



Shedding a light on vascular remodeling

Sier, V.Q.

Citation

Sier, V. Q. (2026, February 11). *Shedding a light on vascular remodeling*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4289647>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4289647>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Appendices

Résumé en français

Le remodelage vasculaire est le processus par lequel les vaisseaux sanguins se modifient sur le plan structurel et fonctionnel sous l'influence de conditions physiologiques normales ou de processus pathologiques. Bien que ces adaptations soient nécessaires pour maintenir une paroi vasculaire saine, elles peuvent, en situation de maladie, jouer un rôle majeur dans l'apparition et la progression de l'athérosclérose (calcification des artères). Cette affection chronique et obstructive réduit la lumière artérielle et limite l'apport sanguin aux tissus, ce qui peut aboutir à des événements tels qu'un infarctus du myocarde ou une ischémie sévère des membres. En pratique clinique, l'athérosclérose touche non seulement les artères coronaires et périphériques natives, mais influence également la réussite des interventions chirurgicales de revascularisation destinées à restaurer la circulation. Chez les patients subissant un pontage coronaire ou périphérique utilisant des greffons veineux autologues, la durabilité de ces greffons est souvent compromise par une forme accélérée d'athérosclérose. La maladie des greffons veineux, qui partage de nombreuses caractéristiques avec l'athérosclérose coronaire avancée, se caractérise par la formation d'un noyau nécrotique, une réaction inflammatoire persistante et l'apparition de petits vaisseaux immatures (néovaisseaux) dans la paroi vasculaire. Ces processus rendent les plaques athéroscléreuses instables et peuvent aboutir à une occlusion complète du vaisseau. Malgré des avancées importantes dans les traitements médicaux et les techniques chirurgicales, il demeure un besoin clinique clair de mieux comprendre, surveiller et cibler les mécanismes biologiques responsables de l'athérosclérose avancée, en particulier chez les patients atteints de maladie vasculaire obstructive complexe nécessitant un pontage.

L'objectif de cette thèse est d'identifier les mécanismes du remodelage vasculaire pouvant être modulés pour améliorer les résultats cliniques dans l'athérosclérose avancée, en se concentrant sur des stratégies innovantes de suivi, sur la modulation thérapeutique de processus pathologiques et sur l'identification de cibles potentiellement spécifiques au patient. Cette question a été abordée à l'aide d'une approche intégrative combinant des études mécanistiques, des modèles animaux translationnels et des bases de données humaines de grande ampleur.

Le chapitre II présente l'évolution historique de nos connaissances sur l'athérosclérose, depuis les premières descriptions jusqu'à l'introduction et la standardisation des techniques

de pontage chirurgical. Bien avant que la maladie ne soit reconnue comme entité clinique, des altérations vasculaires calcifiées compatibles avec une athérosclérose avancée ont été observées dans des momies provenant de l'Égypte, du Pérou et d'autres civilisations anciennes. La compréhension réelle de la maladie n'a cependant émergé qu'après des siècles d'observations anatomiques. Les conceptions symboliques et spirituelles du cœur et des vaisseaux ont progressivement été remplacées par des observations empiriques issues des travaux de savants grecs, romains et plus tard islamiques. Des idées tenaces, telles que la quasi-absence de connexion entre les systèmes artériel et veineux, ont persisté jusqu'à être réfutées pendant la Renaissance grâce à des dissections systématiques et à l'élaboration d'atlas anatomiques détaillés.

Avec l'essor de la pathologie aux XVIII^e et XIX^e siècles, l'athérosclérose a pu être régulièrement associée à des manifestations cliniques telles que l'angine de poitrine ou la claudication. Les analyses histologiques ont mis en évidence des plaques riches en lipides et des cellules inflammatoires, apportant un éclairage croissant sur les mécanismes de rétrécissement artériel. Parallèlement, des progrès chirurgicaux tels que les anastomoses et les pontages ont vu le jour. Les travaux de pionniers tels que Kunlin, Carrel et Goetz ont permis de contourner chirurgicalement une maladie jusque-là observée essentiellement lors des autopsies, jetant ainsi les bases des stratégies modernes de prise en charge de l'athérosclérose avancée.

Le chapitre III examine le potentiel de l'imagerie moléculaire ciblant l'endogline comme méthode de suivi de l'évolution du cancer et des maladies cardiovasculaires. L'endogline (CD105) est une protéine transmembranaire servant de corécepteur pour les ligands de la famille TGF- β et influençant la fonction des cellules endothéliales via les voies de signalisation ALK1 et ALK5. Comme l'endogline est fortement exprimée dans les zones d'angiogenèse et d'inflammation, elle constitue une cible appropriée pour visualiser le remodelage vasculaire actif. Les études précliniques utilisant la TEP, l'IRM, la fluorescence proche infrarouge et l'échographie ont montré que les néovaisseaux peuvent être détectés dans des modèles de croissance tumorale, d'infarctus du myocarde et de fragilisation de la paroi vasculaire. Bien qu'une grande partie de la recherche ait été menée en oncologie, des études cardiovasculaires suggèrent que l'imagerie ciblant l'endogline pourrait également être utile dans le contexte des maladies vasculaires. Cette approche permettrait ainsi de

FR

Appendices

visualiser les zones d'activation endothéliale et de néovascularisation, et pourrait contribuer au suivi de la progression de la maladie et de la réponse au traitement. La traduction clinique est encore limitée, mais la large applicabilité dans divers modèles animaux et techniques d'imagerie soutient une poursuite du développement.

Les chapitres IV et V approfondissent le rôle de la signalisation TGF- β dans le remodelage vasculaire, en particulier via les récepteurs ALK1 et ALK5. Dans des modèles murins utilisant des approches génétiques et pharmacologiques, l'inhibition d'ALK1 entraîne un remodelage vasculaire morphologiquement favorable mais s'accompagne d'une augmentation de l'inflammation de la paroi, avec davantage d'infiltration macrophagique et des concentrations plus élevées de médiateurs inflammatoires tels que l'IL-6 et MCP-1. Bien que la néovascularisation intraplaque ne soit pas modifiée, la stabilité structurelle des plaques diminue, avec une réduction des cellules musculaires lisses et du collagène, ce qui se traduit par davantage de dissections de plaques. Par la suite, les rôles distincts d'ALK1 et ALK5 ont été examinés à l'aide de modèles murins supplémentaires, complétés par des analyses de veine saphène humaine prélevée chez des patients ayant subi un pontage coronaire. La signalisation TGF- β via ALK5 favorisait un phénotype musculaire lisse contractile et fibrotique, tandis que l'activation d'ALK1 entraînait la migration cellulaire et l'épaississement pariétal. Des analyses en cellule unique de cellules musculaires lisses humaines exposées au TGF- β ont révélé des sous-populations présentant des profils dominés par ALK1 ou ALK5, suggérant que différents phénotypes contribuent au remodelage final. L'inhibition pharmacologique de la phosphorylation Smad1/5 via ALK1/2 réduisait la formation de néo-intima dans les modèles de greffon veineux et de lésion artérielle. Dans leur ensemble, ces résultats montrent qu'ALK5 stimule un phénotype contractile et fibrotique, tandis qu'ALK1 favorise un phénotype migratoire et synthétique associé à l'épaississement pariétal et à l'inflammation. Une modulation ciblée de ces voies pourrait améliorer la durabilité des greffons veineux, mais la complexité de la signalisation TGF- β requiert une intervention très précise.

Le chapitre VI présente l'utilisation de l'échographie ultra-haute fréquence pour suivre de manière tridimensionnelle et non invasive les modifications des greffons veineux et des fistules artérioveineuses chez la souris. Cette technique permet d'évaluer l'évolution de la lumière, de la paroi et du volume vasculaire, ainsi que des paramètres hémodynamiques tels

que les indices de vitesse et l'accélération du flux. Dans des souris C57BL/6J et ApoE3*Leiden, différents profils de remodelage vasculaire ont été observés : les greffons ApoE3*Leiden présentaient une épaississement pariétal stable, tandis que ceux des C57BL/6J montraient peu d'évolution au fil du temps. Dans le modèle de fistule artérioveineuse, les mesures de débit obtenues par échographie ont permis d'établir une valeur seuil utile pour distinguer les fistules fonctionnelles des non fonctionnelles. Cette technique constitue ainsi un outil puissant pour étudier l'interaction entre hémodynamique et adaptation de la paroi vasculaire dans des modèles précliniques.

Le chapitre VII explore la possibilité d'utiliser des cellules vivantes et des particules dérivées de cellules comme traceurs actifs, analogues au cheval de Troie. Contrairement aux traceurs classiques, qui se fixent passivement aux sites pathologiques, les traceurs cellulaires pourraient migrer activement vers les zones d'inflammation. Il s'agit notamment des monocytes, macrophages, neutrophiles, lymphocytes T, cellules NK, plaquettes et cellules stromales mésenchymateuses. Le chapitre examine également les microorganismes, les vésicules extracellulaires et diverses nanoparticules, ces dernières offrant des possibilités prometteuses de par leur polyvalence. Bien que chaque catégorie présente des avantages et des limites, ces approches ouvrent des perspectives pour la future imagerie diagnostique et, potentiellement, pour des interventions cardiovasculaires guidées par l'image.

Les deux derniers chapitres mettent l'accent sur la translation clinique en reliant les données expérimentales et d'imagerie à de larges analyses de population. **Le chapitre VIII** étudie les effets des inhibiteurs de PCSK9 sur la maladie des greffons veineux, indépendamment de leur effet hypcholestérolémiant. À l'aide d'un modèle murin sensible aux variations du cholestérol et d'une imagerie opto-acoustique ciblant l'endogline, il est montré que l'inhibition de PCSK9 améliore la stabilité des plaques en favorisant la maturation des néovaisseaux intraplaques, ce qui réduit les hémorragies pariétales. L'expression de molécules d'adhésion telles que VCAM1 diminue, entraînant une infiltration moindre des lymphocytes T et autres cellules inflammatoires. Des études *in vitro* confirment que l'inhibition de PCSK9 stimule la migration des cellules endothéliales et la formation de structures vasculaires. Des analyses protéomiques complémentaires dans une large cohorte humaine montrent que PCSK9 influence des voies impliquées dans l'angiogenèse, l'inflammation et l'adhésion leucocytaire. Ces résultats suggèrent que l'inhibition de

FR

Appendices

PCSK9 pourrait être une stratégie prometteuse pour stabiliser l'athérosclérose des greffons veineux et améliorer leur perméabilité à long terme.

Le chapitre IX utilise des données populationnelles à grande échelle pour identifier de nouvelles associations entre protéines plasmatiques et risque de maladie coronarienne, spécifiques au sexe. Parmi plus de quarante mille individus sans maladie cardiovasculaire initiale, des centaines de protéines ont été associées au risque de maladie coronarienne de manière spécifique chez les hommes ou les femmes. En combinant ces données avec des analyses de randomisation mendélienne portant sur plus d'un million de participants, des indications causales ont pu être établies pour plusieurs protéines. La validation dans des cohortes indépendantes a confirmé la pertinence biologique des principales candidates. Les voies biologiques associées différaient nettement selon le sexe: l'angiogenèse et les voies de facteurs de croissance dominaient chez les hommes, tandis que l'immunité innée et la régulation de la mort cellulaire programmée prédominaient chez les femmes. Des modèles d'apprentissage automatique ont ensuite permis d'identifier plusieurs cibles thérapeutiques potentielles, dont CTSH chez les hommes, CDKN2D chez les femmes, ainsi que des cibles communes telles que TNFRSF4. Ces résultats mettent en évidence des mécanismes cardiovasculaires spécifiques au sexe et ouvrent de nouvelles perspectives pour la prévention et le traitement personnalisés.

Perspectives futures

La compréhension du remodelage vasculaire est essentielle pour améliorer les résultats à long terme des patients atteints d'athérosclérose avancée. Cette thèse éclaire ces processus tant sur le plan technique, grâce à des méthodes d'imagerie avancées, que sur le plan biologique, en identifiant des mécanismes pertinents et des cibles thérapeutiques potentielles issues d'approches intégrées combinant biologie cellulaire, modèles animaux et analyses computationnelles.

L'identification de mécanismes cliniquement pertinents exige un cycle de recherche translationnelle commençant et aboutissant au patient. Les données issues de grandes populations peuvent être utilisées pour identifier des cibles potentielles (comme dans le **chapitre IX**), qui peuvent ensuite être testées dans des modèles cellulaires ou animaux, avant d'être réévaluées en clinique par l'imagerie ou des études interventionnelles. Cela marque une transition vers une recherche plus basée sur les données, dans laquelle de nombreuses associations statistiques robustes nécessitent une interprétation rigoureuse. La difficulté réside dans la mise en relation de ces données avec les connaissances pathophysiologiques existantes. À mesure que les ensembles de données deviennent plus vastes et plus complexes, le risque de fragmentation conceptuelle augmente, rappelant une "tour de Babel" moderne. Une collaboration étroite entre chercheurs fondamentaux, computationnels et cliniciens est donc indispensable.

L'histoire de l'athérosclérose, présentée dans le **chapitre II**, montre que les besoins cliniques et les avancées scientifiques se sont constamment influencés. Les résultats de l'étude FAME 3, comparant l'ICP guidée par FFR au pontage chez des patients avec maladie tritronculaire, illustrent les bénéfices cumulés des progrès techniques, de l'amélioration des soins péri-opératoires et de thérapies médicales plus ciblées. Dans ce contexte, les résultats du **chapitre VIII** suggèrent que l'inhibition de PCSK9 pourrait jouer un rôle dans la réduction de l'athérosclérose des greffons veineux, indépendamment de l'abaissement du cholestérol. À mesure que des médicaments tels qu'alirocumab, evolocumab et l'inclisiran deviennent plus largement disponibles, cette possibilité gagne en pertinence clinique.

FR

Appendices

Quel que soit l'avenir des traitements médicaux, chirurgicaux ou interventionnels, la surveillance précise de la maladie restera un pilier de la médecine cardiovasculaire. Comme le montrent **les chapitres III, VI, VII et VIII**, des techniques d'imagerie de plus en plus sophistiquées permettent de suivre en détail les modifications structurelles, fonctionnelles et moléculaires de la paroi vasculaire. L'échographie ultra-haute fréquence et l'imagerie opto-acoustique ciblée permettent un suivi en temps réel, tandis que les traceurs cellulaires et les nanoparticules ouvrent la voie à la visualisation ciblée, voire à la modulation, de processus tels que l'inflammation, la néovascularisation ou le remodelage de la matrice extracellulaire.

Ces avancées soutiennent également le développement de solutions novatrices telles que les greffons vasculaires issus de l'ingénierie tissulaire, comme alternative potentielle aux greffons autologues. Bien que leurs propriétés mécaniques et biologiques ne soient pas encore totalement équivalentes au tissu natif, les progrès en biomatériaux, en architecture de scaffolds et en suivi *in vivo* justifient un optimisme prudent.

Que l'imagerie cellulaire, les greffons bio-ingénierés ou les inhibiteurs de PCSK9 deviennent ou non des outils standards dans la prise en charge du remodelage vasculaire reste à définir, mais la dynamique de recherche illustrée dans cette thèse met en évidence l'importance de dépasser les paradigmes établis pour faire progresser la médecine cardiovasculaire.

FR