissent contrairement aux anévrismes canins qui tendent à persister comme chez les anévrismes humains.

II-5-2 Modèle d'endofuite de type I

Dans le modèle d'anévrismes bilatéraux avec collatérale, une endofuite de type I est créée en déformant l'EC après sa pose. Il s'agit de placer un cathéter à ballon au niveau du collet proximal entre la paroi iliaque et l'EC. L'inflation du ballon permet d'obtenir une déformation plastique de l'EC qui laisse un espace

circulant entre l'artère et l'EC. L'endofuite de type I est encore présente dans 10 cas sur 12 après 3 mois [110].

Le déploiement normal d'une EC en absence de collatérale mène à une occlusion complète de l'anévrisme sans endofuite, avec les preuves d'une guérison en cours. La présence d'une endofuite de type I empêche ce processus de guérison. La présence d'un vaisseau collatéral associé à l'endofuite de type I constitue le pire scénario en terme de guérison et de croissance anévrismale.

II-5-3 Rôle de l'endothélium

Le modèle d'endofuite présenté ci-haut a permis de démontrer que les endofuites de modérées à importantes persistent dans les anévrismes. Les endofuites se présentent sous forme de larges canaux tapissés d'une couche endothéliale qui traversent le thrombus dans le sac anévrisimal. La présence de cette couche endothéliale le long des endofuites suggère un rôle important des CEV dans la persistance des fuites [107]. En effet, l'endothélium forme un revêtement lisse formé d'une monocouche de CEV qui réduit la friction dans les vaisseaux sanguins. Il a un rôle important quant à la perméabilité des vaisseaux sanguins et des propriétés anti-thrombotique et thrombolitique [111].

Dans les modèles canins d'anévrismes carotidiens sacculaires de l'équipe du Dr Raymond, des phénomènes comparables sont reproduits. Les CEV sont aussi à l'origine de la recanalisation suivant l'occlusion de l'artère et de flux résiduels persistant dans le col des anévrismes récurrents [96, 107]. Ces flux

résiduels se rapprochent conceptuellement des fuites trouvées dans les anévrismes fusiformes créés dans les iliaques pour reproduire l'AAA.

Leurs travaux [96, 107, 112] ont souligné le rôle de ces cellules en comparant des anévrismes intacts à des anévrismes dénudés de leur endothélium. L'endothélium a été détruit de différentes manières : mécaniquement en grattant chirurgicalement avec un scalpel ou par voie endovasculaire (à l'aide d'un panier) et physiquement par spirales radioactives. La voie endovasculaire permet une dénudation de l'endothélium, mais son efficacité est mitigée. Dans tous les cas de figure, dans les anévrismes non dénudés, l'expérience a montré une recanalisation du thrombus dans les deux premières semaines. Conséquemment la formation de néointima, nécessaire à la guérison était absente. Par contre, après ablation endothéliale, trois mois suivant l'intervention endovasculaire, le thrombus se remplaçait par du tissu conjonctif et fibreux idéal à la guérison, dans 75% des cas avec l'utilisation de la voie endovasculaire et dans 80% des cas en présence de radioactivité *in situ* [76, 113].

Des travaux comparables [114] ont été menés sur des modèles d'AAA par l'équipe du Dr Soulez et du Dr Lerouge. Ils ont en plus investigué l'influence du flux généré par un vaisseau collatéral sur la guérison des anévrismes avec ou sans ablation endothéliale. Pour ce faire, ils ont utilisés le modèle décrit ci-haut d'anévrismes bilatéraux dans deux dispositions : en absence ou en présence de collatérale. Dans chaque disposition, un des anévrismes était désendothélialisé. Les endofuites proximales de type I reproduites en absence de collatérale ont persisté dans tous les cas où l'intima était intact, mais dans aucun cas où

l'anévrisme était désendothélialisé. La taille des anévrismes avait également significativement diminué en cas d'ablation endothéliale. En conclusion, la désendothélialisation mécanique de l'intima a provoqué la thrombose des endofuites et prévenu leur persistance après EVAR. Dans tous les cas, la présence de la collatérale a inhibé l'effet positif de la désendothélialisation. La présence de flux sanguin dans la collatérale favorise la recanalisation du thrombus et par conséquent la persistance des endofuites. Les zones d'endofuites persistant en présence de collatérales étaient toutes entourées d'une couche de cellules endothéliales.

II-5-4 Rôle de la collatérale

Chez les patients, il a déjà été remarqué que la présence de vaisseaux collatéraux artériels fonctionnels augmentait l'incidence d'endofuite après EVAR [57]. Pour évaluer l'impact de vaisseaux collatéraux tels que les artères lombaires ou mésentériques inférieures, l'équipe du Dr Lerouge et Soulez a utilisé le modèle d'anévrismes bilatéraux. Les endofuites proximales de type I étaient reproduites en absence ou en présence de vaisseau collatéral dans la construction chirurgicale du modèle d'anévrismes.

Après 3 mois, la fuite de type I en absence de collatérale réimplantée donne lieu à des endofuites modérées et à de plus petits anévrismes que les fuites de type I avec collatérale. À ce stade, la circulation sanguine de type I sans collatérale se maintient à moins de 50% de la section moyenne de l'anévrisme. En présence de collatérale réimplantée, la fuite de type I reste plus importante (circulation dans plus de 50% de la section moyenne de l'anévrisme) et semble

maintenir des anévrismes plus gros que dans les modèles de fuites de type I sans collatérale [110]. En conclusion, dans ce modèle d'anévrisme iliaque, les hauts débits dus à la collatérale entretiennent la persistance de la fuite de type I et conduisent à la formation d'anévrismes plus gros.

II-6 Les sclérosants

Comme revu dans la section II-4, prise seule, l'embolisation présente un succès variable limité par la recanalisation endothéliale. La désendothélialisation mécanique semble fonctionner pour limiter les endofuites (en l'absence de circulation collatérale, section II-5-3). Par contre, cette dernière n'est pas praticable lors d'une EVAR sur un patient. Pour garder le caractère minimalement invasif de l'intervention endovasculaire, on pourrait utiliser un agent chimique injectable qui combinerait des propriétés embolisante et sclérosante. Le principe d'action des sclérosants consiste à détruire l'endothélium pour causer une oblitération fibreuse du vaisseau indésirable.

En sclérothérapie, il existe déjà une multitude d'agents actifs injectables chez les humains pour oblitérer des malformations veineuses. Parmi les agents connus, on compte différentes classes de sclérosants : les détergents, les solutions hypertoniques ou ioniques, l'alcool, les agents pharmaceutiques (toxines cellulaires ou antibiotiques), les mousses et les polymères [90]. Les agents actifs les plus utilisés sont l'éthanol absolu et le sotradécol sulfate, un détergent dont l'utilisation a été prohibée aux États-Unis [90]. L'éthanolamine oléate et l'EthilblocTM ont également traité avec succès les malformations veineuses et des varices.

On ne trouve pas de littérature au sujet du traitement des endofuites avec des agents sclérosants seuls. D'ailleurs, en large volume tel que requis dans l'anévrisme, l'injection d'un agent sclérosant peut créer des complications reliées à sa migration par diffusion et à sa concentration cytotoxique dans la circulation (vasospasme, thrombose). De plus, les sclérosants sont pour la plupart liquides et ne peuvent bloquer le flux sanguin générés par les endofuites. L'Ethilbloc™ présente un aspect particulier. Il est formé d'éthanol et d'une protéine, la zéine, qui au contact du sang provoque la thrombose et forme un bloc compact occluant la veine. Cet aspect pourrait être intéressant pour emboliser une endofuite, car cela permet de bloquer le flux sanguin. Le problème de l'Ethilbloc™ est que le bloc formé est non résorbable par le corps et resterait de façon permanente dans l'AAA, s'il y était injecté. Une autre limite de l'Ethilbloc™ est qu'après sclérothérapie, une complication fréquente, l'extrusion à la peau, cause des lésions cutanés [115]. Il y a donc place au développement d'un agent simultanément sclérosant, embolisant et résorbable.

II-7 Hypothèse

Nous avons vu que l'endothélium joue un rôle dans la persistance des endofuites après EVAR. Il est à l'origine d'une recanalisation du thrombus qui empêche la guérison complète de l'anévrisme après la pose de l'EC. Le flux collatéral contribue également à la persistance d'endofuite en préssurant l'anévrisme et en favorisant la recanalisation endothéliale. Puisque la désendothélialisation mécanique (par scalpel) du sac anévrisimal est efficace, mais seulement en absence de collatérale, il faut trouver une stratégie supprimant de

manière simultanée l'effet de l'endothélium tout en stoppant les flux générés par les vaisseaux collatéraux.

En conséquence, nous énonçons l'hypothèse qu'après la pose de l'EC, bloquer les flux en provenance de l'aorte et des vaisseaux collatéraux de l'anévrisme, tout en dénudant son endothélium pourrait réduire les risques d'endofuite. Ainsi, l'injection par cathéter d'un agent embolisant et sclérosant en concomitance avec la pose de l'EC pourrait permettre d'atteindre ces deux objectifs et par conséquent mener à la guérison de l'AAA.

II-8 Objectifs

L'objectif à long terme de l'axe de recherche du laboratoire consiste à trouver une méthode efficace pour traiter ou prévenir les endofuites de type I et de type II. Dans ce cadre, ce mémoire a pour objectif de vérifier que la stratégie de désendothélialiser et emboliser simultanément l'anévrisme lors de la pose de l'EC atteignait cet objectif général. Pour ce faire, ce mémoire se divise en deux objectifs complémentaires :

1- vérifier que l'occlusion par la thrombine d'un anévrisme conjuguée à une désendothélialisation mécanique (par chirurgie ouverte) permet de prévenir la persistance ou l'apparition d'endofuites,

2- vérifier que l'obtention d'une désendothélialisation et de l'occlusion simultanée du sac anévrisimal par l'injection par cathéter d'un agent sclérosant et embolisant permet de prévenir la persistance ou l'apparition d'endofuite tout en gardant le caractère minimalement invasif de l'EVAR.

II-9 Cahier de charge de l'agent sclérosant et embolisant

Viscosité

L'agent doit être injectable à travers des cathéters de 4 à 5 F (1,3 à 1,7 mm) pour permettre son acheminement vers l'anévrisme. Il devra donc être homogène et exempt de partie solide difficile à injecter. Pour favoriser une bonne répartition de l'agent embolisant, l'agent doit pouvoir augmenter de viscosité ou de cohésion une fois dans la cavité anévrismale et induire une occlusion de la circulation dans l'anévrisme. Par conséquent, un agent pseudoplastique (ou rhéofluidifiant) permettrait également un meilleur contrôle sur la diffusion.

Par contre, l'agent ne doit pas induire des pressions trop élevées dans le cathéter. Dans le cas de pressions trop élevées, les risques de rupture du cathéter ou des connections des microtubes, causeraient la perte de matériel/implant dans des lieux non ciblés [91]. Comme repère, la viscosité dynamique du sang dans les artères est de 100 mPa.s [116].

Sclérosant

L'agent devra détruire les cellules de l'endothélium sans endommager la média. L'action sclérosante devra être immédiate pour permettre une efficacité localisée au site d'intérêt.

Radioopacité

En plus d'être embolisant et sclérosant, l'agent doit être radioopaque pour favoriser le contrôle fluoroscopique lors de son injection par cathéter. Cette

caractéristique permettra d'objectiver, s'il y a lieu, la migration de l'agent en dehors du sac anévrisimal lors de l'injection et aussi d'évaluer sa répartition *in vivo*.

Toxicité et guérison tissulaire

Une fois injecté et l'effet sclérosant terminé, l'agent agira comme un implant qui devra donc présenter une toxicité acceptable pour le système circulatoire et particulièrement la paroi vasculaire. L'agent devra aussi être stérile lors de son entrée dans l'anévrisme.

Idéalement, l'agent devra être biodégradé en trois mois, le temps normal d'une guérison tissulaire complète dans un anévrisme expérimental sans fuite. Ultimement, cet implant devra aussi permettre la migration et l'invasion cellulaire et servir de support ou de matrice de guérison.

Autres critères facultatifs

En vue d'une utilisation clinique, les effets secondaires ou les conséquences esthétiques à l'injection devrait être temporaires et réversibles s'ils ont lieu. En vue d'une commercialisation, l'agent devra être homologué, facile à stocker, disponible et compétitif au niveau des coûts.

III MATÉRIELS ET MÉTHODES

III-1 Combinaison de la désendothéliation avec l'injection de thrombine

Dans un premier temps, l'objectif était de vérifier si la désendothéliation associée à l'occlusion de l'anévrisme permet de réduire les risques d'endofuites de type I après EVAR dans notre modèle d'anévrismes bilatéraux, malgré la présence de flux sanguin passant par une collatérale. Pour ce faire, nous avons utilisé la thrombine dont l'effet coagulant est utilisé pour occlure l'anévrisme. La thrombine est par contre rapidement dégradée par le corps, ce qui en fait un agent coagulant efficace temporairement et localement seulement [117]. En présence d'un flux sanguin important, son effet n'est pas assez rapide pour occlure le sac anévrisimal. Il faut donc limiter la circulation sanguine lors de son injection. Une étude *in vivo* a donc été menée avec un suivi de trois mois pendant lesquels cette méthode a été évaluée. Les critères d'analyse étaient 1) la persistance d'une fuite après trois mois, 2) l'importance de la fuite, 3) l'évolution de la taille de l'anévrisme et 4) sa guérison. La santé générale des chiens était évaluée ainsi que les effets secondaires de l'injection : thrombose d'EC et migration systémique de caillots.

Un modèle canin d'anévrismes iliaques bilatéraux avec collatérales a été utilisé, tel que développé et validé par notre équipe de recherche [107, 110]. Ce modèle original consiste à créer par chirurgie un anévrisme fusiforme sur chaque artère iliaque par implantation d'un patch veineux jugulaire, puis de déployer une EC de façon à reproduire une endofuite de type I en présence d'une collatérale.

Pour cette étude, l'injection de thrombine dans le sac anévrisimal permet ensuite de coaguler et donc de bloquer l'endofuite créée de chaque côté. L'ablation de l'endothélium était aussi effectuée sur un anévrisme tandis que l'autre était laissé intact comme contrôle (Figure 11). Les protocoles suivis pour les expérimentations animales ont été préalablement acceptés par le Comité institutionnel de protection animale du CHUM à l'hôpital Notre-Dame en accord avec les lignes directrices du Conseil canadien de protection des animaux (CCPA). Toutes les interventions ont été exécutées sous anesthésie générale et une analgésie postopératoire a été procurée par timbre transdermique de 50 µg de Fentanyl pendant trois jours.

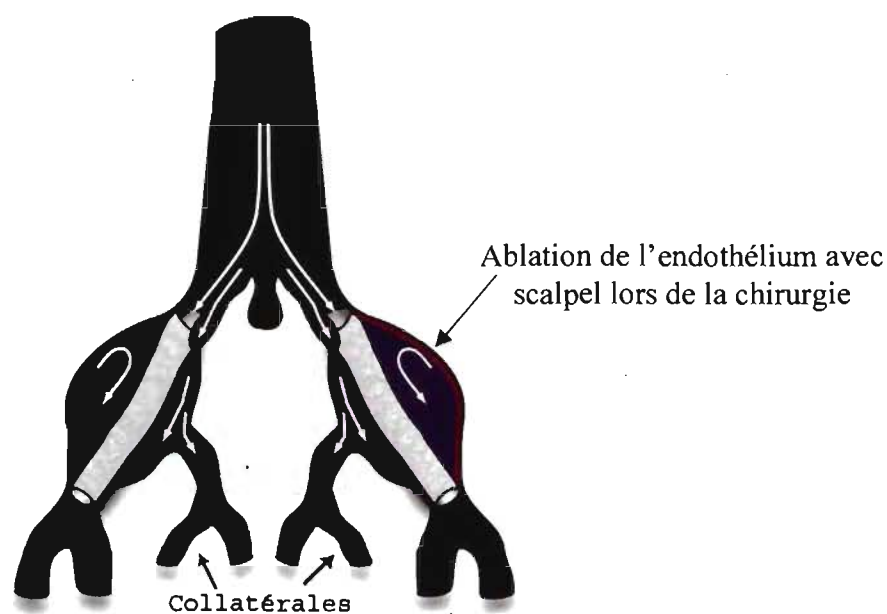


Figure 11 : Injection de thrombine (mauve) dans la poche jugulaire formant l'anévrisme (côté gauche dénudé de son endothélium représenté en rouge). Côté gauche : collatérale et l'artère iliaque non désendothélialisées.

Construction des anévrismes

Les anévrismes ont été construits selon le protocole chirurgical suivant par Igor Salazkin, assistant de recherche diplômé en chirurgie vasculaire. Une

laparotomie médiane est effectuée dans la partie basse de l'abdomen et les artères iliaques ainsi que le tronc sacro-iliaque sont dégagés. Le flux sanguin est arrêté avec des pinces chirurgicales. Puis, chacune des artères subit une artériotomie longitudinale et l'insertion d'un patch autologue provenant de la veine jugulaire. Pour reproduire la présence d'une collatérale dans l'anévrisme, une transection du tronc sacro-iliaque est exécutée. La transection est réimplantée et suturée sur la lèvre médiane de l'artériotomie (Figure 12). Une collatérale est ainsi anastomosée sur chacun des anévrismes (saturée de façon à créer une communication entre l'artère sacro-iliaque et l'anévrisme) [107]. Ce dernier modèle a l'avantage d'offrir un comparatif immédiat dans le même animal et donc d'obtenir des résultats appariés, de diminuer la variabilité des résultats et le nombre d'animaux par étude tout en minimisant les coûts [107]. De plus, il a l'avantage de pouvoir reproduire selon la construction chirurgicale la présence ou l'absence de collatérale [110].

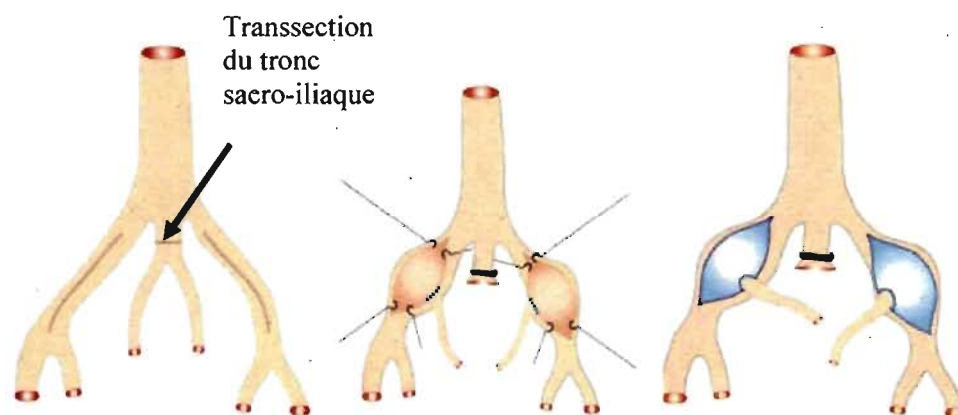


Figure 12 : Modèle d'anévrismes bilatéraux. Représentation artistique de l'intervention chirurgicale [107].

Six chiennes sans pedigree pesant de 20 à 25 kg ont été opérées pour obtenir douze anévrismes appariés. Les anévrismes contrôles (intacts) étaient créés

sur l'artère iliaque droite. Pour créer les anévrismes désendothélialisés, les patches jugulaires subissaient une ablation mécanique de l'endothélium au scalpel avant d'être suturées sur l'artère iliaque gauche [112, 114]. Ceci implique que la paroi de l'artère iliaque native et la collatérale avaient un endothélium intact autant dans les anévrismes dénudés que dans les anévrismes contrôles (avec patches intacts). L'efficacité de l'ablation mécanique a été vérifiée auparavant par des analyses histologiques de veines jugulaires désendothélialisées au scalpel dans les mêmes conditions [112]. Dans tous les cas, les interventions et le suivi n'étaient donc pas fait à l'aveugle : les anévrismes désendothélialisés étant toujours sur l'artère iliaque gauche de chaque chien.

Procédure endovasculaire

La procédure endovasculaire est effectuée immédiatement après la chirurgie par Gilles Soulez, médecin radiologue interventionnel, qui effectue également le suivi par imagerie. Le but de la procédure est de reproduire des endofuites de type I en présence de collatérale en déformant le collet proximal de l'EC (Figure 13). Dans le modèle d'anévrismes bilatéraux avec collatérales, des EC gonflables par ballon (type Jostent, $\phi=4-9$ mm, longueur de 48 mm, de Jomed, Rangendingen, Allemagne) sont implantées sous fluoroscopie dans les anévrismes [107, 110]. Un cathéter ballon de 4F permettant d'injecter la thrombine est introduit par voie fémorale controlatérale. Il est placé grâce à un guide radioopaque avant le déploiement de l'EC. L'introducteur est placé par ponction au niveau de la carotide pour permettre le déploiement de chaque endoprothèse dans chacune des artères iliaques. Le diamètre de l'introducteur est de 80cm de

longueur est choisi selon la grosseur de la carotide et peut faire 7 ou 8 French (2,3 à 2,7 mm). Pour éviter des embolies systémiques et minimiser les thromboses d'EC les chiens sont traités par dose d'héparine durant la chirurgie et suivis avec des doses d'aspirine.

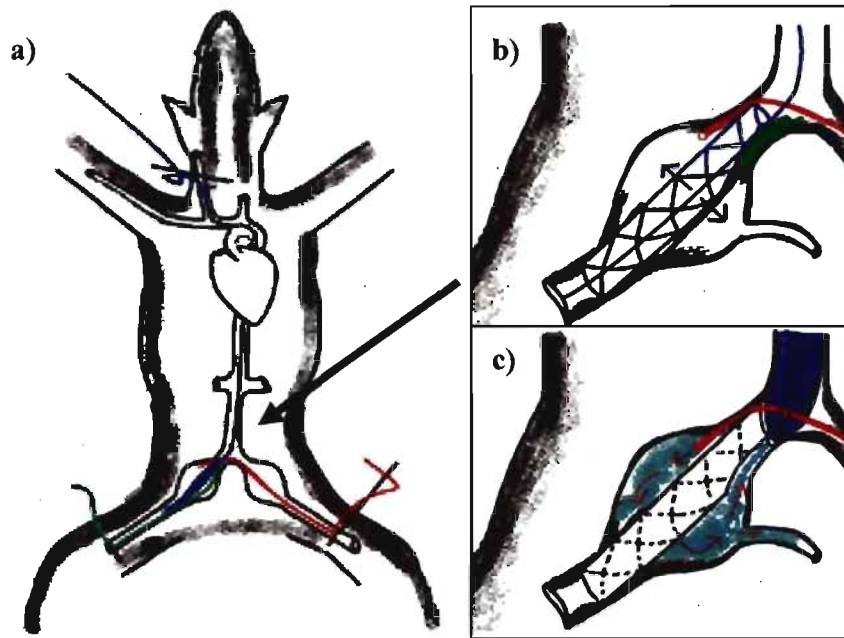


Figure 13 : Procédure endovasculaire. a) Introduction des cathéters par la carotide (bleu foncé) et les artères fémorales (rouge et vert). b) Déploiement de l'EC et formation du "groove" avec un cathéter ballon (vert). c) Injection de l'agent embolisant (bleu ciel) en bloquant la fuite de type I de façon temporaire grâce à un cathéter ballon (bleu foncé).

Les EC utilisées sont fabriquées avec quatre couches de polytétrafluoroéthylène (PTFE) soudées sur deux structures concentriques et cylindriques en acier inoxydable. Dans certains cas exceptionnels, si l'anévrisme est trop long, deux EC sont chevauchées sur 1 cm au moins dans le sens de la longueur pour permettre une bonne étanchéité. Avant l'injection de thrombine, la fuite de type I est créée. Une endofuite de type I est conçue à l'aide d'un cathéter

ballon de 4F préalablement placé dans l'anévrisme par voie fémorale isolatérale. Ce cathéter à ballon est positionné au niveau du collet proximal entre la paroi iliaque et l'EC pour être gonflé et obtenir une déformation plastique qui laisse un espace circulant appelé "groove" (Figure 13 b). Ce "groove" permet d'obtenir la fuite de type I proximale, qui est définie comme une opacification antégrade par le collet proximal de l'anévrisme lors de l'angiographie. La présence d'endofuite est vérifiée par l'injection d'agent de contraste. Dans ce modèle, une endofuite de type I ainsi créée est encore présente dans 10 cas sur 12 après 3 mois si elle n'est pas traitée.

La thrombine (Thrombostat, Pfizer, Canada) est ensuite injectée jusqu'à disparition de l'endofuite tel que jugée selon l'image angiographique (Figure 13 c et Figure 14). Pour empêcher la diffusion de la thrombine dans l'artère iliaque par le "groove" et minimiser le flux dans l'anévrisme, un cathéter ballon est placé au dessus du collet de l'endoprothèse pour bloquer le flux sanguin. L'opération est répétée pour chacun des anévrismes et la thrombine est injectée de la même façon, jusqu'à l'obtention de la disparition complète de la fuite.

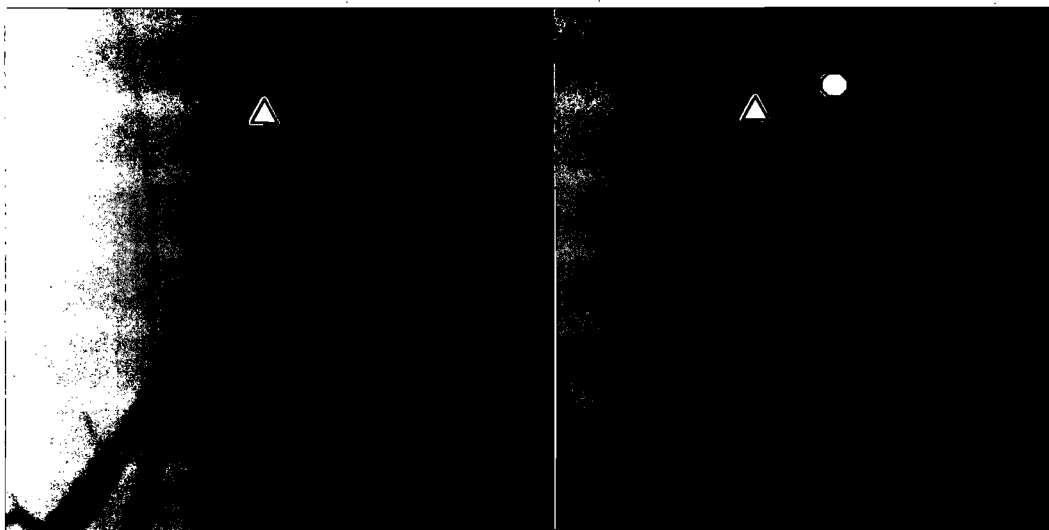


Figure 14 : Le sac anévrismal (triangle blanc) avant (à gauche) et après (à droite) l'injection de la thrombine par le collet anévrismal (cercle blanc).

III-1-1 Persistance des endofuites

L'implantation se fait sous fluoroscopie par angiographie percutanée transfémorale. L'angiographie sert entre autre à s'assurer de l'efficacité de la thrombine, sa migration et son efficacité à emboliser les fuites de type I créées (Figure 14). Une angiographie est également effectuée à 12 semaines, juste avant le sacrifice de l'animal. En l'absence d'imagerie par tomographie, celle-ci sert de "gold standard" pour vérifier la présence des endofuites et la thrombose éventuelle de l'artère. À l'angiographie, une fuite de type I était définie comme une opacification résiduelle par un flux antégrade provenant du collet proximal ou distal, et sortant ou non par la collatérale. Une fuite de type II était définie comme une opacification résiduelle de l'anévrisme par un flux rétrograde provenant de la collatérale. L'échographie Doppler (ED) est utilisée pour le suivi des endofuites à aux semaines 1, 4 et 12 après EVAR. L'ED couleur et pulsée utilise l'effet Doppler pour détecter les déplacements sanguins. L'angiographie et l'ED sont

utilisées pour détecter les endofuites, pour les classer selon leur type ainsi que pour vérifier le bon fonctionnement de l'EC en vérifiant sa perméabilité.

III-1-2 Importance de la taille des endofuites

Les anévrismes sont suivis par échographie Doppler (ED) et échographie en mode B (EMB) avec une sonde de 10 MHz (Vivid 5, GE Vingmed, Horten, Norway) avant l'implantation et après l'implantation de l'EC à 1 semaine, 4 semaines et 12 semaines. Lors de ces échographies, les endofuites sont évaluées aux tiers proximal, médial et distal de l'anévrisme grâce au contraste échographique des parois vasculaires, du thrombus et de la lumière (Figure 15). Cette étude est combinée à l'étude en ED pour déterminer sur chaque coupe un pourcentage de surface de thrombose. L'importance des endofuites est évaluée grâce au calcul du pourcentage de thrombose moyen. Celui-ci est obtenu comme la moyenne des pourcentages évalués par le radiologue pour les sections acquises aux tiers proximal, médial et distal de l'anévrisme. Enfin, en utilisant l'angiographie, le radiologue peut ajuster les pourcentages de thrombose obtenus pour les tiers proximal, médial et distal par échographie. La moyenne de thrombose relative obtenue donne alors un résultat tenant compte des sections transverses et longitudinales simultanément ainsi que de l'allure globale de l'anévrisme. Les endofuites sont également classées en quatre catégories (0 à 3) selon leur importance : la catégorie 0 pour une absence de fuite avec 100 % de thrombose, la catégorie 1 pour une petite fuite dans l'intervalle de 90 à 99 % de thrombose, la catégorie 2 pour une fuite moyenne de 50 à 89 % de thrombose et la catégorie 3 pour une fuite massive de 0 à 49% de thrombose.

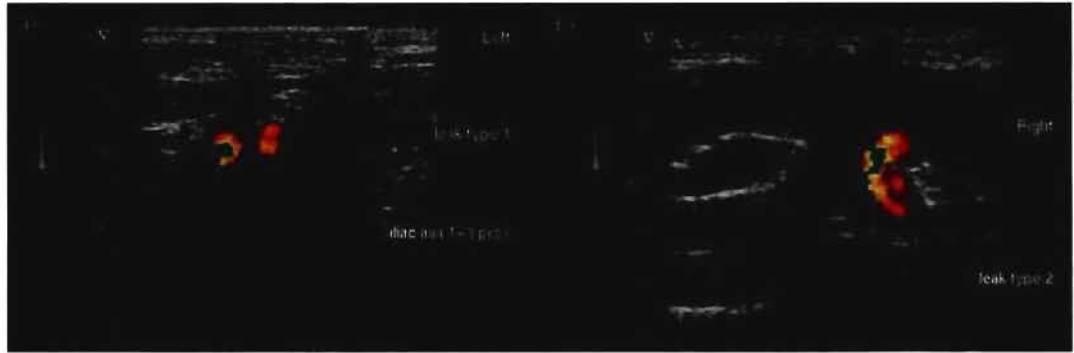


Figure 15 : a) fuite de type I en échographie Doppler b) fuite de type II en échographie Doppler

III-1-3 Évolution de la taille des anévrismes

La taille des anévrismes est mesurée avec l' EMB grâce au contraste échographique de la paroi de l'anévrisme aux tiers proximal, médial et distal (Figure 16). Pour évaluer l'évolution de la taille des anévrismes pendant l'étude *in vivo* tout en minimisant l'effet de la variabilité due à la construction de chaque anévrisme, un diamètre relatif, une longueur relative et un volume relatif (%) ont été définis et calculés.

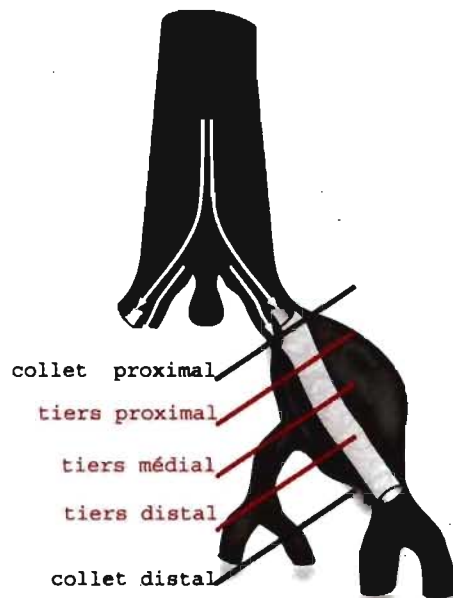


Figure 16 : Coupes transversales de l'anévrisme utilisé en macroscopie et ED

Le diamètre relatif est calculé à partir de deux mesures. Tout d'abord, un diamètre de base est obtenu par EMB immédiatement après la chirurgie de construction des anévrismes avant EVAR. Ce diamètre de base est le maximum parmi les diamètres mesurés aux tiers proximal, médian et distal de l'anévrisme. Ils sont obtenus sur des acquisitions transversales perpendiculaires au grand axe de l'anévrisme, soit des diamètres orthogonaux. Ensuite, un diamètre maximum est mesuré de la même façon après EVAR, à la semaine 1, 4 et 12. Un diamètre relatif est alors calculé comme le ratio entre le diamètre mesuré à la semaine considérée (1, 4 ou 12) et le diamètre de base. La longueur relative de l'anévrisme est obtenue selon la même logique. Cependant la longueur est mesurée sur une acquisition longitudinale parallèle au grand axe de l'anévrisme. La longueur de base est mesurée entre le collet proximal et le collet distal de l'anévrisme après la chirurgie. Puis à la semaine 1, 4 et 12, la longueur est mesurée. L'opérateur ne connaît pas les mesures de longueur et de diamètre des semaines précédentes. Cette prise de mesure est donc à l'aveugle selon le temps, mais biaisée pour la comparaison des anévrismes dénudés versus les anévrismes contrôles, le côté désendothélialisé (côté gauche) étant connu de l'opérateur.

Pour le calcul de son volume (Équation 1), l'anévrisme a été estimé comme un ellipsoïde tronqué du volume occupé par l'EC. L'EC est considérée comme un cylindre de rayon égal au maximum des rayons mesurés aux collets. Les rayons aux collets sont mesurés à la portion distale et proximale de façon latérale et antéropostérieure.

Équation 1 : Formule du volume de l'anévrisme

Volume = éllipsoïde de l'anévrisme – volume de l'EC

$$= \left(\frac{3}{4}\pi \times \text{rayon latéral} \times \text{rayon antéropostérieur} \times \frac{1}{2} \text{longueur}\right) - (\pi \times (\max(\text{rayons des collets}))^2 \times \text{longueur})$$

Le volume relatif correspond au ratio entre le volume calculé avec les mesures à la semaine 1, 4 ou 12 et le volume de base calculé avec les mesures prises avant l'EVAR.

III-1-4. Guérison à l'intérieur du sac anévrisimal

Observation macroscopique

Le sacrifice du chien est effectué immédiatement après l'angiographie finale à la semaine 12 par overdose de barbiturique, médicament déprimeur du système nerveux central. L'aorte est alors récupérée en bloc avec les deux artères iliaques contenant les deux endoprothèses couvertes. Ces explants sont conservés dans le formol. Ils sont refroidis à l'azote liquide au moment de la coupe. Les anévrismes sont alors préparés avec un système de coupe et ponçage ("cutting-grinding") avec une scie Exakt (GmbH, Norderstedt, Allemagne), utilisant un ruban à diamant. Des coupes transverses sont ainsi faites aux tiers proximal, médial et distal. Ce système permet d'obtenir des coupes fines de 3-5 mm incluant la partie métallique de l'EC entourée de tissus en minimisant leur destruction. Des stéréographies macroscopiques des coupes sont effectuées avec un système d'imagerie informatisé (Clemex). Les sections obtenues sont ensuite déshydratées à différents degrés d'alcool éthylique pendant une semaine, puis enduites de résine acrylique (Technovit 7200) en remplaçant graduellement l'alcool par la résine. Le tout prend 3 semaines à un mois selon l'épaisseur du spécimen. Il est alors

possible de couper et polir les spécimens en sections de 20 à 30 microns à l'aide de papier à poncer de grade successif. Une coloration à l'éosine et hématoxyline permet d'identifier l'organisation du tissu autour de l'EC.

Lors de l'observation au stéréomicroscope, l'étendue du thrombus et de la fuite est estimée à l'aide d'un pourcentage approximatif. Il est à noter qu'une évaluation informatisée précise n'était pas possible puisque le tissu n'est plus sous pression. La portion vide de l'anévrisme se replie sur elle-même causant un rétrécissement de l'anévrisme et particulièrement de la zone de fuite. Une photo ne représente donc pas les réelles proportions retrouvées *in vivo*, celles-ci doivent être évaluées en reconstituant l'anévrisme et restent donc approximatives.

Histopathologie

Pour identifier les cellules à l'aide de l'histologie conventionnelle, des coupes fines transverses sont également préparées. Afin d'obtenir des lamelles de 3 microns sans endommager l'appareil de coupe histologique, les parties métalliques de l'EC sont retirées en gardant le plus possible intact le tissu l'environnant. L'histologie avec coloration pentachrome MOVAT sert à vérifier l'organisation (degré de guérison) de l'anévrisme. Elle permet entre autre de bien voir les noyaux (noir), le collagène (vert), le thrombus (rouge). Il est donc possible de distinguer le début de l'adventice ainsi que les endroits où le collagène a remplacé le thrombus et a contribué à la guérison de l'anévrisme. On vérifie aussi la présence de l'endothélium dans l'anévrisme délimitant les zones de fuites avec une coloration immuno-histologique au Facteur VIII et la présence de CVML et de myofibroblastes avec la coloration immunohistologique de l' α -actine. Les

portions thrombosées ont été séparées en deux catégories grâce à la coloration MOVAT: thrombus organisé (présence de collagène et de fibrine et au moins quelques cellules) et thrombus frais ou avec une organisation minimale (fibrine avec peu de collagène et pas de cellules, présence de globules rouges fantômes). Les observations sont faites sur un microscope Leica avec grossissement allant de 25X à 400X et muni de filtres polarisateurs permettant de confirmer la présence de collagène (qui est biréfringent).

III-1-5 Analyse statistique des données

Les comparaisons de l'évolution du pourcentage de thrombose, du diamètre, de la longueur et du volume relatif ont été faites entre les anévrismes contrôles et désendothélialisés avec l'aide de test de Student pour échantillons appariés. Le taux de réduction de taille moyenne des anévrismes désendothélialisés par rapport aux contrôles après 12 semaines a été évaluée avec une distribution de Student de degré de liberté de 5 par rapport à la semaine 1 (Annexe 2). Le test de Student pour échantillons appariés est approprié puisque l'échantillon est de taille $n < 30$; $n = 6$. De plus, chaque anévrisme contrôle pouvait être apparié avec sa contrepartie désendothérialisée dans le même chien. Le nombre d'endofuites à 12 semaines a été comparé entre les anévrismes contrôles et désendothélialisés en utilisant un test non paramétrique Khi^2 . Ce test permet d'évaluer des valeurs quantitatives discontinues non exprimées sur une échelle ordinale, ce qui est le cas pour la présence ou l'absence d'endofuites. Ensuite, un test ANOVA à un paramètre a été effectué pour comparer les différentes modalités d'évaluation du pourcentage de thrombose : l'échographie, l'échographie corrigé

par l'angiographie et enfin l'observation macroscopique. Un seuil de confiance p de 0,05 ou moins était considéré significatif pour le rejet de toutes hypothèses nulles. Un seuil de confiance p de 0,01 ou moins était considéré comme très significatif. Les hypothèses nulles pour les différents tests statistiques sont énoncées dans le Tableau I.

Tableau I : Hypothèses nulles des différents tests statistiques utilisés dans l'étude d'injection de thrombine et d'injection de GECC.

Tests statistiques	Données évaluées	Hypothèses nulles
Student appariés	Diamètre Longueur Volume % de thrombose	Il n'y a pas de différence significative entre les anévrismes contrôles et les anévrismes désendothélialisés.
Student avec degré de liberté 5	Diamètre Longueur Volume	Le taux de changement de la valeur par rapport à la semaine 1 est nul quand on compare les deux types d'anévrismes
Khi ² (1 paramètre) degré de liberté 1	Nombre de fuites initiales Nombre de fuites finales	Il n'y a pas de différence significative entre les anévrismes contrôles et les anévrismes désendothélialisés.
Khi ² (1 paramètre) degré de liberté 3	Catégories de fuites 0 à 3	Il n'y a pas de différence d'importance de la fuites entre EVAR et la semaine 12
ANOVA (1 paramètre)	% de thrombose -à l'échographie -à l'échographie corrigée -selon la macroscopie	Les trois modalités d'évaluation du % de thrombose donnent des mesures semblables

III-2 Un agent sclérosant et embolisant

Dans un deuxième temps, l'objectif était de fabriquer un agent injectable qui désendothélialise et embolise l'anévrisme pour arrêter ou prévenir les endofuites de type I après EVAR. Pour le développement de l'agent sclérosant et embolisant

injectable par cathéter, l'approche suivie consistait à d'abord choisir un sclérosant efficace pour détruire l'endothélium. En l'occurrence, l'alcool éthylique semblait approprié étant donné son utilisation déjà répandue pour l'injection intravasculaire de malformations veineuses et son efficacité reconnue pour détruire l'endothélium [90, 110, 118, 119]. Pour traiter les endofuites, l'agent sclérosant se doit d'être embolisant et facile à contrôler durant l'injection. C'est pourquoi, on a cherché un polymère pouvant augmenter la viscosité de l'éthanol sans affecter son effet sclérosant. De plus, un agent radioopaque a été sélectionné pour permettre la visibilité de l'agent embolisant et sclérosant lors de son injection sous fluoroscopie.

III-2-1 Choix du polymère

Nous avons cherché un polymère soluble dans l'éthanol et non toxique. Le choix s'est porté sur l'éthylcellulose (EtC) qui est l'un des polymères biocompatibles les plus solubles dans l'éthanol, tel qu'évalué récemment par une équipe française [120]. L'EtC est soluble dans l'éthanol absolu où il forme un gel, mais est peu soluble dans l'eau [121]. Cette propriété pourrait faciliter l'embolisation en formant un précipité d'EtC dans l'anévrisme lors de la libération de l'éthanol dans l'anévrisme. L'EtC est un dérivé de la cellulose (Figure 17). Une simple modification chimique permet de changer les fonctions hydroxyliques de la cellulose en fonctions éthyliques. Ceci rend le polymère soluble dans l'éthanol et change également ses propriétés dans les tissus. Ce polysaccharide est couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique et des études de toxicité ont conclu qu'il n'était presque pas toxique, avec un indice de 5/6 sur l'échelle de

Hodge et Sterner (6= non toxique). L'éthylcellulose a une DM50 orale de 5g/kg chez les rats et DM50 de 5g/kg sur la peau des lapins, ce qui en fait une substance très peu toxique. La DM50 est la dose qui cause la mort chez 50% d'une population étudiée, plus ce chiffre est petit, plus la substance est toxique. Elle s'exprime habituellement en terme de masse de substance (mg) par poids de l'animal (kg).

Il existe peu d'études *in vivo* concernant l'absorptivité dans les tissus vivants ainsi que l'importance de la réaction aux corps étrangers engendrée par l'éthylcellulose. Ceci est probablement due à sa provenance : la cellulose est un polysaccharide naturel biodégradable dans la nature, mais pas par le corps humain en raison des liens glucidiques β qui forment sa chaîne. La cellulose est peu soluble dans les solvants en raison de cette stéréochimie et est peu assimilée dans les tissus [122, 123], contrairement à l'amylose qui est formé de liens glucidiques α . Une étude sur la cellulose et ses dérivés est couramment référée à ce sujet [124]. Elle révèle que l'éthylcellulose est peu biodégradée par les tissus.

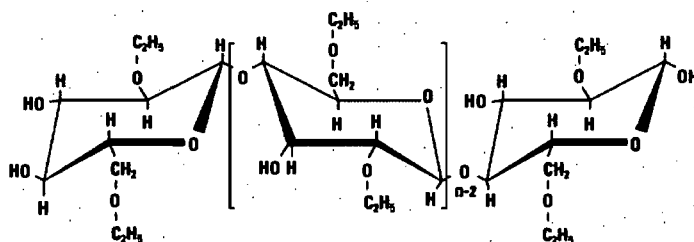


Figure 17 : Structure de l'éthylcellulose. Sa stéréochimie semblable à la cellulose avec ses liens intersaccharides de type β -glucosidique. Noter les fonctions éthyliques C₂H₅ qui lui sont propres. <http://www.dow.com/dowexcipients/products/chemistry/ethocel.htm>

L'éthylcellulose présente deux caractéristiques qu'il faut considérer pour sa sélection : la longueur de la chaîne polymérique et son contenu en

fonctions éthyliques. Une viscosité de référence produite à partir de 5% d'éthylcellulose dans un mélange de 80% de toluène et 20% d'éthanol donne une valeur comparative permettant d'évaluer les différentes longueurs de chaîne du polymère disponibles sur le commerce. Plus cette viscosité est élevée et plus la longueur de chaîne est grande. Également, plus le contenu en fonctions éthyliques est fort et plus le polymère est compatible avec l'éthanol et moins il est soluble dans l'eau. Une longueur de chaîne plus importante permet d'atteindre de plus grandes viscosités avec une même concentration de polymère. Ceci permet d'augmenter la part d'éthanol dans le gel en gardant le pouvoir embolisant recherché. D'autant plus, le gel ainsi formé est plus stable et le polymère précipité plus résistant à la rupture [121]. L'éthylcellulose choisie (Sigma Aldrich, Canada) possède donc un contenu en fonctions éthyliques élevé, 48-49.5% et la viscosité la plus élevée parmi les produits offerts (80-100 mPa.s) dans la solution de référence soit environ 70 000 M.

III-2-2 Choix de l'agent radioopaque

Un agent a été sélectionné pour que, combiné à l'alcool, il améliore la visibilité du gel sous fluoroscopie (Rayons X), sans toutefois détériorer la solubilité du polymère dans ce solvant. C'est pourquoi les agents radioopques en poudre et aqueux ont été rejetés. Le Tableau II présente les différents agents radioopques utilisés pour visualiser les vaisseaux sanguins et pour l'embolisation des malformations veineuses en combinaison entre autre avec la thrombine, la fibrine et des colles cyanoacrylates [125-128]. Le choix de l'agent radioopaque s'est donc porté sur le Lipiodol UFTM (LUF). Le LUF (Guerbet, Villepinte,

France) est un agent radioopaque liposoluble défini comme une huile iodée de graines de pavot, sa formule chimique est inconnue, mais sa structure suspectée indique une claire présence de fonctions éthyliques : $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{CHIx} (\text{CH}_2)_m - \text{CHly} - (\text{CH}_2)_p - \text{COOC}_2\text{H}_5$. Il est utilisé en combinaison avec des agents embolisant comme la colle biologique (fibrine) chez les patients et les dérivés des cyanoacrylates dans le traitement expérimental des endofuites de type II [68, 98]. Il est à noter que ce produit de contraste est le seul produit liposoluble encore commercialisé par Guerbet. Les produits iodés liposolubles sont remplacés en partie à cause de leur viscosité par les produits solubles dans l'eau saline, car ils sont plus faciles à éliminer par le corps. L'éthanol est également souvent conjugué avec le LUF, ce qui donne une solution homogène non aqueuse utilisable pour traiter les malformations veineuses [129, 130]. Le choix du LUF est d'autant plus judicieux qu'il possède des fonctions éthyliques comme l'éthanol et l'éthylcellulose et que sa molécule plus grosse que l'éthanol en fait un candidat idéal pour jouer un rôle de plastifiant ou de co-solvant dans une solution binaire (solution contenant deux solvants). Or, nos résultats préliminaires de solubilité de l'éthylcellulose ont démontré que l'éthylcellulose avec éthanol seul présente une viscosité limitée, c'est pourquoi la solubilité de l'agent radioopaque était un critère de sélection important.

Tableau II : Noms des agents de contraste utilisés pour l'embolisation

Agents radioopaques	Métal absorbant les rayons X	État à température pièce
Sels ioniques de sodium, méglumine ou iothalamate	iode	Aqueux
Sels non ionique : iopamidol, iohexol	iode	Aqueux
Sulfate de baryum	baryum	Aqueux
Poudre de tantale ou poudre d'oxyde de tantale	tantale	poudre
Dioxyde de zirconium	zirconium	poudre
Lipiodol TM ultra fluide	iode	huile

III-2-3 Fabrication et optimisation du gel d'éthylcellulose

La fabrication du gel est obtenue comme suit. L'éthanol absolu est préalablement mélangé à 80%vol avec 20%vol de LUF pour obtenir la solution binaire. Sous une colonne à reflux, pour contrôler l'évaporation d'alcool, on chauffe le mélange à 37-38°C dans un ballon à col rodé de 100ml ou de 500ml. Une fois le solvant homogène, on ajoute la concentration voulue d'éthylcellulose (EtC) doucement pour éviter les agrégats en maintenant une agitation continue. Le gel s'homogénéise à l'abri de la lumière (sensibilité de l'EtC et du LUF à la lumière) pendant la nuit. Le lendemain, le mélange est refroidi à la température de la pièce et gardé à l'abri de la lumière. Pour éviter la précipitation de l'EtC à basse température et conformément aux modalités de conservation du LUF, la conservation du gel se fait à température pièce et est limitée à un mois.

Lors du développement du gel, les points les plus importants à vérifier ont été optimisés. Afin de déterminer la composition du solvant binaire de base, des seringues remplies de différentes compositions de solvants ont été exposées sous fluoroscopie. Le critère important était une bonne radioopacité du solvant par rapport au tissu vivant avec un maximum d'éthanol absolu. Parmi les compositions contenant 1, 5, 10, 20, 40 et 60 %vol de LUF, une concentration minimale de 20%vol de LUF a été retenue pour une radioopacité optimale tout en maximisant la part de sclérosant dans le gel.

Le deuxième critère d'optimisation, son injectabilité, a été vérifié avec divers essais d'injection *in vitro*, puis *in vivo*. Les essais *in vitro* sont d'abord faits avec des seringues de 3 à 10 ml pour tester différents types de piston, puis à l'aide de cathéter 4 et 5 F dans des béciers d'eau saline ou de sang canin pour couvrir un éventail de viscosité du gel. Les chiens #1.1, 1.2 et 1.5 de l'étude de thrombine ont été utilisés pour des tests *in vivo*. Lors de l'angiographie précédant leur sacrifice, le gel a été injecté dans les artères rénales, brachiales, lombaires, mésentériques et hépatiques avec des cathéters 4 et 5 F et sa migration a été évaluée. D'un essai à l'autre, la migration du gel a été diminuée en augmentant la viscosité du gel. Lors de l'évaluation de la migration et de l'injection, le radiologue donnait une appréciation qualitative de l'injectabilité et donnait une évaluation approximative de l'augmentation possible de la viscosité.

III-2-4 Étude de viscosité du gel

Afin d'étudier l'effet de la concentration d'EtC et de la température sur la viscosité du gel, un rhéomètre (Brookfield Engineering Laboratories, modèle

LVDV-III+, Middleboro, États-Unis) permettant de réguler la température avec un bain est utilisé (Figure 18).

Principe du rhéomètre

Le principe d'opération de ce rhéomètre est d'entraîner un mobile rotatif immergé dans le fluide d'intérêt à l'aide d'un ressort calibré. La traînée visqueuse du fluide est mesurée par le taux de flexion du ressort qui est mesuré grâce à un capteur rotatif. L'intervalle de mesure de l'appareil est donc déterminé par la vitesse de rotation, la taille et la forme du mobile, le récipient d'échantillonnage et l'importance du moment de torsion exercé par le ressort calibré. Les mesures données par le rhéomètre sont: la viscosité, η (mPa.s), le taux de cisaillement (N/m^2), le gradient de vitesse, v (sec^{-1}) et le moment de torsion exercé, τ (% du moment de torsion à capacité maximale, 0,0673 mN.m). L'équation assumée par le logiciel du rhéomètre pour donner la viscosité (η) est la loi de viscosité de Newton (Équation 2).

Équation 2 : Loi de viscosité de Newton

$$\tau = \eta v$$

Pour couvrir une grande gamme de viscosité, deux mobiles rotatifs plans ont été nécessaires : CP-42 et CP-52 (Brookfield Engineering Laboratories, modèle LVDV-III+). L'intervalle de viscosité théoriquement couvert par la combinaison du rhéomètre avec un mobile est inversement proportionnelle à la grandeur de ce dernier. Il est donné par le rapport du coefficient du mobile (en mPa, 600 pour le CP-42 et 9216 pour le CP-52) par le gradient de vitesse (s^{-1}). La sélection du mobile rotatif approprié se fait donc par essai erreur pour faire

correspondre la capacité du rhéomètre avec la viscosité recherchée. Une fois l'appareil calibré avec un liquide newtonien, dont la viscosité ne varie pas en fonction du taux de cisaillement exercé, il est possible de commencer les mesures à la température voulue. Trois liquides newtoniens ont servi à la calibration : 5 mPa.s, 100mPa.s et 500 mPa.s. Le liquide de calibration est choisi selon l'intervalle de viscosité attendu.

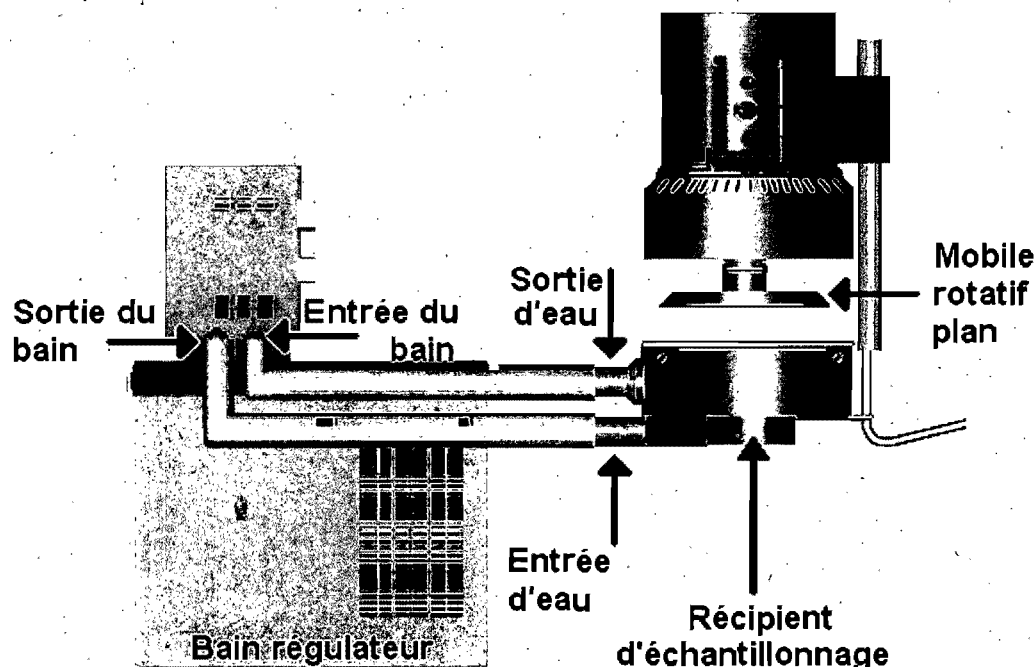


Figure 18 : Schéma du rhéomètre. Le récipient d'échantillonnage est maintenu à la température constante par un bain d'eau.

Comportement visqueux et erreur sur la mesure

Avant toute prise de mesures, il a d'abord fallu déterminer si le gel présentait un comportement newtonien pour savoir s'il était important de maintenir un cisaillement constant d'une mesure à l'autre. Dans le cas d'un gel newtonien, le couple doit être maintenu au dessus de 10% de la capacité maximum (0,0673 mN.m) du rhéomètre pour assurer des mesures et une calibration

reproductibles, stables et fiables, tel que suggéré par le manuel d'instruction [131]. Or, le comportement du gel pour l'étude *in vivo* a été évalué comme newtonien pour des couples supérieurs à 60% du couple maximum du rhéomètre (des moments inférieurs entraînent une augmentation de la viscosité avec l'augmentation du cisaillement infligé au gel). Ce comportement est comparable à celui d'une suspension de fécule de maïs qui après un seuil de cisaillement possède un comportement newtonien [132]. Nous maintiendrons donc toutes les prises de mesure à un moment supérieur à 60% de la capacité maximum de l'appareil pour maintenir le gel dans son état newtonien.

Toutes les mesures sont répétées trois fois pour obtenir l'écart-type et on laisse tourner l'instrument pendant cinq tours avant de relever la mesure selon les recommandations du manuel d'instruction. L'appareil est très sensible à la présence d'agrégats et le gel a tendance à précipiter en présence d'eau dans le récipient. Ainsi, un nettoyage au savon et à l'alcool ainsi qu'un séchage du récipient d'échantillonnage et du mobile doivent être effectués entre chaque mesure. L'erreur sur la mesure est dépendante du mobile rotatif sélectionné, du liquide de calibration choisi et de la vitesse de rotation. Pour tenir compte de l'effet du mobile rotatif et de la vitesse sur la mesure, la compagnie donne un calcul de l'échelle complète de viscosité atteinte par le rhéomètre (Équation 3).

Équation 3 : Échelle complète de viscosité

$$ECV \text{ (mPa.s)} = TK * SMC * 10,000/RPM$$

TK et SMC sont dépendant du mobile choisi et sont fournis par la compagnie et RPM est le nombre de rotation par minute. L'erreur sur la mesure

selon le manuel d'instrumentation se définit selon m , la mesure (Équation 4) et e_c l'erreur sur la calibration (Équation 5):

Équation 4 : Erreur sur la mesure

$$\Delta e_m = 0,01m + e_c$$

Équation 5 : Erreur sur la calibration

$$e_c = 0,01\eta_c + 0,01ECV$$

L'erreur de calibration e_c est définie selon η_c , la viscosité du fluide de calibration donnée par la compagnie et la valeur de l'ECV couverte par l'appareil (Équation 3). Dans notre expérimentation, la viscosité obtenue est une moyenne sur trois mesures. L'erreur sur cette moyenne est calculée comme le maximum entre deux façons de calculer : 1) selon la méthode suggérée par le manuel d'instruction et 2) l'écart-type obtenu sur les trois mesures.

Effet de la température, de la concentration du polymère et du LUF

Pour l'application endovasculaire, le gel doit être injecté à température pièce. Il est ensuite réchauffé au contact du sang dans le corps. Les températures de 25 et 37°C sont donc choisies pour l'étude de la concentration d'EtC dans l'éthanol seul puisqu'elles délimitent la zone des températures d'intérêt. De plus, nous voulions déterminer l'effet de l'agent radioopaque choisi sur la concentration d'EtC possible à température pièce, sachant que cette concentration était déjà limitée dans l'alcool éthylique. L'ajout de la quantité nécessaire de LUF (20%vol tel qu'étudié préliminairement sous fluoroscopie) est également étudié pour différentes concentrations de polymère à 25 et 37°C. La reproductibilité du gel

choisi (94,2 g/ml d'EtC dans un solvant 20/80 %V de LUF/éthanol) d'un lot à l'autre est aussi vérifiée afin d'assurer la comparaison des résultats et d'assurer la constance de la qualité du gel choisi (GECC).

Cette partie de l'analyse permet de choisir un gel pour l'étude *in vivo* qui bloque le flux sanguin dans le sac anévrisimal. Notamment, le gel injectable doit être le plus cohésif possible une fois injecté dans le sac anévrisimal.

III-2-5 Étude *in vivo* de l'injection d'agent sclérosant et embolisant

L'objectif de cette partie de l'étude est de vérifier que l'obtention d'une désendothélialisation et de l'occlusion simultanée du sac anévrisimal par injection d'un agent sclérosant et embolisant par cathéter permet de prévenir la persistance ou l'apparition d'endofuites tout en gardant le caractère minimalement invasif de l'EVAR. Nous utiliserons le gel choisi (GECC) d'après l'étude d'injectabilité, de viscosité et de radioopacité (94,2 g/ml d'EtC dans un solvant 20/80 %V de LUF/éthanol).

Construction des anévrismes et procédure endovasculaire

Le modèle animal utilisé est exactement le même que pour l'étude d'injection de thrombine *in vivo*. Les protocoles suivis pour les expérimentations animales ont également été préalablement acceptés par le Comité institutionnel de protection animale du CHUM à l'hôpital Notre-Dame en accord avec les lignes directrices du Conseil canadien de protection des animaux (CCPA). Les interventions ont été exécutées sous des conditions identiques à l'étude sur l'injection de thrombine.

Par contre, l'implantation (EVAR) se fait trois mois après la chirurgie créant les anévrismes. Ceci permet d'obtenir la guérison des tissus traumatisés par la chirurgie, ce qui diminue le biais sur la guérison obtenue après EVAR. De plus, les anévrismes ne sont pas désendothélialisés avant leur suture sur l'artère iliaque. Suite à l'installation des EC et à la formation des fuites de type I avec collatérale, un anévrisme est injecté de GECC du côté désigné par tirage au sort dans chacun des chiens. Encore une fois, un cathéter ballon est gonflé au collet proximal de l'EC pour empêcher le reflux de l'agent injecté vers la lumière de l'artère homolatérale. On compte sur l'action du sclérosant pour désendothélialiser le côté traité. L'autre anévrisme est injecté d'eau saline dans chaque chien, comme anévrisme contrôle. Six chiennes sans pedigree pesant de 20 à 25 kg ont été utilisées pour obtenir un anévrisme traité apparié à un anévrisme contrôle.

Persistance des endofuites

De la même manière que dans l'étude utilisant la thrombine, les anévrismes sont suivis par EMB et ED avant EVAR et après EVAR à 1 semaine, 4 semaines et 12 semaines. La taille des anévrismes, la présence d'endofuites de type I et de type II et la perméabilité de l'EC sont vérifiées. L'angiographie à l'implantation sert à s'assurer du comportement de l'agent embolisant et sclérosant, sa migration et son efficacité à emboliser les fuites de type I créées. Au sacrifice, l'angiographie sert de "gold standard" pour vérifier la présence des endofuites et la thrombose éventuelle de l'artère iliaque traitée.

Importance de la taille des endofuites

Le pourcentage de thrombose est obtenu comme la moyenne des pourcentages évalués par le radiologue pour les tiers proximal, médial et distal lors de l'échographie. Enfin, en utilisant l'angiographie, ces pourcentages de thrombose obtenus pour les tiers proximal, médial et distal sont ajustés par le radiologue. Le pourcentage de thrombose et de fuite est évalué aussi lors des coupes macroscopiques au tiers distal, médial et proximal lors de l'histologie.

Évolution de la taille des anévrismes

La taille des anévrismes est mesurée avec l'EMB grâce au contraste par brillance des tissus pleins autour de l'anévrisme au tiers proximal, médial et distal. Pour évaluer l'évolution de la taille des anévrismes pendant l'étude *in vivo* tout en minimisant l'effet de la variabilité due à la construction de chaque anévrisme, un diamètre relatif, une longueur relative et un volume relatif (%) ont été définis et calculés. Voir les détails des définitions à la section III-1-3 (p.43).

État de guérison des anévrismes

Le collet est observé pour vérifier si le "groove" est circulant. Les coupes sont faites avec une scie Exact à diamant après refroidissement des spécimens à l'azote liquide pour diminuer les déformations dues à la coupe. Une fois les coupes obtenues, on vérifie également le niveau d'organisation des tissus (selon le type de tissu conjonctif et de cellules présents) et la persistance du GECC. Le stéréomicroscope permet aussi de vérifier la répartition et l'uniformité GECC précipité (sous forme d'EtC mélangé à du sang et du LUF) dans le sac

anévrismal et enfin de vérifier si le remplissage du sac est réellement complet ou s'il est partiel.

Des coupes fines sont utilisées pour l'histologie et sont préparées de la même manière que lors de l'étude utilisant la thrombine. L'histologie avec coloration MOVAT et la coloration immunohistologique au Facteur VIII et à l' α -actine sont effectuées pour étudier les cellules présentes, leur organisation et l'allure des vaisseaux. Entre autre, il s'agit de vérifier le dommage fait à la média et d'observer une possible réaction inflammatoire autour du polymère. Les observations sont faites sur un microscope Leica avec grossissement allant de 25X à 400X.

III-2-6 Analyse statistique des données

La comparaison du pourcentage de thrombose et de la taille des anévrismes durant le temps de l'étude dans un même groupe est fait avec l'aide de test de Student pour échantillon apparié. Pour évaluer l'évolution de la taille des anévrismes, les variables relatives définies pour la première étude sont également utilisées dans cette étude-ci pour minimiser l'effet de la variabilité due à la construction de chaque anévrisme. Un test de Student de degré 5 permet d'évaluer la différence de taille moyenne des anévrismes entre la semaine 1 et 12 après EVAR pour vérifier si elle est supérieure à 10% (augmentation significative en clinique). La présence d'endofuites est comparée entre les anévrismes traités et les contrôles en utilisant un test χ^2 . Un seuil de confiance p de 0,05 ou moins était considéré significatif. Un seuil de confiance p de 0,01 ou moins était considéré comme très significatif.

IV RÉSULTATS

IV-1 Combinaison de la désendothélialisation mécanique avec l'injection de thrombine

Dans un premier temps, comme expliqué dans la section Matériels et méthodes (M&M), la thrombine a été choisie pour coaguler le sang dans l'anévrisme et causer son occlusion. Nous avons étudié l'effet bénéfique de cette occlusion combinée avec la désendothélialisation mécanique. Nous nous attendions à ce que cette stratégie permette de prévenir la recanalisation du sac anévrismal et de réduire les risques d'endofuites malgré la présence d'une collatérale.

IV-1-1 Construction des anévrismes et implantation de l'endoprothèse couverte

Pendant l'étude, les chiens étaient en bonne santé et n'ont présenté aucune difficulté liée à l'injection de thrombine, à l'exception du chien #1.1. Après l'angiographie, les chiens pouvaient présenter des hématomes au niveau des points d'insertion des cathéters (artères carotide et fémorales), due à une coagulation plus lente provoquée par l'héparine et l'aspirine avec lequel ils étaient traités. Suite à l'implantation, le chien #1.1 a subi une perte de réflexe dans la patte droite et ne l'utilisait qu'en position debout pour se déplacer suite à l'implantation. Cet état particulier peut être relié à la diffusion de thrombine qui a eu lieu dans la lumière de cette EC due à l'absence de ballon pour occlure proximement l'endofuite durant l'injection. Un cathéter ballon a été utilisé pour occlure tous les autres anévrismes.

Construction des anévrismes

Les patches veineux ont été suturées avec succès sur les artères iliaques pour former les douze anévrismes dans les six chiens (#1.1 à 1.6). La collatérale implantée sur l'anévrisme était perméable dans les douze cas. Rappelons que la désendothélialisation mécanique était pratiquée systématiquement au scalpel à l'intérieur du patch veineux gauche. L'anévrisme du côté droit était le contrôle et conservait tout son endothélium intact.

Implantation de l'endoprothèse couverte

Après l'implantation de l'EC, l'endofuite de type I a été reproduite avec succès sur les 12 anévrismes par déformation de l'EC, tel que vérifié par angiographie. Ensuite, les six anévrismes désendothélialisés et les six anévrismes contrôles, ont tous été injectés de thrombine (Tableau III). Le Tableau IV présente les résultats d'injection de thrombine en terme d'importance de fuite (catégories de 0 à 3) et de types de fuite (I ou II) obtenue immédiatement après l'injection et à douze semaines dans chaque anévrisme. L'injection de thrombine provoque la coagulation ce qui obstrue la circulation du sang pour finalement thromboser le sac anévrisimal et l'exclure de la circulation. Selon l'angiographie, une thrombose complète initiale n'a pu être obtenue que dans 7/12 anévrismes injectés par thrombine (Tableau IV). Dans les cinq autres anévrismes, le pourcentage de thrombose estimé était de plus de 95%, l'injection était arrêtée pour éviter la migration de thrombus vers la lumière de l'EC. Une migration s'est tout de même produite dans 5/12 anévrismes avec persistance de caillots dans la lumière dans

3/5 de ces cas, malgré une aspiration par cathéter en fin d'intervention pour éviter la thrombose de l'artère (Tableau III).

Tableau III : Volume de thrombine (unités) injecté selon le chien et l'artère iliaque injectée, résultats de migration

	# Chien					
	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6
Anévrismes	Désendothélialisés (IG)					
Volume (U)	600	200	300	300	500	700
Migration de thrombus	N	N	O	O	N	N
Lumière anormale	N	N	O	O	N	N
Anévrismes	Contrôles (ID)					
Volume (U)	1400	200	300	200	200	100
Migration de thrombus	N	O	O	N	O	N
Lumière anormale	N	N	O	N	N	N

ID : iliaque droite, IG : iliaque gauche. O=oui, N=non.

Tableau IV : Résultats des injections de thrombine pour les deux types d'anévrismes à l'angiographie initiale et finale (Angio 0 et 12).

		Résultats d'injection de thrombine						
		#Chiens Imageries	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6
Anévrismes	Désendothérialisés	Angio initiale						
		Type de fuite	I	I	C	C	C	I
		Taille de fuite (0 à 3)	2	1	0	0	0	1
		Angio finale (12 sem.)						
		Type de fuite	I	I	I	C	I	C
		Taille de fuite (0 à 3)	1	2	1	0	1	0
	Contrôles	Angio initiale						
		Type de fuite	I	I	C	C	C	C
		Taille de fuite (0 à 3)	2	1	0	0	0	0
		Angio finale (12 sem.)						
Type de fuite		I	I	I	II	II	I	
Taille de fuite (0 à 3)		3	3	3	1	1	2	

*C=thrombose complète, I= endofuite type I, II= endofuite type II. Catégories de fuite: 0= pas de fuite, 1= petite fuite, 2= fuite moyenne, 3=fuite massive.

La quantité de thrombine injectée s'est avérée variable selon les anévrismes (Tableau III). Plusieurs facteurs entraînent en ligne de compte : la taille des anévrismes et la taille des endofuites reproduites lors de la déformation de l'EC, la migration de thrombus vers la lumière et la vitesse de thrombose du sang en présence de thrombine. D'ailleurs, le ratio de volume de thrombine injecté par volume d'anévrisme était non significativement différent entre les deux groupes (150 (contrôle) vs. 310 U/cm³ (désendothérialisé); Student apparié sur les anévrismes #1.2 à 1.6: p=0.17). Notons qu'il est délicat de parler de moyenne étant donné les difficultés rencontrées lors de la procédure, la variation de la taille

des fuites reproduites par déformation de l'EC et la différence entre le volume de l'anévrismes à l'échographie et la taille des fuites à l'angiographie.

Voici les détails expliquant les cas sortant de la norme. Le chien #1.1 est le seul à ne pas avoir eu une occlusion par ballon proximale à l'EC lors de l'injection de thrombine. En l'absence de cette occlusion proximale, une quantité plus importante de thrombine (1400 U) était nécessaire à la thrombose du sac anévrisimal. Pour la thrombose des anévrismes subséquents, le volume de thrombine nécessaire était moindre puisque l'occlusion proximale a été pratiquée. Le côté contrôle du chien #1.6 n'a pas nécessité l'injection de plus de 100 unités de thrombine puisque la fuite de type I créée était à peine visible à l'angiographie et s'est donc occlus rapidement.

Immédiatement après l'injection de thrombine, dans un même chien, l'occlusion du sac était similaire dans l'anévrisme mécaniquement désendothélialisé que dans l'anévrisme de contrôle (Tableau IV). Le test de Khi carré confirme qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux types d'anévrismes ni au sujet de la capacité d'occlusion initiale de la thrombine ($p \gg 0,05$, degré de liberté =1) ni au sujet de l'importance de l'endofuite initialement persistante ($p \gg 0,05$, degré de liberté =3).

IV-1-2 Persistance des endofuites

À la douzième semaine, à l'angiographie corroborée avec les coupes macroscopiques, 4/6 cas d'endofuites sont observés du côté désendothélialisé et 6/6 du côté contrôle (Tableau IV). Le test de Khi carré confirme aussi qu'il n'y a

pas de différence significative entre les deux types d'anévrismes au niveau de la présence de fuites à douze semaines ($p > 0,10$, degré de liberté = 1, avec $k_1 = 2,4$ par rapport à $k_{0,90} = 3,84$). L'analyse sur la persistance des fuites révèle que l'augmentation du nombre d'endofuites dans les anévrismes contrôles est significative (test du Khi carré, $p < 0,025$) entre l'angiographie initiale et finale. Par contre, l'augmentation du nombre de fuite du côté désendothélialisé est largement non significative (test du Khi carré, $p = 0,56$).

Du côté désendothélialisé, on note que les quatre endofuites persistantes sont de type I à douze semaines. Dans le deuxième chien (#1.6), la thrombose est constatée à douze semaines, malgré une fuite de type I à l'angiographie d'implantation (Figure 19). Deux anévrismes présentent des endofuites malgré une occlusion initiale complète de l'artère suite à l'injection de thrombine.

En contraste, les quatre contrôles complètement occlus à l'injection, présentent tous l'apparition d'endofuites à douze semaines dont deux de type II et deux de type I. Dans un de ces anévrismes contrôles, une fuite importante de type I apparaît alors même que l'axe iliaque porteur et l'EC sont thrombosés selon l'angiographie et l'échographie après douze semaines (chien#1.3).

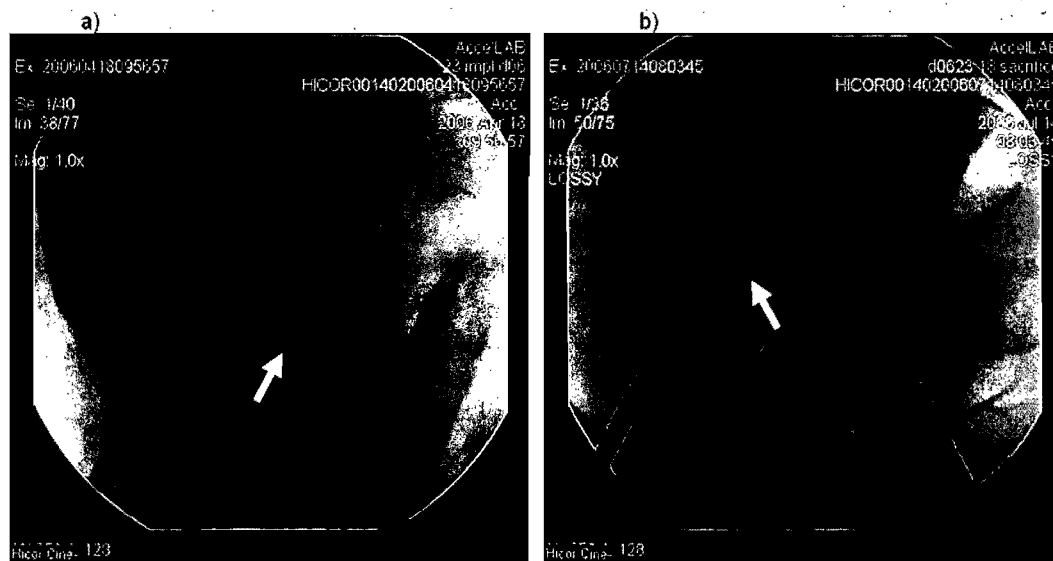


Figure 19 : Angiographie du chien #1.6. a) à l'implantation après injection de thrombine (pas de fuite côté contrôle et petite fuite de type I vers la collatérale du côté désendothélialisé); b) au sacrifice (fuite importante de type I communiquant avec la collatérale du côté contrôle, absence de fuite côté désendothélialisé)

Notons que dans deux cas (#1.4 et #1.5), il a été impossible de détecter les fuites à l'échographie seule. Dans le cas #1.4, le côté désendothélialisé ne présente aucun signe d'endofuite selon les trois modalités d'évaluation. Par contre, du côté contrôle, l'anévrisme est pulsatile à l'échographie sans signe évident d'endofuite, mais avec une histoire de fuite de type I à 1 et 4 semaines. Une endofuite de type II entrant légèrement dans l'anévrisme est vue à l'angiographie, puis est corroborée par observation macroscopique. C'est le seul cas où l'angiographie et la macroscopie ont été nécessaires pour corroborer la pulsatilité à l'échographie. Dans le cas #1.5, à 12 semaines, une fuite de type I est détectée par angiographie et corroborée à l'observation macroscopique du côté désendothélialisé. Le côté contrôle présente une petite fuite de type II mis en évidence lors de la corroboration des images d'angiographie avec l'évaluation macroscopique.

IV-1-3 Importance de la taille des endofuites

À douze semaines, le radiologue a évalué le pourcentage de thrombose du sac anévrisimal en corrigeant l'évaluation échographique avec l'image "gold standard" de l'angiographie. Le Tableau V rassemble les moyennes (μ) et écart-types (s) obtenus selon les diverses modalités d'évaluation de l'étendue de thrombose (échographie seule, échographie corrigée par l'angiographie et macroscopie). Toutes trois montrent que la taille des endofuites côté désendothélialisé est plus petite que du côté contrôle, comme l'atteste le pourcentage de thrombose significativement plus élevé chez les contrôles (Écho: $p=0,05$, Écho corr: $p=0,04$). À l'observation macroscopique, la différence entre les contrôles et les anévrismes désendothélialisés est non significative dû aux résultats non disponibles pour le chien #1.3.

Tableau V : Thrombose (%) évaluée à 12 semaines par échographie (Écho), échographie corrigée à l'angiographie (Écho corr.) et observation au stéréomicroscope (Macros) pour chaque chien.

		#	Thrombose (%)						
			1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	$\mu \pm s$
Anévrismes	Désendothélialisés	Écho	87	53	80	100	100	100	87±19
		Écho corr.	87	50	90	100	95	100	87±19
		Macros	94	82	ND	100	70	100	89±13
	Contrôles	Écho	20	27	53	100	100	60	60±34
		Écho corr.	20	27	40	95	95	67	57±33
		Macros	6	57	ND	91	98	82	67±37

$\mu \pm s$ = moyenne \pm l'écart type pour chaque modalité d'évaluation, ND= non disponible

En général, à l'échographie Doppler de douze semaines, les anévrismes contrôles sont associés à des endofuites plus importantes (Figure 20 a), soit un pourcentage de thrombose moins important que du côté désendothérialisé (Figure 20 b), tel qu'évalué par échographie corrigée (Student, $p < 0.05$, voir Figure 21). Ceci se confirme dans 5/6 anévrismes désendothérialisés. L'examen macroscopique révèle également que le cas #1.5 fait exception aux autres résultats en présentant une endofuite (de type I) plus importante du côté désendothérialisé que du côté contrôle (de type II).

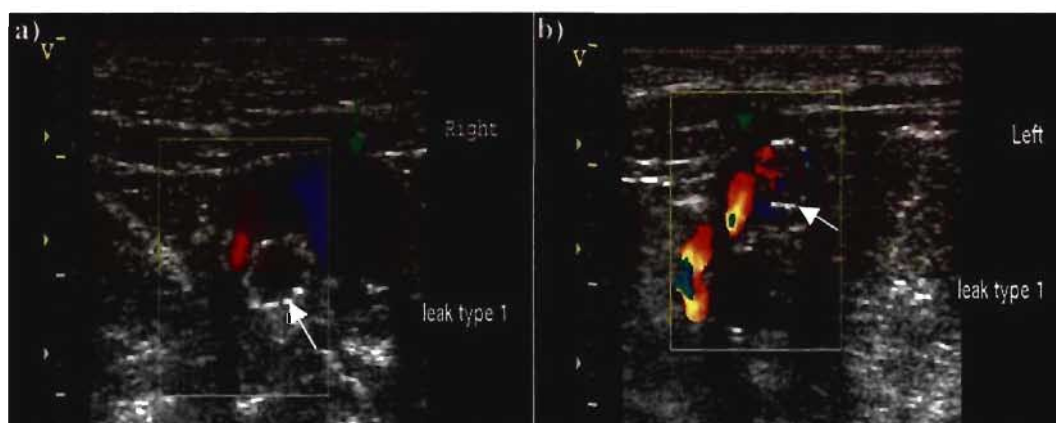


Figure 20 : Exemple de fuite obtenue au sacrifice du chien #1.1
a) du côté contrôle : fuite de type I majeure et gros anévrisme thrombosé à 30%; b) du côté désendothérialisé : fuite type I et anévrisme plus petit thrombosé à 90%. L'endoprothèse (flèche blanche) et l'anévrisme (flèche verte) sont en coupe transversale.

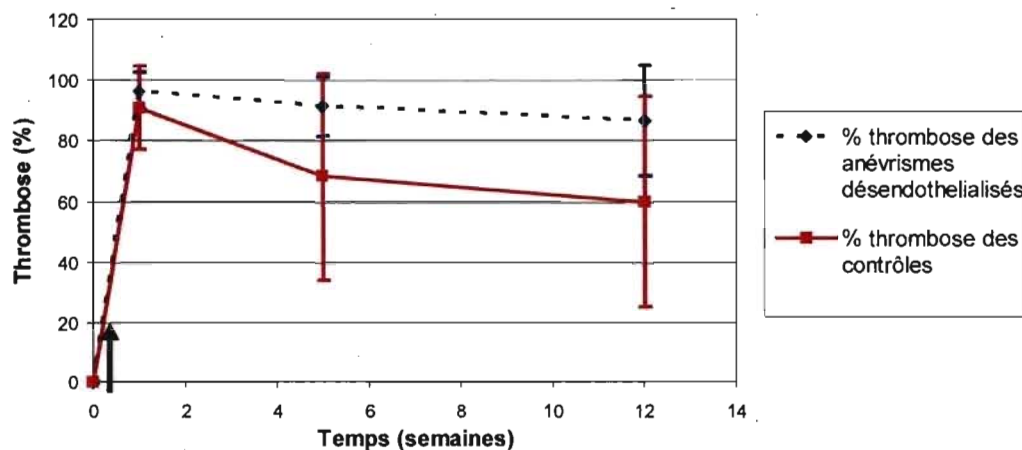


Figure 21 : Thrombose relative moyenne estimée à l'échographie seule des anévrismes contrôles et des anévrismes désendothélialisés en fonction du temps. La flèche indique le temps approximatif de l'EVAR (soit le même jour que la chirurgie). NB : les courbes ne sont pas des courbes de tendance, mais seulement un repère visuel.

Du côté désendothélialisé (Tableau V), on note que 2/6 anévrismes sont guéris et sans fuite. En conclusion, on note plus de thrombose résiduelle dans les anévrismes désendothélialisés et une tendance à la recanalisation dans les anévrismes endothélialisés. Étrangement, le test de Khi carré révèle qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux types d'anévrismes au niveau de l'importance des fuites lorsqu'elles sont traitées par catégorie de 0 à 3 ($p > 0,10$, degré de liberté = 3, avec $k_i = 6$ par rapport à $k_{0,90} = 7,81$) (Tableau IV). La catégorisation serait donc trop large pour détecter une différence pour ce petit échantillonnage.

Le suivi échographique (Tableau V) a montré une diminution de l'étendue de la thrombose dans les anévrismes contrôles bien que celle-ci soit non significative entre la semaine 1 ($91 \pm 14\%$) et la semaine 12 ($60 \pm 35\%$). On note une grande variabilité des résultats à 12 sem. Parallèlement, une réduction du pourcentage de thrombose dans les anévrismes désendothélialisés est également

observable en comparant la semaine 1 ($96\pm 6\%$) et la semaine 12 ($87\pm 18\%$). Cette réduction est encore moins significative (Student apparié, $p=0.165$) que dans les contrôles ($p=0.068$).

Après 12 semaines, le test de Khi carré conclut qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux types d'anévrismes au niveau de l'importance des fuites lorsqu'elles sont traitées par catégorie de 0 à 3 ($p>0,10$, degré de liberté =3, avec $k_i=6$ par rapport à $k_{0,90}=7,81$) (Tableau IV). La catégorisation est probablement trop large pour détecter une différence pour ce petit échantillonnage.

IV-1-4 Évolution de la taille des anévrismes

En terme de diamètre relatif, après 12 semaines, la taille des anévrismes désendothélialisés avait réduit très significativement par rapport aux anévrismes contrôles (Student apparié, $p<0.01$) (Figure 22). Le taux de réduction du diamètre moyen entre la semaine 1 et la semaine 12 se chiffre à au moins 19% par rapport aux contrôles de la semaine 12 (Student, degré de liberté 5, $p>0.05$). Ce taux se calcule selon l'exemple 1 de l'Annexe 2. Cette réduction finale de la taille des anévrismes désendothélialisés se fait selon une tendance significative à partir de la semaine 1 après EVAR et se vérifie à l'échographie de la semaine 4. L'augmentation initiale du diamètre relatif entre la chirurgie et la semaine 1 est similaire entre les deux groupes (Student apparié, $p>>0,05$) et peut donc s'expliquer par l'introduction de l'EC dans le sac anévrisimal. Les anévrismes contrôles ne changent ni de diamètre ni de longueur ni de volume de manière significative entre la semaine 1 et 12 ($p>>0.5$).

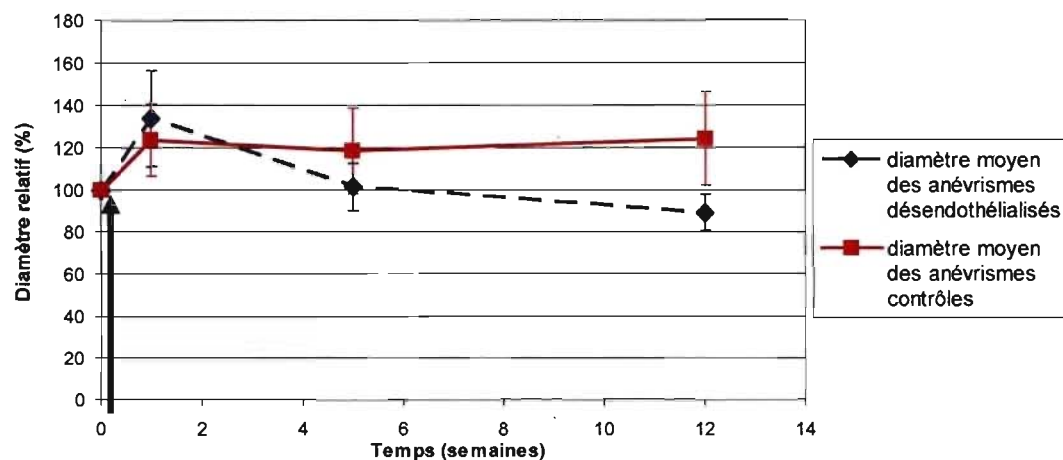


Figure 22 : Diamètre relatif moyen des anévrismes désendothélialisés et contrôles en fonction du temps. La flèche indique le temps approximatif de l'EVAR (soit le même jour que la chirurgie). NB : les courbes ne sont pas des courbes de tendance, mais seulement un repère visuel.

La longueur réduit significativement du côté désendothélialisé par rapport au côté contrôle (Student apparié, $p=0.05$), voir la Figure 23.

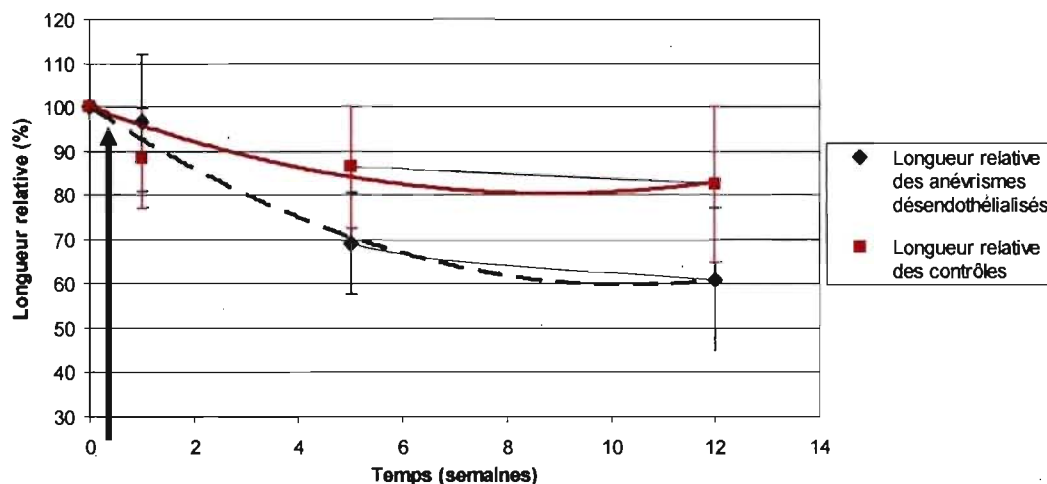


Figure 23 : Longueur relative moyenne des anévrismes en fonction du temps. La flèche indique le temps approximatif de l'EVAR (soit le même jour que la chirurgie). Anévrismes désendothélialisés ont une tendance de $R^2=0,99$.

Il y a aussi une décroissance significative de volume (Student apparié, $p<0.05$), voir la Figure 24. De la semaine 1 à 12, par rapport au volume moyen des contrôles, les anévrismes désendothélialisés réduisent d'un taux d'au moins 49 %

de leur volume de la semaine 1 (Student degré de liberté 5, $p < 0.05$). Une grande variabilité des résultats des contrôles est notable dans le graphique de la Figure 24.

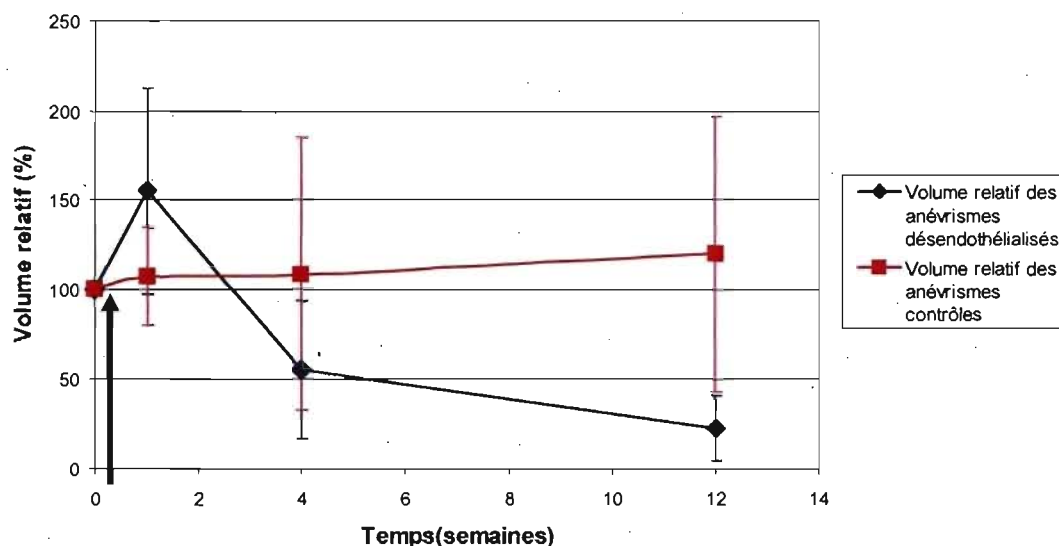


Figure 24 : Volume relatif moyen des anévrismes en fonction du temps.
La flèche indique le temps approximatif de l'EVAR (soit le même jour que la chirurgie). NB : les courbes ne sont pas des courbes de tendance, mais seulement un repère visuel.

IV-1-5 Guérison à l'intérieur du sac anévrismal

Avant la coupe, une comparaison qualitative permet de confirmer que les anévrismes sont plus petits du côté désendothélialisé par rapport aux contrôles, comme mesuré à l'échographie et observé à l'angiographie. Dans 10/12 anévrismes, la zone de mauvaise apposition entre l'EC et la paroi vasculaire au niveau du collet proximale de l'anévrisme ("groove" obtenu par déformation de l'EC pour créer l'endofuite de type I), était toujours visible à 12 semaines. Deux exceptions présentent l'absence de déformation de l'endoprothèse au niveau du "groove": les anévrismes contrôle du chien #1.5 et #1.4 présentant une petite fuite de type II. Ces petites fuites de type II suspectées à l'angiographie sont confirmées sur la coupe macroscopique où la collatérale entre dans le sac

anévrismal. La fuite de type I qui a été éludé en échographie, mais qui a été diagnostiquée à l'angiographie est confirmée par la présence d'un canal rempli de thrombus frais (post mortem) trouvé au collet proximal qui était connectée à la collatérale.

L'examen macroscopique a permis de confirmer la présence d'espaces pseudovasculaires correspondants aux zones de fuite détectées en angiographie pré-sacrifice. Les zones de fuite longent généralement la paroi vasculaire (côté veineux et artérielle) dans les contrôles. Dans tous les anévrismes désendothélialisés, il est notable que les zones de fuites longent le côté artériel du sac anévrisimal et la proximité de la collatérale, tel que démontré dans le chien #1.2 (Figure 25).

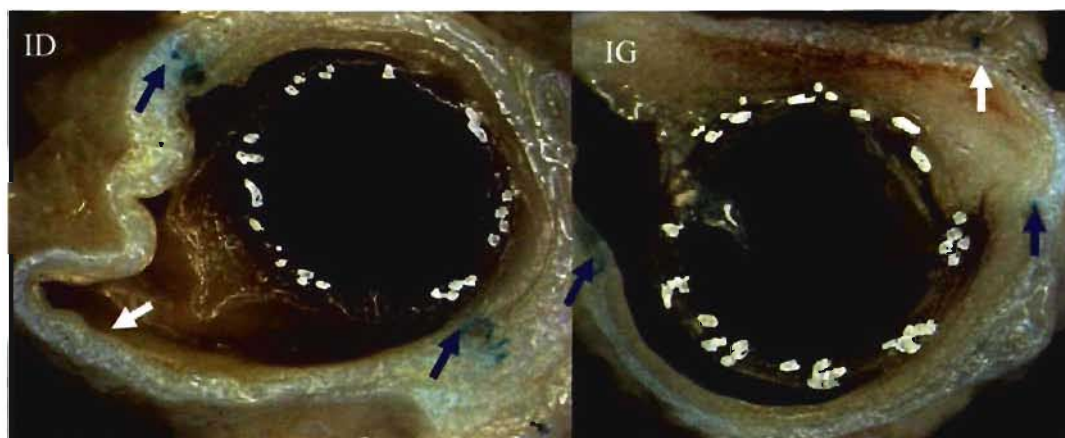


Figure 25 : Anévrisme droit (ID) et anévrisme gauche (IG) du chien #1.2. Les flèches bleues marquent les points de suture, la flèche blanche désigne la partie provenant de la poche jugulaire

La coloration au facteur VIII confirme la présence d'une couche endothéliale tapissant les endofuites dans les contrôles autant que dans les anévrismes désendothélialisés. Des incursions dans la poche jugulaire se retrouvent dans deux anévrismes désendothélialisés (#1.1 et #1.2) ayant de grosses

fuites, incursions trop petites pour être détectées par macroscopie, mais visible au microscope. Les autres anévrismes (#1.4, #1.5 et #1.6) présentent des néovaisseaux qui alimentent la partie fibrosée du sac (côté de la patch jugulaire), mais qui sont de taille trop infime pour contribuer à une endofuite. Dans ces trois cas, les zones de fuite n'ont donc pas atteint le côté initialement désendothélialisé au scalpel.

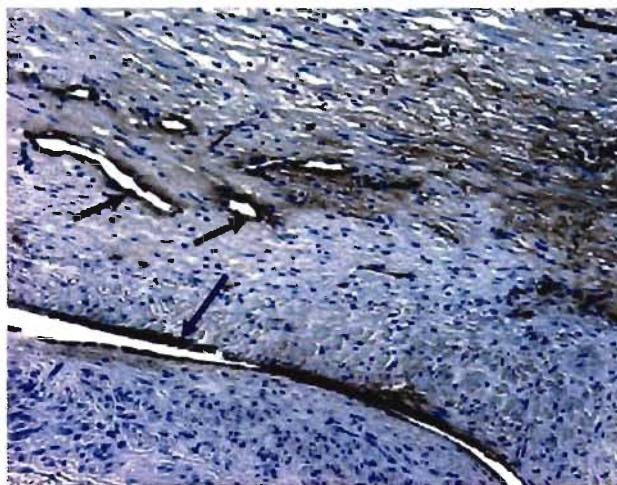


Figure 26 : Endofuite clairement tapissée de cellules endothéliales (flèche bleue) sur une large zone et présence de néovaisseaux dans le tissu entourant l'endofuite (flèches noires) alimentant la fibrose et permettant la guérison. Coloration (brun) au Facteur VIII (X400).



Figure 27 : Endofuite du côté désendothélialisé.
L'endofuite se limite à la partie artérielle, non initialement désendothélialisée, telle que le certifie la présence de la média caractéristique de la paroi artérielle et riche en cellules (noyaux noirs). Coloration MOVAT. (X200)

Dans les contrôles et les anévrismes désendothélialisés, la média est encore visible sur toute la paroi artérielle avec ses CMLV à l'aspect longiforme. Le sac anévrisimal est en cours d'organisation avec un thrombus envahi par des cellules. Dans de rares endroits, on note l'absence de collagène et un thrombus peu organisé acellulaire, notamment le long du recouvrement polymérique. L'absence de collagène est alors confirmée au microscope par biréfringence. Il est difficile de distinguer de manière significative le type d'organisation des contrôles de celui des anévrismes désendothélialisés. D'après l'étude à la coloration MOVAT, la cellularité est similaire entre les deux groupes que ce soit dans le thrombus ou la partie guérie. La plupart de ces cellules produisent de l' α -actine (Figure 28) et sont donc des myofibroblastes ou des CMLV. De même, ces cellules sont largement entourées de collagène (biréfringent). La stratification des cellules colorant à l'immunohistologie à l' α -actine se retrouve dans les deux types d'anévrismes et surtout autour des canaux formés (néovaisseaux et endofuites) par les cellules endothéliales dans le sac anévrisimal.

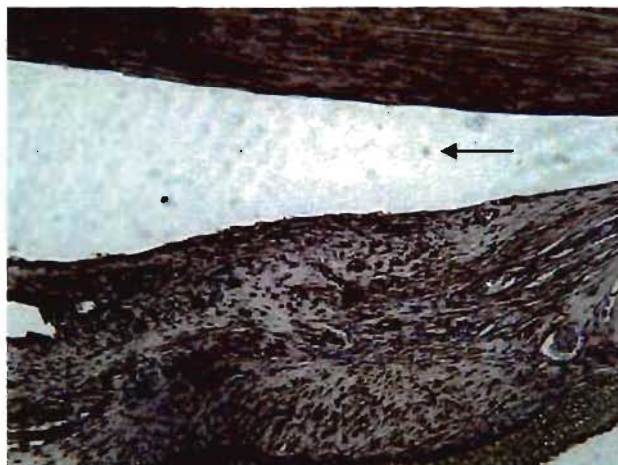


Figure 28 : Endofuite après douze semaines (flèche). Le tissu entourant cette endofuite est riche en cellules produisant de l' α -actine (brun). Les cellules endothéliales bordent l'endofuite. Coloration immunohistologique à l' α -actine (X200).

IV-2 Résultats de l'agent sclérosant et embolisant

IV-2-1 Étude de la viscosité du gel

L'objectif de cette partie est d'optimiser le gel en augmentant sa viscosité au maximum tout en permettant l'injection par cathéter. L'effet du changement de température sur la viscosité du gel a été étudié pour vérifier le comportement du gel *in situ*. Enfin, la reproductibilité du gel choisi soit le GECC (94,2 mg/ml d'EtC dans un solvant 20/80%V de LUF/éthanol) a été évaluée entre les différents lots fabriqués. Tous ces éléments ont été vérifiés à l'aide d'un rhéomètre de Brookfields muni d'un bain régulateur de température.

La concentration d'EtC dans l'éthanol absolu est limitée à environ 59,6 mg/ml avec une viscosité d'environ $5,3 \cdot 10^2$ mPa.s. Au-delà de cette concentration, des agrégats se forment dans la solution, ce qui correspond à une saturation de la solution.

La viscosité augmente de façon exponentielle avec l'augmentation de la concentration d'EtC dans le gel. Les courbes de tendance exponentielles obtenues par la loi des moindres carrés présentent un décalage de la viscosité vers le bas entre 25°C et 37°C ($R^2=0,995$ et $R^2=0,988$ respectivement). La variabilité des mesures augmente avec la concentration d'EtC et est plus importante à 25°C (Figure 29).

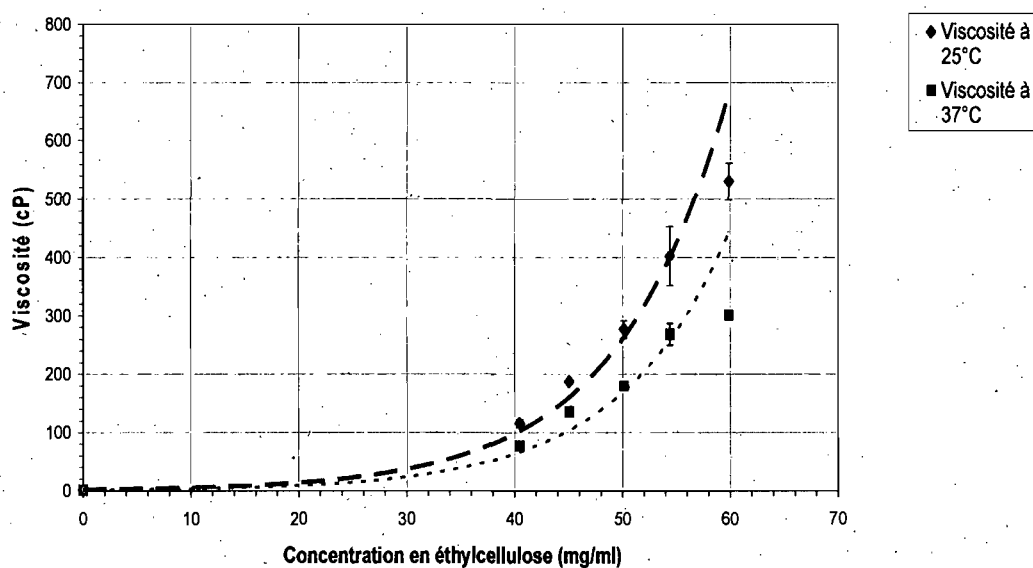


Figure 29 : Dépendance de la viscosité du gel sur la concentration en polymère dans une solution d'éthanol absolu.

Le choix d'utiliser une solution binaire permet d'augmenter la viscosité maximale de façon drastique. En effet, dans une solution binaire à 80 %V d'éthanol absolu et 20%V de LUF, des concentrations plus élevées que dans une simple solution éthylique sont atteignables avant l'apparition d'agrégats. L'apparition de ces agrégats a lieu après une concentration maximale de 94,2 mg/ml d'EtC à $4,9 \cdot 10^3$ mPa.s (Figure 30). L'évolution de la viscosité reste exponentielle avec un point de saturation non atteignable avec le rhéomètre utilisé. La pente à 25°C semble légèrement plus grande qu'à 37°C (Figure 31).

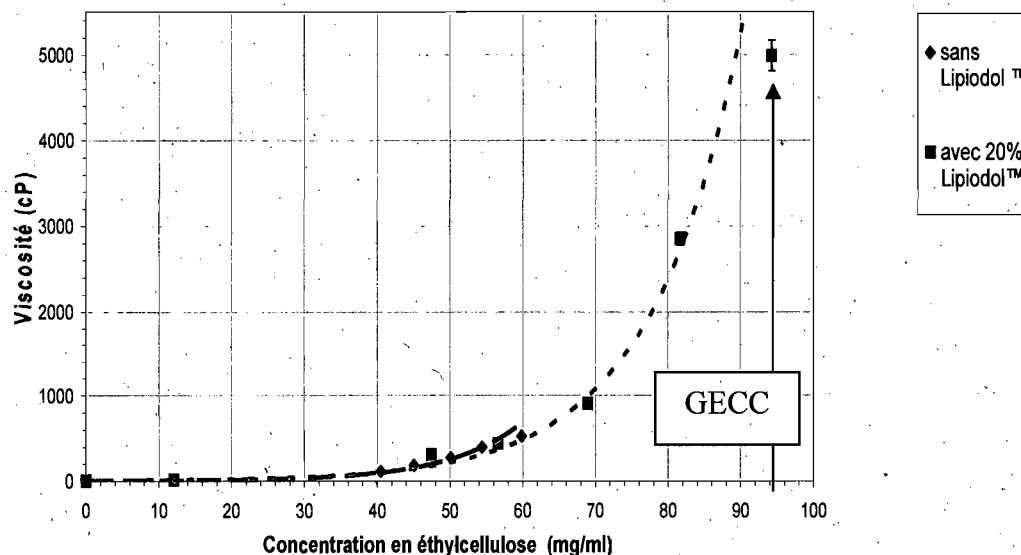


Figure 30 : Viscosité selon la concentration d'éthylcellulose dans le gel en présence et en absence de 20%V de LUF.

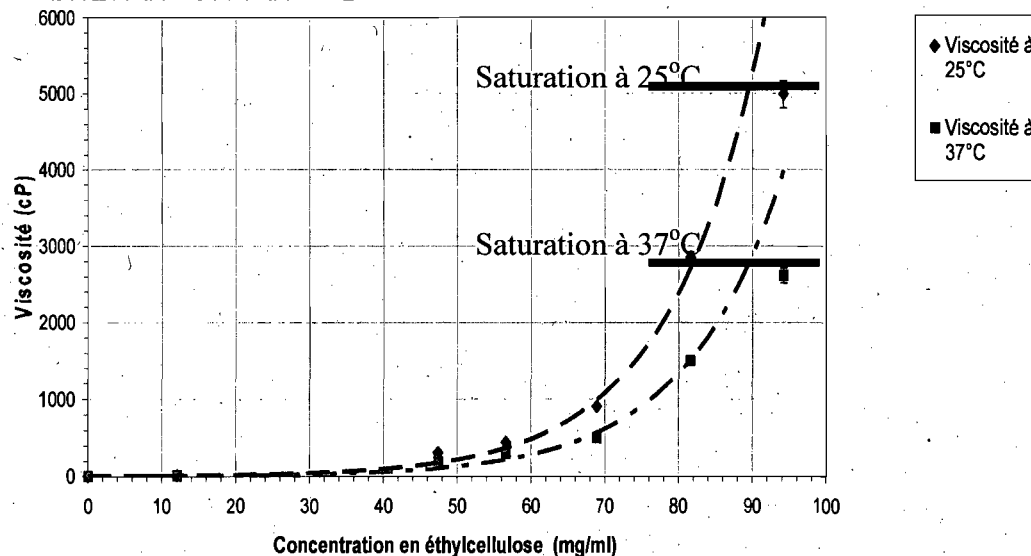


Figure 31 : Influence d'un changement de température de 25 à 37 °C sur les gels avec 20%V de LUF. N.B. Au-delà de la saturation, la ligne de tendance n'est plus valide.

Le GECC (Figure 30) présente une décroissance exponentielle de la viscosité avec l'augmentation de la température tel que démontrée dans la Figure 32. Sa viscosité à la température supposée d'injection (25 °C) est de $4,9 \pm 0,2 \times 10^3$ mPa.s. Le GECC atteint une valeur de $2,6 \pm 0,1 \times 10^3$ mPa.s à 37 °C, dans le corps. À plus basse température, les mesures de viscosité sont plus variables qu'à hautes températures. En dessous de 19°C, le rhéomètre est à sa limite de fonctionnement

(1 RPM) et ne peut mesurer de façon stable la viscosité qui est trop grande pour cette vitesse de cisaillement. Au dessus de 55°C, l'éthanol s'évapore à cause de la chaleur et de l'effort de cisaillement du rhéomètre. Avec cette évaporation, la viscosité augmente de nouveau donnant lieu à des prises de mesures instables.

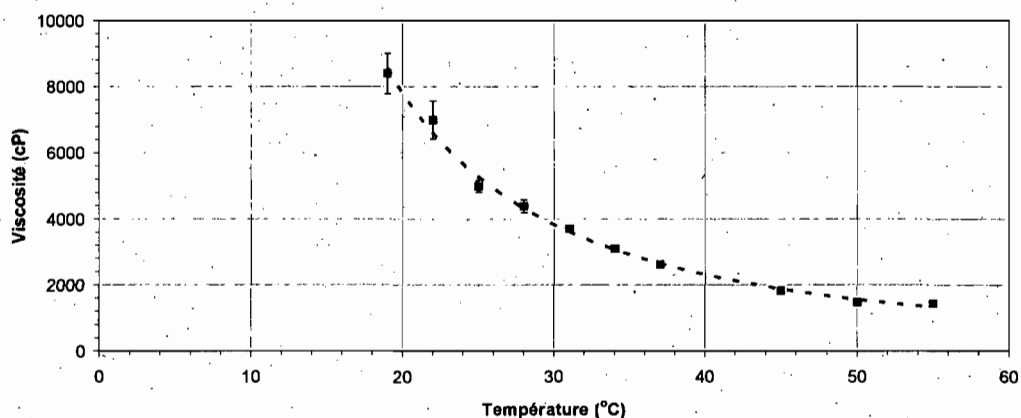


Figure 32 : Évolution de la viscosité du GECC en fonction de la température

En conclusion, le gel présente une augmentation exponentielle de la viscosité en fonction de la concentration d'éthylcellulose ajoutée et une décroissance de la viscosité en fonction de la température. Le choix du gel se porte donc sur le gel le plus visqueux possible dans le corps tout en étant injectable par cathéter *in vivo* (le GECC).

IV-2-2 Étude *in vivo* d'injection d'artères rénales

Tel que défini dans le cahier de charge, la viscosité recherchée pour bloquer le flux sanguin est supérieure à celle du sang circulant dans les artères iliaques, soit 100 mPa.s et est suffisante pour emboliser le sac anévrismal. L'étude *in vitro* préliminaire a démontré que le gel est injectable avec des cathéters de 4 et 5F selon le diamètre de la seringue utilisée. Le volume de

seringue est directement relié à son diamètre de piston qui détermine la force manuelle à exercer pour pousser le gel dans le cathéter vers le béccher d'eau ou de sang. L'injection nécessite une seringue de : 10ml ou moins dans l'intervalle de 1 à 5×10^2 mPa.s, de 5 ml ou moins dans l'intervalle de 5 à 20×10^2 mPa.s et de 3ml ou moins entre 20 et 94×10^2 mPa.s. On remarque que le gel forme un précipité cotonneux (cellulosique) qui libère rapidement l'éthanol et le LUF dans l'eau et le sang. Ce précipité peut avoir un potentiel pour bloquer le flux et former une matrice cellulaire favorisant la guérison.

L'étude d'injection dans les artères collatérales de l'aorte a été effectuée afin de vérifier l'efficacité immédiate du gel pour désendothélialiser le sac anévrisimal et vérifier sa migration et sa visibilité *in vivo*. Les chiens #1.1, #1.2 et #1.5 ont été utilisés à cette fin. À l'angiographie pré-sacrifice, le gel d'EtC à 20%vol de LUF a été injecté dans la partie longitudinale moyenne des artères rénales et dans les artères mésentérique, lombaire et brachiale. Trois concentrations différentes de polymère ont été testées pour trouver l'intervalle où le gel est le plus efficace pour désendothélialiser et bloquer le flux tout en étant injectable. L'injectabilité et la migration ont été évaluées par le radiologue lors de l'angiographie (Figure 33). Après sacrifice, les artères rénales ont été récoltées à la nécropsie du chien (les artères mésentérique, lombaire et brachiale n'étant pas récupérées pour histopathologie). La désendothélialisation a été évaluée par histologie avec une coloration au facteur VIII (Figure 34). Le Tableau VI résume les résultats obtenus lors de ces essais *in vivo*.

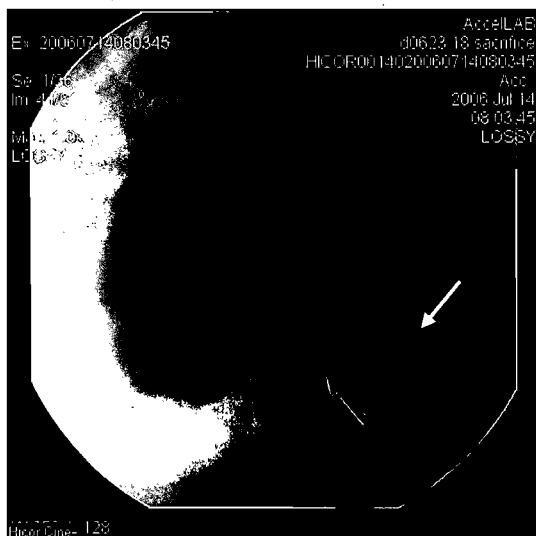


Figure 33 : Embolisation du rein droit du chien # 1.6. Le gel d'éthylcellulose est radioopaque (flèche noire) ainsi que le cathéter (flèche blanche)

Tableau VI : Effet de l'augmentation de la concentration d'éthylcellulose sur la migration, la visibilité du gel et la désendothélialisation (désendo) de la paroi

$[C] \pm 5\%$ (mg/ml)	Viscosité ($X10^2$ mPa.s, 25°C)	Migration	Injection	Radioopacité	Désendo
50	$2,77 \pm 0,05$	Oui, importante	Facile	Bonne	Partielle
59	$5,36 \pm 0,07$	Oui, mais contrôlable	Faisable	Bonne	Partielle
94	49 ± 2	Oui, mais limitée	Limite	Bonne	Satisfaisante

[C]=concentration en EtC

Tel que prévisible, le radiologue a observé une diminution de la migration du gel avec l'augmentation de la concentration d'EtC et de la viscosité du gel précipité, mais cela ne l'élimine pas complètement. La viscosité maximum de $4,9 \pm 0,2 X10^3$ mPa.s à 25°C est injectable, mais avec l'usage de plus de force

manuelle. On remarque que la concentration d'EtC importe peu sur la radioopacité du gel.

À l'histologie, on constate que l'augmentation de la viscosité est reliée à une augmentation de l'efficacité de la désendothélialisation exercée par le gel précipité près du site d'injection (Figure 34). Il est possible de comparer l'endothélium d'une artère saine (Figure 34 A) à celui des artères rénales injectées à différentes viscosités du gel. Il est à noter que dans le cas du gel le moins concentré, une désorganisation partielle de l'endothélium s'est accomplie jusque dans l'entrée du rein, qui est le site le moins affecté (Figure 34 B). Ceci appuie les conclusions du radiologue pour ce qui a trait à la migration du gel à 50 mg/ml (Tableau VI). Dans le cas du gel le plus concentré en polymère (Figure 34 D), la paroi est bien désendothélialisée, malgré quelques rares endroits endothélialisés. L'endothélium y a un aspect désorganisé et discontinu avec des cellules solitaires reposant sur la membrane basale de l'intima. L'endothélium semble intact sur les coupes histologiques obtenues à environ 2 cm du site d'injection, ce qui confirme une migration limitée du gel telle qu'objectivée à l'angiographie.

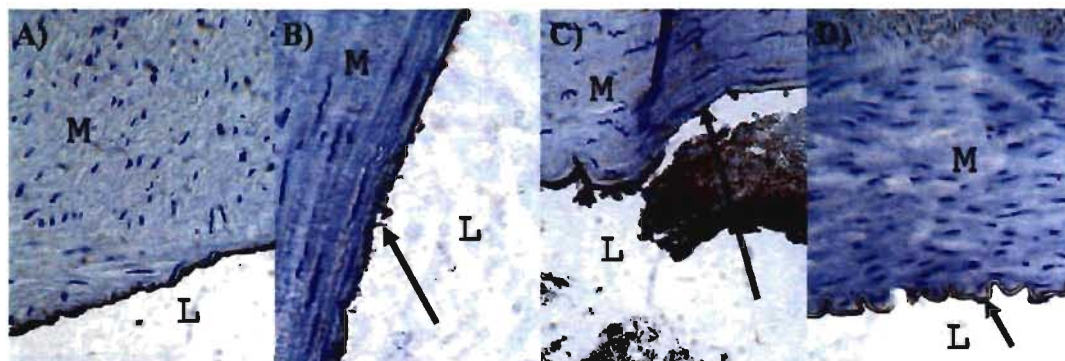


Figure 34 : Résultats d'injection d'artères rénales
En facteur VIII : A) Artère saine; B) Artère injectée de gel à 277 mPa.s (entrée du rein); C) Artère injectée de gel à 536 mPa.s (lieu d'injection); D) artère injectée de gel à 4900 mPa.s (lieu d'injection). Les flèches pointent la destruction ou désorganisation de l'endothélium, L= lumière de l'artère, M= média.

Le choix du gel se porte donc sur le gel le plus visqueux, le plus capable de désendothélialiser et par conséquent le plus concentré: 94,2 mg/ml avec une viscosité de $4,9 \pm 0,2 \times 10^3$ mPa.s (GECC).

IV-2-3 Étude de reproductibilité du gel

La production de GECC a été fabriquée en cinq lots (1 à 4) utilisés lors de l'étude *in vivo* dans les modèles d'anévrismes bilatéraux. On note que la production est reproductible entre les lots 1, 3 et 4 (ANOVA, $p \gg 0.5$ à 25°C, $p > 0.5$ à 37°C), alors que la viscosité est plus faible pour les lots 2 et 5 utilisés respectivement sur le chien #1.3 et #1.6. Ces lots ont été réalisés dans des ballons à col rodé de 100 ml au lieu de 500 ml comme dans le cas des lots 1, 3 et 4. Lorsque ces deux lots sont inclus dans l'analyse, l'hypothèse nulle doit être rejetée (ANOVA, $p \ll 0.01$). On conclut donc que changer la taille du ballon influence de manière significative la viscosité du GECC. La cause probable est une évaporation plus importante de l'alcool éthylique dans un ballon plus gros avec un goulot plus large.

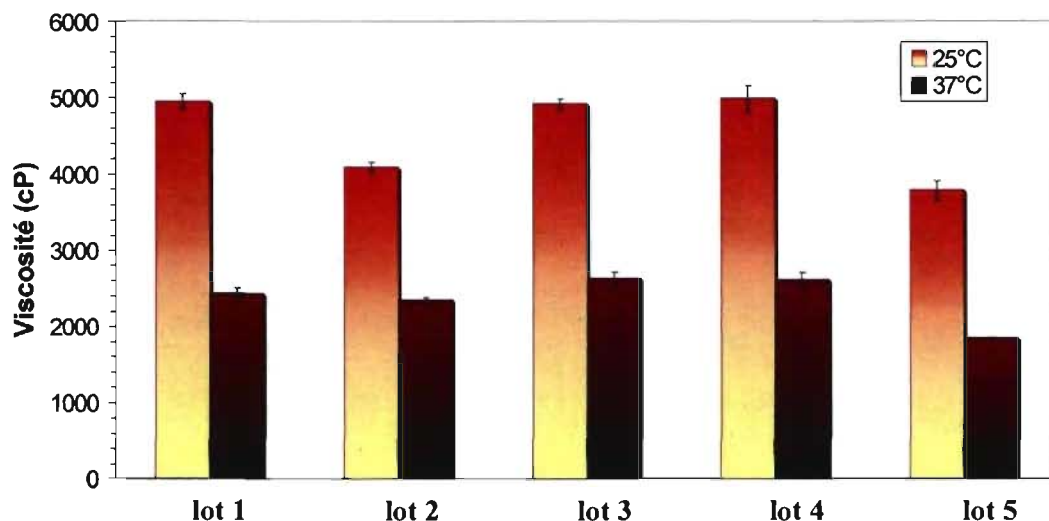


Figure 35 : Reproductibilité des lots (lot 1, 2, 3, 4, 5) de production du GECC.

IV-2-4 Étude *in vivo*: embolisation de l'anévrisme

L'efficacité GECC (94,2 mg/ml d'EtC dans 20/80 %vol de LUF/éthanol absolu) sur la prévention des endofuites a été testée sur 6 chiens à l'aide du modèle d'anévrismes bilatéraux reproduisant des endofuites de type I avec l'effet de la collatérale.

Construction des anévrismes

Trois mois avant l'EVAR, les patchs veineux ont été suturés avec succès sur les artères iliaques pour former douze anévrismes dans six chiens (#2.1 à #2.6). La collatérale implantée sur l'anévrisme était perméable dans les douze cas.

Implantation de l'endoprothèse couverte et embolisation de l'anévrisme

Après l'implantation de l'EC, l'endofuite de type I a été reproduite avec succès sur les 12 anévrismes par déformation de l'EC, tel que vérifié par angiographie. Ensuite, six anévrismes tirés au hasard ont été embolisés et

désendothélialisés par l'injection de GECC dans le sac anévrismale. Six contrôles controlatéraux aux anévrismes traités, ont été injectés d'eau saline (Après l'implantation de l'EC, l'endofuite de type I a été reproduite avec succès sur les 12 anévrismes par déformation de l'EC, tel que vérifié par angiographie. Ensuite, les six anévrismes désendothélialisés et les six anévrismes contrôles, ont tous été injectés de thrombine (Tableau III). Le Tableau IV présente les résultats d'injection de thrombine en terme d'importance de fuite (catégories de 0 à 3) et de types de fuite (I ou II) obtenue immédiatement après l'injection et à douze semaines dans chaque anévrisme. L'injection de thrombine provoque la coagulation ce qui obstrue la circulation du sang pour finalement thromboser le sac anévrismal et l'exclure de la circulation. Selon l'angiographie, une thrombose complète initiale n'a pu être obtenue que dans 7/12 anévrismes injectés par thrombine (Tableau IV). Dans les cinq autres anévrismes, le pourcentage de thrombose estimé était de plus de 95%, l'injection était arrêtée pour éviter la migration de thrombus vers la lumière de l'EC. Une migration s'est tout de même produite dans 5/12 anévrismes avec persistance de caillots dans la lumière dans 3/5 de ces cas, malgré une aspiration par cathéter en fin d'intervention pour éviter la thrombose de l'artère (Tableau III).

Tableau III). Selon l'angiographie, une embolisation initiale complète n'a pu être obtenue que dans 3/6 anévrismes injectés de GECC. Le pourcentage d'embolisation estimé était de plus de 95%. Immédiatement après l'injection d'eau saline, l'anévrisme contrôle n'était pas du tout embolisé ni thrombosé, ce qui était attendu l'eau saline n'étant pas un agent actif dans le sang.

Pendant l'étude, les chiens étaient en bonne santé et actifs. Par contre, les chiens # 2.2 et 2.3, ont présenté dès la semaine 1 des effets secondaires pouvant être reliés à l'injection de l'agent sclérosant et embolisant. Le chien #2.2 claudiquait de la patte postérieure droite qui ne présentait ni de réflexe ni de pouls fémoral. Par contre, cette patte n'était pas froide. De plus, l'artère iliaque droite était perméable sur les images d'échographie Doppler (ED) de suivi et à l'angiographie pré-sacrifice. Le chien #2.3 a été diagnostiqué avec une thrombose de l'artère iliaque droite, il ne présentait pas de pouls fémoral dans la patte postérieure droite et la patte était froide. D'ailleurs, lors de l'injection de cet anévrisme, une migration du GECC directement vers la lumière de l'EC a obligé l'arrêt de l'injection pour prévenir, sans succès, une thrombose de l'artère iliaque porteuse homolatérale à l'injection. Ceci a résulté également en une embolisation incomplète du sac.

À l'angiographie finale, 3 cas de thrombose de l'artère iliaque ont été observés (voir Tableau V). Dans 2/3 des cas (chien# 2.1 et 2.3), une migration du GECC vers l'artère iliaque homolatérale avait été objectivée par angiographie à l'implantation. Deux autres cas montraient des signes de migration du GECC du côté homolatérale à l'injection : un rétrécissement du diamètre de l'artère (chien #2.4) et la présence de gel dans l'artère (zone radioopaque non confirmée par observation histopathologique). Après 12 semaines, 6/6 EC contrôles étaient encore perméables et ce, malgré la migration controlatérale à l'injection de GECC objectivée lors de la procédure d'embolisation dans deux cas (chien #2.1 et #2.2).

Tableau VII : Influence de la migration de gel vers l'iliaque sur l'apparition de thrombose et sur le type d'endofuite persistant à 3mois. N*=EC perméable, mais signe de migration du gel.

# Chiens	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6
Migration initiale dans l'iliaque homolatérale (Oui/Non)	O	N	O	N	N	N
Migration initiale dans l'iliaque controlatérale (Oui/Non)	O	O	N	N	N	N
Type d'endofuite Initiale	-	-	I	-	I	I
Thrombose de l'iliaque homolatérale à 12 sem. (Oui/Non)	O	N	O	N*	O	N*
Thrombose de l'iliaque controlatérale à 12 sem. (Oui/Non)	N	N	N	N	N	N
Type d'endofuite à 12 sem.	-	-	II	-	-	I

Persistance des endofuites

Dans 5/6 des anévrismes traités, aucune endofuite de type I n'a été détectée à 12 semaines (Tableau V), tandis que 6/6 endofuites de catégorie 3 (massive) et de type I ont persistés (Figure 36). Dans l'anévrisme traité du chien #2.3, il y a eu apparition d'une endofuite de type II détectée dès la semaine 1, confirmée lors de l'angiographie pré-sacrifice. Cette endofuite s'ajoute à une thrombose de l'EC. Dans l'anévrisme traité du chien #2.6, une petite fuite persiste au niveau du col proximal de l'anévrisme, mais n'est détecté qu'à l'angiographie pré-sacrifice (confirmé par histopathologie).

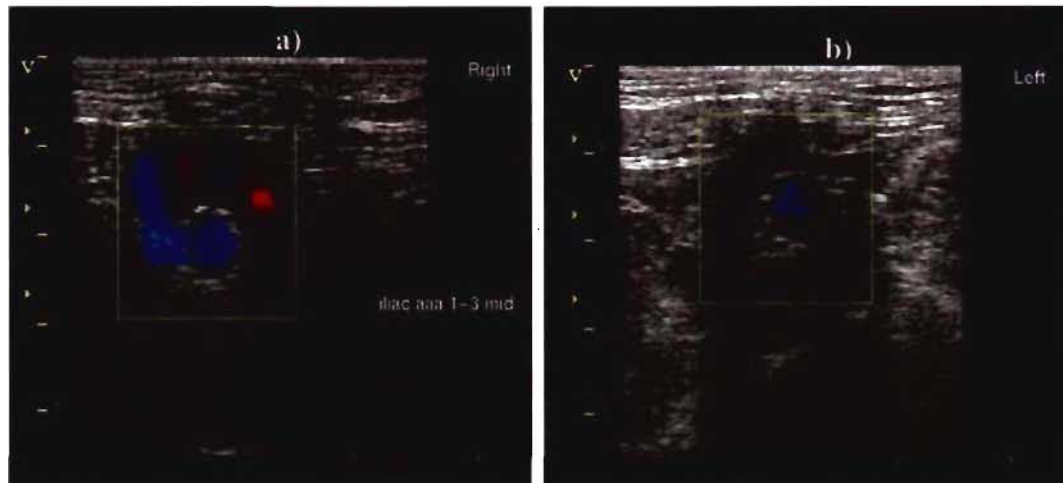


Figure 36 : Échographie au sacrifice du chien #2.2.
 a) côté contrôle (grosse fuite de type I) et b) côté traité (pas de fuite, anévrisme hypoéchogène)



Figure 37 : Échographie au sacrifice du chien #2.6 côté traité
 a) semaine 1 b) semaine 4 c) semaine 12 : pas de fuite, anévrisme hypoéchogène, EC perméable.

Le Tableau VIII permet de voir l'influence de la collatérale sur la persistance de fuite telle que dépistée à l'angiographie chez les chiens traités avec GECC. Il est intéressant de noter qu'une endofuite de type II est apparue à l'angiographie finale à 12 semaines dans le seul cas où l'artère collatérale n'a pas été embolisée initialement. Par contre, en présence de collatérales embolisées, une endofuite de type I initiale a disparu à 12 semaines, tandis qu'une autre était persistante et qu'aucune fuite de type II ou de type I n'est apparue.

Tableau VIII : Étude de l'agent sclérosant: Relation entre l'embolisation initiale de la collatérale, la persistance d'une fuite initiale et le type d'endofuite trouvée à 12 semaines

	# Chiens					
	#2.1	# 2.2	#2.3	# 2.4	# 2.5	# 2.6
Embolisation de la collatérale (Oui/Non)	O	O	N	O	O	O
Type d'endofuite Initiale	-	-	I	-	I	I
Type d'endofuite à 12 sem.	-	-	II	-	-	I

Importance de la taille des endofuites

À douze semaines, le radiologue a évalué le pourcentage de thrombose du sac anévrismal en corrigeant l'évaluation échographique avec l'image "gold standard" de l'angiographie. Le Tableau IX rassemble les moyennes (μ) et écart-types (s) obtenus selon les diverses modalités d'évaluation du pourcentage de thrombose (échographie seule, échographie corrigée par l'angiographie et macroscopie). À toutes les évaluations durant l'étude, les pourcentages de thrombose des sacs anévrismaux traités étaient très significativement plus élevés que dans les contrôles (Student apparié, $p < 0.01$, résultats non présentés). La croissance du pourcentage de thrombose observable chez les anévrismes contrôles reste non significative (de 4 % (sem.1) à 26% (sem.12), $p < 0.08$). La moyenne du pourcentage de thrombose dans les anévrismes traités se situe autour de 98% à 12 semaines, ce qui montre que la taille des endofuites était très limitée.

Tableau IX : Thrombose (%) du sac anévrismal à 12 semaines évaluée par échographie (Écho), échographie combinée à l'angiographie (Écho corr.) et stéréomicroscope (Macros)

		# chiens	Thrombose (%)						
			2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	$\mu \pm s$
Anévrismes	Traités	Modalités d'évaluation							
		Écho	100	100	93	100	100	100	99 \pm 3
		Écho corr.	100	100	93	100	100	95	98 \pm 3
	Macros	100	100	95	100	100	95	98 \pm 3	
	Contrôles	Écho	13	20	47	5	12	63	27 \pm 23
		Écho corr.	13	20	20	7	8	63	22 \pm 21
Macros		12	22	22	7	8	85	26 \pm 30	

$\mu \pm s$ = moyenne \pm l'écart type pour chaque modalité d'évaluation, ND= non disponible

Évolution de la taille des anévrismes

La différence de diamètre entre les deux groupes d'anévrismes est non significative (Student apparié) (Figure 38). Le diamètre moyen reste similaire pour les anévrismes contrôle pendant les trois mois. Par contre, chez les anévrismes traités, une croissance presque significative du diamètre entre l'EVAR et la semaine 4 (Student apparié, $p < 0.06$) est notée. Elle est suivie d'une décroissance significative du diamètre entre la semaine 4 et la semaine 12 (Student apparié, $p < 0.02$). Tout au long de l'étude, la différence de longueur entre les anévrismes traités et les contrôles reste non significative (Figure 39). La longueur est stable après l'EVAR pour les deux types d'anévrismes.

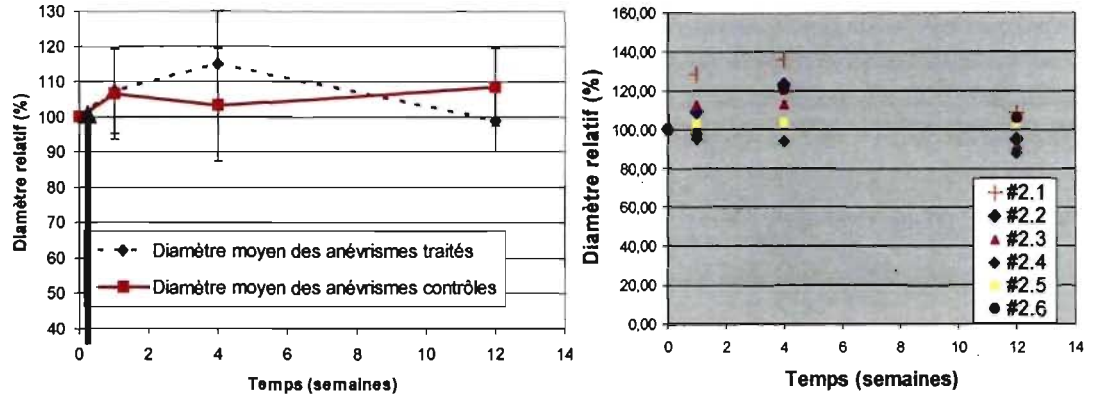


Figure 38 : a) Diamètre relatif moyen des anévrismes traités et des anévrismes contrôles pendant les douze semaines. b) Distribution par chien des diamètres des anévrismes traités durant les douze semaines. La flèche indique le temps approximatif de l'EVAR soit toute suite après l'échographie au temps 0, 3 mois après la chirurgie.

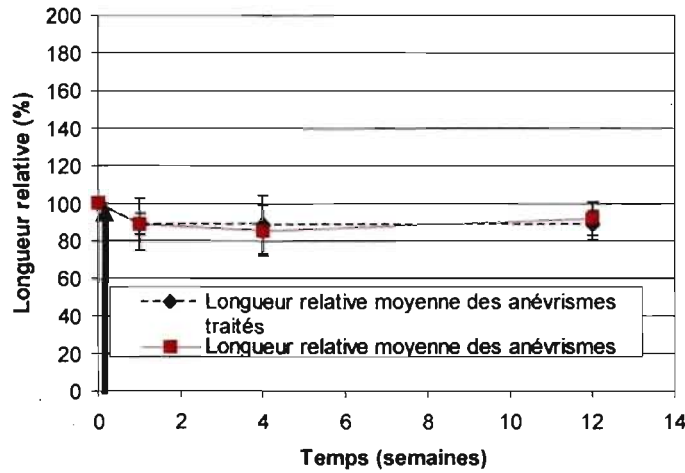


Figure 39 : Longueur relative moyenne des anévrismes traités et des anévrismes contrôles pendant les douze semaines. La flèche indique le temps approximatif de l'EVAR soit toute suite après l'échographie au temps 0, 3 mois après la chirurgie.

Après douze semaines, la différence de volume relatif moyen entre les deux groupes d'anévrismes est non significative (Figure 40). On remarque que la distribution de volume relatif est très étalée dans le groupe traité, mais elle se resserre vers la fin de l'étude. Cet étalement de la distribution est encore plus marqué chez les contrôles. Ceci explique pourquoi une conclusion sur l'allure décroissante du volume est impossible. Il y a croissance significative de

l'anévrisme entre la semaine 1 et la semaine 4 après EVAR (Student apparié, $p < 0.03$).

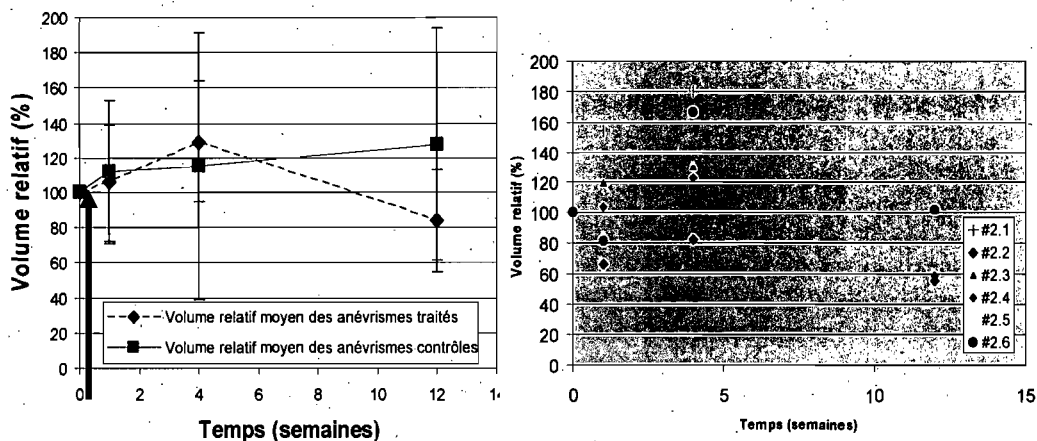


Figure 40 : Évolution du volume relatif moyen. a) Volume relatif moyen des anévrismes traités et des anévrismes contrôles pendant les douze semaines. b) Distribution par chien des volumes relatifs des anévrismes traités durant les douze semaines. La flèche indique le temps approximatif de l'EVAR soit toute suite après l'échographie au temps 0, 3 mois après la chirurgie.

Guérison à l'intérieur du sac anévrismal

Les coupes histopathologiques effectuées ont permis de corroborer les fuites observées en angiographie du côté contrôle et du côté traité. Plusieurs autres constats ont été faits au sujet de la qualité de l'embolisation obtenue.

L'homogénéité de l'embolisation varie d'un cas à l'autre, mais en général démontre une répartition inégale du GECC précipité (Figure 41 a). Dans deux cas, cette répartition inégale résulte en la persistance de fuite. Dans le cas du chien #2.6 (fuite de type I), à partir du collet proximal jusqu'à un peu avant le tiers proximal, on remarque l'absence de GECC précipité (Figure 43). De même, pour le chien #2.3 (fuite de type II), le sac est presque vide avec absence de GECC précipité. Le GECC a migré puis précipité principalement dans le collet proximal, entre les recouvrements polymériques et dans la lumière de l'EC causant la

thrombose de l'EC homolatérale à l'injection. Lors de l'injection du gel, le contrôle de l'embolisation de l'anévrisme était probablement inadéquat. La présence de GECC précipité dans la lumière de 4/6 chiens montre que le gel présente une trop grande migration vers l'EC. L'EtC est visible à l'observation macroscopique dans les trois cas d'EC thrombosées (Figure 42). Dans le quatrième cas, le "groove" créé pour produire l'endofuite est rempli et occupe le tiers de la section de l'artère. Le GECC précipité semble confiné proximalement au "groove" et donne lieu à une hyperplasie vue à l'angiographie.



Figure 41 : a) Exemple d'embolisation non uniforme par l'éthylcellulose (EtC) chez le chien #2.2. b) Exemple d'embolisation totale, mais thrombose de l'artère.

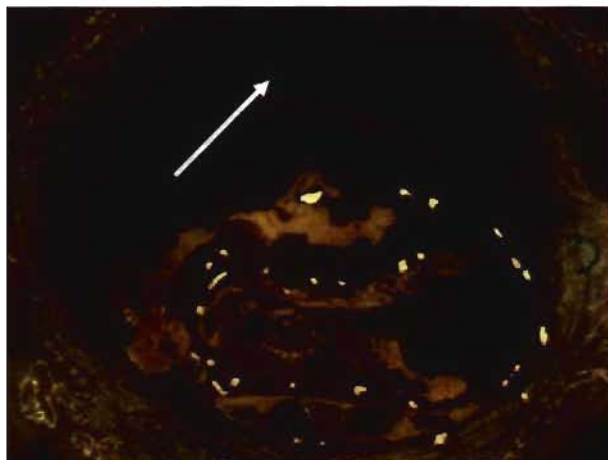


Figure 42 : Embolisation non uniforme du chien #2.3 (flèche blanche sur fuite de type II). L'EtC est visible dans la lumière des EC thrombosées à l'observation macroscopique.

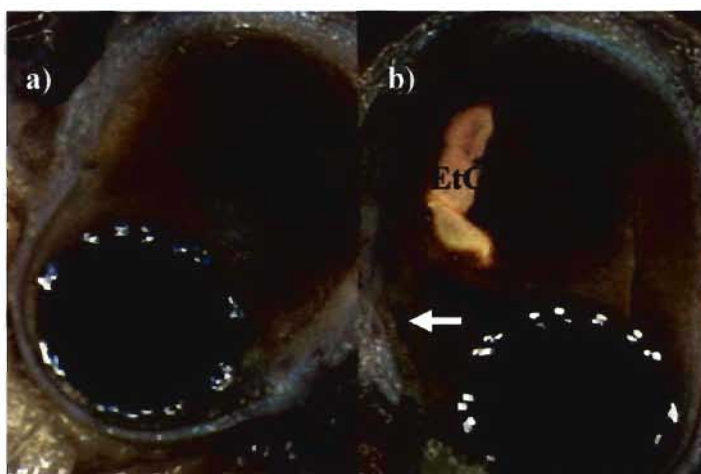


Figure 43 : Absence d'éthylcellulose dans l'anévrisme traité du chien#2.6. a) entre le tiers proximal et le collet proximal. b) présence d'une endothélialisation locale évidente proche du tiers proximal et absence de éthylcellulose (flèche blanche).

La paroi du sac anévrisimal est isolée de la matrice d'EtC (qui ne se colore pas à l'histopathologie) par du thrombus plutôt inorganisé avec de la fibrine et de rares zones contenant quelques cellules et du collagène. Du thrombus inorganisé avec des fantômes de globules rouges se trouve emprisonné dans la matrice d'EtC (Figure 44). La guérison caractérisée par la présence de fibroblastes ou cellules actives à l' α -actine et de collagène est restreinte aux zones entourant le GECC précipité. La jonction entre le GECC précipité et le tissu organisé est très

nette, avec présence intense de cellules inflammatoires, probablement de type macrophages (pas de coloration spécifique effectuée).

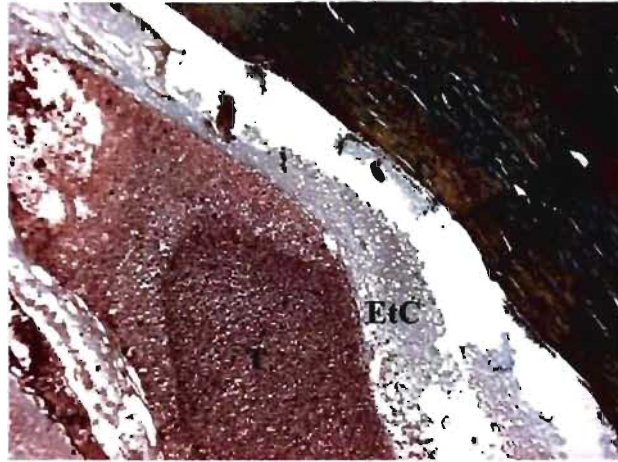


Figure 44 : Autour de l'EtC (incolore) présence de fibrine (F) avec du collagène (C) (quelques cellules), le tissu n'est pas intégré à la matrice polymérique et celle-ci emprisonne du thrombus inorganisé (T). Coloration MOVAT (X100)

De plus, le GECC précipité n'est pas capable ni d'adhérer à l'EC ni à la paroi vasculaire et reste très cohésif. À l'examen macroscopique et microscopique, le GECC précipité présente une matrice dense sans pores interconnectés défavorable à sa biodégradation, à la migration et à l'organisation cellulaire (Figure 45).

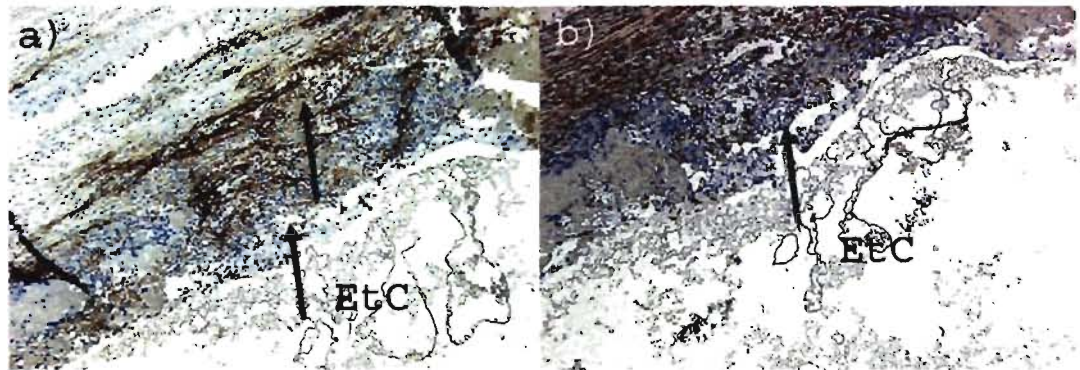


Figure 45 : Présence possible de cellules inflammatoires (flèches) autour de l'EtC pour une même coupe. a) Coloration immunohistologique pour facteur VIII. b) Coloration pour l' α -actine. Les cellules colorées brunes sont des cellules produisant de l' α -actine. Pas de coloration spécifique obtenu pour les cellules inflammatoires. (X100)

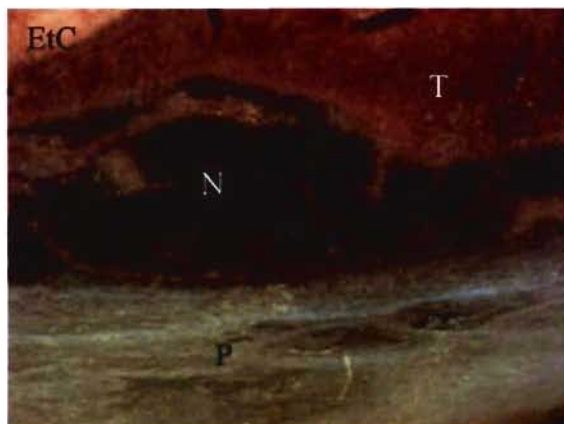


Figure 46 : Exemple de thrombus site d'inflammation chez le chien #2.5. Le tissu n'est pas intégré à la matrice polymérique et celle-ci emprisonne du thrombus inorganisé (N). Grossissement de la paroi du sac anévrisimal (P). Éthylcellulose (EtC), thrombus non organisé (N) et thrombus rouge (T).

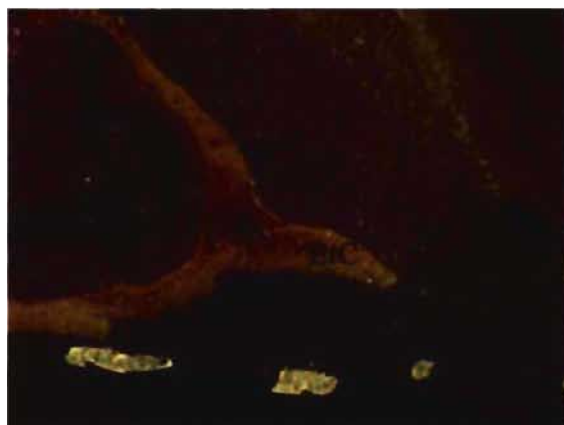


Figure 47 : Exemple de décollement entre le tissu et l'éthylcellulose (EtC) chez le chien #2.1

Au facteur VIII, on constate que les fuites observées en imagerie et au microscope sont endothélialisées (côté traité #2.3 et #2.6) et entourées de cellules produisant de l' α -actine. À la coloration immunohistologique avec l' α -actine, on constate que la média (côté artériel) du sac anévrisimal chirurgicalement implanté est intact. Par contre, les cellules réagissant à la coloration à l' α -actine sont rares autour de l'endoprothèse. L'anévrisme traité par GECC n'a donc pas guéri autour et dans le polymère résiduel. De plus, le GECC précipité occupe encore largement

l'espace du sac anévrismal. Ceci peut expliquer les résultats angiographiques et échographiques quant à la taille des anévrismes.

En général, le côté non traité présente des anévrismes presque vides avec de larges zones tapissées d'endothélium qui communique au collet proximal de façon évidente à la coupe macroscopique pour former d'importante (catégorie 3) endofuites de type I. La guérison des parties thrombosées se limite à la présence de cellules entourées de collagène ne réagissant pas ou peu à l' α -actine

V DISCUSSION DES RÉSULTATS

Depuis le développement par Parodi en 1991 de la méthode endovasculaire pour traiter les AAA, les endoprothèses couvertes connaissent une évolution constante stimulée par les défis que posent plusieurs complications. L'intérêt de l'EVAR pour les patients à risque et les personnes âgées est déjà reconnu comme une alternative minimalement invasive à la chirurgie ouverte, mais l'utilisation des EC pourrait être plus généralisée, en particulier au Canada [37]. Afin d'élargir l'éventail de patients, les complications les plus courantes à éviter sont les endofuites de type I et de type II. Ce projet de maîtrise explore une stratégie qui consiste à bloquer les flux résiduels dans l'anévrisme et à détruire la couche endothéliale dans le sac anévrisimal pour traiter ou prévenir les endofuites. Pour ce faire, nous avons utilisé un modèle canin présentant des anévrismes bilatéraux avec collatérale. Dans un premier temps, nous avons voulu vérifier si notre stratégie permettait de réduire les risques de persistance des endofuites. La désendothélialisation mécanique effectuée par scalpel lors de la construction des anévrismes a déjà été éprouvée dans d'autres études [112, 113, 133]. C'est pourquoi la combinaison de cette méthode de destruction de l'endothélium avec un agent occlusif biologique temporaire, la thrombine, semblait plus appropriée dans un premier temps que l'utilisation d'un agent chimique embolisant et désendothélialisant d'efficacité inconnu. Dans un deuxième temps, un agent embolisant et sclérosant a été développé pour obtenir de façon endovasculaire la désendothélialisation et l'exclusion de l'anévrisme en présence de collatérale.

V-1 Justification de la stratégie de désendothélialisation combinée à l'embolisation

Cette approche est nouvelle pour le traitement des endofuites dans les AAA. Jusqu'à maintenant, la stratégie d'utiliser l'embolisation seule simultanément à la pose de l'EC pour traiter les endofuites dans les anévrismes a été explorée par plusieurs auteurs. L'application de cette approche a eu un succès variable avec les anévrismes cérébraux, les pseudo-anévrismes et avec les anévrismes expérimentaux de grande taille. Malgré la diversité des polymères étudiés (glucosamine désacétylée [94], cyanoacrylate [98] [99, 100], OnyxTM [103], polymère radioopaque [104]), un problème ne semble jamais tout à fait résolu. Uflacker et al. observent des fuites résiduelles dans leur modèle porcin [94]. L'embolisation à la glucosamine désacétylée et la propension du modèle porcin à thromboser et fibroser de manière plus exubérante que l'humain [134-136] ne suffisent pas à diminuer les risques de persistance d'endofuite. Pollak et al. remarquent que la réaction inflammatoire causée par le cyanoacrylate provoque une néointima très épaisse et une recanalisation autour du polymère [99]. De même, Rolland et al. observent une recanalisation des anévrismes malgré l'embolisation avec l'OnyxTM [103]. Dans des modèles d'anévrismes cérébraux reproduits sur les carotides, Raymond et al. démontrent également le rôle de la couche endothéliale dans la persistance des anévrismes, leur recanalisation et leur récurrence après embolisation [113, 133]. Ainsi, une pathologie commune aux anévrismes intracrâniens et aux AAA ou modèles d'AAA, mais absente dans les pseudo-anévrismes (qui ne présentent pas d'endothélium) est la recanalisation de l'espace embolisé entre l'implant (coils pour les anévrismes cérébraux et EC pour

AAA) et la paroi après son déploiement [110, 113, 133]. Cette recanalisation semble aussi jouer un rôle dans les échecs des EC. La recanalisation est associée à la récurrence des anévrismes intracrâniens ou à son équivalence: à l'apparition d'endofuites dans les AAA ou leurs modèles expérimentaux.

Dans nos modèles d'anévrismes reproduits sur les branches iliaques, les endofuites sont identifiées comme des canaux endothélialisés (CEV) entre l'EC et la paroi anévriasmale [107, 110]. Elles connectent l'anévrisme persistant à un vaisseau parent ou à une collatérale. Encore une fois, le processus de recanalisation est démontré comme étant une contribution des CEV dans la réapparition d'endofuites après thrombose de l'anévrisme.

Les CEV sont à l'origine de la recanalisation par leur organisation en canaux néo-vasculaires connectant la source de l'endofuite avec l'anévrisme (AAA) ou en causant leur récurrences (anévrismes cérébraux) [110]. Cette fonction naturelle des CEV est normale dans le cadre de la réparation vasculaire lors de la guérison d'un vaisseau endommagé. Les CEV proviennent alors du lieu endommagé comme des CEV pariétales se déplaçant par migration. Elles peuvent aussi provenir de la circulation sanguine (sous forme de CEV souches) qu'elles quittent par chimiotactisme pour le collagène ou d'autres molécules libérées par l'absence d'endothélium [137]. La recanalisation devient pathologique dans les anévrismes, en encourageant la réapparition des endofuites.

Dans nos modèles, il avait été démontré que l'effet de la désendothélialisation est probante en absence de collatérale mais inhibée en

présence de collatérale [110]. Un processus similaire se produit lors de la sclérothérapie pour traiter les malformations veineuses en présence de veines collatérales, les malformations veineuses deviennent alors récurrentes [138]. Par association d'idée, la sclérothérapie seule serait donc insuffisante pour éviter les risques de fuites. Ceci nous amène à poser l'hypothèse que l'ablation de la couche endothéliale tapissant la paroi anévrismale doit être complétement par une embolisation du sac pour prévenir le processus de recanalisation en présence de collatérale.

V-2 Conclusions sur le modèle animal et la stratégie combinant désendothélialisation mécanique et thrombine

Dans l'étude combinant la désendothélialisation mécanique à la thrombose initiée par injection de trombine, retenons les points suivants. La persistance des endofuites n'est pas significativement différente : 4/6 cas d'endofuites sont observés du côté désendothélialisé et 6/6 du côté contrôle. Cependant, la taille des endofuites côté désendothélialisé est plus petite que du côté contrôle à l'échographie corrigée par l'angiographie finale.

Ces résultats décevants peuvent être expliqués par les limites de notre modèle animal. D'une part, l'absence de désendothélialisation mécanique complète de l'anévrisme (paroi artérielle et collatérale non dénudées) peut expliquer la persistance de fuite. On remarque en effet à l'histologie que sur les anévrismes désendothélialisés, les endofuites se retrouvent systématiquement du côté non dénudé, soit du côté artériel des anévrismes désendothélialisés, alors que l'endofuite s'étend aussi du côté du patch veineux sur les anévrismes contrôle.

D'autre part, l'injection de thrombine n'a pas permis d'occlure totalement les fuites au temps t0, l'occlusion de l'endofuite étant incomplète dans 5/12 des anévrismes. Or, pour vérifier la stratégie, il faut absolument être certain d'obtenir cette occlusion de départ. Il n'est donc pas possible de conclure directement à un succès de l'approche choisie pour traiter les endofuites.

Par contre, il est intéressant de noter (Figure 21) que la désendothélialisation réduit significativement la taille des endofuites et celles des anévrismes. Si on précise notre observation, l'étude macroscopique démontre une persistance systématique de la perméabilité des parties non dénudées (côté artériel et collatérale). Ces sites de CEV pariétales peuvent être la source de la recanalisation des endofuites à cause de leur migration vers les sites endommagés. D'ailleurs, il est intéressant de noter que les patches veineux désendothélialisés étaient systématiquement et presque totalement exclu d'une participation aux endofuites (mis à part des incursions microscopiques dans 2/6 cas, des grosses fuites). Or, il est connu que les veines ont un meilleur potentiel de recanalisation que les artères, possiblement due à leur constitution cellulaire [137]. Le patch veineux devrait donc se recanaliser plus rapidement.

Les conclusions concernant la réduction de taille des endofuites et leur localisation dans le sac anévrisimal ne suffisent pas à conclure sur l'efficacité de la stratégie adoptée pour traiter des endofuites. Par contre, elles permettent d'entrevoir le potentiel de cette stratégie en démontrant un effet certain de la destruction de l'endothélium sur une portion du sac anévrisimal qui aurait dû se recanaliser plus rapidement que le reste du sac. De plus, elles viennent remettre en

cause l'efficacité du modèle utilisé. Le fait que la paroi artérielle et la collatérale réimplantée étaient intactes a pu masquer l'effet réel de la désendothélialisation combinée à l'occlusion temporaire sur la persistance des fuites en présence de collatérale.

Ce modèle présente d'autres difficultés qui se révèlent cruciales dans l'issue de cette étude. Premièrement, nos modèles avec collatérales sont difficiles à emboliser, car ils sont soumis à des forces hémodynamiques importantes. Elles rendent l'occlusion temporaire par injection de thrombine difficile et sont non favorables à la formation du caillot. La thrombine étant sous forme liquide, son injection est difficile à contrôler pour éviter des migrations imprévisibles qui causent des effets indésirables chez l'animal. De plus, elle est rapidement diluée, ce qui limite sa capacité à former un caillot qui est rapidement soumis à une thromolyse. La thrombine n'a pas permis l'embolisation complète des anévrismes, même temporairement. Deuxièmement, il est difficile de s'assurer de la qualité de la désendothélialisation pratiquée par scalpel. Son uniformité et sa complétion sont difficiles à vérifier. Troisièmement, la construction de l'anévrisme est faite immédiatement avant EVAR. Ceci donne lieu à une incertitude quant aux mécanismes et aux origines de la guérison qui a lieu. Il est impossible de faire la part entre la guérison due au traumatisme de la chirurgie et la guérison de l'endofuite due à l'occlusion temporaire combinée à la désendothélialisation. Quatrièmement, lors de l'injection, l'occlusion de l'anévrisme n'était pas toujours complète au départ, ce qui pose des problèmes d'interprétation de ce paramètre additionnel dans les résultats. La fragilité de

l'occlusion combinée au fait que l'embolisation n'était pas complète laisse place à une réendothélialisation de l'endofuite par la circulation sanguine.

Ceci soulève d'ailleurs un point concernant l'efficacité de la thrombine en tant qu'agent occlusif. Non seulement, il est difficile de s'assurer de la complétion de l'occlusion par la thrombine avec la simple injection consécutive d'un agent de contraste, mais en plus il est ardu d'éviter sa migration. De plus, son efficacité d'occlusion était d'à peine 58% (7/12 anévrismes) à l'injection sans égard à l'effet de la désendothélialisation. La désendothélialisation n'améliore pas ce score, malgré l'exposition du collagène, connu pour son effet thrombotique.

Un autre point remettant en cause l'efficacité de la thrombine est le fait que la taille d'endofuites était inférieure chez les anévrismes désendothélialisés par rapport aux anévrismes contrôles. Ceci démontre que la thrombine seule ne donne pas lieu à une guérison aussi efficace. Les résultats lors du suivi échographique démontrent une réduction de taille significative chez les anévrismes désendothélialisés alors que les anévrismes contrôles restent inchangés. Ceci peut-être le signe d'une guérison accélérée due soit à une thrombose plus efficace en absence d'endothélium avec l'exposition du collagène, soit due à une inhibition ou à un développement plus lent de la recanalisation [137, 139]. De plus, les résultats de pourcentage de thrombose et de taille d'anévrismes à douze semaines étaient beaucoup plus variables pour les anévrismes contrôles que pour les anévrismes désendothélialisés. Ceci indique que l'efficacité de la thrombine dépend des paramètres individuels et que d'autres promoteurs doivent être impliqués pour obtenir une occlusion plus permanente. Des études cliniques

utilisent ou suggèrent pourtant l'injection de cet agent pour traiter les anévrismes et les pseudo-anévrismes [72, 88, 117, 140]. Ces résultats émettent un doute quant à la pertinence d'utiliser la thrombine pour traiter les endofuites dans les AAA. En ce qui concerne les pseudo-anévrismes, l'absence de la couche endothéliale explique probablement le succès de cette approche.

Immédiatement suite à l'injection de thrombine, les résultats angiographiques n'indiquent pas d'effet significatif de la désendothélialisation sur la présence d'endofuites. Ce point nous indique que l'effet de la désendothélialisation n'est pas seulement dû à une thrombose plus efficace (immédiate) causée par l'exposition du collagène. En effet, il est probablement également lié à un effet à plus long terme comme l'inhibition de la recanalisation. Cette constatation est surtout vraie si on analyse les résultats histopathologiques qui indiquent la guérison sélective de la zone désendothélialisée, qui de surcroît possède une paroi veineuse plus prompt à recanalier [137]. De ce point de vue, ceci concorde avec les études précédentes sur le sujet [112, 133, 141]. Par contre, on constate qu'au final, il n'y a pas de différence dans le succès de l'approche en ce qui a trait à la persistance des fuites, ce qui met un bémol sur cette constatation. Ceci s'explique peut-être par l'inefficacité du modèle à reproduire une désendothélialisation totale de la paroi du sac anévrisimal et de la collatérale et à occlure totalement la fuite temporairement.

Un dernier point intéressant à soulever est l'absence de déformation de l'EC à douze semaine au niveau du "groove" proximal de l'endoprothèse des anévrismes contrôles #1.4 et 1.5. Il est à noter que le succès pour recréer des

endofuites persistante est de 83% dans ce modèle, tel qu'étudié auparavant par l'équipe [110]. Ceci pourrait expliquer la fuite de type II du côté contrôle #1.4 ou l'absence de fuite de type I avec conversion en fuite de type II dans le cas #1.5. Dans les deux cas, il y a formation non pas d'une fuite de type I à 12 mois, mais d'une fuite de type II. Ceci est en adéquation avec les résultats antérieurs de l'équipe (formation d'une fuite de type II lorsque l'EC est déployée avec une bonne apposition en présence d'une collatérale) [107, 110].

V-3 Points importants dans le développement d'un agent embolisant et sclérosant

L'étude utilisant la thrombine avait pour but de vérifier la stratégie d'occlusion et de désendothélialiser les anévrismes pour réduire les risques d'endofuites. Dans l'impossibilité de conclure au succès de la stratégie de cette manière (mauvaise occlusion et désendothélialisation incomplète) et pour développer une solution clinique, un gel embolisant et sclérosant a été développé pour traiter les anévrismes *in situ* pendant l'EVAR.

Le gel choisi est d'une concentration élevée d'éthylcellulose : 94,2mg/ml de 20% LUF/80%vol éthanol. L'utilisation d'une solution binaire a permis d'augmenter la viscosité maximale de façon drastique. La viscosité du gel diminue avec l'augmentation de la température, et il précipite au contact du sang en libérant l'éthanol et le LUF. À l'histologie, on constate qu'une viscosité élevée lors de l'injection permet une bonne efficacité de la désendothélialisation exercée par le gel précipité près du site d'injection. Il reste à tester l'efficacité du gel pour traiter l'endofuite au bout de 12 semaines.

En 12 semaines, dans le modèle canin, le déploiement normal d'une EC en absence de collatérale mène à une occlusion complète de l'anévrisme sans endofuite avec les preuves d'une guérison en cours (régression de la taille de l'anévrisme et réorganisation en tissu fibreux). La présence d'une endofuite de type I créée par déformation de l'EC empêche ce processus [107]. Un agent embolisant et sclérosant efficace injecté en présence d'une telle endofuite devrait atteindre une performance semblable à celle atteinte en absence d'endofuite lors du déploiement normal d'une EC.

Lors de l'expérimentation animale, l'utilisation du gel sclérosant et embolisant a en effet permis de diminuer le risque de fuite : dans 5/6 des anévrismes traités, aucune endofuite de type I n'a été détectée à 12 semaines (À l'angiographie finale, 3 cas de thrombose de l'artère iliaque ont été observés (voir Tableau V). Dans 2/3 des cas (chien# 2.1 et 2.3), une migration du GECC vers l'artère iliaque homolatérale avait été objectivée par angiographie à l'implantation. Deux autres cas montraient des signes de migration du GECC du côté homolatérale à l'injection : un rétrécissement du diamètre de l'artère (chien #2.4) et la présence de gel dans l'artère (zone radioopaque non confirmée par observation histopathologique). Après 12 semaines, 6/6 EC contrôles étaient encore perméables et ce, malgré la migration controlatérale à l'injection de GECC objectivée lors de la procédure d'embolisation dans deux cas (chien #2.1 et #2.2).

Tableau VII), tandis qu'une fuite massive de type I a persisté chez tous les contrôles. À toutes les évaluations durant l'étude, les pourcentages de thrombose des sacs anévrismaux traités étaient très significativement plus élevés

que dans les contrôles ($p \ll 0,01$). Par contre, les anévrismes traités ont gardé une taille similaire aux anévrismes contrôles et trois cas de thromboses sont associable à une migration du gel dans des zones non visées et à une diffusion non contrôlée de l'éthanol.

L'analyse des résultats obtenus avec l'injection du gel d'éthylcellulose (GECC) et avec l'injection de thrombine permet de souligner plusieurs points importants dans le développement d'un tel agent.

Premièrement, la durée et la rapidité de l'occlusion obtenue grâce à l'agent injecté sont des aspects importants pour obtenir une embolisation immédiate puis durable. Les forces hémodynamiques en jeu compromettent une occlusion qui est trop temporaire et fragile. Or c'est le cas du thrombus formé par l'injection de thrombine qui peut être recanalisé ou détruit rapidement par thrombolyse. De plus, la dilution de la thrombine compromet la formation d'une occlusion complète de l'anévrisme (5/12 des anévrismes). L'occlusion n'est pas durable puisqu'il y a 10/12 cas d'endofuite à douze semaines. Même le GECC ne permet pas d'occlure rapidement et complètement les endofuites créées dans le modèle. Dans 3/6 cas les fuites sont initialement persistantes et on retrouve 2/6 cas de fuite (1/6 de type I) après 12 semaines. Dans le cas du GECC, il s'agit d'un problème de migration qui empêche d'injecter le volume correspondant à l'occlusion complète tout en restreignant la localisation du GECC. En effet, la viscosité à l'injection est trop basse et la précipitation obtenue ne présente pas une cohésion satisfaisante pour emboliser.

Deuxièmement, le synchronisme entre la durée de l'occlusion et la résorption du matériel embolisant est important à long terme. Le GECC persiste en une masse précipitée qui ne se résorbe pas. La grande taille des anévrismes traités avec le GECC témoigne du manque de biodégradabilité de l'EtC sur cette période de temps. Elle peut aussi être reliée à une inflammation importante entre la semaine de l'EVAR et la semaine 4. En effet, cette masse de GECC précipité donne lieu à une inflammation et à la formation de thrombus non organisé contenant des fantômes de globules rouges, parfois de la fibrine, mais avec peu de collagène. Ceci n'a pas été démontré auparavant à propos de l'EtC. D'après une étude référée par d'autres sur l'EtC, celui-ci engendre une réaction de corps étranger peu ou pas existante. Dans le meilleur scénario, les cellules ne le reconnaissent pas comme corps étranger; dans le pire scénario des cellules géantes et des cellules endothéliales sont mobilisées autour du polymère [124]. Ceci porte à croire que l'EtC sélectionnée n'était pas exempt d'impureté et qu'également la présence d'éthanol ou du LUF contribue à l'inflammation.

De plus, l'EtC n'offre pas une interface intéressante pour l'adhésion des tissus. Un résultat similaire avait été obtenu avec une embolisation avec des fragments de polyuréthane qui restaient entourés d'un caillot rouge non organisé autour du polymère [93]. L'absence de guérison tissulaire et la présence d'inflammation pourraient mener à une recanalisation à long terme du thrombus, malgré l'absence de CEV dans le sac anévrismale des anévrismes traités avec le GECC [139]. Dans les sacs anévrismaux désendothélialisés, la recanalisation peut être plus lente que les 12 semaines de l'étude, le temps que les canaux adventitiels

alimentent le thrombus en CEV souches et permettent leur migration vers le site de l'inflammation.

Troisièmement, le mécanisme par lequel l'embolisation et la désendothélialisation sont effectuées est important. À première vue, à 12 semaines, le GECC est plus efficace (2/6 endofuites) que la thrombine (4/6 endofuites) pour traiter les endofuites. Par contre, il est difficile de contrôler la migration du GECC, puisque d'après les résultats angiographiques pré-sacrifice et histopathologiques, des thromboses peuvent survenir alors qu'on n'objective aucune migration lors de l'angiographie initiale. Ceci peut être dû au mécanisme de formation du précipité de GECC au contact de liquide aqueux comme le sang (en accord avec les résultats de l'étude *in vitro*). Ce précipité d'EtC (hydrophobique) se désolidarise de ses réticulations dites physiques avec l'éthanol, diffusant rapidement l'éthanol (hydrophilique) et puis très lentement le LUF (hydrophobique) dans le sang. Ceci peut donc mener à une diffusion de l'éthanol vers la lumière de l'artère sans que ce soit visible par le LUF qui reste plus solidaire au précipité d'EtC. Il est également possible que la viscosité du polymère injecté soit trop basse pour éviter la migration. En contraste, l'occlusion temporaire de la thrombine combinée à la désendothélialisation, si elle n'empêche pas la persistance des fuites, permet une réduction importante de la taille des anévrismes. Cette réduction atteint même le taux significatif de 18% du diamètre de la semaine 1 après EVAR. L'amélioration est donc significative d'un point de vue clinique. Elle est donc le signe d'une guérison partielle du sac malgré l'effet de la collatérale sur la persistance des endofuites. À l'histologie de l'étude

préliminaire d'injection de GECC, on a constaté aussi que l'augmentation de la viscosité est reliée à une augmentation de l'efficacité de la désendothélialisation produite par le GECC près du site d'injection. La réduction des risques de migration pourrait donc s'accompagner d'une meilleure désendothélialisation et d'une meilleure embolisation. Comme il n'est pas possible d'augmenter la viscosité sans nuire à l'injectabilité du GECC, il faut donc développer un agent présentant un mécanisme de gélation permettant d'atteindre une viscosité supérieure au contact du sang tout en restant cohésif.

Quatrièmement, un point intéressant est le besoin d'uniformité de l'embolisation pour un agent efficace et fiable dans sa désendothélialisation. En effet, il semble que le contrôle obtenu par la radioopacité du GECC n'est pas si probant puisqu'il y a 3 cas de thrombose d'EC et deux cas de fuites. Les deux cas de fuites chez les anévrismes traités par GECC pourraient être dues à une embolisation non uniforme. L'observation macroscopique vient souligner que dans le cas du chien #2.3, la collatérale et presque la totalité du sac anévrisimal ne sont pas occupés par le GECC précipité. Ceci s'accompagne d'une migration du GECC et l'occlusion de l'EC avec une évolution vers une fuite de type II. Dans de telles conditions, en se fiant aux résultats obtenus lors des injections d'artères rénales, la désendothélialisation du sac est plutôt improbable puisque le GECC s'est précipité et localisé à plus de 2 cm de la paroi du sac anévrisimal. En effet, la désendothélialisation se fait proche du point d'injection, là où on retrouve le précipité. Or, l'EC est visible autour de EC, dans sa lumière, mais nulle part près de la paroi de l'anévrisme. Le cas du chien #2.6 pourrait également être associée à

une embolisation incomplète puisque l'angiographie montre une fuite proximale et qu'à l'histopathologie, l'espace proximal est exempt d'EtC. Ceci laisse également croire que la désendothélialisation a pu être incomplète. L'apparition de ces échecs d'embolisation souligne ainsi l'importance du rôle de la collatérale et la nécessité d'une désendothélialisation concomitante à une embolisation complète initiale et persistante pour traiter les endofuites. Le rôle de la collatérale dans la perméabilité des endofuites et leur persistance a également été souligné dans d'autres études [107, 110].

Le gel est loin de répondre au cahier des charges préalablement établi. Sa précipitation ne permet pas d'atteindre un contrôle satisfaisant sur l'agent sclérosant, soit l'éthanol. La diffusion de l'éthanol n'est pas totalement contrôlée par radioopacité. Le gel n'était pas assez cohésif et l'éthanol était libéré plus rapidement que le LUF. De plus, le taux de migration du gel lors de l'injection est élevé et il n'est pas possible de l'éviter malgré le contrôle visuel exercé par radioopacité. Ceci laisse croire que la viscosité du gel n'est pas assez élevée dans le corps. L'embolisation par le gel n'est pas toujours uniforme ce qui laisse intactes des zones de l'endothélium de paroi anévrismale. De plus, l'embolisation obtenue par le gel ne laisse pas place à la guérison à cause d'une mauvaise compatibilité avec les tissus (possiblement une mauvaise adhésion et prolifération des cellules clés) et d'une mauvaise résorption de l'ETC. En somme, le gel n'a pas permis d'emboliser et désendothélialiser de façon satisfaisante pour bloquer toutes les endofuites de type I créées lors de l'EVAR.

V-4 Limites de l'étude

Une des limites les plus évidentes est le fait que l'étude utilise un modèle avec une artère et un patch veineux sains ne présentant pas les aspects usuels de l'anévrisme, soit l'athérosclérose, le thrombus intraluminal et l'état apoptotique des cellules. De plus, l'anévrisme est construit avec un patch veineux qui ne présente pas les aspects biologiques d'une artère (média) et présente un contenu cellulaire différent. Il faut donc s'attendre à une guérison différente que dans une artère. Une autre limite est le nombre d'animaux utilisés dans les deux études d'injection. Il est en effet difficile d'obtenir des résultats significatifs et représentatifs avec une aussi petite population (n=6). Avec la difficulté d'emboliser le modèle avec collatérale et avec les risques de migration causant des thromboses dans les artères, les résultats deviennent moins concluants et plus difficiles à interpréter. Dans l'étude du GECC, l'anévrisme contrôle ne nous permet pas de vérifier l'effet de l'embolisation avec l'ETC sans éthanol (donc en présence de l'endothélium). Enfin, les EC utilisées (Jostent, Jomed) sont différentes de celles utilisés actuellement sur les patients pour des raisons de taille des artères traitées.

V-5 Amélioration du modèle

Pour la présente étude, les principales améliorations souhaitables au modèle animal sont d'utiliser des artères collatérales plus petites que les artères sacro-iliaques pour obtenir des fuites plus facilement embolisables et qui correspondent à des proportions col/anévrisme qu'on retrouve chez l'humain. Ceci permettrait conséquemment de diminuer la migration de l'agent étudié vers des

zones non visées. De plus pour s'assurer d'une guérison représentative, un patch artériel serait préférable au patch veineux pour reproduire l'anévrisme. Secondairement, une méthode pour assurer un emplacement précis et systématique de l'anastomose de la collatérale serait utile pour retrouver plus facilement celle-ci lors des coupes histologiques. Cela permettrait aussi d'assurer une meilleure correspondance entre les résultats histologiques et les résultats d'imagerie. Enfin, il serait utile de rendre la paroi de l'anévrisme visible à l'imagerie pour déterminer plus exactement la présence des endofuites de type II qui sont plus difficiles à objectiver quand la délimitation de l'anévrisme n'est pas claire.

VI CONCLUSION

L'injection de thrombine donne des résultats permettant difficilement de conclure à un échec ou à un succès de la combinaison de la désendothélialisation avec l'occlusion du sac pour traiter les endofuites en présence de collatérale après EVAR. Par contre, une occlusion temporaire et la désendothélialisation ont été suffisant pour réduire significativement la taille des anévrismes en atteignant un taux de réduction de 19% du diamètre à la semaine par rapport aux contrôles et même jusqu'à 49% du volume de la semaine 1 par rapport aux contrôles. Pour pratiquer la stratégie en clinique, il faut développer un agent sclérosant et embolisant qui permette d'agir de façon endovasculaire sur la paroi de l'anévrisme et sur la collatérale pendant l'EVAR.

L'injection de GECC prévient les endofuites ou du moins les réduit, mais ne laisse pas place à la réorganisation cellulaire dans l'anévrisme. Le GECC précipité est un agent trop permanent dans le corps qui provoque de l'inflammation avec une possibilité de recanalisation du thrombus inorganisé l'entourant. Lors de l'injection, le contrôle angiographique n'est pas suffisant pour s'assurer d'une désendothélialisation et une embolisation complète et uniforme de l'anévrisme à cause de la désolidarisation de l'éthanol et de l'EtC au contact du sang et de la migration du GECC. Ceci a eu des effets néfastes sur les chiens : persistance d'endofuite et thrombose de la moitié des artères iliaques traitées

Un agent embolisant moins permanent que l'EtC mais plus permanent que la thrombine doit donc être développé pour agir comme sclérosant au contact de la

paroi anévrismale. Cet agent devrait présenter un mécanisme d'action ne causant ni thrombose d'EC, ni migration et laissant place à la guérison. En combinant une rapidité et une durée d'occlusion adéquate, l'agent embolisant et sclérosant pourrait se résorber de façon simultanée à l'avancement de la guérison dans le sac anévrismal. Ceci pourrait s'accomplir en améliorant la compatibilité du polymère pour qu'il offre une surface matricielle favorable à l'adhésion tissulaire. De plus, une bonne stabilité de l'agent au contact du sang et de la paroi anévrismale réduirait sa migration pour favoriser une embolisation complète et pour rendre l'embolisation plus homogène. La stratégie d'emboliser de manière simultanée à la désendothélialisation du sac anévrismal présente un potentiel certain pour contrecarrer l'effet de la collatérale sur la persistance des endofuites de type I. Toutefois, elle devra d'abord être démontrée de manière significative dans un modèle présentant des contraintes expérimentales moins exigeantes.

VII RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hoyert, D.L., et al., *Deaths: final data for 1999*. Natl Vital Stat Rep, 2001. **49**(8): p. 1-113.
2. Upchurch, G.R., Jr. and T.A. Schaub, *Abdominal aortic aneurysm*. Am Fam Physician, 2006. **73**(7): p. 1198-204.
3. Sakalihan, N., R. Limet, and O.D. Defawe, *Abdominal aortic aneurysm*. Lancet, 2005. **365**(9470): p. 1577-89.
4. Gillum, R.F., *Epidemiology of aortic aneurysm in the United States*. J Clin Epidemiol, 1995. **48**(11): p. 1289-98.
5. Prinssen, M., et al., *A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms*. N Engl J Med, 2004. **351**(16): p. 1607-18.
6. Johnston, K.W., *Multicenter prospective study of nonruptured abdominal aortic aneurysm. Part II. Variables predicting morbidity and mortality*. J Vasc Surg, 1989. **9**(3): p. 437-47.
7. Steyerberg, E.W., et al., *Perioperative mortality of elective abdominal aortic aneurysm surgery. A clinical prediction rule based on literature and individual patient data*. Arch Intern Med, 1995. **155**(18): p. 1998-2004.
8. Dardik, A., et al., *Results of elective abdominal aortic aneurysm repair in the 1990s: A population-based analysis of 2335 cases*. J Vasc Surg, 1999. **30**(6): p. 985-95.
9. Greenhalgh, R.M., et al., *Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **364**(9437): p. 843-8.
10. Ailawadi, G., J.L. Eliason, and G.R. Upchurch, Jr., *Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm*. J Vasc Surg, 2003. **38**(3): p. 584-8.
11. Wills, A., et al., *Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms--cellular and biochemical mechanisms*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1996. **12**(4): p. 391-400.
12. Fitridge, R. and M. Thompson, *Mechanisms of vascular disease*, ed. Medical/Nursing. 2007: Cambridge University Press. 325.
13. Lévy, B.I. and A. Tedgui, *Biology of the arterial wall*. Basic science for the cardiologist, 1. 1999, Dordrecht: Boston Kluwer Academic Publishers.
14. Amenta, P.S., H. Elias, and J.E. Pauly, *Histology: from normal microanatomy to pathology*. 1997, Padova: Piccin. 690.
15. Wanhainen, A., et al., *Risk factors associated with abdominal aortic aneurysm: A population-based study with historical and current data*. Journal of Vascular Surgery, 2005. **41**(3): p. 390-396.
16. Keen, R.K.a.D.P.B., *Development of aneurysms*, in *Medical Intelligence Unit*. 2000, Landes Biosciences: Georgetown, Texas, USA. p. 84-125.
17. Choke, E., et al., *A review of biological factors implicated in abdominal aortic aneurysm rupture*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2005. **30**(3): p. 227-44.

18. Shah, P.K., *Inflammation, metalloproteinases, and increased proteolysis: an emerging pathophysiological paradigm in aortic aneurysm*. *Circulation*, 1997. **96**(7): p. 2115-7.
19. Allaire, E., et al., *Paracrine effect of vascular smooth muscle cells in the prevention of aortic aneurysm formation*. *J Vasc Surg*, 2002. **36**(5): p. 1018-26.
20. Reed, D., et al., *Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis?* *Circulation*, 1992. **85**(1): p. 205-11.
21. Brady, A.R., et al., *Abdominal Aortic Aneurysm Expansion: Risk Factors and Time Intervals for Surveillance*. *Circulation*, 2004. **110**(1): p. 16-21.
22. Emmerich, J. and P. Bruneval, *L'athérosclérose*. *Pathologie-Science / Formation*. 2000, Paris: John Libbey Eurotext. 160.
23. Bass, P., N. Carr, and C. Du Boulay, *Pathology*, in *Master medicine*. 2003, Churchill Livingstone: Edinburgh. p. 45-47.
24. Wassef, M., et al., *Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: A multidisciplinary research program supported by the National Heart, Lung, and Blood Institute*. *Journal of Vascular Surgery*, 2001. **34**(4): p. 730-738.
25. Davis, C.A., 3rd, et al., *Increased ICAM-1 expression in aortic disease*. *J Vasc Surg*, 1993. **18**(5): p. 875-80.
26. Pober, J. and R.S. Cotran, *What can be learned from the expression of endothelial adhesion molecules in tissues?* *Lab Invest*, 1991. **64**(3): p. 301-5.
27. Mignatti, P., et al., *In vitro angiogenesis on the human amniotic membrane: requirement for basic fibroblast growth factor-induced proteinases*. *J Cell Biol*, 1989. **108**(2): p. 671-82.
28. Vorp, D.A., et al., *Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening*. *J Vasc Surg*, 2001. **34**(2): p. 291-9.
29. McMillan, W.D., et al., *In situ localization and quantification of seventy-two-kilodalton type IV collagenase in aneurysmal, occlusive, and normal aorta*. *J Vasc Surg*, 1995. **22**(3): p. 295-305.
30. Adolph, R., et al., *Cellular content and permeability of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm*. *J Vasc Surg*, 1997. **25**(5): p. 916-926.
31. Estes, J.E., Jr., *Abdominal aortic aneurysm; a study of one hundred and two cases*. *Circulation*, 1950. **2**(2): p. 258-64.
32. Darling, R.C., et al., *Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection*. *Circulation*, 1977. **56**(3 Suppl): p. III161-4.
33. Limet, R., N. Sakalihassan, and A. Albert, *Determination of the expansion rate and incidence of rupture of abdominal aortic aneurysms*. *J Vasc Surg*, 1991. **14**(4): p. 540-8.
34. Ouriel, K., et al., *An evaluation of new methods of expressing aortic aneurysm size: relationship to rupture*. *J Vasc Surg*, 1992. **15**(1): p. 12-8; discussion 19-20.

35. Johansson, G., et al., *Survival in patients with abdominal aortic aneurysms. Comparison between operative and nonoperative management.* Eur J Vasc Surg, 1990. **4**(5): p. 497-502.
36. Akkersdijk, G.J., et al., *Complications of standard elective abdominal aortic aneurysm repair.* Eur J Vasc Endovasc Surg, 1998. **15**(6): p. 505-10.
37. McAuley LM, F.A., Hill AB, Joyce J. , *Les implants endovasculaires comparativement à la chirurgie sanglante dans la réparation de l'anévrisme de l'aorte abdominale: pratique au Canada et examen systématique.* , in *Rapport technologique.* 2002, Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé: Ottawa. p. 71.
38. Al-Omran, M., et al., *Clinical decision making for endovascular repair of abdominal aortic aneurysm.* Circulation, 2004. **110**(23): p. e517-23.
39. Parodi, J.C., J.C. Palmaz, and H.D. Barone, *Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms.* Ann Vasc Surg, 1991. **5**(6): p. 491-9.
40. Geraghty, P.J. and G.A. Sicard, *Abdominal aortic aneurysm repair in high-risk and elderly patients.* J Cardiovasc Surg (Torino), 2003. **44**(4): p. 543-7.
41. Clair, D.G., et al., *An evaluation of the costs to health care institutions of endovascular aortic aneurysm repair.* J Vasc Surg, 2000. **32**(1): p. 148-52.
42. May, J., et al., *Improved survival after endoluminal repair with second-generation prostheses compared with open repair in the treatment of abdominal aortic aneurysms: a 5-year concurrent comparison using life table method.* J Vasc Surg, 2001. **33**(2 Suppl): p. S21-6.
43. Brandt, M., et al., *Mid-term results after endovascular stent-grafting of descending aortic aneurysms in high-risk patients.* Cardiovasc Intervent Radiol, 2006. **29**(5): p. 739-44.
44. Matsumura, J.S., et al., *A multicenter controlled clinical trial of open versus endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm.* J Vasc Surg, 2003. **37**(2): p. 262-71.
45. Elkouri, S., et al., *Perioperative complications and early outcome after endovascular and open surgical repair of abdominal aortic aneurysms.* J Vasc Surg, 2004. **39**(3): p. 497-505.
46. Soulez, G., et al., *Pain and quality of life assessment after endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysms in patients at low risk.* J Vasc Interv Radiol, 2005. **16**(8): p. 1093-100.
47. Schermerhorn, M.L., et al., *Life expectancy after endovascular versus open abdominal aortic aneurysm repair: results of a decision analysis model on the basis of data from EUROSTAR.* J Vasc Surg, 2002. **36**(6): p. 1112-20.
48. Greenberg, R.K., et al., *Variable sac behavior after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: analysis of core laboratory data.* J Vasc Surg, 2004. **39**(1): p. 95-101.
49. Ellozy, S.H., et al., *First experience in human beings with a permanently implantable intrasac pressure transducer for monitoring endovascular repair of abdominal aortic aneurysms.* J Vasc Surg, 2004. **40**(3): p. 405-12.

50. Brewster, D.C., et al., *Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery.* J Vasc Surg, 2003. **37**(5): p. 1106-17.
51. Subramanian, K., et al., *Secondary interventions following endovascular repair of abdominal aortic aneurysm.* Diagn Interv Radiol, 2006. **12**(2): p. 99-104.
52. Fransen, G.A., et al., *Rupture of infra-renal aortic aneurysm after endovascular repair: a series from EUROSTAR registry.* Eur J Vasc Endovasc Surg, 2003. **26**(5): p. 487-93.
53. Laheij, R.J., et al., *Need for secondary interventions after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. Intermediate-term follow-up results of a European collaborative registry (EUROSTAR).* Br J Surg, 2000. **87**(12): p. 1666-73.
54. Leon, L.R., Jr. and H.E. Rodriguez, *Aortic endograft migration.* Perspect Vasc Surg Endovasc Ther, 2005. **17**(4): p. 363-73.
55. Schurink, G.W., N.J. Aarts, and J.H. van Bockel, *Endoleak after stent-graft treatment of abdominal aortic aneurysm: a meta-analysis of clinical studies.* Br J Surg, 1999. **86**(5): p. 581-587.
56. Choke, E. and M. Thompson, *Endoleak after endovascular aneurysm repair: current concepts.* J Cardiovasc Surg (Torino), 2004. **45**(4): p. 349-66.
57. Fan, C.M., et al., *Endovascular Stent-Graft in Abdominal Aortic Aneurysms: The Relationship between Patent Vessels that Arise from the Aneurysmal Sac and Early Endoleak.* Radiology, 2001. **218**(1): p. 176-182.
58. van Marrewijk, C.J., et al., *Is a type II endoleak after EVAR a harbinger of risk? Causes and outcome of open conversion and aneurysm rupture during follow-up.* Eur J Vasc Endovasc Surg, 2004. **27**(2): p. 128-37.
59. Martin, M.L., et al., *Treatment of type II endoleaks with Onyx.* J Vasc Interv Radiol, 2001. **12**(5): p. 629-32.
60. Baum, R.A., et al., *Translumbar embolization of type 2 endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms.* J Vasc Interv Radiol, 2001. **12**(1): p. 111-6.
61. Timaran, C.H., et al., *Predicting aneurysm enlargement in patients with persistent type II endoleaks.* J Vasc Surg, 2004. **39**(6): p. 1157-62.
62. Gelfand, D.V., G.H. White, and S.E. Wilson, *Clinical significance of type II endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm.* Ann Vasc Surg, 2006. **20**(1): p. 69-74.
63. Dayal, R., et al., *Characterization of retrograde collateral (type II) endoleak using a new canine model.* J Vasc Surg, 2004. **40**(5): p. 985-94.
64. Jones, J.E., et al., *Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes.* J Vasc Surg, 2007. **46**(1): p. 1-8.
65. Rhee, S.J., et al., *Current status of management of type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms.* Ann Vasc Surg, 2003. **17**(3): p. 335-44.

66. Parry, D.J., et al., *Type II endoleaks: predictable, preventable, and sometimes treatable?* J Vasc Surg, 2002. **36**(1): p. 105-10.
67. Steinmetz, E., et al., *Type II endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: a conservative approach with selective intervention is safe and cost-effective.* J Vasc Surg, 2004. **39**(2): p. 306-13.
68. Haulon, S., et al., *Embolization of type II endoleaks after aortic stent-graft implantation: technique and immediate results.* J Vasc Surg, 2001. **34**(4): p. 600-5.
69. Raymond, J., et al., *Endovascular treatment of experimental wide neck aneurysms: comparison of results using coils or cyanoacrylate with the assistance of an aneurysm neck bridge device.* AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(10): p. 1710-1716.
70. Maldonado, T.S., et al., *Initial successful management of type I endoleak after endovascular aortic aneurysm repair with n-butyl cyanoacrylate adhesive.* J Vasc Surg, 2003. **38**(4): p. 664-70.
71. Kallmes, D.F., et al., *Histologic evaluation of platinum coil embolization in an aneurysm model in rabbits.* Radiology, 1999. **213**(1): p. 217-22.
72. Harman, J.T. and G.J. Becker; *Thrombin-soaked coils: estimation of thrombin dose.* J Vasc Interv Radiol, 1991. **2**(1): p. 166-8.
73. Kim, T.S., et al., *An experimental study on thrombogenicity of various metallic microcoils with or without thrombogenic coatings.* Invest Radiol, 1998. **33**(7): p. 407-10.
74. Raymond, J., et al., *Endoluminal cryotherapy to prevent recanalization after endovascular occlusion with platinum coils.* J Vasc Interv Radiol, 2006. **17**(9): p. 1499-504.
75. Lerouge, S., et al., *Effect of radioactivity on stent-graft incorporation after endovascular treatment of aneurysms: An animal study.* J Biomed Mater Res A, 2006. **79**(3): p. 731-9.
76. Raymond, J., et al., *In situ beta radiation to prevent recanalization after coil embolization of cerebral aneurysms.* Stroke, 2002. **33**(2): p. 421-427.
77. Stavropoulos, S.W., et al., *Embolization of type 2 endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms with use of cyanoacrylate with or without coils.* J Vasc Interv Radiol, 2005. **16**(6): p. 857-61.
78. Massoud, T.F., et al., *Endovascular treatment of fusiform aneurysms with stents and coils: technical feasibility in a swine model.* AJNR Am J Neuroradiol, 1995. **16**(10): p. 1953-63.
79. Sauvageau, E., et al., *Postcoiling aneurysm tilting: a disturbing finding?* AJNR Am J Neuroradiol, 2004. **25**(4): p. 601-3.
80. Lenartova, M. and T. Tak, *Iatrogenic Pseudoaneurysm of Femoral Artery: Case Report and Literature Review.* CLINICAL MEDICINE AND RESEARCH, 2003. **1**(3): p. 243-247.
81. Krueger, K., M. Zaehring, and K. Lackner, *Percutaneous treatment of a splenic artery pseudoaneurysm by thrombin injection.* J Vasc Interv Radiol, 2005. **16**(7): p. 1023-5.

82. Gambaro, E., et al., *Ischemic colitis following translumbar thrombin injection for treatment of endoleak*. *Ann Vasc Surg*, 2004. **18**(1): p. 74-8.
83. Gershon, S.K., et al., *Misadministration of Topical Bovine Thrombin*. *JAMA*, 1999. **282**(20): p. 1919-.
84. Cicala, C., et al., *Bronchoconstrictor effect of thrombin and thrombin receptor activating peptide in guinea-pigs in vivo*. *Br J Pharmacol*, 1999. **126**(2): p. 478-84.
85. Pusateri, A.E., et al., *Different hypotensive responses to intravenous bovine and human thrombin preparations in swine*. *J Trauma*, 2001. **50**(1): p. 83-90.
86. Uchigasaki, S., H. Takahashi, and T. Suzuki, *A case of delayed death after accidental intravenous injection of thrombin*. *Int J Legal Med*, 1998. **111**(4): p. 202-4.
87. Whitaker, A.N. and D.G. McKay, *Induction of hypotension in rhesus monkeys and rabbits by intravenous thrombin infusion*. *Lab Invest*, 1969. **20**(1): p. 79-86.
88. Vazquez, V., et al., *Human thrombin for treatment of pseudoaneurysms: comparison of bovine and human thrombin sonogram-guided injection*. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. **184**(5): p. 1665-71.
89. Jaff, M.R., *Pseudoaneurysms*. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2002. **4**(3): p. 239-245.
90. Golzarian, J., S. Sun, and M.J. Sharafuddin, *Vascular embolotherapy: a comprehensive approach*. Medical radiology. 2006, Berlin: Springer.
91. Jordan, O., E. Doelker, and D. Rüfenacht, *Biomaterials Used in Injectable Implants (Liquid Embolics) for Percutaneous Filling of Vascular Spaces*. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 2005. **28**(5): p. 561-569.
92. Zanchetta, M., et al., *Fibrin glue aneurysm sac embolization at the time of endografting*. *J Endovasc Ther*, 2005. **12**(5): p. 579-82.
93. Rhee, J.Y., et al., *Treatment of type II endoleaks with a novel polyurethane thrombogenic foam: induction of endoleak thrombosis and elimination of intra-aneurysmal pressure in the canine model*. *J Vasc Surg*, 2005. **42**(2): p. 321-8.
94. Uflacker, R. and T. Brothers, *Filling of the aneurysmal sac with DEAC-glucosamine in an animal model of abdominal aortic aneurysm following stent-graft repair*. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2006. **47**(4): p. 425-36.
95. Matsumaru, Y., et al., *Embolic materials for endovascular treatment of cerebral lesions*. *J Biomater Sci Polym Ed*, 1997. **8**(7): p. 555-69.
96. Raymond, J., et al., *Cyanoacrylate embolization of experimental aneurysms*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002. **23**(1): p. 129-138.
97. Levrier, O., et al., *Efficacy and low vascular toxicity of embolization with radical versus anionic polymerization of n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA). An experimental study in the swine*. *J Neuroradiol*, 2003. **30**(2): p. 95-102.
98. Rolland, P.H., et al., *Embolization-driven occlusion of the abdominal aortic aneurysmal sac as the basis of prevention of endoleaks in a new swine model*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006. **31**(1): p. 28-35.

99. Pollak, J.S. and R.I. White, Jr., *The use of cyanoacrylate adhesives in peripheral embolization*. J Vasc Interv Radiol, 2001. **12**(8): p. 907-13.
100. Gruber, A., et al., *Repermeation of partially embolized cerebral arteriovenous malformations: a clinical, radiologic, and histologic study*. AJNR Am J Neuroradiol, 1996. **17**(7): p. 1323-31.
101. Chaloupka, J.C., et al., *A reexamination of the angiotoxicity of superselective injection of DMSO in the swine rete embolization model*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(3): p. 401-10.
102. Cantasdemir, M., et al., *Embolization of profunda femoris artery branch pseudoaneurysms with ethylene vinyl alcohol copolymer (onyx)*. J Vasc Interv Radiol, 2002. **13**(7): p. 725-8.
103. Raymond, J., et al., *High-concentration ethylene-vinyl alcohol copolymer and endovascular treatment of experimental aneurysms: feasibility of embolization without protection devices at the neck*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(9): p. 1778-84.
104. Mottu, F., D.A. Rufenacht, and E. Doelker, *Radiopaque polymeric materials for medical applications. Current aspects of biomaterial research*. Invest Radiol, 1999. **34**(5): p. 323-35.
105. Mottu, F., et al., *Comparative hemolytic activity of undiluted organic water-miscible solvents for intravenous and intra-arterial injection*. PDA J Pharm Sci Technol, 2001. **55**(1): p. 16-23.
106. Mottu, F., et al., *In vitro assessment of new embolic liquids prepared from preformed polymers and water-miscible solvents for aneurysm treatment*. Biomaterials, 2000. **21**(8): p. 803-11.
107. Lerouge, S., et al., *Endovascular aortic aneurysm repair with stent-grafts: experimental models can reproduce endoleaks*. J Vasc Interv Radiol, 2004. **15**(9): p. 971-979.
108. Abbott, W.M., et al., *Evaluation and performance standards for arterial prostheses*. J Vasc Surg, 1993. **17**(4): p. 746-56.
109. Narayanaswamy, M., K.C. Wright, and K. Kandarpa, *Animal models for atherosclerosis, restenosis, and endovascular graft research*. J Vasc Interv Radiol, 2000. **11**(1): p. 5-17.
110. Soulez, G., et al., *Type I and collateral flow in experimental aneurysm models treated with stent-grafts*. J Vasc Interv Radiol, 2007. **18**(2): p. 265-72.
111. Reidy, M.A. and S.M. Schwartz, *Endothelial Regeneration .3. Time Course of Intimal Changes after Small Defined Injury to Rat Aortic Endothelium*. Laboratory Investigation, 1981. **44**(4): p. 301-308.
112. Darsaut, T., et al., *The effects of stenting and endothelial denudation on aneurysm and branch occlusion in experimental aneurysm models*. J Vasc Surg, 2007. **45**(6): p. 1228-35.
113. Raymond, J., et al., *Role of the endothelial lining in recurrences after coil embolization: prevention of recanalization by endothelial denudation*. Stroke, 2004. **35**(6): p. 1471-5.

114. Soulez, G., et al., *Role of the endothelial lining in endoleak formation and persistence following endovascular repair of aneurysm*. J Vasc Surg, 2007, submitted: p. 1-12.
115. Dubois, J.M., et al., *Soft-tissue venous malformations in children: percutaneous sclerotherapy with Ethibloc*. Radiology, 1991. **180**(1): p. 195-8.
116. Chien, S., *Biophysical behavior of red cells in suspensions*, in *The Red Blood Cell*. 1975, Academic Press: New York, San Francisco, London. p. 1031-1133.
117. Cope, C. and R. Zeit, *Coagulation of aneurysms by direct percutaneous thrombin injection*. Am. J. Roentgenol., 1986. **147**(2): p. 383-387.
118. Do, Y.S., et al., *Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results*. Radiology, 2005. **235**(2): p. 674-82.
119. Lee, B.B. and J.J. Bergan, *Advanced management of congenital vascular malformations: a multidisciplinary approach*. Cardiovasc Surg, 2002. **10**(6): p. 523-33.
120. Tiret, I., et al., *Formulation of a sclerosing ethylcellulose alcoholic gel in the treatment of venous malformations*. J Pharm Clin, 2001. **20**(1): p. 12-16.
121. Hercules, ed. *Aqualon Ethylcellulose (EC): Physical and Chemical Properties*. 2002: USA. 1-34.
122. Entcheva, E., et al., *Functional cardiac cell constructs on cellulose-based scaffolding*. Biomaterials, 2004. **25**(26): p. 5753-5762.
123. Helenius, G., et al., *In vivo biocompatibility of bacterial cellulose*. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2006. **76A**(2): p. 431-438.
124. Miyamoto, T., et al., *Tissue biocompatibility of cellulose and its derivatives*. J Biomed Mater Res, 1989. **23**(1): p. 125-33.
125. Krayenbühl, H., M.G. Yasargil, and P. Huber, *Cerebral angiography*. 1982, Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag ; New York : Thieme-Stratton. 592.
126. Forsting, M., *Intracranial vascular malformations and aneurysms : from diagnostic work-up to endovascular therapy*. Medical radiology : diagnostic imaging. 2005, Berlin ; London: Springer. 257.
127. Wilson, E. and R.W. Hobson, *Vascular Surgery Principles and Practice* 3ed. 2004, New York: Informa Health Care. 1292.
128. Owens, J.M. and D.N. Biery, *Radiographic interpretation for the small animal clinician*. 1999, Baltimore: Williams & Wilkins. 400.
129. Konya, A., C.S. Van Pelt, and K.C. Wright, *Ethiodized Oil-Ethanol Capillary Embolization in Rabbit Kidneys: Temporal Histopathologic Findings*. Radiology, 2004. **232**(1): p. 147-153.
130. Jin-Suck, S., et al., *Venous Malformations: Sclerotherapy with a Mixture of Ethanol and Lipiodol*. CardioVascular and Interventional Radiology, 1997. **20**(4): p. 268-273.
131. Brookfield Engineering Laboratories, I., *Brookfield digital rheometer: model DV-III+ Operating Instructions*. Vol. M/98-211-A0701,

- Middleboro: BROOKFIELD ENGINEERING LABORATORIES, INC.
80.
132. Boyes, W., *Instrumentation Reference Book*, Butterworth-Heinemann, Editor. 2003. p. 45-47.
 133. Raymond, J., et al., *Role of the endothelial lining in persistence of residual lesions and growth of recurrences after endovascular treatment of experimental aneurysms*. *Stroke*, 2002. **33**(3): p. 850-5.
 134. Palmaz, J.C., et al., *Use of stents covered with polytetrafluoroethylene in experimental abdominal aortic aneurysm*. *J Vasc Interv Radiol*, 1995. **6**(6): p. 879-85.
 135. Lambert, A.W., et al., *The incorporation of a stent-graft into the porcine aorta and the inflammatory response to the endoprosthesis*. *Cardiovasc Surg*, 1999. **7**(7): p. 710-714.
 136. Venne, D., et al., *Healing of experimental aneurysms. II: Platelet extracts can increase the thickness of the neointima at the neck of treated aneurysms*. *J Neuroradiol*, 1999. **26**(2): p. 92-100.
 137. Moldovan, N.I. and T. Asahara, *Role of blood mononuclear cells in recanalization and vascularization of thrombi: past, present, and future*. *Trends Cardiovasc Med*, 2003. **13**(7): p. 265-9.
 138. Vogel, A.M., et al., *Extracellular matrix dynamics associated with tissue-engineered intravascular sclerotherapy*. *Journal of Pediatric Surgery*, 2006. **41**(4): p. 757-762.
 139. Ali, T., et al., *Monocyte recruitment in venous thrombus resolution*. *J Vasc Surg*, 2006. **43**(3): p. 601-8.
 140. Zarins, C.K., et al., *Short- and long-term outcome following endovascular aneurysm repair. How does it compare to open surgery?* *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2004. **45**(4): p. 321-33.
 141. Raymond, J., *Stent-graft of abdominal aortic aneurysm: the role of residual flows, of the endothelial lining and recanalization in endoleaks, failures and recurrences*. 2004, CHUM. p. 12a-12q.

ANNEXE 1 : GLOSSAIRE

Agent sclérosant : agent permettant d'oblitérer un vaisseau sanguin, entre autre par destruction de l'endothélium

Anastomosé : Raccordée.

Angiogenèse : Processus actif complexe de formation de nouveaux capillaires sanguins à partir de vaisseaux sanguins existants.

Anti-thrombotique : Qui a la propriété d'empêcher l'agglutination plaquettaire et fibrineuse.

Apoptose : Mort cellulaire programmée.

Artériotomie; aortotomie : Coupe ou ouverture d'une artère ou d'un segment d'artère; d'une aorte ou d'un segment d'aorte.

Biréfringent : Qui donne deux images séparées qui peuvent être distingué par des filtres polarisateurs.

Diamètre relatif : Ratio en % entre la taille de l'anévrisme à un temps donné et sa taille initiale mesurée une semaine après la chirurgie.

Embolisation : Technique de traitement de certaines malformations vasculaires consistant à obstruer par voie endovasculaire.

Fibroproliférative : Ce qui a trait à la prolifération des tissus conjonctifs (collagène et fibrine) causés par l'action des cellules fibroblastiques.

Glucosamine désacétylée : Mucopolysaccharide dont on a substitué les groupements acétylés (CH_3CO).

Homolatérale : du même côté.

Hyperplasie : Prolifération excessive d'un tissu organique par multiplication de ses cellules qui conservent toutefois une forme et une fonction normale.

Infrarénal : partie d'un organe ou d'un vaisseau situé sous les reins.

Lumière : Espace circulant d'un vaisseau délimité par l'endothélium.

Phénotype : Aspect extérieur de la cellule conditionné par son génotype et l'action du milieu.

Métalloprotéase matricielle : Enzyme produite par les cellules endothéliales des parois internes des vaisseaux sanguins, qui a la propriété de dégrader la membrane externe des vaisseaux et de briser le collagène des tissus adjacents

Macrophage : Cellule qui dérive d'un monocyte ayant quitté la circulation sanguine pour passer dans un tissu et qui joue un rôle important dans l'immunité grâce, notamment, à son pouvoir de phagocytose

Neutrophile : Leucocyte qui se distingue par un noyau lobé et par la présence de granulations intracytoplasmiques sans affinité pour les colorants acides et basiques.

Sacculaire : En forme de sac.

Sac anévrismal : Partie située entre la paroi de l'anévrisme et l'extérieur de l'endoprothèse couverte.

Thrombolitique : Qui a la propriété de détruire un thrombus.

Thrombus : caillot sanguin formé in situ lors d'un traumatisme d'un vaisseau ou sous forme d'embolie. Il peut-être rouge (avec des fantôme de globule rouge) ou blanc (conglutination plaquettaire).

Tomodensitomètre : Appareil d'imagerie médical donnant l'image radiographique de la coupe d'un organe

ANNEXE 2: CALCUL STATISTIQUE DU TAUX DE REDUCTION

Pour obtenir le taux de réduction minimum du diamètre, de la longueur ou du volume, il faut évaluer la différence entre deux moyennes à l'aide d'un test de Student de degré de liberté 5 puisque la population est de $n_x=n_y=6$ (t , variable statistique de Student, t_p , variable critique). Nous recherchons la différence D minimum pour laquelle la différence entre deux moyennes ($X-Y$) possède un degré de signification de $p>0,05$. Connaissant l'écart-type de chaque moyenne (σ_x et σ_y), nous connaissons la variance de $X-Y$ (s^2) et la moyenne $X-Y$:

$$s = \sqrt{\frac{\sigma_x^2}{n_x} + \frac{\sigma_y^2}{n_y}}, \text{ avec } t_p = -2,05, \text{ pour } P(t \leq t_p) = 0,05 \text{ et un degré de}$$

liberté égal à 5

$P(X-Y > D) = 1 - P(t \leq t_p) = 0,95$, la relation de probabilité.

$$D = (X-Y) + t_p * s$$

Le taux de réduction (R_1) par rapport à la semaine 1 après EVAR est alors calculé selon le rapport :

$D/x_0 = R_0/x_0 = R_1/x_1$ où x_0 et x_1 sont respectivement le diamètre de base et le diamètre à la semaine 1.

Exemple 1: avec une différence de diamètre moyen de 35%, des écart-types de $\sigma_x = 22$ et $\sigma_y = 9$ et un rapport de $x_1/x_0 = 1,34$: $s = 12$, $D = 14$ et $R_1 = 19$. Le taux de réduction du diamètre par rapport à la semaine 1 est de 19%