

الجمهورية الديمقراطية الشعبية الجزائرية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR –ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR –ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة

Faculté des Sciences de l'Ingéniorat
Département de Génie Mécanique

Soutenu le: 2019

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de

DOCTORAT en Sciences

**Etude du comportement mécanique de l'aorte abdominale
atteinte d'anévrisme et traitée par thérapie cellulaire**

Spécialité : Génie Mécanique

Option : Construction

Par

Djellouli Djamel

Devant le jury:

Bey Kamel	Prof. U. Badji Mokhtar- Annaba	Président
Zeghib Nassereddine	Prof. U. Badji Mokhtar- Annaba	Rapporteur
Zidi Mustapha	Prof. U. Paris 12 Val de Marne - France	Co-encadreur
Mazouz Hamoudi	Prof. U. Ben Boulaid- Batna 2	Examineur
Seghir Kamel	Prof. U. Ben Boulaid- Batna 2	Examineur
Bouaricha Amor	MCB U. Badji Mokhtar- Annaba	Invité

REMERCIEMENTS

Ces travaux de thèse ont été réalisés dans le cadre d'une cotutelle entre le Laboratoire de Recherche en Mécanique des Matériaux et Maintenance Industrielle (LR3MI), Université Badji Mokhtar, Annaba, Algérie et le Laboratoire CNRS EAC 4396, Université Paris Est Créteil, F-94010 Créteil Cedex, France.

Ils constituent l'aboutissement d'une laborieuse recherche défiant les difficultés du transfert des lois de la mécanique conventionnelle à la biologie des matériaux du vivant.

Je remercie très chaleureusement tous ceux qui, de près ou de loin, y ont contribué.

Je tiens à remercier Monsieur Zidi Mustapha, Professeur de l'Université UPEC Paris-est Créteil de m'avoir accueilli durant tous mes stages au sein de son laboratoire. Il a été l'auteur du sujet de cette thèse, je le remercie pour l'avoir dirigé et de m'avoir « supporté » si longtemps.

Je remercie mon Directeur de Thèse, Monsieur Zeghib Nassereddine, Professeur de l'Université Badji Mokhtar Annaba dont les conseils précieux et les remarques toujours positives ont contribué de façon inestimable à l'amélioration du présent travail.

Ma gratitude va à Monsieur Bouaricha Amor, Maître de Conférences de l'Université Badji Mokhtar Annaba. Je le remercie sincèrement de sa patience, de sa confiance, de son soutien et surtout de sa disponibilité tout au long de ces dernières années de collaboration. J'ai énormément appris à travers nos discussions quotidiennes et enrichissantes et qui m'ont notamment aidé à ne pas trop m'écarter des objectifs fixés.

Toutes ces années de travail avec Monsieur Bouaricha ont été un apprentissage inestimable dans le domaine de la biomécanique.

Par ailleurs, je remercie Monsieur Kamel Bey, Professeur de l'Université Badji Mokhtar Annaba pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse malgré ses nombreuses responsabilités.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur Bouchelaghem Mahmoud Abdelaziz, Professeur de l'Université Badji Mokhtar Annaba pour ses précieux conseils et encouragement tout le long de la préparation de mon premier article scientifique.

Aussi, je remercie Messieurs Mazouz Hamoudi et Seghir Kamel, respectivement professeur de l'université Ben Boulaid et l'université Batna 2, pour l'honneur qu'ils m'ont fait d'avoir accepté d'examiner ce travail et de faire partie du jury de soutenance.

Je remercie vivement Monsieur Barendji Mohamed pour sa disponibilité tout le long de la préparation de ce travail et d'avoir partagé agréablement ses connaissances des logiciels Solid Works et Abaqus.

De même, je remercie Monsieur Hassani Mohamed qui a, à chaque fois, répondu favorablement pour nous aider à surmonter les difficultés qu'on a rencontrés, particulièrement dans la programmation Matlab.

A mes parents, qui m'ont toujours soutenu malgré les moments difficiles. Je vous aimerai toujours.

A mes enfants, Yassine et Imène, vous êtes ma fierté et ma plus grande réussite.

Enfin, je tiens à remercier grandement celle à qui je dois tout, ma femme Nadia Samia, je dis ma profonde reconnaissance pour le soutien infaillible et les encouragements incessants qu'elle a de tout temps manifesté à mon égard. Qu'elle sache que malgré les distractions dont j'ai fait preuve par moment et la distance que j'ai pu prendre en me consacrant à mes recherches, son affection et son estime me sont plus précieuses que toute entreprise.

RESUME

L'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) est une dilatation pathologique permanente localisée de la paroi de l'artère et se caractérise par un remodelage tissulaire expansif qui entraîne un amincissement de la paroi artérielle. Selon la loi de Laplace, la rupture de la paroi de l'AAA intervient lorsque la contrainte circonférentielle dépasse la résistance mécanique ultime du tissu [Thompson et al., 1996]. Pour prévenir ce risque, souvent fatal, les cliniciens se réfèrent classiquement à des critères morphologiques et décident ou non d'une intervention [Hirsch. et al. 2006] qui peut être une intervention par chirurgie conventionnelle, lourde en conséquence, ou par implantation d'une endoprothèse considérée comme étant mini-invasive.

Ces deux types de traitement actuellement pratiqués ne sont exempts de risques importants de mortalité et de morbidité. Ainsi, des traitements alternatifs sont actuellement à l'étude en utilisant des thérapies cellulaires avec des cellules souches cultivées en 2D. Pour cela, des tests préliminaires sur animaux sont actuellement effectués et la question qui se pose concerne l'efficacité de cette approche d'un point de vue biomécanique. En effet, tant à l'échelle du tissu par la régénération de la structure du tissulaire qu'au niveau de l'organe artérielle par le retour à une morphologie normale, il est indispensable de savoir si ce type de traitement permet de retrouver un fonctionnement normal de l'artère.

Le présent travail a pour objectif d'évaluer l'état de contraintes pariétales à partir de données expérimentales obtenues par le modèle expérimental de xénogreffe de rat, les artères ayant été traitées par une thérapie cellulaire utilisant des cellules souches mésenchymateuses [E. Allaire et al. 2010 ; M. Zidi et al., 2015]. Plus précisément, à partir de coupes histologiques d'échantillons vasculaires, des cas sains, pathologiques et traités ont été étudiés et comparés. Les premiers résultats obtenus par une modélisation par éléments finis ont permis d'évaluer les paramètres matériaux de l'AAA et les distributions de contraintes. Ainsi, ce type d'approche permet de contribuer à la validation du traitement cellulaire proposé et d'estimer la capacité des artères traitées à récupérer leurs résistances mécaniques d'origine.

Mots clefs : Anévrisme de l'aorte abdominale, Xénogreffe de rat, Thérapie cellulaire, Modèle éléments finis.

ABSTRACT

The abdominal aortic aneurysm (AAA) is a localized permanent pathological dilatation of the artery wall and is characterized by an expansive tissue remodeling that causes a thinning of the arterial wall. According to Laplace's law, AAA wall ruptures when the circumferential stress exceeds the ultimate mechanical strength of the tissue [Thompson et al., 1996]. To prevent this risk, often fatal, clinicians classically refer to morphological criteria and decide whether or not to intervene [Hirsch. et al. 2006] which may be a conventional surgical intervention, heavy accordingly, or by implantation of a stent considered minimally invasive.

These two types of treatment currently practiced are free of significant risks of mortality and morbidity. Thus, alternative treatments are currently being studied using cell therapies with stem cells grown in 2D. For this, preliminary tests on animals are currently carried out and the question that arises concerns the effectiveness of this approach from a biomechanical point of view. Indeed, both at the tissue level by the regeneration of the structure of the tissue than at the level of the arterial organ by the return to a normal morphology, it is essential to know if this type of treatment makes it possible to find a functioning normal of the artery.

The present work aims to evaluate the state of parietal stresses from experimental data obtained by the experimental model of rat xenograft, the arteries having been treated by a cellular therapy using mesenchymal stem cells [E. Allaire et al. 2010; M. Zidi et al., 2015]. More precisely, from histological sections of vascular samples, healthy, pathological and treated cases have been studied and compared. The first results obtained by finite element modeling made it possible to evaluate the material parameters of the AAA and the stress distributions. Thus, this type of approach makes it possible to contribute to the validation of the proposed cellular treatment and to estimate the capacity of the treated arteries to recover their original mechanical resistance.

Key words: Abdominal aortic aneurysm, Rat xenograft, Cellular therapy, Finite element model.

ملخص

تمدد الأوعية الدموية الأبهرية البطنية (AAA) هو توسع موضعي دائم للحاجز الشرياني ويتميز بتجديد نسيج موسع يتسبب في ترقق جدار الشرايين. وفقاً لقانون لابلاس ، يحدث تمزق جدار AAA عندما يتجاوز الضغط المحيطي القوة الميكانيكية النهائية للنسيج لمنع هذا الخطر [Thompson et al., 1996] ، غالباً ما يكون مميتاً ، يشير الأطباء بشكل تقليدي إلى المعايير المورفولوجية ويقررون ما إذا كانوا سيتدخلون أم لا [Hirsch. et al. 2006]. والتي قد تكون تدخل جراحي تقليدي ، ثقيل تبعاً لذلك ، أو عن طريق زرع دعامات تعتبر قليلة التدخل.

هذان النوعان من العلاج الممارسين حالياً خاليان من مخاطر كبيرة للوفيات والمرض. وهكذا ، تجرى حالياً دراسة العلاجات البديلة باستخدام العلاجات الخلوية مع الخلايا الجذعية التي تنمو في D. 2 لهذا ، يتم إجراء اختبارات أولية على الحيوانات في الوقت الحالي ، والسؤال الذي يطرح نفسه يتعلق بفعالية هذا النهج من وجهة نظر ميكانيكية حيوية. في الواقع ، على مستوى الأنسجة عن طريق تجديد بنية الأنسجة مقارنة بمستوى العضو الشرياني من خلال العودة إلى الشكل الطبيعي ، من الضروري معرفة ما إذا كان هذا النوع من العلاج يجعل من الممكن العثور على وظيفة طبيعية للشريان.

يهدف هذا العمل إلى تقييم حالة الإجهادات الجدارية من البيانات التجريبية التي تم الحصول عليها من خلال النموذج التجريبي لتلقيم الفئران ، حيث تمت معالجة الشرايين بواسطة العلاج الخلوي باستخدام الخلايا الجذعية الوسيطة [E. Allaire et al. 2010 ; M. Zidi et al., 2015]. بتعبير أدق ، من المقاطع النسيجية من عينات الأوعية الدموية ، وقد تمت دراسة حالات صحية ومرضية ومعالجة ومقارنة النتائج الأولى التي تم الحصول عليها عن طريق نمذجة العناصر المحدودة جعلت من الممكن تقييم العوامل المادية لل AAA وتوزيعات الإجهادات. وهكذا ، فإن هذا النوع من النهج يجعل من الممكن المساهمة في التحقق من العلاج الخلوي المقترح وتقدير قدرة الشرايين المعالجة على استعادة مقاومتها الميكانيكية الأصلية.

الكلمات المفتاحية: تمدد الأوعية الدموية في الأبهر البطنية ، تلقيم الفأر (Xénogreffe de rat) ، العلاج الخلوي ، نموذج العناصر المتناهية

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS

RESUME

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1	Généralités	3
I.1.1	Le système vasculaire	3
I.1.2	Structure de la paroi artérielle	4
I.1.3	Composition histologique	7
I.2	L'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) chez l'homme	10
I.2.1	Définition de l'anévrisme de l'AAA	10
I.2.2	Pathogenèse de L'AAA	10
I.3	Physiopathologie des AAA	14
I.3.1	Thrombus	17
I.3.2	Modèles géométriques du thrombus	20

CHAPITRE II : BIOMECANIQUE DES ARTERES

II.1	Biomécanique de la paroi artérielle	22
II.1.1	Propriétés mécaniques de la paroi artérielle.....	22
II.1.2	Compliance	22
II.1.3	Distensibilité	22
II.1.4	Rigidité globale	23
II.2	Comportements mécaniques typiques des parois artérielles.....	23
II.2.1	Viscoélasticité de la paroi artérielle.....	24
II.2.2	Contraintes résiduelles	25
II.2.3	Conclusion.....	29

CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES

III.1	Modélisation du comportement en grandes déformations des artères.....	30
III.1.1	Introduction.....	30
III.1.2	Rappels de base de la mécanique des déformations élastiques finies.....	30
III.2	Modélisation des propriétés hyperélastiques	43
III.3	Quelques exemples d'énergie de déformation	47
III.3.1	Forme polynomiale.....	48
III.3.2	Développement en fonction des élongations principales.....	49
III.3.3	Remarque sur les modèles faiblement compressibles et incompressibles.....	51
III.3.4	Conclusion.....	52

III.4	Problématique clinique et traitements actuels des AAA	53
III.4.1	Modèles expérimentaux d'AAA	54
III.5	Thérapeutiques alternatives à la chirurgie	59
III.5.1	Thérapies cellulaires	59
III.5.2	Thérapies géniques	60
III.5.3	Thérapie pharmacologique	61
III.5.4	Les cellules souches	62

CHAPITRE IV : ETAT DE L'ART

IV.1	Introduction.....	69
IV.2	Protocoles expérimentaux.....	69
IV.3	Modèle numérique par éléments finis.....	71
IV.4	Résultats Et Discussion.....	76
IV.5	Présentation des travaux-article.....	77

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure I-1 :	Différents types des vaisseaux sanguins	3
Figure I-2 :	Structure d'une artère	4
Figure I-3 :	Schéma illustrant l'interaction entre les cellules musculaires lisses vasculaires et leur matrice extracellulaire	6
Figure I-4 :	Schéma illustrant le rôle du collagène dans la matrice extracellulaire	8
Figure I-5 :	Structure d'une aorte saine et d'une aorte anévrysmale	10
Figure I-6 :	Les trois grandes familles de protéases	13
Figure I-7 :	Stades de développement de l'anévrysme aorto-abdominal	14
Figure I-8 :	Physiopathologie de l'anévrysme de l'aorte abdominale	16
Figure I-9 :	Modélisation géométrique de l'anévrysme en présence d'un thrombus ($0 \leq Fe \leq 1$)	21
Figure II-1 :	Diagramme typique d'un essai cyclique uniaxial.....	25
Figure II-2 :	Comparaison des contraintes pariétales en quatre endroits d'une bifurcation carotidienne (A) avec prise en compte des contraintes résiduelles, (B) sans contraintes résiduelles	26
Figure II-3 :	Schéma d'une section artérielle ouverte avec différentes notations d'ouverture	26
Figure II-4 :	Configurations de référence pour la paroi artérielle: a- zéro-contraintes, b-, libre de chargement, c- in vivo	27
Figure III-1 :	Configuration initiale C_0 et configuration déformée C_t	31
Figure III-2 :	Vecteurs contraintes dans les différentes configurations.....	36
Figure III-3 :	Formulation du problème d'équilibre.....	39
Figure III-4 :	Traitements actuels de l'anévrysme de l'aorte abdominale.....	54
Figure III-5 :	Stabilisation des AAA expérimentaux par thérapie cellulaire endovasculaire utilisant les CML autologues	59
Figure III-6 :	Principaux mécanismes impliqués dans la destruction et reconstruction de la paroi aortique	61
Figure IV-1 :	Protocole expérimental de création et de traitement cellulaire de l'AAA créé avec le modèle expérimental de xéno greffe chez le rat.....	70
Figure IV-2 :	Exemple de comportement mécanique de la paroi artérielle obtenu par des essais de traction uni-axiaux pour le cas sain, AAA et AAA traité	71
Figure IV-3 :	Exemple de coupes histologiques de parois artérielles pour le cas sain, AAA non traité et AAA traité	72
Figure IV-4 :	Exemple de coupes histologiques de parois artérielles pour le cas sain, AAA non traité et AAA traité modélisées avec le logiciel SolidWorks.....	72
Figure IV-5 :	Exemple d'identification des paramètres matériaux avec le logiciel ABAQUS (V6) pour les cas sain, AAA non traité et AAA traité.....	74
Figure IV-6 :	Répartition du champ de contrainte dans le cas sain.....	75
Figure IV-7 :	Répartition du champ de contrainte dans le cas de l'AAA non traité.....	75
Figure IV-8 :	Répartition du champ de contrainte dans le cas de l'AAA traité.....	76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau III-1 : Caractéristiques comparées de la maladie anévrysmale humaine et du modèle de xéno greffe chez le porc	57
Tableau III-2 : Caractéristiques comparées de la maladie humaine et des modèles expérimentaux d'AAA chez le rat	58
Tableau III-3 : . Immunophénotypes des CSMs in vitro et in vivo	64
Tableau IV-1 : Hyper élasticité - Fonction densité d'énergie Polynomiale avec N=2 (Cas Sain)	73
Tableau IV-2 : Hyper élasticité - Fonction densité d'énergie d'Ogden avec N=2 (Cas Sain)	73
Tableau IV-3 : Hyper élasticité - Fonction densité d'énergie Polynomiale avec N=2 (Cas AAA Non Traité)	73
Tableau IV-4 : Hyper élasticité - Fonction densité d'énergie d'Ogden avec N=2 (Cas AAA Non Traité)	73

INTRODUCTION

L'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) est une maladie dégénérative de la paroi artérielle qui se manifeste par une dilatation locale et permanente de l'artère (Humphrey, 2002). Sans traitement, cette dilatation progressive associée à une dégradation continue des propriétés mécaniques et structurelles du tissu artériel peut entraîner la rupture de l'anévrisme. Bien qu'il s'agisse d'une structure complexe, il est admis que le thrombus joue le rôle de rempart contre le risque de rupture de la paroi aortique même s'il est également admis qu'il agit sur le tissu artériel pour l'endommager au travers de processus cellulaires complexes (Vorp, 2007). Par ailleurs, il existe actuellement deux traitements de l'AAA, pas toujours satisfaisants, avec un taux de mortalité relativement élevé ; la chirurgie classique permettant de remplacer l'anévrisme par une prothèse et le traitement par endoprothèse vasculaire (Allaire et al., 2004).

Pour cette raison, des recherches se focalisent actuellement sur le développement de biothérapies à base de cellules mésenchymateuses afin d'arrêter la croissance de l'AAA voire le réparer (Michineau et al., 2009).

Dans cette perspective, le but de cette thèse étant l'étude expérimentale et numérique des effets de la thérapie cellulaire sur les propriétés mécaniques de la paroi de l'AAA.

En vue d'avoir expérimentalement des anévrysmes associés à des thrombus comme chez l'humain, des modèles animaux (rats) ont été créés après deux (2) semaines de l'utilisation de la technique de xénogreffe.

Ces modèles d'anévrysmes (AAA) chez le rat ont été exploités après une semaine de l'ensemencement de cellules mésenchymateuses en vue de vérifier la validité de la biothérapie.

Le constat des mesures expérimentales relevées à différentes phases de la création de l'anévrisme (AAA) et de son traitement, nous rendent compte des capacités de cette thérapie cellulaire à inhiber la dégradation de la paroi aortique en améliorant les densités des différents constituants (Collagènes, CMLs, élastine...).

Afin d'étudier les effets de la biothérapie sur les capacités de résistance de la paroi de l'anévrisme de l'aorte abdominale, des simulations numériques utilisant la méthode des éléments finis ont été réalisées sur des modèles d'aortes abdominales anévrysmales ou traitées, associées à leur thrombus.

Pour cela, des tests de caractérisation mécanique des spécimens des différents types d'aortes abdominales saines (AS), atteintes d'anévrisme (AAA) et traitées (AAT) ont permis par ajustement la détermination des paramètres matériels du modèle de comportement de chacun de ces cas.

Cette contribution comporte deux (2) parties essentielles englobant cinq (4) chapitres.

La partie 1 présente la problématique de ce travail, à savoir l'anévrisme de l'aorte abdominale associé au thrombus et les effets de la biothérapie à base de cellules mésenchymateuses.

Un ensemble de généralités concernant : la composition histologique et structurelle de la paroi aortique saine et pathologique de l'aorte abdominale et les traitements cliniques actuels et futurs de l'AAA est rappelé dans le chapitre 1.

Dans le chapitre 2, nous évoquons la biomécanique des artères en mettant l'accent sur la biomécanique de la paroi artérielle tout en rappelant ses propriétés mécaniques, son comportement mécanique et son caractère viscoélastique. Aussi, nous avons discuté l'importance des contraintes résiduelles (contraintes internes physiologiques) dans l'estimation des contraintes pariétales.

Dans le chapitre 3, on fait le point sur les modélisations fréquemment proposées pour rendre compte des aspects du comportement des matériaux biologiques telles qu'on l'a décrit dans le chapitre précédent. L'objectif de ce chapitre est de présenter les modèles de comportement hyperélastiques les plus utilisés, essentiellement ceux construits sur la base de l'approche phénoménologique.

Nous insistons sur le choix rigoureux de la loi de comportement qui doit être représentative de tous les chargements mécaniques appliqués et aussi, nous présentons dans cette partie que les fonctions d'énergies de déformation polynomiales, ainsi que celles de puissance du type Ogden. D'ailleurs, elles figurent parmi les énergies de déformation les plus utilisées. Cependant, nous présentons la problématique clinique, les traitements actuels et futurs des AAA.

La partie 2 concerne la justification de l'effet thérapeutique des cellules mésenchymateuses sur la régénération de la paroi anévrismale. Dans ce but, des expériences pour créer et traiter des anévrysmes sur des rats conformément à des protocoles prédéfinis sont explicités dans le chapitre 4.

Dans ce même chapitre, on rappelle aussi la caractérisation biomécanique du tissu de l'aorte (saine, malade et traitée) et la comparaison des mesures de leurs compositions histologiques rapportant les densités de l'élastine et du collagène. Une modélisation numérique utilisant la méthode des éléments finis justifiant la validité de la biothérapie clôturée ainsi cette deuxième partie.

Avec les résultats expérimentaux regroupant les courbes contrainte-déformation de chaque type de spécimen qui ont permis de distinguer l'évolution individuelle de la rigidité, une analyse numérique de la paroi anévrismale traitée mettant en évidence le rôle du thrombus sur sa résistance sont discutés dans la ce même chapitre n°4.

Une conclusion générale sur l'AAA, son traitement et sur la présence du thrombus avec ses avantages et inconvénients mécaniques et biologiques avec commentaires sur le caractère composite et anisotrope du tissu aortique.

Ce manuscrit se termine par un rappel des principaux résultats obtenus ainsi que les limitations de ce travail. Les perspectives ouvertes par ce travail sont ensuite brièvement exposées.

CHAPITRE I

Etude Bibliographique

I.1 - GENERALITES

I.1.1 - LE SYSTEME VASCULAIRE

La fonction principale du système vasculaire est d'assurer la distribution du sang vers tous les organes et tissus de l'organisme. Il permet ainsi de transformer un flux sanguin pulsatile à haute pression généré par le cœur en un flux constant à faible pression dans les tissus. Il joue un rôle essentiel dans l'approvisionnement optimal des tissus par l'oxygène et les métabolites mais également dans l'élimination des déchets et le transport des cellules du système immunitaire.

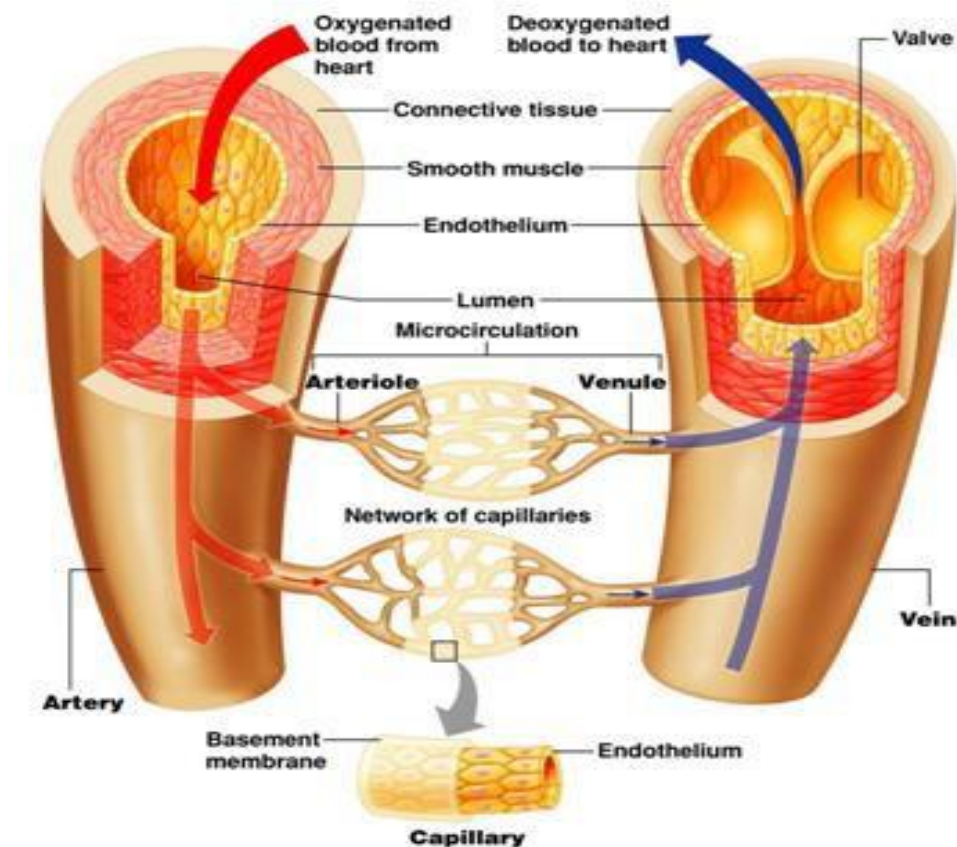


Figure I-1 : Différents types des vaisseaux sanguins

Source : Pearson Education, Inc.

L'ensemble des vaisseaux sanguins forme circuit fermé. On dénombre trois catégories de vaisseaux sanguins : les artères, les veines et les capillaires.

Le bon fonctionnement du système vasculaire est assuré par la participation active des vaisseaux. On distingue trois types de vaisseaux sanguins, les artères qui permettent le transport du sang du cœur vers les organes, les veines qui assurent le retour du flux sanguin vers le cœur et les capillaires qui servent de connexion entre les artères et les veines^{3,4}. La structure et les propriétés physiques du vaisseau sanguin sont déterminées par sa fonction et sa localisation dans le système vasculaire. A l'exception des capillaires, tous les vaisseaux sont composés de trois couches (*tunica* en latin), *tunica intima*, *tunica media* et *tunica adventitia*. Bien que les principaux constituants des différents vaisseaux sanguins soient les mêmes, leurs organisations cellulaires et moléculaires sont variables d'un type à l'autre.

I.1.2 - STRUCTURE DE LA PAROI ARTERIELLE

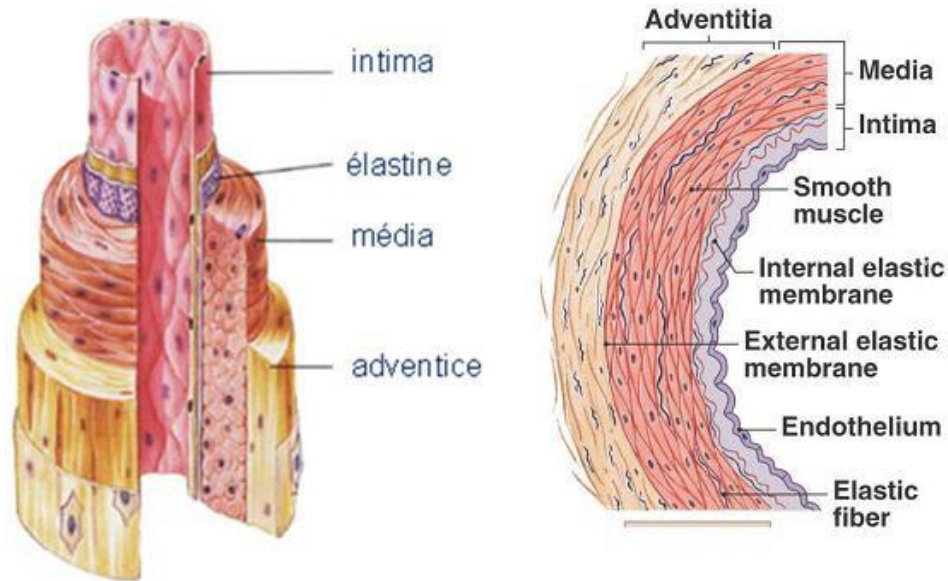


Figure I-2 : Structure d'une artère

Une artère est constituée de trois couches: l'adventice, la média et l'intima

Source : site iupui

Chaque couche de la paroi artérielle se caractérise par un type cellulaire prédominant et une matrice extracellulaire.

I.1.2.1 - L'INTIMA

L'intima est la couche la plus interne qui tapisse la lumière du vaisseau sanguin. Elle est composée d'une monocouche de cellules endothéliales. Ces cellules polygonales aplaties⁵ sont orientées longitudinalement et sont étroitement liées entre elles pour former une enveloppe semi-perméable appelé endothélium, dont le rôle principal est de contrôler l'échange entre le sang et le vaisseau sanguin.

Le pôle apical des cellules endothéliales est recouvert par un feutrage fibrillaire constitué de glycosaminoglycanes et de glycocalyx qui assurent la thromborésistance de l'endothélium⁶⁻⁹. L'inhibition de la thrombogenèse est également assurée grâce à la synthèse de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et de facteurs antithromogéniques tels que : l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), la prostaglandine, l'antithrombine, monoxyde d'azote (NO), la prostacycline (PGI₂), et la thrombomoduline^{5, 6, 10}.

L'endothélium joue aussi un rôle important dans la régulation du débit sanguin et du tonus vasculaire en synthétisant des molécules vasoactives comme l'endothéline, la NO et la prostacycline^{5, 6, 11, 12}. Les cellules endothéliales assurent d'autres fonctions biologiques notamment la modulation de la réaction inflammatoire par la synthèse d'interleukine-1 (IL-1), d'interleukine-6 (IL-6) et d'interleukine-8 (IL-8) et le contrôle de la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses (CML)^{5, 13}.

Le pôle basal des cellules endothéliales adhère à une matrice du tissu conjonctif de structure essentiellement collagénique, la lame basale. Outre le collagène IV, elle est composée de macromolécules comme l'héparine sulfate protéoglycane, la fibronectine et la laminine. La lame basale repose elle-même sur une couche sous- endothéliale constituée de collagène et de fibres élastiques.

Les cellules endothéliales secrètent dans cet espace thrombogène le facteur de Von Willbrand (vWF), le facteur tissulaire et la fibronectine qui permettent l'adhésion et l'activation des plaquettes et de la cascade de coagulation en réponse à une blessure dans la paroi vasculaire. L'endothélium libère également dans cet espace toutes les substances vasomotrices et les différents facteurs agissant sur les CML.

L'intima est limitée par une fine lame de fibres élastiques qui la sépare de la média appelée la limitante élastique interne (LEI). Elle est facilement distinguable dans les artères musculaires contrairement aux artères élastiques où elle est incluse dans la média.

I.1.2.2 - LA MEDIA

La média est la couche la plus épaisse de la paroi artérielle. Elle est composée par des couches concentriques de CML alternant avec une matrice extracellulaire (MEC) contenant le collagène I, le collagène III, des lames d'élastine et de protéoglycanes.

Les CML adhèrent à une lame basale¹⁴ formée de collagène V qui les relie au tissu conjonctif adjacent et qui préservent leur caractère contractile¹⁵ et contrôle leur migration et prolifération^{13, 16}.

La teneur en fibres élastiques est plus importante dans les artères élastiques (gros vaisseaux) avec environ 56 lames dans l'aorte ascendante puis diminue en s'éloignant du cœur pour atteindre 26 lames au niveau de l'aorte abdominale. Cette teneur continue à décroître drastiquement dans les artères musculaires (artères de moyen ou petit calibre) riches en CML. En sa qualité de charpente de la paroi artérielle, la média assure la résistance aux contraintes mécaniques environnantes et permet la contention du sang dans le vaisseau sanguin.

Les CML régulent le flux sanguin et la pression artérielle grâce à leur phénotype contractile résultant de l'interaction des myofilaments d'actines et de myosine via un mécanisme impliquant des ions calcium (Ca^{2+}) (Figure I-3)¹⁷. Ce processus se déroule sous l'effet de stimulations chimiques (angiotensine II, ...), électriques (système nerveux autonome) ou mécaniques.

La tension engendrée lors de la contraction et de la relaxation est transmise directement au tissu conjonctif environnant agissant ainsi sur la distance séparant les lames élastiques qui est responsable de la variation du diamètre artériel. En plus de leur rôle dans le contrôle de débit sanguin, les CML élaborent leur propre matrice extracellulaire et une grande partie de celle de l'intima.

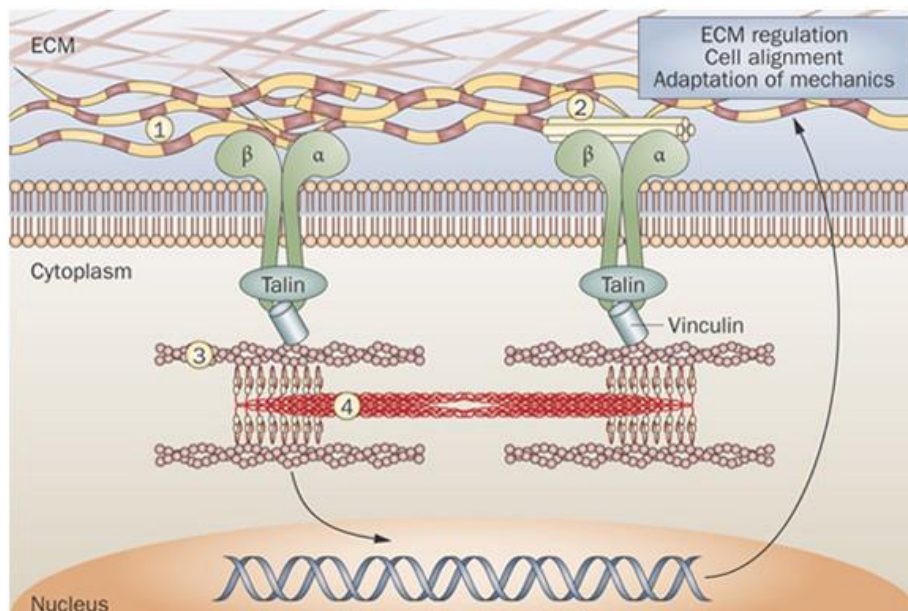


Figure I-3 : Schéma illustrant l'interaction entre les cellules musculaires lisses vasculaires et leur matrice extracellulaire ¹⁸

VSMCs produce the various ECM components. In addition to their structural role, ECM proteins can directly interact with VSMCs by binding to cell-specific receptors (for example, integrins and G-protein-coupled receptors). The receptors are linked directly to the cytoskeleton on the intracellular side, thereby directly affecting cell contraction, shape, migration and proliferation. In turn, VSMCs can sense mechanical stresses through specific membrane receptors and translate these stimuli into biological signals that are transmitted to the ECM (mechanotransduction). Thus, disruption to one or more elements of the cytoskeleton–receptor–ECM complex can affect aortic wall homeostasis and result in changes in the structure and mechanical properties of the aorta, which is characterized histologically by VSMC disarray and elastin fragmentation. Identified mutations that affect the cell–receptor–ECM complex and lead to aneurysms occur in 1) the FBN1 gene, encoding fibrillin 1 (Marfan syndrome); 2) the COL3A1 gene, encoding collagen III (Ehler–Danlos syndrome); 3) the ACTA2 gene, encoding cytoskeletal actin (TAA4); and 4) the MYH11 gene, encoding -myosin (TAA and patent ductus arteriosus). Abbreviations: ECM, extracellular matrix; VSMC, vascular smooth muscle cell.

I.1.2.3 - L'ADVENTICE

L'adventice est la couche la plus externe de la paroi artérielle. Elle est constituée de fibroblastes encapsulés dans un tissu conjonctif lâche contenant essentiellement le collagène et quelques fibres élastiques épaisses synthétisés par les fibroblastes. Elle forme ainsi une gaine autour du vaisseau qui assure l'ancrage de l'artère dans les tissus adjacents. L'adventice est séparée de la média par une limitante élastique externe (LEE), plus fine que la limitante élastique interne (LEI). Un réseau capillaire (*vasovasorum*) et lymphatique traverse et irrigue l'adventice. Un filet neuronal du système nerveux autonome pénètre et innerve la média.

L'abondance du collagène dans l'adventice confère à l'artère une résistance mécanique à la rupture. De plus, les fibroblastes jouent un rôle fondamental dans la cicatrisation des sites lésionnels lors d'un traumatisme vasculaire et dans le maintien de l'homéostasie tissulaire ¹⁹⁻²¹.

I.1.3 - COMPOSITION HISTOLOGIQUE

I. 1.3.1 - LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

La matrice extracellulaire (MEC) est un réseau complexe, dynamique et hautement organisé. Il est constitué de macromolécules ainsi que de molécules de signalisation et d'enzymes. La MEC entoure les cellules qui la synthétisent et conditionne leur phénotype ^{22, 23}. Elle fournit l'échafaudage qui assure les propriétés mécaniques des tissus et favorise l'ancrage et l'assemblage des cellules pour former un tissu organisé et fonctionnel. De plus, elle contrôle la migration et la différenciation cellulaire et régule l'activité des cellules notamment via les interactions entre les récepteurs membranaires des cellules et la MEC. Ce processus s'opère en contrôlant la disponibilité des différents facteurs dans le milieu ²⁴. La composition et l'abondance de la MEC varient selon les tissus ²⁵. La MEC artérielle est composée de quatre types de macromolécules, le collagène, l'élastine, les glycoprotéines et les protéoglycanes.

A/ LE COLLAGENE

Le collagène est la protéine la plus représentée du règne animal. Il est le constituant majoritaire de la MEC vasculaire et représente 20-40% du poids sec de la paroi vasculaire (Figure I-4). Sa structure confère aux tissus le tonus et la résistance aux contraintes mécaniques. La superfamille des collagènes contient 27 membres ²⁶ répertoriés en trois catégories, les collagènes fibrillaires, les collagènes non fibrillaires et les collagènes associés aux fibrilles ²⁷. Le collagène est une molécule composée de triple hélices α ayant la séquence répétée (Gly-X-Y) avec le plus souvent une proline en position X et une hydroxyproline en position Y. Ces séquences répétées sur les trois chaînes α permettent l'enroulement en triple hélices du collagène. Néanmoins, l'enchaînement des acides aminés (AA) est différent selon le type du collagène.

Le collagène fibrillaire

Le collagène fibrillaire se caractérise par la présence de domaines globulaires, N terminale et C terminale aux extrémités des triples hélices. Ces triples hélices s'assemblent en fibrilles qui eux même forment les fibres collagéniques. Dans la paroi vasculaire, les collagènes les plus abondants sont les collagènes I et III qui représentent respectivement 60% et 30% des collagènes vasculaires totaux. Les CML et les fibroblastes synthétisent ces deux types de collagène alors que les cellules endothéliales synthétisent uniquement le collagène III ²⁷⁻²⁹.

Le collagène de type I fournit la charpente structurale et assure la robustesse de la paroi vasculaire. Quant au collagène III, il confère la résistance élastique et l'extensibilité de la paroi. Le collagène de type V est minoritaire mais joue un rôle essentiel notamment en servant de noyau de structure pour les fibrilles du collagène I et détermine ainsi leurs diamètres ³⁰. Il est également localisé autour des CML près des membranes basales et où il régule la croissance, la différenciation et la migration cellulaire.

Le collagène non fibrillaire

La paroi vasculaire contient peu de collagène non fibrillaire. Les collagènes non fibrillaires sont également composés de triples hélices interrompues par des structures non collagéniques. On distingue les collagènes FACIT « *Fibrills Associated CollagenwithInterrupted Triple hélice* » comme le collagène XIV et le collagène XVI présents dans la paroi vasculaire et les collagènes filamenteux ou formant des réseaux dont le collagène IV. Les collagènes FACIT sont incapables de s'assembler en structures fibrillaires mais s'associent néanmoins aux fibrilles de collagènes fibrillaires. Alors que les collagènes filamenteux se lient spontanément en filet constituant la membrane basale.

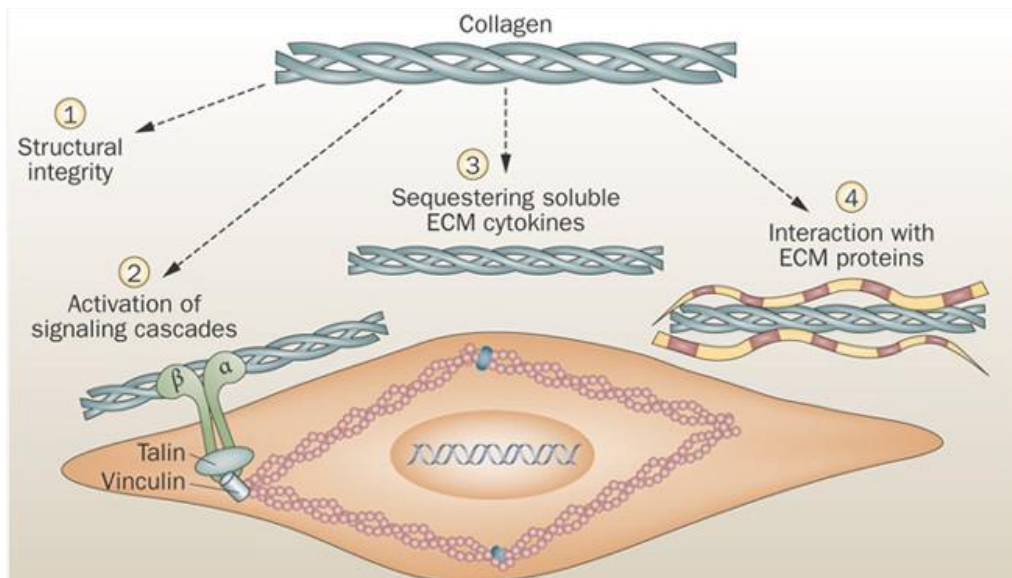


Figure I-4 : Schéma illustrant le rôle du collagène dans la matrice extracellulaire ¹⁸

Collagen fibers provide 1) structural strength to the aortic wall and have the following additional functions: 2) direct interaction with VSMCs and activation of different intracellular signaling pathways; 3) reservoirs for soluble enzymes and cytokines in the ECM, thereby regulating their function; 4) interaction with other ECM proteins to regulate their function. Mutations in collagen fibers such as observed in type IV Ehler–Danlos syndrome can affect both the structure and the function of the aortic wall. Abbreviations: ECM, extracellular matrix; IL-2, interleukin 2; VSMC, vascular smooth muscle cell

B/ L'ELASTINE

Les fibres élastiques sont constituées essentiellement d'élastine (70-90%) qui se lie à des glycoprotéines microfibrilles dont la fibrilline et MAGP (glycoprotéines associées aux microfibrilles) ^{23,31}. L'élastine est une protéine hydrophobe (plus de 95% des AA hydrophobes) de structure amorphe et très réticulaire. Dans les vaisseaux sanguins, sa production est principalement assurée par les CML mais les fibroblastes et les cellules endothéliales y participent également. Son expression est stimulée par de nombreux facteurs dont l'IGF (Insulin-like growth factor), le TGF β , les glycocorticoïdes et l'étirement tissulaire. En revanche, elle est inhibée par l'acide ascorbique et l'AMPc (Adinosine monophosphate cyclique).

L'élastine est synthétisée et sécrétée dans l'espace extracellulaire sous forme d'un précurseur soluble, la tropoélastine, qui s'agrège spontanément pour former l'élastine. Elle s'organise en unité lamellaire concentrique dans la média de la paroi vasculaire. L'élastine doit son extensibilité à sa richesse en résidus hydrophobe. Ainsi, quand le tissu subit une pression, l'élastine est capable de se dérouler de façon réversible et d'exposer ces résidus hydrophobes puis de s'enrouler à nouveau au repos. Elles confèrent donc aux vaisseaux leur élasticité^{23, 31-33}.

C/ LES PROTEOGLYCANES

Les protéoglycanes (PGs) sont composés de chaînes non ramifiées de glycosaminoglycanes (GAG) liées de façon covalente à des protéines, hormis l'hyaluronene qui contient uniquement le groupement GAG. Les protéoglycanes se situent à l'interface membrane cellulaire et MEC, ce qui leur permet de jouer un rôle fondamental dans le lien cellules-matrice et d'être impliqués dans des phénomènes cellulaires comme l'adhésion, la prolifération, la différenciation et la migration cellulaire.

Néanmoins, la fonction biologique des protéoglycanes dépend étroitement de la structure et la longueur du GAG mais aussi de la nature du noyau protéique. Certains protéoglycanes, comme le versicane, sont capables de piéger des lipides et de participer au développement de l'athérosclérose. Les protéoglycanes peuvent aussi fixer des molécules d'eau via leurs GAG chargés négativement. Cette propriété de rétention d'eau confère aux tissus une forte hydratation qui est essentielle, notamment pour les vaisseaux subissant des variations de pression.

De plus, les protéoglycanes sont impliqués dans le contrôle de la biodisponibilité et la diffusion des facteurs tels que bFGF (basic fibroblast growth factor) dans la MEC. Finalement, en fixant des composants du tissu conjonctif dont le collagène, ils participent à l'organisation, l'orientation et le dépôt de la matrice néosynthétisée par les CML³⁴.

D/ LES GLYCOPROTEINES DE STRUCTURE

Les glycoprotéines de structure (GPS) sont constituées de protéines associées à de courtes chaînes polysaccharidiques. Elles diffèrent des protéoglycanes par la quantité, la ramification et la courte taille de leurs chaînes glucidiques. La fraction des oligosaccharides dans les GPS n'excède pas les 60% alors qu'elle peut atteindre les 95% dans les protéoglycanes. Les GPS assurent l'adhésion cellulaire à la matrice et la cohésion tissulaire en interagissant à la fois avec les composants de la matrice, dont le collagène, l'élastine et les protéoglycanes et en même temps avec les cellules via notamment les intégrines.

Parmi les GPS présentes dans la paroi vasculaire, on peut citer la fibronectine impliquée dans l'adhésion cellulaire et l'organisation du cytosquelette et la laminine qui forment une charpente structurale pour le collagène IV.

I.2 - L'ANEVRYSME DE L'AORTE ABDOMINALE (AAA) CHEZ L'HOMME

I.2.1 - DEFINITION DE L'ANEVRYSME DE L'AAA

L'anévrisme est une maladie dégénérative de la paroi vasculaire. Il se caractérise par une dilatation localisée et permanente du vaisseau sanguin (Figure I-5) de plus de 50% par rapport au diamètre normal avec une perte du parallélisme des bords^{1,2}. Le risque majeur des AAA est la rupture, ce qui entraîne la mort dans 95% des cas¹.

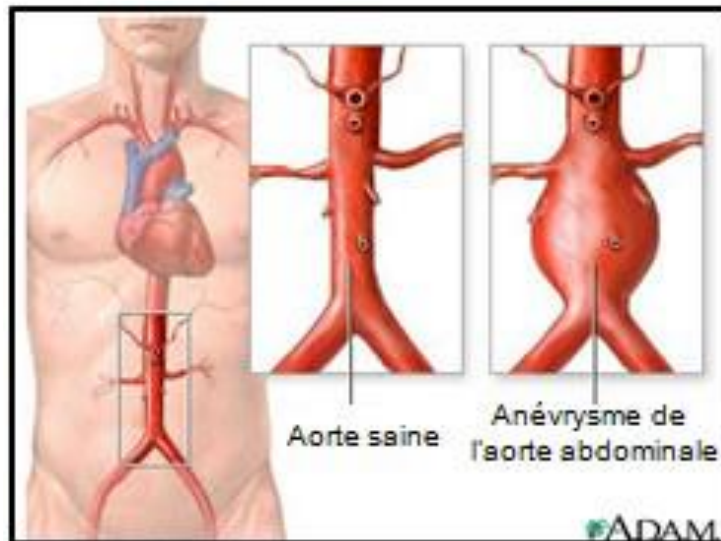


Figure I-5 : Structure d'une aorte saine et d'une aorte anévrismale

L'anévrisme de l'aorte abdominale est une maladie dégénérative de la paroi aortique. Elle correspond à une dilatation irréversible et permanente du vaisseau sanguin. (Source: ADAM)

I.2.2 - PATHOGENESE DE L'AAA

I.2.2.1 - LA DEGRADATION DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

La dégradation des composants matriciels joue un rôle primordial dans de nombreux processus physiologiques comme la morphogénèse, la croissance, l'angiogénèse, l'ovulation, la cicatrisation et la migration cellulaire. Elle peut également être impliquée dans des processus physiopathologiques tels que les AAA. Deux mécanismes peuvent être à l'origine de cette dégradation : l'internalisation de ces macromolécules matricielles et leur dégradation dans les lysosomes et l'hydrolyse par les enzymes protéolytiques dans la matrice³⁵⁻³⁸. Il existe deux groupes d'enzymes de protéolyse extracellulaire non inflammatoire : les métalloprotéinases matricielles (MMP) et les protéases à sérine (u-PA, t-PA) (Figure I-6).

I.2.2.2 - LES METALLOPROTEINASES MATRICIELLES (MMP)

Les métalloprotéinases matricielles (MMP) sont des métalloenzymes à ion zinc capables de dégrader la quasi-totalité des composants de la MEC. Elles sont synthétisées par plusieurs types cellulaires : des cellules inflammatoires (neutrophiles et macrophages), des cellules épithéliales, des fibroblastes et des cellules endothéliales. Elles sont synthétisées sous forme inactive (pro-MMP) (Figure I-6)^{7, 39}.

Caractéristiques des métalloprotéases (MMP)

Les MMP possèdent certaines propriétés communes qui diffèrent de leurs spécificités de substrats⁴⁰. De ce fait, ils peuvent être divisés en 6 groupes : Les collagénases incluant MMP-1, MMP-8 et MMP-13, les gélatinases comme MMP-2 et MMP-9, les protéoglycannases tels que MMP-3, MMP-10, MMP-11, les élastases : MMP7 et MMP-12, le groupe des métalloprotéinases membranaires qui comportent 6 membres : MT1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP, MT4-MMP, MT5-MMP, MT6-MMP et les autres.

Les collagénases fibroblastiques MMP-1 clivent préférentiellement le collagène III, les collagénases MMP-8 produite par les PMN dégradent le collagène I et les MMP-13 hydrolysent le collagène II. Les gélatinases dégradent les collagènes dénaturés ainsi que les collagènes natifs IV, V, VII, X et l'élastine. Les MMP-3 et MMP-10 ont un large spectre de substrats mais dégradent préférentiellement les protéoglycannes, la fibronectine, la laminine, le collagène de type IV et la gélatine^{41, 42}.

La MMP-7 possède une activité protéolytique sur la quasi totalité des constituants de la MEC à l'exception des collagènes fibrillaires. La MMP-12 dégrade de nombreux substrats (collagène de type IV, fibronectine, laminine, gélatine, vitronectine, entactine, protéoglycannes, héparane et chondroïtine sulfate et le fibrinogène).

Les MT-MMP possèdent un domaine transmembranaire et ne sont pas sécrétées mais restent fixées à la surface cellulaire. MT1-MMP est la mieux étudiée et se comporte comme un récepteur cellulaire de la MMP-2. TIMP-2 et TIMP-3 régularaient, quant à eux, l'activité de MT1-MMP en inhibant de façon compétitive sa liaison à la proMMP2.

La majorité des MMP sont synthétisées sous forme de zymogène qui nécessitent une coupure protéolytique pour leur activation^{39, 40}. L'activation *in vivo* des MMP ferait intervenir une cascade protéolytique impliquant des sérine-protéases dont la trypsine, la plasmine et des MMP³⁵.

I.2.2.3 - INHIBITEURS DES MMP

L'activité catalytique des MMP est contrôlée par les TIMP "Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase". Quatre TIMPs (TIMP-1, 2, 3 et 4) sont aujourd'hui connus^{43, 44}.

TIMP-1 et TIMP-2 peuvent inhiber l'activité de toutes les MMP et se localisent dans les CML, les fibroblastes et les macrophages. En dehors de leur propriété inhibitrice, les TIMP sont de véritables facteurs de croissance vis-à-vis de nombreuses cellules⁴⁵: le TIMP-1 stimule *in vitro* la croissance des CML, des fibroblastes et des cellules endothéliales.

Le TIMP-2 induit la croissance des fibroblastes⁴⁶. Ainsi, les TIMP pourraient jouer un rôle non seulement en protégeant la dégradation de la matrice mais également en participant à la cicatrisation tissulaire après un endommagement.

I.2.2.4 - REGULATION DE L'EXPRESSION DES MMP/TIMPS

La régulation de l'expression des MMP/TIMPs est modulée par les facteurs de croissance, les hormones et les cytokines⁴⁷. La plupart des MMP, à l'exception de la MMP-2 et des MT-MMP, ne sont pas exprimées de manière constitutive dans les tissus sains.

Leur expression est fortement régulée par les interactions matrice-cellule et cellule-cellule. Parmi les cytokines jouant un rôle dans la stimulation ou l'induction de synthèse des MMP il y a IL-1 β , PDGF, TNF- α et les esters de phorbol⁴⁸. A l'inverse, le TGF β 1, les corticostéroïdes et l'acide rétinol ont un rôle inhibiteur⁴⁹.

Les interleukines (IL-1 β , IL-6), les esters de phorbol, le TGF β 1, les acides rétinoliques, l'EGF et l'oncostatine stimulent l'expression de TIMP-1.

Ainsi, l'expression des MMP et de leurs inhibiteurs est modulée dans tout contexte pathologique, ce qui entraîne une dégradation non contrôlée de la MEC ou à l'inverse un état de fibrose. Cette notion de contrôle signifie qu'il n'y a pas d'expression de MMP sans expression de TIMPs. Toute cellule capable d'exprimer des MMP exprime également l'un ou l'autre des TIMPs (Figure I-6).

Système d'activation du plasminogène

Le système fibrinolytique se compose de plusieurs membres comportant des enzymes protéolytiques appartenant à la classe des protéases à sérine : l'activateur du plasminogène de type urokinase (u-PA), l'activateur du plasminogène tissulaire (t-PA) et la plasmine. Les inhibiteurs de ces enzymes sont les inhibiteurs des activateurs du plasminogène (PAI) et l' α 2-antiplasmine (Figure I-6)^{37, 38, 50}. Lorsque le plasminogène est activé en plasmine, celle-ci peut non seulement dégrader la MEC telle que la fibrine mais aussi activer les pro-MMP en MMP. Par exemple, les sérines protéases sont capables d'activer la proMMP-3 en MMP-3 qui peut à son tour activer la proMMP-1 et la proMMP-9⁵¹.

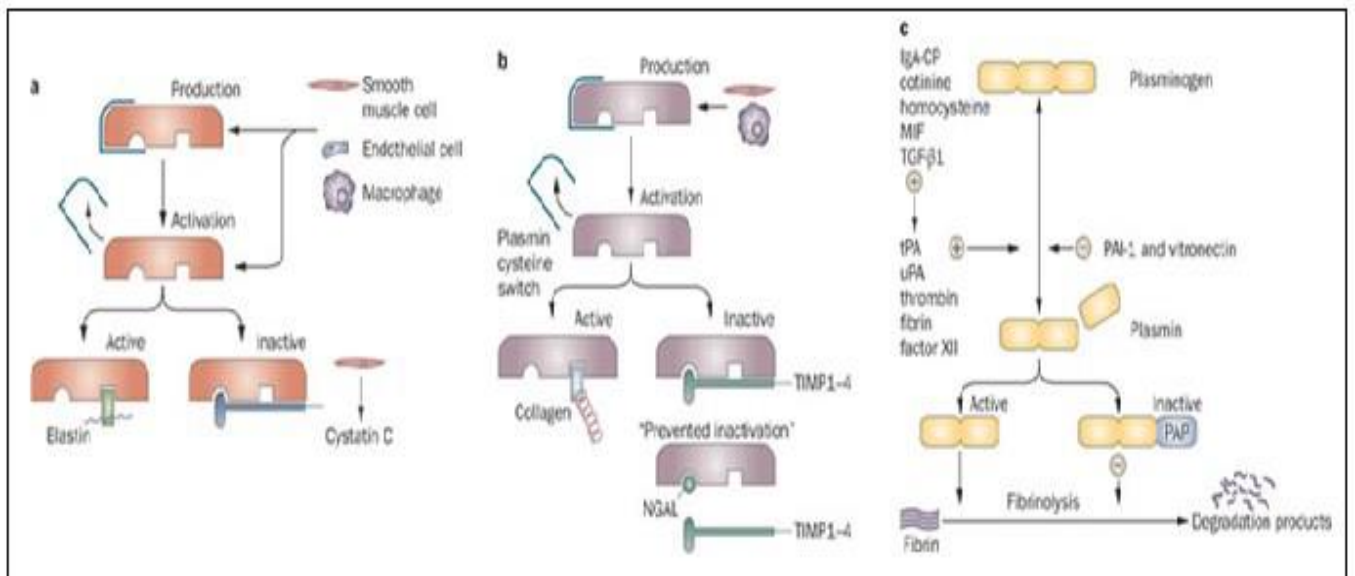


Figure I-6: Les trois grandes familles de protéases⁵²

a | Cysteine proteases. These are synthesized as zymogens and undergo maturation to their enzymatically active forms during transport from the trans-Golgi network to the late endosome and lysosome compartments. Cystatin C is the most important extracellular inhibitor of the cysteine proteases.

b | Matrix metalloproteinases (MMPs). These are synthesized as inactive zymogen precursors (pro-MMPs) and require activation in the extracellular compartment to attain enzymatic function. During this activation process, the cysteine-switch—induced by plasmin—has a major role. The endogenous tissue inhibitors of MMP are called TIMP-1 to TIMP-4. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin can bind to MMP-9 and prevent inactivation, thereby augmenting the proteolytic effect of MMP-9.

c | Serine proteases. Plasminogen can be activated by tissue plasminogen activator (tPA), urokinase plasminogen activator (uPA), thrombin, fibrin, and Hageman factor (factor XII). The activity of tPA and uPA is modulated by serine protease inhibitor, plasminogen activator inhibitor type I (PAI-I), which is the main inhibitor of the fibrinolytic system. PAI-I circulates in complex with vitronectin and is stabilized through this interaction. Plasmin can be inactivated by 2-antiplasmin. Abbreviations: IgA-CP, immunoglobulin A antibodies against *Chlamydia pneumoniae*; MIF, macrophage inhibiting factor; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; PAI-1, plasminogen activator inhibitor type 1; PAP, plasmin–antiplasmin complex; TGF- β 1, transforming growth factor- β 1; TIMP, tissue inhibitors of matrix metalloproteinase; tPA, tissue plasminogen activator; uPA, urokinase plasminogen activator.

I.3 - PHYSIOPATHOLOGIE DES AAA

Les AAA impliquent plusieurs anomalies de la paroi artérielle ; une dégradation protéolytique des fibres élastiques et du collagène, une raréfaction des CML dans la média, une infiltration inflammatoire dans toute la paroi (macrophages: 80%, lymphocytes T et B: 10%, dépôts d'immunoglobulines et fraction du complément), une néoangiogenèse dans l'adventice souvent épaissie par une fibrose, la formation d'un thrombus luminal et la disparition de l'endothélium endoluminal.

On observe aussi une augmentation de l'activité protéolytique notamment les métalloprotéases (MMP-1, 2, 3, 9, 12), les cystéines protéases (cathepsines S et K) et les sérines protéases de la voie de la plasmine (tPA : « tissularactivator of plasminogen », uPA : urokinase). Il y a un déséquilibre de la balance protéase/antiprotéase en faveur de la protéolyse (Figure I-7 et Figure I-8).

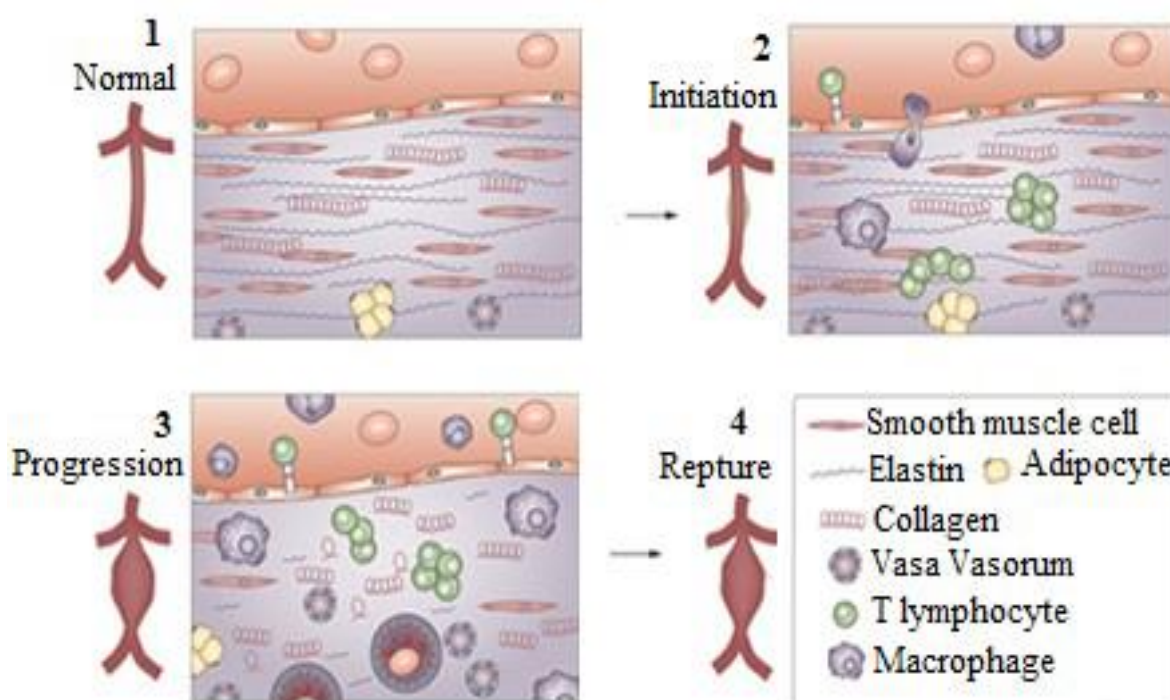


Figure I-7 : Stades de développement de l'anévrisme aorto-abdominal⁵²

Aneurysmal disease advances from normal abdominal aortic architecture through initiation, progression, and potentially to rupture. Initiation can be instigated by risk factors, including smoking history, hypertension, and genetic predisposition. Cells involved in initiation include polymorphic nuclear cells, mast cells, type 1 T-helper cells, monocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells, which produce or are affected by the inflammatory mediators interleukin (IL)-1, tumor necrosis factor, and IL-6. Progression is dominated by the action of macrophages, type 2 T-helper cells, smooth muscle cells and fibroblasts, which produce or are affected by interferon- γ , transforming growth factor- β 1, IL-4, IL-5, and IL-10

Les expérimentations chez les animaux ont montré l'importance de la balance protéases/anti-protéases dans l'évolution des AAA⁵³. L'augmentation locale de l'activité des enzymes protéolytiques pouvait dégrader les artères *in vitro* ou former des AAA *in vivo*⁵⁴. Les cellules inflammatoires semblent être la source principale de ces protéases⁵⁵. L'expression de ARNm et de protéine de la MMP-9 est élevée dans les AAA et celle de son inhibiteur TIMP est diminuée ou inchangée^{1,56-58}.

L'administration d'un inhibiteur pharmacologique des MMP, la doxycycline, a permis de diminuer l'expression de MMP-9 dans la paroi anévrysmale humaine⁵⁹ et la suppression du gène codant pour MMP-9 a inhibé la dégénérescence d'AAA chez l'animal⁶⁰. L'expression de la MMP-1 et de la MMP-3 est également surmontée dans la maladie anévrysmale par rapport à la maladie occlusive d'athérosclérose⁶¹.

Dans les AAA non rompus, la surexpression des activateurs de plasminogène tPA et uPA et de la plasminogène ont été observées^{62, 63}.

La surface luminale des AAA est généralement recouverte d'un thrombus d'épaisseur variable mais ce thrombus est parfois absent. Ce thrombus est dépourvu de cellules endothéliales, de CML ou de fibroblastes mais est envahi par des polymorphonucléaires (PMN).

Une étude de Fontaine et coll.⁶⁴ a montré un rapport MMP-9/MMP-2 plus élevé dans le thrombus anévrysmal par rapport à celui rencontré dans les pathologies occlusives et que la source de ces MMP-9 est d'origine PMN. Par ailleurs, les auteurs ont montré que la lame liquidienne présente à l'interface entre le thrombus et la paroi anévrysmale est le lieu d'une activation du plasminogène en plasmine.

Le mécanisme de la formation des AAA est donc la dégénérescence de la matrice extracellulaire de la paroi artérielle (Figure I-8)^{42, 65}. Les facteurs de risques des AAA sont quasiment les mêmes que ceux des lésions d'athérosclérose occlusives. Les principaux facteurs sont l'âge, le sexe, les antécédents familiaux et le tabagisme. En effet, la prévalence des AAA augmente pour les hommes de plus de 50 ans et parmi les 60/70 ans, les hommes sont 4 fois plus disposés que les femmes à être atteints. De plus, sur le plan génétique, les hommes caucasiens sont quatre fois plus touchés que les hommes noirs et chez les personnes présentant des antécédents familiaux, la prévalence des AAA est de 17% (descendants du 1er degré).

Enfin, le tabagisme est associé à plus de 80% des AAA. En effet, un fumeur a 6 fois plus de risque d'être atteint qu'un non fumeur. En revanche, le diabète et l'hyperlipidémie constituent des facteurs de risque associés aux lésions sténosantes d'athérosclérose mais pas aux AAA.

L'anévrysme touche rarement certains segments souvent affectés par l'athérosclérose tels que la carotide et les artères iliaques externes. Plusieurs différences physiopathologiques ont été démontrées entre les deux pathologies. En effet, contrairement aux anévrysmes qui impliquent une dégénérescence de la paroi vasculaire associée à l'apoptose des CML dans la média, l'athérosclérose se développe dans l'intima et comporte une accumulation anormale de CML. Il pourrait exister une pathogénie commune aux deux lésions dont l'expression serait modulée par des facteurs locaux.

Les plaques d'athérome formées sont associées à une inflammation locale à l'origine de la synthèse des protéases. Parallèlement, la mort cellulaire massive des CML dans la média inhiberait la synthèse des constituants de la MEC d'où un déséquilibre en faveur de la destruction de la paroi vasculaire et *in fine* l'induction d'un anévrisme.

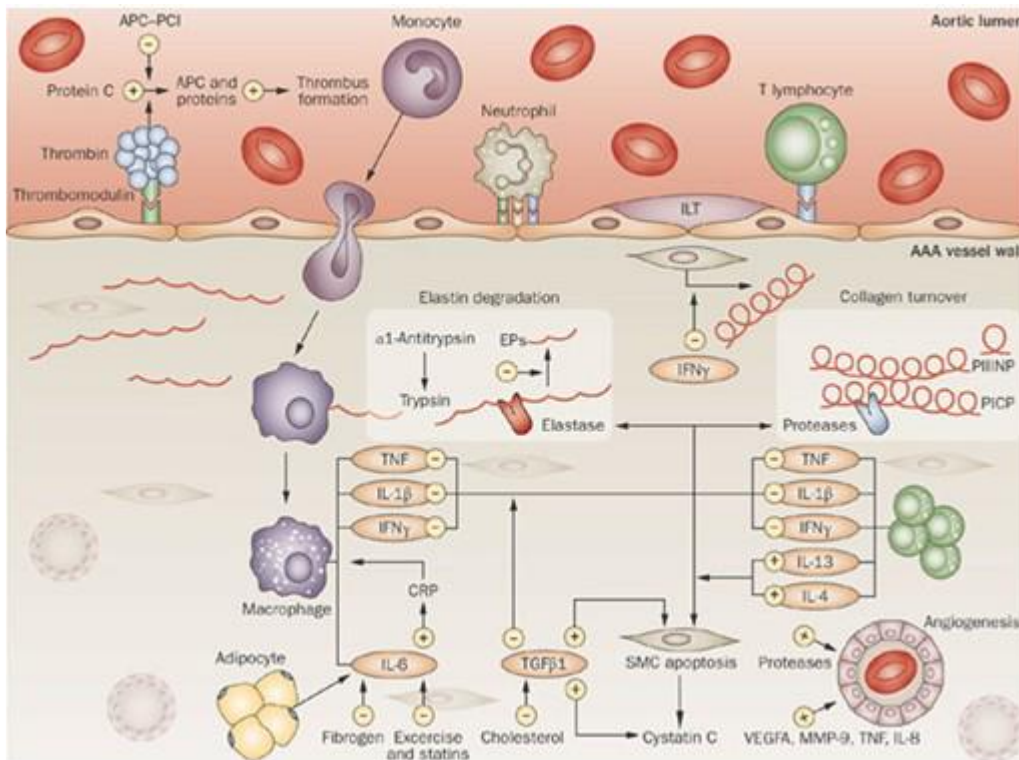


Figure I-8: Physiopathologie de l'anévrisme de l'aorte abdominale⁵²

Onset of AAA is associated with recruitment of inflammatory cells to the aortic media, macrophage activation, and the production of proinflammatory molecules. The aortic lumen shows intraluminal thrombus formation and adhesion of inflammatory cells. Within the AAA vessel wall, inflammatory cell infiltration promotes smooth muscle cell apoptosis, elastin degradation, and collagen turnover either directly or indirectly (via the production of proinflammatory molecules).

The AAA vessel wall architecture shows typical changes, including loss of elastin, collagen deposition, depletion of smooth muscle cells, and neovascularization. Abbreviations: +, promotes; -, inhibits; APC-PCI, activated protein C-protein C inhibitor complex; CRP, C-reactive protein; EP, elastin peptide; IFN, interferon; IL, interleukin; ILT, intraluminal thrombus; MMP, matrix metalloproteinase; PICP, carboxy-terminal propeptide of type I procollagen; PIINP, amino-terminal propeptide of type III procollagen; SMC, smooth muscle cell; TGFβ, transforming growth factorβ; TNFα, tumor necrosis factorα; VEGFA, vascular endothelial growth factor A.

I.3.1 - THROMBUS

L'Anévrisme de l'Aorte Abdominale (AAA) qui résulte d'une dégénération pathologique est souvent associé à une croissance diamétrale localisée de l'aorte abdominale.

Le thrombus se présente selon une couche intraluminal qui apparaît suite à une lésion pathologique de la couche endothéliale qui empêche le contact du sang avec le tissu intimal. Alors, aux premiers stades de sa formation, le thrombus peut être représenté par un amas de sang coagulé formé de dépôt de débris cellulaires contenant principalement des plaquettes et des érythrocytes qui viennent adhérer à l'intima. Ces débris cellulaires sont liés les uns aux autres à l'aide de nombreuses protéines, de glycoprotéines provenant de la membrane cellulaire des plaquettes, de fibrines formées de réseaux de polymères du plasma.

Le thrombus se forme en général sur le reste de la surface de l'endothélium dégradé et sur la surface des appareils artificiels placés en vue d'un traitement endovasculaire.

L'adhésion et l'activation des plaquettes à la paroi interne sont favorisées par les glycoprotéines des membranes cellulaires. A cause de son évolution en volume, le thrombus entraîne une dégradation de l'intégrité des couches artérielles adjacentes (intima+média +adventice) par hypoxie en provoquant un échange de cellules de et vers la lésion endothéliale. Donc, un anévrisme non traité continue son grossissement jusqu'à fissuration ou rupture (Sakalihan et al. 2005; Allaire E. et al. 2009).

L'évolution de l'anévrisme résulte de l'association de plusieurs facteurs; les effets des forces hémodynamiques associés à la dégradation pathologique de sa matrice extracellulaire et de la migration des cellules musculaires changeant leur phénotype de synthèse, contribuent progressivement à son remodelage expansif.

La dégradation enzymatique notamment de l'élastine affecte significativement aussi bien les caractéristiques géométriques de l'artère que l'état de contraintes physiologiques à zéro charges qui semblent être affectés localement et non uniformément à travers la paroi artérielle [Greenwald SE. et al, 1997], Cette dégradation structurelle non uniforme [Roach MR. et al.2000] à travers la paroi artérielle entraîne une évolution géométrique du thrombus, souvent non uniforme et localisée résultant en l'apparition d'une direction de dilatation privilégiée finissant dans beaucoup de cas par un anévrisme dissymétrique.

Cette dilatation localisée provoque la perte de l'intégrité et la diminution des capacités de contention de l'artère qui se traduisent souvent par un amincissement de son épaisseur et une distensibilité amoindrie finissant par une fragilisation du tissu. La formation du thrombus intraluminal (ILT) d'origine donc, souvent d'une inflammation d'origine pathologique de la surface endothéliale.

Pour prévenir la rupture de l'AAA, les médecins prévoient une intervention réparatrice dès que le diamètre atteint 5.5 cm [Lederle FA, et al. 2002]. Cependant, beaucoup d'AAA étaient rompus bien que leurs diamètres n'aient pas atteint le seuil de (5.5 cm) [Heikkinen M, et al. 2002; Nicholls SC, et al. 1998], alors que 60% des anévrysmes plus larges n'ont pas été rompus [Darling RC, et al. 1977].

Ce critère de risque de rupture a été validé par plusieurs études. Pour cela, Li Z. H., (2010) a considéré une approche se basant sur l'examen de régions spécifiques de l'anévrisme pour aboutir à une relation étroite entre l'état de contraintes aux bouts extrêmes de l'anévrisme et son diamètre maximal. Contrairement, Giannoglou, G. et al. (2010) a précisé que la courbure de l'axe moyen central de l'anévrisme indique mieux le risque de rupture qui peut justifier qu'une rupture pour un diamètre d'anévrisme inférieure à 5.0 cm n'est pas un fait exceptionnel, alors que Pappu, S. et al. (2008), à travers une étude de cas de 15 patients avec des anévrysmes de diamètres inférieurs au seuil (<5.5 cm) ont classé les anévrysmes avec leurs vulnérabilité selon des paramètres morphologiques.

Selon l'approche biomécanique, la rupture d'un anévrisme survient lorsque la contrainte pariétale générée par la pulse sanguine devient supérieure à la contrainte de résistance à la rupture de son tissu. Bien que ce critère semble plus sûr, les techniques d'imagerie utilisées cliniquement sont encore incapables d'informer sur l'état de contraintes générées et sur les propriétés mécaniques de résistance du tissu artériel. Par contre, ces techniques permettent d'obtenir beaucoup d'informations sur la morphologie de l'AAA, son diamètre extérieur, son épaisseur et dernièrement, même la rigidité de l'artère peut être déduite à travers sa distensibilité et la vitesse de l'onde sanguine.

Par ailleurs, l'utilisation de la loi de Laplace qui établit que la contrainte maximale pariétale est proportionnelle au diamètre et inversement proportionnelle à l'épaisseur s'avère inefficace puisqu'elle n'est valide que pour des formes parfaitement cylindriques ou sphériques.

Le taux d'expansion annuel de (1 cm) du diamètre d'un anévrisme ainsi que l'augmentation relative du volume du thrombus luminal (ILT) Stenbaek et al. (2000) sont aussi classés dans certaines études comme indicateurs potentiels du risque de rupture de l'anévrisme, ce sera valable dans la mesure où la période du suivi du patient est conséquente, mais pas applicable pour un autre patient qui se présente pour la première fois avec un risque de rupture éminente.

Une récente étude menée par Christopher B. W., et al. (2011) a montré une corrélation significative entre le maximum du champ de contraintes et les indices géométriques tels que le diamètre maximal de l'anévrisme et le volume du sac anévrysmal. Plusieurs autres travaux ont été consacrés à l'effet de la géométrie sur le risque de rupture de l'AAA. Particulièrement, on peut rappeler le travail de Georgakarakos et al. (2010) qui a précisé qu'une corrélation positive existe entre le maximum de contraintes pariétale et la tortuosité géométrique de l'artère anévrysmale.

Dans les nombreuses études consacrées sur le risque de rupture d'un anévrisme, très peu d'entre elles ont mentionné la présence du thrombus et son rôle dans l'estimation de l'index u risque de rupture (Fillinger et al., 2003; Lasheras, 2007; Vorp, 2007).

Le thrombus intraluminal (ILT) est rencontré dans la totalité des anévrysmes de l'aorte abdominale [Hans SS. et al. (2005), Harter, L. P. et al. (1982)]. Son influence sur l'état de contraintes reste controversée.

Comme déjà défini, l'ILT est un caillot de sang formé de dépôt de débris cellulaires, de plaquettes, d'érythrocytes liés les uns aux autres à l'aide de nombreuses protéines, glycoprotéines, de fibrine avec aussi des constituants de la matrice extracellulaires. A maturité, un ILT est composé de trois couches distinctes (luminale, médiale et abluminale en partant du lumen) [Wang et al., 2001; van Dam et al.,(2008)]. Cette dernière couche (abluminale), adhérente à la paroi du vaisseau contient une importante quantité de collagène [Karsaj I. et al., (2009)].

A l'échelle nanométrique, la structure du thrombus offrant une certaine porosité permet de recevoir du fluide qui assure l'incompressibilité du matériau [Gasser TC, et al.,(2010); Schurink GW. et al. (2000)].

La complexité de sa composition structurelle fait de l'ILT un matériau complexe avec des propriétés mécaniques différentes d'une couche à l'autre [Ashton JH,et al.,(2009); Gasser TC., et al.(2008); . Van Dam EA., et al., (2008); Wang DH., et al.(2001); Di Martino ES., et al. (1998)]. Des expériences effectuées in vivo et in vitro [Schurink GW. et al. (2000); Hinnen JW.,. et al. (2005)] ont montré que l'ILT ne réduit pas la pression agissante sur la paroi anévrysmale ni d'ailleurs le champ de contraintes.

Cependant, d'autres études numériques et expérimentales sur des anévrysmes [Thubrikar MJ., et al., (2003); Wang DH., et al., (2002); Li Z-Y., et al (2008); Mower WR., et al. (1997)] ont démontré le contraire c'est à dire que l'ILT réduit considérablement l'intensité des contraintes et des déformations au sein de la paroi de l'artère. Le fait que la couche abluminale du thrombus, adhérente à la paroi anévrysmale présente une structure fibreuse collagèneuse, cela peut expliquer la réduction des contraintes pariétales constatées dans le travail de Thubrikar MJ., et al.,(2003).

Très peu d'études ont été faites sur le comportement du thrombus hétérogène de composition. Vande geest et al., (2006b) ont constaté que le thrombus se comporte identiquement selon les deux direction longitudinale et circonférentielle du vaisseau. Ce travail est venu pour appuyer les résultats des tests effectués par Wang et al.(2001). L'incompressibilité du tissu du thrombus a été vérifiée par les travaux de Vorp et al., (1996a). Wilson et al. (2001).

Selon la théorie de la résistance des matériaux, la contrainte générée dans l'AAA dépend essentiellement de la charge imposée par le sang pulsé, de la géométrie et des propriétés mécaniques des tissus composant l'anévrisme.

Dans ce cadre, la présente étude s'est fixé pour but de préciser le rôle du thrombus intraluminal sur le champ de contraintes pariétales générées par la pression sanguine au cours d'un cycle cardiaque. Les paramètres d'études sont géométriques (rayon maximal de l'anévrisme, Rayon de l'artère saine), mécaniques (la compressibilité du thrombus, sa rigidité et l'anisotropie de la paroi de l'artère).

I.3.2 - MODELES GEOMETRIQUES DU THROMBUS

A cause de la dégradation inflammatoire localisée et non uniforme de la de la paroi artérielle, différentes morphologies d'ILT peuvent se développer. La géométrie du complexe ILT-AAA est obtenue à partir de l'équation mathématique du rayon de l'anévrisme $R(Z)$ suivant l'axe longitudinal du vaisseau [Faïza Mohand-Kaci, et al., (2012) et de Rodriguez J., et al., (2008)].

$$R(z) = R_0 + \left(R_{an} - R_0 - c_3 \frac{z^2}{R_0} \right) \exp \left(-c_2 \left| \frac{z}{R_0} \right|^{c_1} \right) \quad (I.1)$$

où:
$$\frac{-L_{an}}{2} < z < \frac{L_{an}}{2}$$

R_0, R_{an} sont respectivement le rayon de l'aorte saine et le rayon maximal de l'anévrisme.

$c_2 = 5$ un paramètre de correction géométrique.

$$c_2 = \frac{4.605}{(0.5L_{an}/R_0)^{c_1}} \quad (2) \quad ; \quad c_3 = \frac{R_{an}-R_0}{R_0(0.8L_{an}/R_0)^2} \quad (I.2)$$

$$F_r = \frac{R_{an}}{R_0} \quad (4) \quad ; \quad F_e = \frac{e}{R_0(F_r-1)} \quad (I.3)$$

$$F_l = \frac{l_{an}}{R_{an}} \quad (I.4)$$

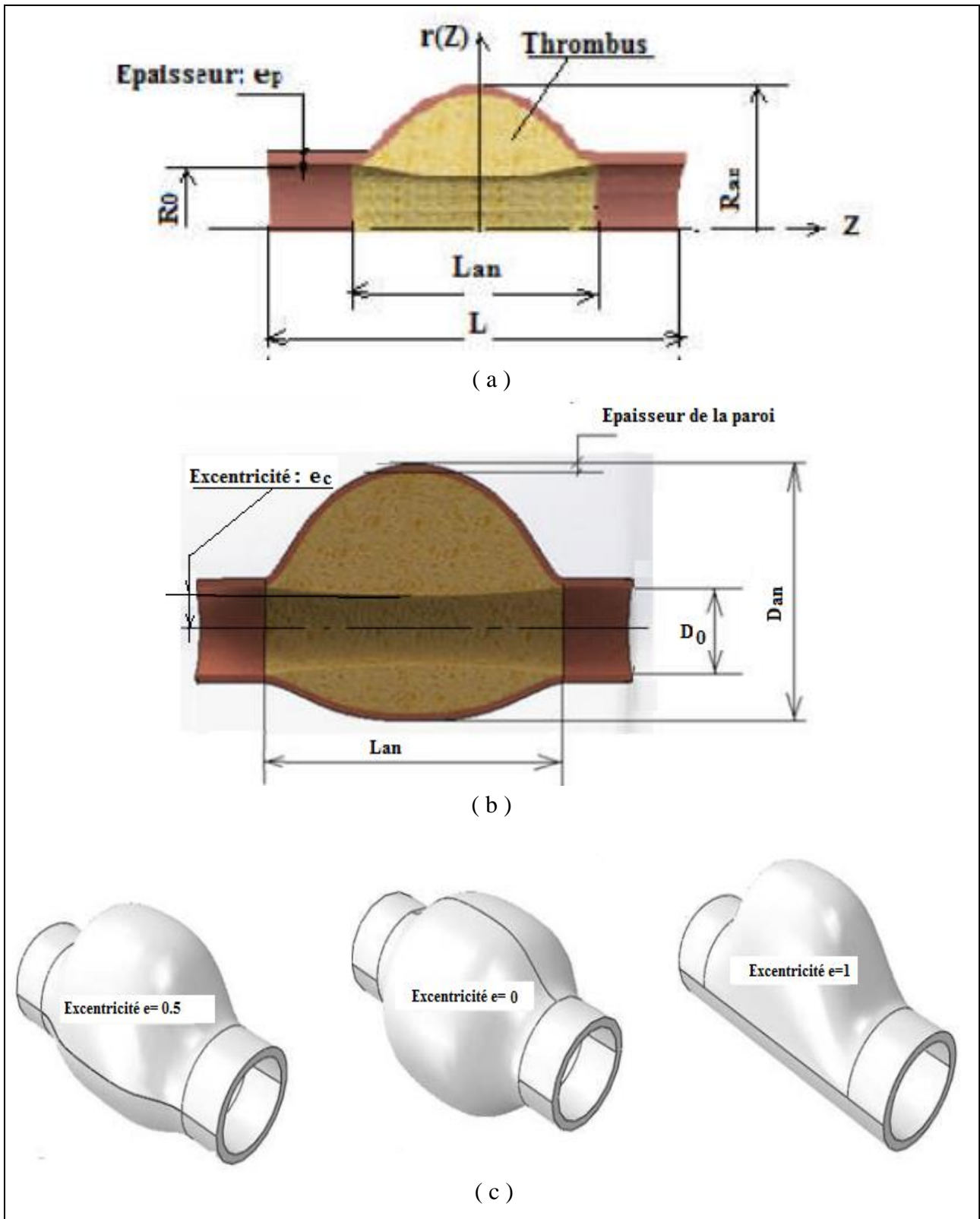


Figure I-9: Modélisation géométrique de l'anévrisme en présence d'un thrombus ($0 \leq e \leq 1$) :

- (a) - Demi coupe longitudinale d'un anévrisme en présence d'un thrombus ;
- (b) - Coupe longitudinale de l'artère anévrysmale en présence d'un thrombus
- (c) - Principales morphologies de l'anévrisme de l'AAA

CHAPITRE II

Biomécanique des artères

II.1 - BIOMECHANIQUE DE LA PAROI ARTERIELLE

La biomécanique constitue l'ensemble des applications des concepts et outils de la mécanique à la biologie et à la médecine. Dans la problématique des anévrysmes de l'aorte abdominale, on retrouve des approches à la fois expérimentales et théoriques (analytique ou numérique). L'objectif étant d'avoir à disposition des grandeurs et des critères qui permettent de traduire le comportement mécanique des artères dans les cas sains, pathologiques ou ayant subi une biothérapie

L'évaluation des grandeurs mécaniques des artères permet de mieux appréhender leur comportement *in vivo* en particulier dans le cas de pathologies comme l'hypertension, l'athérosclérose ou l'anévrysme. Dans le cas de l'anévrysme de l'aorte abdominale, la pathologie se caractérise à la fois par une modification géométrique et un remodelage micro-structurel du tissu artériel entraînant un changement du comportement mécanique global qu'il s'agit d'étudier.

II.1.1 - PROPRIETES MECANQUES DE LA PAROI ARTERIELLE

Il existe un certain nombre de grandeurs caractéristiques des vaisseaux artériels, comme la compliance, la distensibilité ou encore la rigidité globale. Ces grandeurs globales facilement évaluables permettent d'obtenir des informations quant à la fonctionnalité des artères dans des cas sains ou pathologiques. Dans ce cas, on ne tient pas compte des propriétés mécaniques du tissu artériel telles que l'hyperélasticité ou l'incompressibilité.

II.1.2 - COMPLIANCE

La compliance C d'un vaisseau artériel est définie comme la capacité de celui-ci à se dilater sous l'effet d'une pression intraluminale. Elle s'écrit communément comme la variation relative de diamètre $\Delta D/D$ exprimée en pour cent, rapportée à la variation de pression correspondante ΔP . Son expression est donnée par

$$C = \frac{\Delta D}{D \times \Delta P} \times 100 = \frac{D_{sys} - D_{dia}}{D_{dia} (P_{sys} - P_{dia})} \cdot 100 \quad ; \quad (II.1)$$

où sys et dia se rapportent respectivement aux phases diastolique et systolique.

II.1.3 - Distensibilité

La distensibilité d'un vaisseau artériel caractérise son comportement sous l'effet de la pression intraluminale. Elle est définie par

$$DC = \frac{\Delta A}{A \cdot \Delta P} = \frac{A_{sys} - A_{dia}}{A_{dia} \cdot (P_{sys} - P_{dia})} \quad ; \quad (II.2)$$

Où A est la section du lumen artériel.

II.1.4 RIGIDITE GLOBALE

La rigidité globale artérielle est un paramètre qui caractérise les propriétés élastiques intrinsèques du matériau pariétal.

Il est défini par

$$R = \frac{d}{\text{IMT.DC}} \quad (\text{II.3})$$

où d est le diamètre du lumen artériel en fin de diastole et IMT (Intima-Media-Thickness) est l'épaisseur des couches intima et média assemblés de l'artère.

DC: distensibilité [mm^2/Pa]

A noter que ces trois grandeurs permettent d'évaluer la fonctionnalité d'une artère sans pour autant avoir une estimation des contraintes pariétales.

II.2 - COMPORTEMENTS MECANIQUES TYPQUES DES PAROIS ARTERIELLES

La détermination du modèle constitutif et l'ensemble de ses paramètres matériels d'une structure donnée, nécessite une étude détaillée du matériel considéré. Sa fiabilité est fortement liée à la précision des données expérimentales disponibles après des tests in vivo appropriés ou des tests in vitro qui soient bien corrélés avec les conditions physiologiques réelles.

Les tests in vivo sont souhaités parce que le vaisseau est observé sous conditions réelles de vie. Les épreuves exécutées nécessitent de poursuivre les tests jusqu'à l'endommagement, chose inadmissible sur un vivant.

De plus l'ensemble d'informations nécessaires à décrire la réponse matérielle implique de soumettre l'artère simultanément à l'inflation cyclique, à l'extension axiale et à la torsion qui peuvent être mesurées seulement lors d'expériences in vitro. C'est avec telles données que le comportement mécanique anisotrope des artères peut être complètement décrit.

Les essais in vitro ne peuvent pas considérer le comportement actif de la partie musculaire de l'artère. Avec l'utilisation de produits chimiques.

Dans les conditions ex vivo, les propriétés mécaniques sont altérées à cause de dégradations biologiques. C'est pourquoi, les spécimens artériels doivent être aussi frais que possibles et doivent être testés tout en étant plongés dans des solutions salines maintenues dans des conditions particulièrement contrôlées. Le tonus musculaire et les effets myogéniques (Contraction des artères sous étirement axiales) peuvent être obtenus à l'aide de produits chimiques ²¹.

Les tests in vitro se pratiquent généralement en traction uniaxiale sur des échantillons d'artères. On les appelle les tests de bande et tests de bague et permettent la détermination des propriétés mécaniques axiales et circonférentielles des artères. Evidemment, ils ne sont pas suffisants pour obtenir les propriétés anisotropiques des artères qui nécessitent des essais en bidimensionnel et tridimensionnel ¹⁰⁵ 70% de liquide.

Les artères sont très faiblement compressibles à cause de leur composition qui contient plus 70% de liquide. Dans la modélisation, on les considère incompressibles ¹⁰⁶.

Le comportement mécanique des artères dépend de beaucoup de facteurs environnementaux physiques et chimiques comme la température, la pression, le PH,....

Comme indiquées précédemment dans la composition histologique, les propriétés mécaniques des artères varient selon la topographie de l'arbre artériel. A cause de la composition structurale en collagène de plus en plus importante, les artères perdent leurs compliances au fur et à mesure qu'on s'éloigne du cœur ^{94, 67, 107}

II.2.1 - VISCOELASTICITE DE LA PAROI ARTERIELLE

Généralement, les tissus biologiques sont viscoélastiques puisque ils comptent une grande proportion de fluide dans leur composition. Les cellules musculaires de la paroi artérielle possèdent les propriétés mécaniques d'un corps visqueux car leur déformation dépend, non seulement de la grandeur de la force sollicitante, mais aussi de la manière dont celle-ci est appliquée (lentement ou rapidement). Selon les lois physiques, les corps visqueux présentent une déformation qui persiste après l'arrêt de la force de distension. Lors des essais uni-axiaux de chargement-déchargement cycliques pratiqués sur des bandes circonférentielles de l'artère (Média), on remarque des hystérésis (marquant l'amortissement) qui réduisent de surface avec l'augmentation du nombre de cycles, c'est le processus dit de préconditionnement des échantillons. Sur la Figure II-1, on a donné les résultats des essais de distension-relaxation pratiqués dans le cadre des études du comportement viscoélastiques sur une artère bovine. Sur cette courbe, on remarque la présence de l'hystérésis qui caractérise la perte d'énergie correspondante aux effets d'amortissement de la paroi artérielle¹⁰⁴.

A cause de leur structure fibreuse, les artères se rigidifient avec la déformation croissante. Cette raideur croissante avec la déformation, explique le recrutement progressif des fibres de collagène qui est disposé tel qu'il ne sera sollicité qu'aux grandes déformations. Aux basses charges, toute la charge est supportée par les fibres d'élastine qui peuvent subir des allongements pouvant dépasser les 100% de sa longueur à l'état non chargé. Par contre, les fibres de collagène qui présentent des modules élastiques très importants ne subissent généralement que des déformations, à peine de quelques dixièmes de leur longueur initiale.

Ces particularités structurales et histologiques font des parois des artères proximales des artères considérées élastiques et celles des artères musculaires pseudo-élastiques. D'ailleurs ces particularités mécaniques entrent les fibres d'élastine et de collagène qui se présentent en lames et bandes avec des orientations différentes, font des parois artérielles des matériaux élastiques non linéaires, hétérogènes et anisotropes ¹⁰⁴.

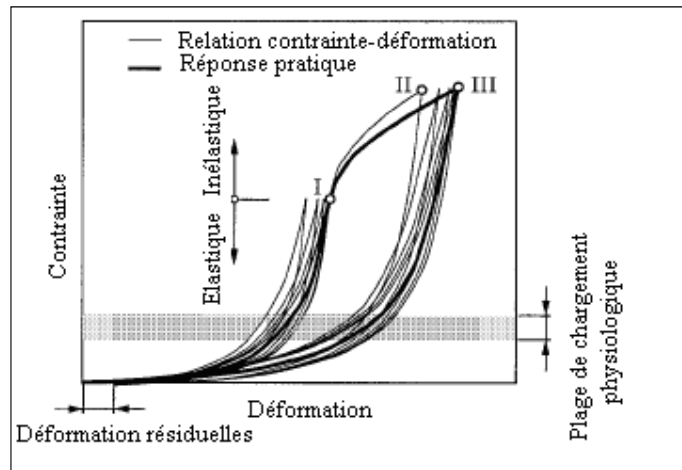


Figure II-1 : Diagramme typique d'un essai cyclique uniaxial

Sur cette figure (Figure II-1), on représenté le diagramme contrainte-déformation résultat d'un essai pratiqué sur des bandes circonférentielles (de la média) en condition passive¹⁰⁴. Le chargement et le déchargement cycliques associés à des effets adoucissants, conduit à un matériau préconditionné qui peut être soit (parfaitement) élastique ou viscoélastique (comportement démontrant un hystérisis)-point I.

Un chargement au-delà du domaine (visco) élastique-point II conduit à des déformations inélastiques. Une augmentation de la charge du test cyclique conduit de nouveau à un adoucissement du matériau (jusqu'au point III). Alors le matériau est (parfaitement élastique ou viscoélastique. La courbe en trait gras indique la réponse approximative du matériau.

II.2.2 CONTRAINTES RESIDUELLES

Le comportement mécanique des artères dépend de facteurs physiques et environnementaux. Depuis environ quarante ans une contribution importante a vu le jour avec la découverte de la présence de contraintes résiduelles au sein de la paroi artérielle¹⁰⁸. Cette découverte a été obtenue par Bergel en 1960 en coupant longitudinalement une artère et en remarquant qu'elle s'ouvre d'elle-même¹⁰⁹. Vashnav et Vossoghi¹¹⁰ ainsi que Chuong et Fung¹¹¹ ont confirmé cette observation en quantifiant les contraintes résiduelles sur diverses artères et en décrivant un état quasi libres de contraintes.

D'autres essais ont suivi donnant l'explication de ces contraintes résiduelles en attribuant la cause à l'existence de déformations résiduelles, et ensuite aux tensions, toujours présentes dans le vaisseau, même à l'état non chargé. En 1986, Chuong et Fung attribuèrent le développement des contraintes résiduelles à la croissance de l'artère. Les contraintes résiduelles ont pour rôle de réduire le gradient de contraintes induites par le flux sanguin¹⁰⁷. Delfino et al.¹¹², à partir d'un modèle éléments finis 3D isotrope de la bifurcation carotidienne ont pu démontrer le rôle de ces contraintes résiduelles à travers l'épaisseur de la paroi artérielle (voir. Figure II-2). Holzapfel et al.⁹³ ainsi que Humphrey et al.³² ont également aboutit à cette conclusion en traitant le problème semi analytiquement en considérant une relation de comportement hyperélastique anisotrope.

Par définition, les tensions résiduelles ou contraintes résiduelles sont des contraintes internes qui se manifestent dans une paroi artérielle lorsqu'on supprime tout son chargement. Pour quantifier les valeurs de déformations résiduelles dans un corps, il faut, au préalable connaître sa configuration à l'état de zéro-contraintes' c'est-à-dire quand il est libre de toute contrainte interne et libre de tout chargement extérieur. A partir de cet état, il faut la soumettre à un chargement nécessaire à produire les déformations qui ramènent cette artère à sa configuration zéro-chargement. A partir de cela, on déduit les contraintes engendrées par le déplacement effectué qui ne sont que les contraintes résiduelles physiologiques à l'état passif non chargé

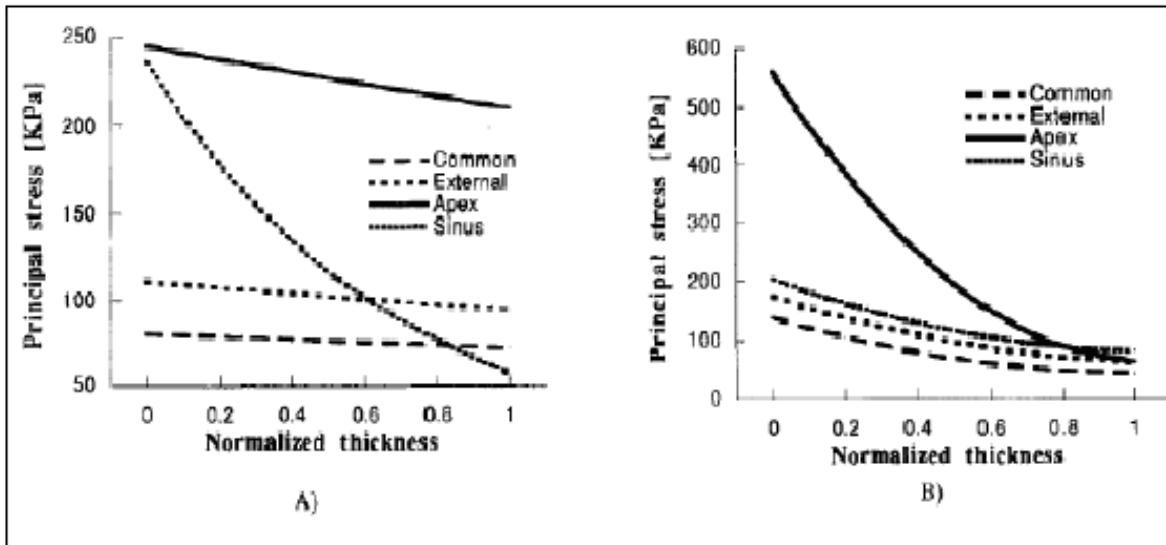


Figure II-2 : Comparaison des contraintes pariétales en quatre endroits d'une bifurcation carotidienne (A) avec prise en compte des contraintes résiduelles, (B) sans contraintes résiduelles¹¹².

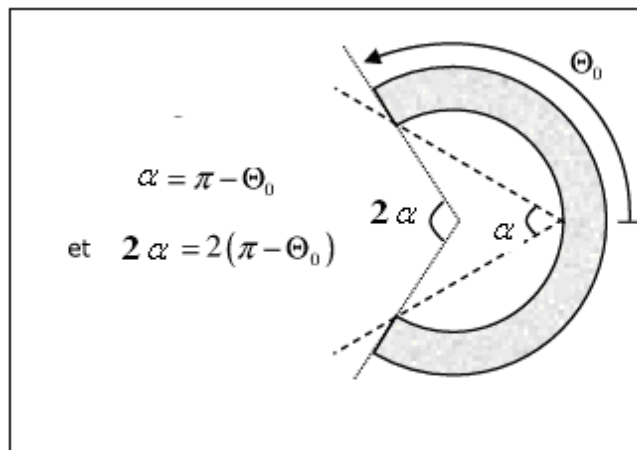


Figure II-3 : Schéma d'une section artérielle ouverte avec différentes notations d'ouverture

L'estimation de ces contraintes internes à l'état « zéro chargement » est d'une importance cruciale pour déterminer les contraintes seuil (limites) des artères athéromateuses, des plaques athéroscléreuses et des anévrismes . La réussite de certains traitements cliniques dépend beaucoup de la connaissance de ces contraintes internes physiologiques, communément appelées « contraintes à l'état libre de chargement » en effet, les contraintes résiduelles modifient l'estimation des contraintes pariétales et. une mauvaise estimation de ces contraintes peut entraîner des conséquences défavorables à une bonne adhérence de la paroi artérielle avec une endoprothèse qui risque de permettre au sang de passer à l'interface et provoquer, sous l'effet de la pulse sanguine la migration du stent. C'est l'objet actuel de beaucoup de recherches sur la migration des stents et les risques d'endofuites.

Pour illustrer cette théorie, on considère la configuration libre de chargement extérieur (sans la pression artérielle) d'une artère caractérisée par une bague cylindrique excisée longitudinalement dont il est possible de connaître le diamètre intérieur et l'épaisseur comme définie sur la Figure II-3 La configuration à l'état libre de contraintes (sans contraintes résiduelles) est mise en évidence en sectionnant longitudinalement une bague prélevée sur une artère conservée fraîche qui acquiert la géométrie d'un secteur circulaire. A partir de cette configuration, il est possible de mesurer le rayon intérieur, le rayon extérieur et l'angle d'ouverture α (cf. Figure II-3).

Cependant, à cause de l'impossibilité de quantifier la déformation à n'importe quel point à travers l'épaisseur de la paroi, l'état de configuration « zéro-contraintes » (cf. Figure II-4.) ne fournit pas suffisamment d'informations pour le calcul de distribution réelle des contraintes résiduelles Chuong et Fung, 1986 ont été les premiers à évaluer la déformation correspondant aux contraintes résiduelle en étudiant un secteur circulaire pris dans une bague artérielle considéré en déformations planes. En admettant l'incompressibilité du tissu biologique, on applique à partir de la configuration zéro-contraintes, un chargement adéquat jusqu'à obtenir la déformation de la paroi.

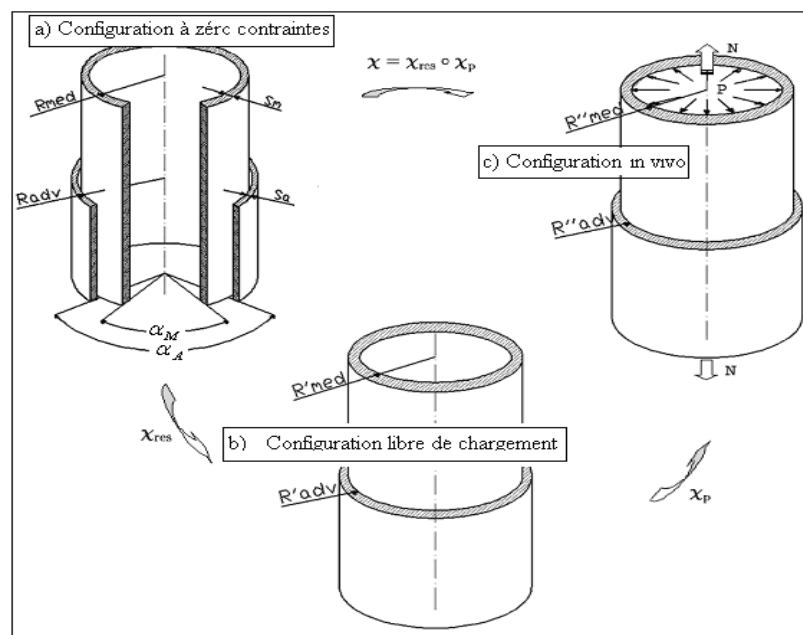


Figure II-4 : Configurations de référence pour la paroi artérielle: a- zéro-contraintes, b-,libre de chargement, c- in vivo.

L'incompressibilité et l'état de déformations permettent l'unicité de la solution sans recourir à l'utilisation des équations constitutives du matériau. En effet, dans un système de coordonnées cylindriques principal, les relations entre déplacements et déformations sont:

$$\varepsilon_r = \frac{du_r}{dr} \quad (II.4)$$

$$\varepsilon_\theta = \frac{du_\theta}{d\theta} = \frac{u_r}{r} \quad (II.5)$$

$$\varepsilon_z = \frac{du_z}{dz} \quad (II.6)$$

L'état de déformations est plan :

$$\varepsilon_z = 0 \quad (II.7)$$

Et la condition d'incompressibilité matérielle :

$$\varepsilon_r + \varepsilon_\theta + \varepsilon_z = 0.. \quad (II.8)$$

Le système étant entièrement défini (équation différentielle d'ordre premier en (u_r)).

En appliquant par contre, les hypothèses d'un état plan de contraintes, pour:

$$\sigma_z = 0 \quad (II.9)$$

On a:

$$\left\{ \begin{array}{l} \varepsilon_r = \frac{\sigma_r}{E_r} - \frac{\nu_{r\theta}}{E_\theta} \sigma_\theta - \frac{\nu_{rz}}{E_z} (\sigma_z = 0) \quad (II.10) \\ \varepsilon_\theta = \frac{\sigma_\theta}{E_\theta} - \frac{\nu_{\theta r}}{E_r} \sigma_r - \frac{\nu_{\theta z}}{E_z} (\sigma_z = 0) \quad (II.11) \\ \varepsilon_z = \frac{\sigma_z}{E_z} - \frac{\nu_{z\theta}}{E_\theta} \sigma_\theta - \frac{\nu_{zr}}{E_r} \sigma_r \quad ((II.12) \end{array} \right.$$

On peut remarquer dans ce cas, qu'il est nécessaire d'introduire les équations constitutives (II.10), (II.11) et (II.12) qui sont difficilement définissables à partir d'un potentiel de déformation.

La détermination des déformations résiduelles peut être caractérisée géométriquement par l'angle d'ouverture α qu'on peut mesurer à l'état de zéro contraintes du vaisseau non chargé (voir. Figure II.2 a et b). Cette configuration est obtenue en coupant le bout d'artère radialement suivant l'axe longitudinal de l'artère. On obtient des secteurs circulaires rarement précis. Une chose qui dérange la mesure de l'angle d'ouverture α est le fait qu'une fois coupée, la bague artérielle s'ouvre rapidement puis, continue à s'ouvrir très lentement et continue pendant 20-30 minutes. Malgré cela, cette technique reste de toute façon très utilisée parce qu'elle est très simple à pratiquer. Cette pratique comporte une possibilité d'erreurs induisant des mesures d'angles plus petits qui entraînent des déformations sous estimées. Contrairement aux déformations qui peuvent être déterminées directement à partir des quantités mesurées, les contraintes résiduelles devant être calculées, exigent d'insérer les propriétés mécaniques du tissu artériel dans des équations constitutives appropriées.

On a constaté expérimentalement que la valeur de l'angle d'ouverture varie le long de l'arbre artériel¹⁰⁷. Les raisons de cette variation ne sont pas encore bien claires, mais il est déterminé que α est en relation avec le rapport entre l'épaisseur de l'artère et de son rayon. À cause de l'anévrisme associé au thrombus ou à une plaque épaisse non vulnérable athérosclérose, on a un raidissement de la paroi artérielle résultat d'un remodelage correspondant, offrant une grande épaisseur, d'une part et une réduction de la densité de l'élastine qu'on admet qu'il soit le seul élément valable dont dépend α , d'autre part. De tout ce qui a été dit, on retient que le niveau des tensions résiduelles dans la paroi artérielle varie avec l'état du patient, car, le même vaisseau aura un rapport épaisseur / rayon qui varie en fonction de l'âge^{94,107}.

D'autre part, on a constaté que les tuniques : média et adventice, ont des angles d'ouverture différents tels que avec $\alpha_M > \alpha_A$.

Cette différence implique l'existence d'un autre type de contraintes résiduelles au niveau de la surface de contact.

II.2.3 - CONCLUSION

Le comportement de la paroi artérielle est très complexe, il fait intervenir plus qu'une propriété propre à lui. Le tissu artériel étant hyperélastique non linéaire, il peut, en fonction des sollicitations, développer des capacités de résistance plus importantes en fonction de l'intensité du chargement appliqué.

Les contraintes physiologiques de contraction est une autre particularité des artères qui lui sert d'être plus 'forte'. Son rôle de conduit et de régulateur du débit du flux sanguin lui permet d'assurer, en continu le ravitaillement en nutriments de toutes les parties du corps mêmes celles les plus loin du cœur ; cette capacité qualitative la doit à ses propriétés viscoélastiques. La composition fibreuse et le caractère ondulé des bandes fibreuses qui compose la paroi artérielle lui doit ses qualités d'anisotropie.

Dans le prochain chapitre, on rappelle la modélisation en grandes déformation du comportement des parois artérielles et les modèles de comportement mécaniques utilisés dans le cas des artères.

CHAPITRE III

Matériels et Méthodes

III.1-MODELISATION DU COMPORTEMENT EN GRANDES DEFORMATIONS DESARTERES

III.1.1 - INTRODUCTION

Ce chapitre fait le point sur les modélisations fréquemment proposées pour rendre compte des aspects du comportement des matériaux biologiques telles qu'on l'a décrit dans le chapitre précédent. Nous avons en effet signalé que ce comportement fait intervenir des grandes déformations élastiques incompressibles.

L'approximation qui consiste, en hypothèses des petites perturbations, à superposer la configuration initiale et la configuration déformée, n'est plus valable dès que l'on considère des taux de déformations très importants. Quelques rappels sur le formalisme utilisé en grandes déformations sont présentés dans ce qui suit.

Les matériaux hyperélastiques sont une classe de matériaux pour lesquels est postulée l'existence d'une énergie de déformation, qui est une fonction du tenseur gradient de la transformation. De cette énergie de déformation dérive la loi de comportement.

La formulation d'une loi de comportement satisfaisante en hyperélasticité repose sur la proposition d'un potentiel élastique W , judicieux, objectif et respectant les symétries matérielles du matériau considéré. Deux approches existent pour définir les potentiels intervenant dans les lois constitutives: l'approche physique basée sur la théorie statistique et l'approche phénoménologique fondée sur les observations expérimentales.

L'objectif de ce chapitre est de présenter les modèles de comportement hyperélastiques les plus utilisés, essentiellement ceux construits sur la base de l'approche phénoménologique. Pour ce faire, différents résultats de base en mécanique des grandes transformations et dont on reprend ci-suit en premier temps, sont utilisés.

Ainsi sont rappelées les différentes grandeurs tensorielles utilisées dans la modélisation des milieux continus et la formulation des milieux hyperélastiques isotropes et aussi anisotropes basée sur les tenseurs de structure. Dans un second temps, les potentiels hyperélastiques les plus utilisés sont exposés.

III.1.2 - RAPPELS DE BASE DE LA MECANIQUE DES DEFORMATIONS ELASTIQUES FINIES.

III.1.2.1 - GENERALITES

La cinématique des grandes transformations nécessite une attention particulière. En effet, lors de la modélisation d'une artère, on considère celle-ci dans les trois configurations principales: configuration à l'état de contraintes nulle, configuration à l'état libre de chargement et finalement la configuration in vivo où l'artère est représentée avec ses réelles conditions.

Donc, lors de l'étude mécanique du comportement d'une artère, il est essentiel de préciser dans quelle configuration la description des déformations et des contraintes est effectuée. Dans ce cas le choix des tenseurs dépend de la configuration retenue pour décrire l'évolution du solide.

Dans ce qui suit, on rappelle quelques notions de base de la mécanique des milieux continus en grandes transformations en précisant uniquement deux configurations : la première qui correspond à l'état faisant référence à l'artère à l'état de contraintes nulles (C_0) et une deuxième pour l'état qui correspond à l'artère chargée (C_t) non :

Un résumé succinct de la formulation hyperélastique est présenté avec un intérêt particulier pour les milieux isotropes hyperélastiques incompressibles.

En mécanique des grandes transformations, il est important de distinguer la configuration initiale et la configuration actuelle déformée. Les différentes mesures de déformations et de contraintes seront précisées dans chacune de ces configurations, avec l'écriture des équations d'équilibre correspondantes...

III.1.2.2 - DESCRIPTION DU MOUVEMENT

Soit un solide déformable S , évoluant dans un repère R . L'ensemble des particules \mathbf{P} constituant le solide déformable occupe, à chaque instant, un ensemble de positions dans l'espace (voir figure (III.1)). C'est la configuration du système à l'instant t . Nous utiliserons le même repère pour la configuration initiale et la configuration déformée.

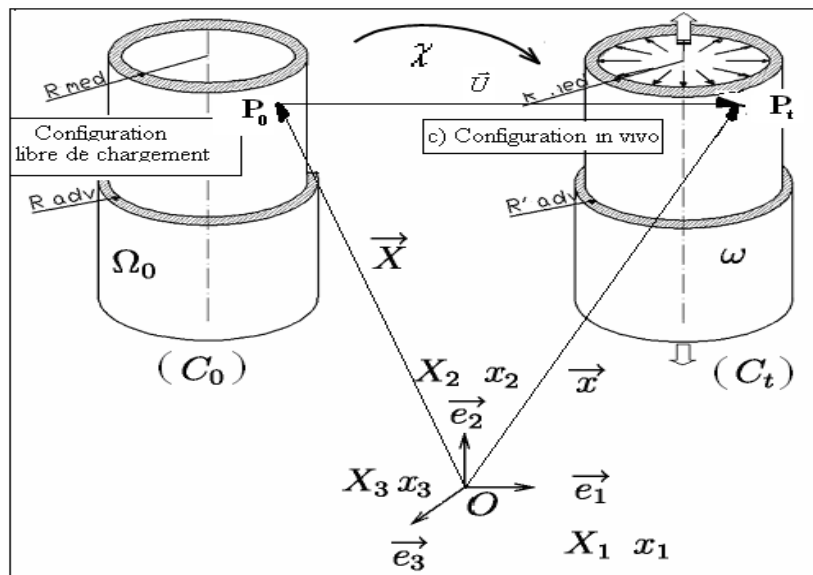


Figure III-1 : Configuration initiale C_0 et configuration déformée C_t .

On note C_0 la configuration initiale (où le solide S occupe le volume Ω_0), et C_t la configuration actuelle à l'instant t (ou déformée), où le solide S occupe le volume ω . Une convention utilisée pour distinguer les différentes configurations est celle d'utiliser des lettres majuscules pour la configuration de référence et minuscules pour la configuration déformée.

Le vecteur position de la particule ($P_0 \in S$) à l'instant initial est noté \vec{X} . On note \vec{x} le vecteur position de cette particule (P_t) à l'instant t .

Le mouvement du milieu continu est alors défini par la donnée de la fonction χ

$$\chi : \begin{cases} C_0 \rightarrow C_t \\ \vec{X} \rightarrow \vec{x} = \chi(\vec{X}, t) \end{cases} \quad (\text{III.1})$$

L'équation (III.1) définit la transformation faisant passer de la configuration de référence C_0 à la configuration C_t .

Pour caractériser la déformation au voisinage de la particule, on introduit l'application linéaire tangente au mouvement ou tenseur tangent (voir Fig.III-1).

Considérons un vecteur $d\vec{X}$ dans la configuration initiale, son transformé dans la configuration actuelle s'obtient par la relation :

$$d\vec{x} = F d\vec{X} \quad (\text{III.2})$$

Ou encore, en notation indicielle

$$d\vec{x}_a = F_{aA} d\vec{X}_A \quad (\text{III.3})$$

Où F est le tenseur tangent. Ce tenseur tangent transporte, localement, un espace tangent de C_0 vers l'espace tangent associé à la même particule suivie dans son mouvement. On a en effet :

$$F_{aA} = \frac{\partial x_a}{\partial X_A} = \text{Grad}_{X_A x_a} \quad (\text{III.4})$$

La relation (III.4) s'écrit également

$$\mathbf{F} = \text{Grad } \vec{x} \quad (\text{III.5})$$

Où l'on a introduit le tenseur gradient des déplacements **Grad** défini par rapport à la configuration initiale non déformée. **F** est inversible, et son inverse permet de transporter un vecteur tangent de la configuration actuelle vers la configuration initiale:

$$d\vec{X} = \mathbf{F}^{-1} d\vec{x} \quad (\text{III.6})$$

$$dX_a = F_{Aa}^{-1} dx_a \quad (\text{III.7})$$

On en déduit l'expression de l'inverse du tenseur gradient, en notation tensorielle puis indicielle.

$$\mathbf{F}^{-1} = \mathbf{grad} \vec{X} \quad (\text{III.8})$$

$$F^{-1}_{Aa} = \frac{\partial X_A}{\partial x_a} = \mathbf{grad}_{X_A x_a}$$

Le tenseur *grad* désignera le tenseur gradient par rapport à la configuration déformée.

Les variations de volume dv , entre une configuration et une autre sont caractérisées par $dv = JdV^0$

$$\text{avec } J = \det(F) = \frac{\rho}{\rho_0}$$

La déformation est dite homogène si le tenseur **F** ne dépend pas des coordonnées X

Toutes les particules se déforment alors de la même manière. Les échantillons du matériau, servant à caractériser les propriétés matérielles, sont dimensionnés de manière à avoir des états de déformation aussi homogènes que possible, au moins sur une partie bien définie du matériau, (il faudra souvent négliger les effets de bord).

Ainsi, les éprouvettes de compression, traction simple, cisaillement utilisées pour les essais de caractérisation du matériau seront dimensionnées de manière à avoir un état de déformation aussi homogène que possible. Il est commode d'introduire le vecteur déplacement, défini de la manière suivante (cf. Fig. III.1):

$$\vec{U}(\vec{X}, t) = \vec{x}(\vec{X}, t) - \vec{X} \quad (\text{III.9})$$

En combinant le tenseur gradient des déformations (III.5) avec le vecteur déplacement (III.9), on introduit le tenseur gradient des déplacements. Une première possibilité est de le définir dans la configuration initiale, par rapport aux grandeurs non déformées (description lagrangienne)

$$\mathbf{Grad} \vec{U} = \mathbf{Grad} \vec{x} - \mathbf{Grad} \vec{X} = \mathbf{F}^{-1} - \mathbf{I} \quad (\text{III.10})$$

Le tenseur tangent sera alors, en fonction du gradient de déplacement :

$$F_{aA} = \delta_{aA} + \frac{\partial U_A}{\partial X_a} \quad (\text{III.11})$$

Où δ désigne le symbole de Kronecker. Le tenseur gradient peut également être défini dans la configuration déformée, par rapport aux coordonnées spatiales x_i

$$\mathbf{grad} \vec{u} = \mathbf{grad} \vec{x} - \mathbf{grad} \vec{X} = \mathbf{I} - \mathbf{F}^{-1} \quad (\text{III.12})$$

Ce qui donne, pour l'inverse du tenseur tangent

$$F^{-1}_{Aa} = \delta_{Aa} + \frac{\partial U_A}{\partial X_a} \quad (\text{III.13})$$

III.1.2.3 - DESCRIPTION DES DEFORMATIONS

Pour caractériser les changements de forme entre les configurations C_0 et C_t il faut caractériser les variations de longueur et les variations d'angle, soit, en fait, les variations de produit scalaire. On forme donc le produit scalaire de deux vecteurs matériels $d\vec{x}$ et $d\vec{y}$, et on examine sa variation en fonction des vecteurs initiaux $d\vec{X}$ et $d\vec{Y}$. Selon la configuration privilégiée, plusieurs mesures des déformations sont possibles:

- Description lagrangienne (configuration C_0)

En configuration lagrangienne, on introduit le tenseur de Cauchy Green droit $\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \mathbf{F}$, symétrique et défini positif, qui caractérise les dilatations. Dans le cas où le milieu ne subit aucune transformation, $\mathbf{C} = \mathbf{I}$.

Le tenseur de déformation de Green Lagrange, purement lagrangien, symétrique, est lié à \mathbf{C} par:

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I})$$

traduit la différence des produits scalaires entre les deux configurations. Si l'on introduit le vecteur déplacement, \mathbf{E} s'exprime en fonction du gradient des déplacement u de la manière suivante.

$$E_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial X_j} + \frac{\partial u_j}{\partial X_i} + \frac{\partial u_k}{\partial X_j} \frac{\partial u_k}{\partial X_i} \right)$$

- Description eulérienne (configuration C_t)

De la même manière dans la configuration actuelle on introduit le tenseur de déformation de Cauchy Green gauche $\mathbf{b} = \mathbf{F}\mathbf{F}^T$, symétrique et défini positif. Le tenseur de déformation associé, lié à la différence de produit scalaire, est le tenseur de déformations d'Euler-Almansi \mathbf{A} :

$$\mathbf{A} = \frac{1}{2}(\mathbf{I} - \mathbf{b}^{-1})$$

III.1.2.4 - VITESSE DE DEFORMATION

Pour caractériser les vitesses, on introduit le vecteur : $\vec{v} = d\dot{\vec{x}}$, dérivée par rapport au temps du vecteur position : $\vec{x} = \vec{X}(t)$. On a

$$\begin{aligned} d\dot{\vec{x}} &= \dot{\mathbf{F}} d\vec{X} \\ &= \mathbf{l} d\vec{x} \end{aligned} \tag{III.14}$$

La relation (III.14) montre que $\dot{\mathbf{F}}$ mesure la vitesse de déformation entre la configuration C_0 et C_t .

$\mathbf{l} = \dot{\mathbf{F}}\mathbf{F}^{-1}$ est le tenseur eulérien gradient des vitesses. On a en effet, en notation indicielle :

$$d\dot{x}_i = l_{ij} dx_j$$

La relation entre \mathbf{l} et \mathbf{F} s'obtient comme suit

$$l_{ij} = \frac{\partial v_i}{\partial x_j} = \frac{\partial v_i}{\partial X_k} \frac{\partial X_k}{\partial x_j} = \dot{F}_{ik} \bar{F}_{kj}^{-1} \tag{III.15}$$

La décomposition de \mathbf{l} en partie symétrique et antisymétrique permet de définir le tenseur *taux de déformation* \mathbf{d} , et le tenseur *taux de rotation* \mathbf{w} .

$$\begin{cases} \mathbf{d} = \frac{1}{2}(\mathbf{l} + \mathbf{l}^T) \\ \mathbf{w} = \frac{1}{2}(\mathbf{l} - \mathbf{l}^T) \end{cases} \tag{III.16}$$

Le tenseur $\boldsymbol{\omega}$ correspond au rotationnel du champ des vitesses \vec{v} , et décrit donc la vitesse de rotation du solide, tandis que \boldsymbol{d} décrit la vitesse de déformation. En effet, on peut écrire:

$$\frac{d}{dt}(\vec{dx} \cdot \vec{dy}) = 2\vec{dx} \cdot \boldsymbol{d} \cdot \vec{dy} \quad (\text{III.17})$$

L'équation (III.17) montre que \boldsymbol{d} mesure la vitesse de déformation dans C_t . La vitesse de déformation dans la configuration initiale s'obtient par différentiation du produit scalaire. Ainsi on obtient :

$$\frac{d}{dt}(\vec{dx} \cdot \vec{dy}) = 2d\vec{X} \cdot \dot{\boldsymbol{E}} \cdot d\vec{Y}$$

Les vitesses de déformation sont ainsi mesurées par :

$\dot{\boldsymbol{E}}$ entre la configuration C_0 et C_t

$$\dot{\boldsymbol{E}} = \boldsymbol{F}^T \boldsymbol{d} \boldsymbol{F} \quad \text{dans la configuration } C_0 \quad \boldsymbol{d} \quad \text{dans la configuration } C_t$$

Ces deux derniers tenseurs sont les « transportés » l'un de l'autre par la relation :

$$\dot{\boldsymbol{E}} = \boldsymbol{F}^T \boldsymbol{d} \boldsymbol{F}$$

III.1.2.5 - DESCRIPTION DES EFFORTS INTERIEURS – CONTRAINTES

Les contraintes sont caractérisées à partir des efforts intérieurs à travers un élément de surface relatif à une configuration donnée (figure III.2). Suivant le choix de la configuration pour la mesure de l'effort et de la surface, on pourra avoir une description eulérienne, mixte, ou lagrangienne des contraintes.

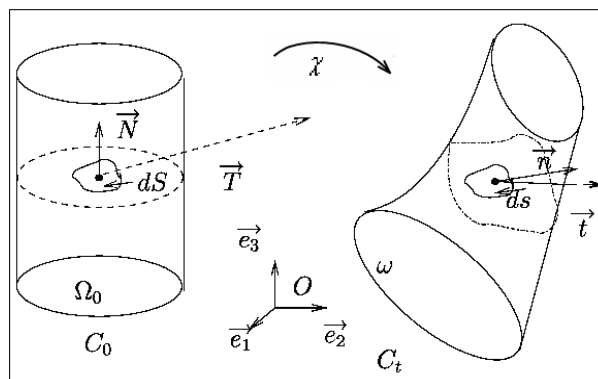


Figure III-2 : Vecteurs contraintes dans les différentes configurations

A/ DESCRIPTION EULERIENNE

Le tenseur des contraintes le plus naturel est le tenseur de Cauchy σ , qui est un tenseur eulérien. Il est défini par:

$$\vec{t} = \sigma \vec{n} \quad (\text{III.18})$$

\vec{t} est l'effort mesuré par unité de surface définie dans la configuration actuelle, s'appliquant sur l'élément de surface ds de normale extérieure \vec{n} . L'effort résultant (actuel) agissant sur l'élément de surface est noté $d\vec{f}$. Cet effort est lié au vecteur contrainte par :

$$d\vec{f} = \vec{t} ds = \sigma \vec{n} ds$$

Le tenseur de Cauchy σ est symétrique. On peut également introduire le tenseur de Kirchhoff $\tau = J\sigma$, qui n'a pas de signification physique particulière mais qui est souvent utilisé pour les calculs numériques.

B/ DESCRIPTION MIXTE

On peut également lier la force élémentaire $d\vec{f}$ de la configuration actuelle à l'élément d'aire dS de la configuration initiale, par la relation : $d\vec{f} = \vec{T} dS$

Il s'agit alors d'une description mixte. Le vecteur \vec{T} représente le vecteur contrainte de Piola-Kirchhoff 1 (ou vecteur de Boussinesq). Il mesure la force par unité de surface définie dans la configuration de référence. Le vecteur \vec{T} agit sur la région actuelle Ω . Contrairement au vecteur contrainte de Cauchy, il est fonction des positions \vec{X} et de la normale \vec{N} à la frontière $\partial\Omega_0$. Le tenseur de contrainte associé est le premier tenseur de Piola Kirchhoff \mathbf{P} tel que :

$$d\vec{f} = \vec{T} dS = \mathbf{P} \vec{N} dS$$

Tout comme \mathbf{F} , ce tenseur \mathbf{P} n'est ni lagrangien, ni eulérien. On parle de tenseur mixte: la notation indicielle $T_a = P_{aA} N_A$ contient un indice relatif à une composante actuelle X_a , et un autre indice qui décrit une composante non déformée X_A . \mathbf{P} est relié au tenseur de Cauchy par la relation:

$$J \sigma = \mathbf{P} \mathbf{F}^T \quad (\text{III.19})$$

Où $J = \det(\mathbf{F})$. \mathbf{P} n'est pas symétrique, il aura dans ce cas général 9 composantes indépendantes.

C/ DESCRIPTION LAGRANGIENNE

Pour avoir un tenseur complètement défini en fonction des variables lagrangiennes, on transporte la force \vec{df} agissant sur le volume actuel vers la configuration initiale non déformée, suivant :

$$\vec{df}_0 = \mathbf{F}^{-1} \vec{df} \quad (\text{III.20})$$

On a alors une force fictive, \vec{df}_0 agissant sur la surface initiale. Le tenseur de Piola Kirchhoff 2 est alors défini de la manière suivante

$$\vec{df}_0 = \mathbf{S} \vec{N} dS \quad (\text{III.21})$$

\mathbf{S} n'a aucune signification physique mais il est symétrique, et purement lagrangien. On a la relation suivante entre le tenseur de Cauchy et le tenseur de Piola Kirchhoff 2:

$$\mathbf{J}\boldsymbol{\sigma} = \mathbf{F}\mathbf{S}\mathbf{F}^T \quad (\text{III.22})$$

III.1.2.6 - EQUATIONS D'EQUILIBRE

Les équations d'équilibre sont obtenues à partir du bilan de la quantité de mouvement. L'écriture des grandes transformations impose la distinction entre les configurations initiale et actuelle. Nous rappelons dans ce paragraphe la formulation du problème d'équilibre dans les deux configurations. Le solide considéré occupe un domaine noté Ω dans la configuration initiale non déformée et ω dans la configuration déformée (voir figure III.3).

La frontière du domaine est notée $\partial\Omega$ (respectivement $\partial\omega$). Cette frontière est décomposée classiquement en deux parties disjointes, $\partial\Omega_u$ (respectivement $\partial\omega_u$) et $\partial\Omega_\sigma$ (respectivement $\partial\omega_\sigma$) (figure III.3). Les conditions aux limites s'écrivent :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \vec{u} = \vec{\bar{u}} & \text{sur } \partial\omega_u \\ \vec{t} = \boldsymbol{\sigma} \vec{n} = \vec{\bar{t}} & \text{sur } \partial\omega_\sigma \end{array} \right. \quad (\text{III.23})$$

De manière symétrique, ces conditions limites s'expriment dans la configuration initiale en fonction des transformées de ces différentes grandeurs:

$$\begin{cases} \vec{u} = \vec{\bar{u}} & \text{sur } \partial\Omega_u \\ \vec{T} = \mathbf{P}\vec{N} = \vec{\bar{T}} & \text{sur } \partial\Omega_\sigma \end{cases} \quad (\text{III.24})$$

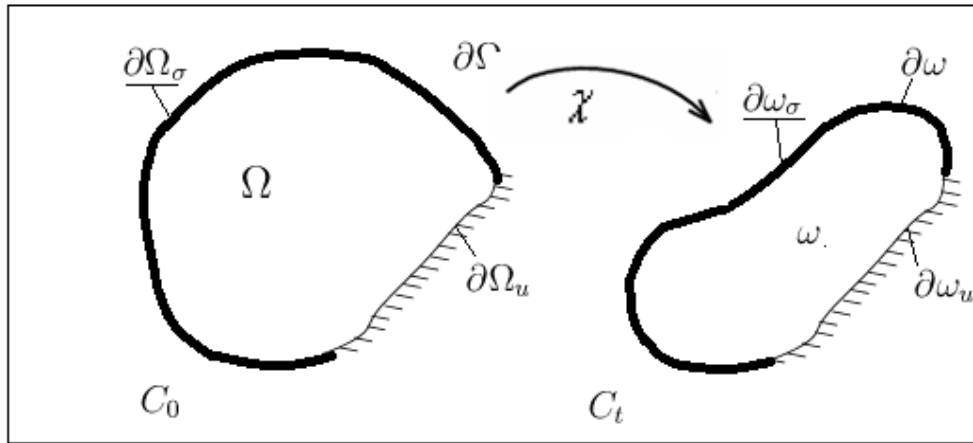


Figure III-3 : Formulation du problème d'équilibre

A/CONFIGURATION EULERIENNE

Le bilan de la quantité de mouvement dans la configuration actuelle s'écrit :

$$\int_{\omega} \rho f_i d\omega + \int_{\partial\omega} \vec{t}_i ds = \int_{\omega} \rho \gamma_i d\omega \quad (\text{III.25})$$

ρ, γ_i Sont respectivement la densité et la masse volumique \ddot{u} et l'accélération.

En utilisant ensuite la définition du vecteur contrainte, et le théorème de la divergence, on obtient l'équation d'équilibre dans la configuration actuelle :

$$\begin{cases} \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} + \rho \ddot{u}_i & \text{dans } \omega \\ \vec{u} = \vec{\bar{u}} & \text{sur } \partial\omega_u \\ \boldsymbol{\sigma}\vec{n} = \vec{\bar{t}} & \text{sur } \partial\omega_\sigma \end{cases} \quad (\text{III.26})$$

Le bilan du moment cinétique permet d'obtenir la symétrie de $\boldsymbol{\sigma}$.

B/ CONFIGURATION LAGRANGIENNE

Dans la configuration initiale, le bilan de la quantité de mouvement s'écrit :

$$\int_{\Omega} \rho_0 f_i \, d\omega + \int_{\partial\Omega} \vec{T}_i \, dS + \int_{\Omega} \rho_0 \gamma_i \, d\Omega \quad (\text{III.27})$$

On en déduit l'écriture mixte :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{\partial P_{ij}}{\partial x_j} + \rho_0 f_i = \rho \ddot{u}_i & \text{dans } \Omega \\ \vec{u} = \vec{\bar{u}} & \text{sur } \partial\Omega_u \\ \mathbf{P} \vec{N} = \vec{\bar{T}} & \text{sur } \partial\Omega_\sigma \end{array} \right. \quad (\text{III.28})$$

Le bilan du moment cinétique permet d'écrire

$$\mathbf{P} \mathbf{F}^T = \mathbf{F} \mathbf{P}^T \quad (\text{III.29})$$

Remarque sur l'hypothèse des petites perturbations

L'hypothèse des petites perturbations consiste à supposer que le déplacement \vec{u} est petit.

On peut donc, confondre C_0 et C_t , \vec{X} et \vec{x} . On suppose de plus que $\mathbf{G} \mathbf{r} \mathbf{a} \mathbf{d} \vec{u}$ est petit, ce qui conduit à négliger les termes du second ordre dans le gradient des déplacements. Les différents tenseurs de déformation se réduisent alors à :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I}) & \text{équivalent à } \varepsilon \\ \mathbf{A} = \frac{1}{2}(\mathbf{I} - \mathbf{b}^{-1}) & \text{équivalent à } \varepsilon \end{array} \right. \quad (\text{III.30})$$

Où:

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)$$

Correspond à la partie linéaire du tenseur des déformations. De même, les différents tenseurs des contraintes \mathbf{P} , \mathbf{S} ou $\boldsymbol{\sigma}$ s'identifient, en petites perturbations, au tenseur des contraintes de Cauchy $\boldsymbol{\sigma}$, et les équations d'équilibre utilisées sont (III.26).

III.1.2.7 - PROPRIETE DES LOIS DE COMPORTEMENT

Rappelons que la loi de comportement doit permettre de relier le tenseur des contraintes à l'instant t au tenseur des déformations en tout point du solide, quel que soit l'instant considéré.

D'une façon générale, la loi de comportement s'exprime comme une fonctionnelle de réponse dépendant du tenseur gradient des déformations \mathbf{F} :

$$\mathbf{S}(t) = f \left\{ \mathbf{F}(\tau) \right\}_{\tau \leq t} \quad \mathbf{P}(t) = \ell \left\{ \mathbf{F}(\tau) \right\}_{\tau \leq t} \quad \boldsymbol{\sigma}(t) = \wp \left\{ \mathbf{F}(\tau) \right\}_{\tau \leq t} \quad (\text{III.31})$$

f , ℓ , \wp Sont des fonctionnelles de réponse.

Cette loi de comportement doit vérifier le principe d'objectivité ou d'indifférence matérielle, qui s'énonce comme suit: la loi de comportement doit être invariante dans tout changement de référentiel.

On écrit le changement de référentiel sous la forme:

$$\begin{cases} \vec{x}^+ = \vec{c}(t) + \mathbf{Q}(t) \vec{x} \\ t^+ = t + a \end{cases} \quad (\text{III.32})$$

Où $\mathbf{Q}(t)$ est une matrice de rotation. L'exposant + caractérise les variables après changement de référentiel. La relation (III.32) traduit le fait que les distances entre deux points sont préservées lors d'un changement d'observateur. De même, les intervalles de temps entre les événements sont préservés. (III.32) traduit également le fait que les propriétés matériau ne doivent pas être affectées par un mouvement de corps rigide.

On montre alors qu'un scalaire Φ , un vecteur \vec{v} ou un tenseur A sont objectifs s'ils se transforment lors du changement d'observateur (III.32) de la façon suivante:

$$\begin{cases} A^+(\vec{x}^+, t^+) = \mathbf{Q}(t) A(\vec{x}, t) \mathbf{Q}^T(t) \\ \vec{v}^+(\vec{x}^+, t^+) = \mathbf{Q}(t) \vec{v}(\vec{x}, t) \\ \Phi^+(\vec{x}^+, t^+) = \Phi(\vec{x}, t) \end{cases} \quad (\text{III.33})$$

En utilisant la relation (III.32), on trouve les lois de transformation des différents tenseurs de déformation, lagrangien, mixte, et eulérien:

$$\mathbf{C}^+ = \mathbf{C} \quad , \quad \mathbf{E}^+ = \mathbf{E} \quad , \quad \mathbf{F}^+ = \mathbf{QF} \quad , \quad \mathbf{b}^+ = \mathbf{QbQ}^T \quad (III.34)$$

En utilisant ensuite le fait que le vecteur contrainte \vec{t} est objectif, on en déduit la relation de transformation de $\boldsymbol{\sigma}$

$$\boldsymbol{\sigma}^+ = \mathbf{Q} \boldsymbol{\sigma} \mathbf{Q}^T \quad (III.35)$$

Les relations de passage (III.19) et (III.22) permettent alors d'obtenir la forme suivante pour la transformation des tenseurs des contraintes \mathbf{P} et \mathbf{S}

$$\mathbf{P}^+ = \mathbf{QP} \quad , \quad \mathbf{S}^+ = \mathbf{S} \quad (III.36)$$

En reportant (III.34) (III.35) et (III.36) dans les fonctionnelles (III.31), on obtient des conditions nécessaires et suffisantes sur les fonctions réponses dans les différentes configurations. Ainsi, en configuration eulérienne, $\boldsymbol{\sigma}(t) = \wp_{\tau \leq t} \{ \mathbf{F}(\tau) \}$ est indépendant de l'observateur si la fonctionnelle \wp satisfait la condition d'invariance (III.37)

$$\mathbf{Q} \wp_{\tau \leq t} \{ \mathbf{F}(\tau) \} \mathbf{Q}^T = \wp(\mathbf{QF}) \quad (III.37)$$

En configuration mixte, cette relation d'invariance s'écrit :

$$\mathbf{Q} \ell_{\tau \leq t} \{ \mathbf{F}(\tau) \} = \ell(\mathbf{QF}) \quad (III.38)$$

La configuration de référence n'est pas affectée par un mouvement de corps rigide (on a : $\mathbf{S}^+ = \mathbf{S}$, $\mathbf{C}^+ = \mathbf{C}$.

En utilisant aussi les relations de passage entre $\boldsymbol{\sigma}$ et \mathbf{S} on trouve que la forme :

$$\mathbf{S}(t) = f_{\tau \leq t} \{ \mathbf{E}(\tau) \} \quad (III.39)$$

est objective. En général, pour obtenir une loi objective, il suffit donc de travailler en description lagrangienne. C'est ainsi que cette configuration qui sera privilégiée au cours de ce travail.

Remarque : La dérivation par rapport au temps de grandeurs lagrangiennes objectives conserve l'objectivité. Ce n'est pas le cas pour les grandeurs eulériennes. Dans ce cas, il faudra utiliser des dérivées objectives (dérivée de Jaumann, de Truesdell ...) dont l'intérêt principal est d'éliminer les rotations parasites en dérivant le tenseur dans un repère adapté.

La loi de comportement doit également vérifier les symétries matérielles. Si le matériau est isotrope, la loi de comportement doit être *invariante* par rotation de la configuration de référence (cela traduit simplement le fait que les propriétés du matériau sont identiques dans toutes les directions). Par un raisonnement analogue à celui présenté dans le paragraphe précédent, on trouve des conditions restrictives sur les fonctionnelles (III.31). En configuration eulérienne, cette condition se traduit notamment par

$$\mathbf{Q} \wp \{ \mathbf{b}(\tau) \} \mathbf{Q}^T = \wp (\mathbf{Q} \mathbf{b} \mathbf{Q}^T) \quad (\text{III.40})$$

La relation (III.40) montre que la fonction \wp est isotrope au sens mathématique du terme. On peut alors utiliser les théorèmes de représentation donnant la forme générale des fonction tensorielles isotropes. Ces théorèmes permettent notamment d'écrire en configuration eulérienne $\boldsymbol{\sigma}(\mathbf{b}) = \alpha_0 \mathbf{I} + \alpha_1 \mathbf{b} + \alpha_2 \mathbf{b}^2$, où les α_i sont fonctions uniquement des invariants de \mathbf{b} .

III.2 - MODELISATION DES PROPRIETES HYPERELASTIQUES

Un matériau est élastique si le tenseur des contraintes de Cauchy à l'instant t dépend uniquement de l'état de déformation à ce même instant, ainsi la contrainte ne dépend pas du chemin suivi par la déformation, mais par contre le travail fourni par cette contrainte dépend généralement du chemin suivi. Un matériau élastique est dit hyperélastique si le tenseur des contraintes dérive d'une fonction d'énergie du matériau. Ceci implique que le travail mis en jeu pour aller d'un état de déformation à un autre ne dépend pas du chemin suivi.

Pour écrire une loi de comportement hyperélastique, on postule ainsi l'existence d'une énergie libre W définie par unité de volume dans la configuration de référence. Pour respecter le principe d'objectivité énoncé plus haut, on montre que l'énergie peut toujours être considérée comme une fonction du tenseur des déformations E . Si de plus le matériau est isotrope (la loi de comportement doit être invariante par rotation de la configuration de référence), on pourra exprimer W en fonction des invariants des tenseurs C ou b . Cette énergie est également appelée "énergie de déformation", et souvent notée ψ dans la littérature.

L'obtention de la loi de comportement à partir des équations (III.41) se fait comme suit:

On écrit que la dissipation interne est nulle (le matériau est élastique). On néglige les effets thermiques (on ne s'intéresse qu'au comportement mécanique). En exprimant alors le potentiel de dissipation dans les différentes configurations (lagrangienne, mixte, eulérienne) on en déduit la loi de comportement dans chacune de ces configurations par dérivation de l'énergie de déformation volumique.

Cette démarche est appliquée dans les expressions (III.41) pour les écritures lagrangienne, mixte puis eulérienne. Les égalités ainsi écrites sont vraies en tous les points du milieu continu, et pour tous les temps. On en déduit la relation entre les contraintes et les déformations dans chacune des configurations.

$$\begin{aligned}
\Phi_0 = S_{ij} \dot{E}_{ij} - \dot{\psi} &= (\mathbf{S} - \frac{\partial W}{\partial \mathbf{E}}) : \dot{\mathbf{E}} \Rightarrow S_{ij} = \frac{\partial W}{\partial E_{ij}} = 2 \frac{\partial W}{\partial C_{ij}} \\
\Phi_0 = P_{ij} \dot{F}_{ij} - \dot{W} &= (\mathbf{P} - \frac{\partial W}{\partial \mathbf{F}}) : \dot{\mathbf{F}} \Rightarrow P_{ij} = \frac{\partial W}{\partial F_{ij}} \\
\Phi_0 = J \sigma_{ij} d_{ij} - \dot{\psi} &= (J \boldsymbol{\sigma} - 2b \frac{\partial W}{\partial \mathbf{b}}) : d \Rightarrow \sigma_{ij} = \frac{2}{J} b_{ik} \frac{\partial W}{\partial b_{kj}} = \frac{2}{J} \frac{\partial W}{\partial b_{ik}} b_{kj}
\end{aligned} \tag{III.41}$$

Le matériau étant isotrope, l'énergie de déformation s'exprime également en fonction des invariants I_1 , I_2 et I_3 des tenseurs \mathbf{b} ou \mathbf{C} . \mathbf{b} et \mathbf{C} ayant les mêmes valeurs propres, on a de plus $I_1(\mathbf{b}) = I_1(\mathbf{C})$, $I_2(\mathbf{b}) = I_2(\mathbf{C})$, $I_3(\mathbf{b}) = I_3(\mathbf{C})$. Ces invariants s'expriment de la manière suivante :

$$\begin{cases}
I_1 = \text{trace}(\mathbf{C}) = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2 \\
I_2 = \frac{1}{2} [I_1^2 - \text{trace}(\mathbf{C}^2)] = \lambda_1^2 \lambda_2^2 + \lambda_1^2 \lambda_3^2 + \lambda_2^2 \lambda_3^2 \\
I_3 = \det(\mathbf{C}) = \lambda_1^2 \lambda_2^2 \lambda_3^2
\end{cases} \tag{III.42}$$

Où λ_1 , λ_2 et λ_3 correspondent aux élongations dans les directions principales de \mathbf{b} et \mathbf{C} . La relation contrainte déformation est alors obtenue en dérivant ces invariants par rapport aux tenseurs \mathbf{b} et \mathbf{C} .

On a

$$\begin{cases}
\frac{\partial I_1}{\partial \mathbf{C}} = \mathbf{I} \\
\frac{\partial I_2}{\partial \mathbf{C}} = I_1 \mathbf{I} - \mathbf{C} \\
\frac{\partial I_3}{\partial \mathbf{C}} = I_3 \mathbf{C}^{-1}
\end{cases} \tag{III.43}$$

D'où, en injectant (III.43) dans (III.41)

$$\begin{aligned} \mathbf{S} &= 2 \frac{\partial W}{\partial \mathbf{C}} = 2 \sum \frac{\partial W}{\partial I_a} \frac{\partial I_a}{\partial \mathbf{C}} \\ &= 2 \left[\left(\frac{\partial W}{\partial I_1} + I_1 \frac{\partial W}{\partial I_2} \right) \mathbf{I} - \frac{\partial W}{\partial I_2} \mathbf{C} + I_3 \frac{\partial W}{\partial I_3} \mathbf{C}^{-1} \right] \end{aligned} \quad (\text{III.44})$$

En configuration eulérienne, la relation contrainte déformation est obtenue en utilisant la relation de passage (III.22):

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\sigma} &= \frac{1}{J} \mathbf{F} \mathbf{S} \mathbf{F}^T \\ &= \frac{2}{J} \left[\left(\frac{\partial W}{\partial I_1} + I_1 \frac{\partial W}{\partial I_2} \right) \mathbf{b} - \frac{\partial W}{\partial I_2} \mathbf{b}^2 + I_3 \frac{\partial W}{\partial I_3} \mathbf{I} \right] \end{aligned} \quad (\text{III.45})$$

Remarque :

Nous avons mentionné auparavant que les matériaux biologiques sont considérés incompressibles. Donc, il faut prendre en compte cette propriété d'incompressibilité des matériaux biologiques en considération. Les déformations se font ainsi à volume constant.

Si les artères subissent une contrainte hydrostatique, les déformations engendrées sont négligeables. On pourra pour les modéliser faire l'hypothèse de la conservation de volume au cours de la déformation, donc un élément de volume dV_0 dans C_t se transforme en dV dans C_t , c'est-à-

dire que : $dv = JdV_0$, avec $J = \det(\mathbf{F}) = \frac{\rho}{\rho_0}$

Cela se traduit par les relations suivantes, toutes équivalentes:

$$\begin{aligned} dv = \text{constante} &\Leftrightarrow J + \det(\mathbf{F}) = I \\ \Leftrightarrow \text{trace}(\mathbf{d}) = 0 &\Leftrightarrow \dot{J} = \mathbf{F}^{-T} : \dot{\mathbf{F}} = 0 \end{aligned} \quad (\text{III.46})$$

Où ρ_0 et ρ sont respectivement la masse volumique dans la configuration initiale et actuelle.

Il s'agit de conditions nécessaires et suffisantes pour qu'une transformation soit isochore.

En ce qui concerne la loi de comportement, on voit que les seules déformations qui peuvent avoir lieu sont celles qui conservent le volume du solide: les déformations ne sont ainsi pas entièrement libres. Quand, comme c'est le cas ici, la cinématique de déformation est soumise à certaines restrictions, on parle de *liaisons internes*.

Dans ce cas, il faut rajouter à la forme générale de la loi de comportement (III.31) une contrainte indéterminée ne travaillant pas dans tout mouvement compatible avec la liaison. On écrira alors, par exemple en configuration eulérienne :

$$\boldsymbol{\sigma}(t) = \wp(\mathbf{F}(\tau)) + \boldsymbol{\sigma}_0 \quad (\text{III.47})$$

Le travail W de la contrainte indéterminée est donné par $\dot{W} = \boldsymbol{\sigma}_0 : \mathbf{d}$, et la liaison interne impose $\boldsymbol{\sigma}_0 : \mathbf{d} = 0$. L'incompressibilité se traduit par ailleurs par la condition $\text{trace}(\mathbf{d}) = 0$. Ces deux conditions donnent finalement à la loi de comportement la forme suivante:

$$\boldsymbol{\sigma}(t) = M(\mathbf{F}(\tau)) - p\mathbf{I} \quad (\text{III.48})$$

Où p est une pression indéterminée, qui pourra être calculée en écrivant les conditions aux limites.

La condition d'incompressibilité peut être introduite de façon directe dans l'écriture de l'énergie de déformation en écrivant celle-ci sous la forme:

$$\tilde{W} = W(\mathbf{C}) - p(J - 1) \quad (\text{III.49})$$

où W est définie pour $J = \det(\mathbf{F}) = 1$. Seuls interviennent dans W les deux premiers invariants du tenseur des déformations (puisque $I_3 = 1$).

On a ainsi $W(\mathbf{C}) = W(I_1, I_2)$.

p est un multiplicateur de Lagrange indéterminé, qui peut être identifié à la pression hydrostatique. Par dérivation de l'énergie de déformation, on obtient alors :

$$\Phi_0 = P_{ij} \dot{F}_{ij} - \dot{\tilde{W}} = \left(\mathbf{P} - \frac{\partial W}{\partial \mathbf{F}} + p\mathbf{F}^{-T} \right) : \dot{\mathbf{F}} \Rightarrow P_{ij} = \frac{\partial W}{\partial F_{ij}} - p F^{-T} \quad (\text{III.50})$$

De manière analogue, on retrouve la forme de la relation contrainte- déformation en formulation lagrangienne, dans le cas isotrope incompressible :

$$\mathbf{S} = 2 \left[\left(\frac{\partial W}{\partial I_1} + I_1 \frac{\partial W}{\partial I_2} \right) \mathbf{I} - \frac{\partial W}{\partial I_2} \mathbf{C} \right] - p \mathbf{C}^{-1} \quad (\text{III.51})$$

En formulation eulérienne, on a alors :

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\sigma} &= \frac{1}{J} \mathbf{F} \mathbf{S} \mathbf{F}^T \\ &= 2 \left[\left(\frac{\partial W}{\partial I_1} + I_1 \frac{\partial W}{\partial I_2} \right) \mathbf{b} - \frac{\partial W}{\partial I_2} \mathbf{b}^2 \right] - p \mathbf{I}\end{aligned}\quad (\text{III.52})$$

III.3 - QUELQUES EXEMPLES D'ENERGIE DE DEFORMATION

Par définition, une loi de comportement doit être représentative de tous les chargements mécaniques appliqués. Afin d'établir l'expression de la densité d'énergie de déformation la plus adaptée, il est nécessaire de construire une base de données expérimentales constituée d'essais uni et multiaxiaux. Dans le cas de matériaux supposés incompressibles, les bases de données expérimentales sont généralement établies à partir d'essais de traction uniaxiale, de cisaillement simple et de traction biaxiale⁸. Pour chaque type d'essai retenu, on relève des couples contrainte-déformation. Ensuite, un algorithme de minimisation par moindres carrés est utilisé pour calculer les coefficients élastiques de différentes énergies de déformation préalablement sélectionnées.

Ces coefficients sont calculés de manière à minimiser l'écart entre les valeurs expérimentales de la base de données et la forme analytique prédite par les énergies de déformation choisies. On sélectionne ensuite la loi de comportement représentant le meilleur compromis entre la qualité du lissage, la complexité et la stabilité numérique des modèles.

De nombreuses formes de l'énergie de déformation ont été proposées dans la littérature. Certaines se basent sur une théorie statistique, d'autres sont purement phénoménologiques. Il existe plusieurs manières de classer les différentes énergies de déformation. On peut par exemple séparer celles qui s'expriment en fonction des invariants, et celles qui s'expriment en fonction des élongations principales.

Une autre manière d'établir une séparation est de considérer celles dont les coefficients interviennent sous forme linéaire (c'est le cas notamment pour le modèle de Ravelin généralisé) et celles dont les coefficients interviennent sous forme de lois puissance (comme par exemple pour le modèle d'Ogden). Nous ne présentons dans cette partie que les fonctions d'énergies de déformation polynomiales, ainsi que celles de puissance du type Ogden. Elles figurent parmi les énergies de déformation les plus utilisées.

Dans le cas des lois polynomiales, l'énergie de déformation dépend linéairement des paramètres de la loi de comportement, et celle-ci s'exprime en fonction des invariants I_1 et I_2 . Ces lois polynomiales sont d'identification aisée. Elles permettent en général un bon lissage des résultats expérimentaux jusqu'à des taux de déformation modérés. Pour des taux de déformation plus élevés, il faudra souvent augmenter l'ordre du polynôme. Toutefois, le fait de travailler avec un nombre de coefficients élevé conduit à des instabilités numériques aux limites du domaine d'investigation en déformation.

Pour les modèles qui s'expriment sous forme de lois puissance comme le modèle d'Ogden, les coefficients interviennent sous forme non linéaire (exposant). Ces modèles permettent en général d'avoir un bon lissage avec peu de paramètres pour des niveaux de déformations plus élevés. Toutefois, l'identification des coefficients est moins aisée.

Ce modèle a été très utilisé dans la modélisation des artères dans son plan radial (normal à l'écoulement). On pourra trouver une revue plus complète des différentes énergies de déformation dans les thèses ^{3,4,5}.

III.3.1 - FORME POLYNOMIALE

Le modèle de Rivlin généralisé, implanté dans la plupart des codes de calcul éléments finis, est donné par le développement en série suivant:

$$W = \sum_{i+j=1}^N C_{ij} (I_1 - 3)^i (I_2 - 3)^j \quad (\text{III.54})$$

Ce type de loi est généralement le plus utilisé. L'énergie de déformation est développée à un ordre proportionnel à la plage de déformation souhaitée (pour N=3, on a généralement une bonne corrélation avec les mesures expérimentales).

En pratique, la plupart des lois polynomiales utilisées correspondent à un cas particulier du développement de Rivlin. Par exemple, en ne gardant que le premier terme du développement, on obtient la loi Néo Hookéenne:

$$W = C_{10} (I_1 - 3) \quad (\text{III.55})$$

qui, initialement a été élaborée d'abord pour le caoutchouc vulcanisé à partir de la théorie statistique en considérant que ce matériau est un réseau tridimensionnel de longues chaînes moléculaires connectées en quelques points.

Le modèle Néo Hookéen permet d'avoir une bonne corrélation pour des taux de déformation modérés (jusqu'à 50%), mais n'est pas adaptée à la prise en compte des grandes déformations.

Le second cas particulier du développement de Rivlin correspond au modèle phénoménologique de MooneyRivlin, qui a été initialement très utilisé dans l'industrie des élastomères et qui a été très appliqué après dans la modélisation des matériaux biologiques en général.

Un modèle de Rivlin au 2 premiers termes du développement s'écrit :

$$W = C_{10} (I_1 - 3) + C_{01} (I_2 - 3) \quad (\text{III.56})$$

Ce modèle donne bonne corrélation avec les résultats expérimentaux et cela pour des taux de déformation qui peuvent aller jusqu'à l'ordre de 150%.

Le modèle phénoménologique de Yeoh³⁶, appliqué à des élastomères chargés en noir de carbone, est issu de la constatation expérimentale que $\frac{\partial W}{\partial I_2}$ est négligeable dans le cas de ces mélanges. Yeoh a alors fait l'hypothèse simplificatrice $\frac{\partial W}{\partial I_2} = 0$, et a proposé une énergie de déformation à 3 coefficients, où le second invariant n'apparaît pas. L'énergie de déformation proposée s'écrit alors :

$$W = C_{10} (I_1 - 3) + C_{20} (I_1 - 3)^2 + C_{30} (I_1 - 3)^3 \quad (\text{III.57})$$

III.3.2 - DEVELOPPEMENT EN FONCTION DES ELONGATIONS PRINCIPALES

Ogden⁵⁷ a proposé une énergie de déformation qui s'exprime en fonction des élongations principales et décrit les variations de ces dernières de la configuration de référence à la configuration actuelle:

$$W = W(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) = \sum_{k=1}^N \frac{\mu_k}{\alpha_k} (\lambda_1^{\alpha_k} + \lambda_2^{\alpha_k} + \lambda_3^{\alpha_k} - 3) \quad (\text{III.58})$$

Où N désigne le nombre de termes de l'énergie de déformation, les μ_k désignent des coefficients de cisaillement et les α_k sont des constantes sans dimension. Par linéarisation, on obtient la relation suivante entre le coefficient de cisaillement linéaire μ (pente à l'origine lors de l'essai de cisaillement) et les coefficients de l'énergie de déformation d'Ogden :

$$2\mu = \sum_{k=1}^N \mu_k \alpha_k, \quad \mu_k \alpha_k > 0, \quad k=1, \dots, N \quad (\text{III.59})$$

En général il est possible d'obtenir une très bonne corrélation avec les résultats expérimentaux pour $N=3$. Le modèle d'Ogden donne une identification plus stable par rapport au modèle polynomial, et un meilleur lissage des résultats expérimentaux est obtenu jusqu'à des taux de déformation assez élevés.

Il ne peut en général pas être comparé à une expression d'énergie polynomiale, sauf dans le cas particulier $N=2$, $\alpha_1=2$, $\alpha_2=-2$. Dans ce cas, on retrouve le modèle de Mooney-Rivlin évoqué précédemment avec les coefficients $c_{10} = \frac{\mu}{2}$, $c_{20} = -\frac{\mu}{2}$ (on utilise aussi la condition d'incompressibilité $\lambda_1 \lambda_2 = \frac{1}{\lambda_3}$). De même, le modèle NeoHookéen est obtenu pour $N=1$, $\alpha_1=2$ et

$$\text{on a alors } c_{10} = \frac{\mu}{2}$$

Dans le cadre de cette étude l'utilisation du potentiel élastique d'Ogden est justifiée par son état d'être isotrope et la possibilité d'obtenir les constantes matérielles directement à partir de la mesure des élongations λ_i par Le modèle d'Ogden

Un autre exemple d'énergie de déformation écrite en fonction des élongations est l'expression proposée par Valanis et Landel ⁶⁶: ils ont postulé que l'énergie de déformation peut être écrite comme une somme de 3 fonctions séparables $w(\lambda_k)$, $k = 1 \dots 3$

$$W = w(\lambda_1) + w(\lambda_2) + w(\lambda_3)$$

Les fonctions W pouvant être développées sous forme logarithmique :

$$w = 2\mu \sum_k \lambda_k (\log \lambda_k - 1)$$

A partir des énergies de déformation exprimées en fonction des élongations principales, on peut calculer les contraintes dans les directions principales, de la manière suivante :

$$\begin{cases} P_a = \frac{\partial W}{\partial \lambda_a} \\ S_a = \frac{1}{\lambda_a} \frac{\partial W}{\partial \lambda_a} & P_a = \frac{\partial W}{\partial \lambda_a} \\ \sigma_a = \lambda_a \frac{\partial W}{\partial \lambda_a} \end{cases} \quad (\text{III.60})$$

On peut aussi recalculer les dérivées par rapport aux invariants I_k , $k = 1 \dots 3$, pour utiliser les relations (IV.52) et (IV.53). On inverse alors la relation suivante :

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial W}{\partial \lambda_1} \\ \frac{\partial W}{\partial \lambda_2} \end{bmatrix}_2 = \begin{bmatrix} \frac{\partial I_1}{\partial \lambda_1} & \frac{\partial I_2}{\partial \lambda_1} \\ \frac{\partial I_1}{\partial \lambda_2} & \frac{\partial I_2}{\partial \lambda_2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial W}{\partial I_1} \\ \frac{\partial W}{\partial I_2} \end{bmatrix} \quad (\text{III.61})$$

En ayant pris soin au préalable de remplacer λ_3 par $\frac{1}{\lambda_1 \lambda_2}$ dans (III.42) et (III.58) pour prendre en compte la relation d'incompressibilité.

III.3.3 - REMARQUE SUR LES MODELES FAIBLEMENT COMPRESSIBLES ET INCOMPRESSIBLES

Dans le cas de matériaux faiblement compressibles, le comportement est très différent en cisaillement et en dilatation volumique. Il est alors commode d'introduire la décomposition des déformations. Les tenseurs \mathbf{F} et \mathbf{C} sont alors décomposés en une partie sphérique, et une partie isochore, de la manière suivante:

$$\begin{aligned} \mathbf{F} &= J^{-\frac{1}{3}} \bar{\mathbf{F}} \\ \mathbf{C} &= J^{-\frac{2}{3}} \bar{\mathbf{C}} \end{aligned} \quad (\text{III.62})$$

Les termes $J^{-\frac{1}{3}} \mathbf{I}$ et $J^{-\frac{2}{3}} \mathbf{I}$ sont associés à des déformations induisant des variations de volume. Les tenseurs $\bar{\mathbf{F}}$ et $\bar{\mathbf{C}}$ sont ceux associés à des déformations isochores. Cette décomposition, introduite à l'origine par Flory (1961), a été par la suite largement utilisée, notamment par Sidoroff^{68,93} pour introduire la notion d'état intermédiaire. On introduit alors les invariants réduits, invariants des tenseurs $\bar{\mathbf{F}}$ et $\bar{\mathbf{C}}$, reliés aux invariants définis en (III.42) de la manière suivante :

$$\begin{cases} \bar{I}_1 = J^{\frac{2}{3}} I_1 \\ \bar{I}_2 = J^{\frac{1}{3}} I_2 \end{cases} \quad (\text{III.63})$$

Cela conduit à une expression de l'énergie de déformation volumique sous forme découplée:

$$W = \bar{W}(\bar{I}_1, \bar{I}_2) + W_{vol}(J) \quad (\text{III.64})$$

Où $W_{vol}(J)$ ne dépend que de la variation de volume. Cette fonction doit être strictement convexe, avec pour seul minimum $J = 1$. Le cas incompressible correspond alors à $W_{vol}(J) = 0$

Dans ce cas, l'énergie de déformation s'écrit :

$$W = \bar{W}(\bar{I}_1, \bar{I}_2) + W(I_1, I_2) \quad (\text{III.65})$$

Et on utilise un multiplicateur de Lagrange dans l'expression de l'énergie de déformation pour imposer la contrainte $J = 1$

$$W = \bar{W}(\bar{I}_1, \bar{I}_2) - p(J - 1)$$

Plusieurs formes de la fonction $W_{vol}(J)$ existent dans la littérature. Celle d'Ogden se présente selon:

$$W_{vol}(J) = \frac{\alpha}{\beta^2} (\beta \ln(J) + J^{-\beta} - 1)$$

(avec α coefficient de dilatation volumique, et β paramètre empirique) ⁶⁶

Dans les codes éléments finis, la forme généralement employée est la suivante [13]

$$W_{vol}(J) = \sum_{i=1}^N \frac{1}{D_i} (J-1)^{2i} \quad \text{(III.66)}$$

Le module de compressibilité étant donné par $k_0 = 2/D$. Dans le cas où le matériau est très faiblement compressible, ces différentes formes sont quasi équivalentes ^[14].

III.3.4 - CONCLUSION

Les matériaux hyperélastiques sont une classe de matériaux pour lesquels est postulée l'existence d'une énergie de déformation, qui est une fonction du tenseur gradient de la transformation. De cette énergie de déformation dérive la loi de comportement. La formulation d'une loi de comportement satisfaisante en hyperélasticité repose sur la proposition d'un potentiel élastique W , judicieux, objectif et respectant les symétries matérielles du matériau considéré.

Deux approches existent pour définir les potentiels intervenant dans les lois constitutives: l'approche physique basée sur la théorie statistique et les données physiques des composants structuraux du matériau et l'approche phénoménologique fondée sur les observations et les résultats expérimentaux obtenus généralement ex vivo, à l'état passif de l'échantillon artériel.

Les matériaux des composants de l'artère étant incompressible hyperélastique, leur comportement isotrope dans le plan de la section transversale de la paroi sera bien représenté par une énergie de déformation de type Ogden.

A cause d'une géométrie complexe, non symétrique, dont l'analyse nécessite l'utilisation de la méthode des éléments finis, nous admettons une quasi incompressibilité du comportement des composants de l'artère athérosclérotique. Donc, dans notre travail, on considère la fonction d'énergie de déformation d'Ogden avec un terme qui prend en compte une légère compressibilité pour accélérer la convergence des calculs sous Abaqus 6.5.

III.4 - PROBLEMATIQUE CLINIQUE ET TRAITEMENTS ACTUELS DES AAA

Dans les pays industrialisés, l'incidence des AAA a augmenté au cours des dernières décennies. Ils constituent une cause importante de morbidité et de mortalité^{68, 69} et représentent la 3^{ème} cause de mortalité d'origine cardiovasculaire. Sans traitement, les AAA de plus de 40 mm de diamètre augmentent et peuvent évoluer vers la rupture, entraînant la mort dans plus de 90% des cas⁶⁹. Par exemple, le nombre de décès dus à des ruptures d'AAA est d'environ 8000 par an au Royaume-Uni et 15 000 aux États Unis d'Amérique (USA)⁷⁰.

L'incidence des AAA croît rapidement avec l'âge avec une prédominance masculine. Elle est estimée à 52 pour 100 000 chez les hommes âgés de 55 à 64 ans et à 5 pour 100 chez les hommes de plus de 80 ans^{71, 72}.

Dans la plupart des cas, les anévrysmes sont asymptomatiques et leur détection se fait soit par un examen physique dans le cas d'anévrysmes volumineux, soit par échographies réalisées pour d'autres motifs ou bien par un dépistage systématique chez les personnes à risque.

Pour les AAA de taille inférieure à 5cm, il est recommandé d'effectuer des échographies à des intervalles de 3 à 6 mois, accompagnées d'un traitement ainsi que de surveiller les facteurs de risque comme l'hypertension⁷³. Lorsque la taille de l'anévrysme atteint 5cm, une intervention est nécessaire et selon les cas deux voies de traitement sont envisageables : chirurgicale ou endovasculaire.

Chirurgie classique

Le traitement par voie chirurgicale consiste à remplacer l'aorte dilatée par une prothèse synthétique. Le taux de mortalité post-opératoire est dans ce cas de 5 à 10%⁷⁴(Figure III-4)

Chirurgie endovasculaire

Dans le but de diminuer cette morbi-mortalité liée aux traitements des AAA, notamment chez les sujets à risque chirurgical élevé, une technique endoprothétique a été développée. Il s'agit d'une approche moins invasive qui consiste à introduire par voie endovasculaire une endoprothèse et à la fixer par des stents sur la paroi vasculaire saine permettant ainsi de soustraire l'anévrysme de la circulation générale et donc de la contrainte hémodynamique^{75, 76}. Cette technique non invasive présente l'avantage d'avoir une mortalité post-opératoire trois fois moindre que la chirurgie conventionnelle^{77, 78}. Elle diminue le respiratoire et limite le coût immédiat de la prise en charge en diminuant la durée d'hospitalisation^{79, 80}.

En revanche, ce traitement demeure limité par la morphologie anévrysmale et la survenue d'endofuites qui apparaissent dans 10% des cas. Il est alors souvent nécessaire de réopérer même si le taux de mortalité atteint 24%⁸¹. A noter que le taux de complication à moyen terme (4 ans) est plus élevé après traitement endovasculaire par rapport à la chirurgie ouverte (41% versus 9%)^{79, 80} (Figure III-4)

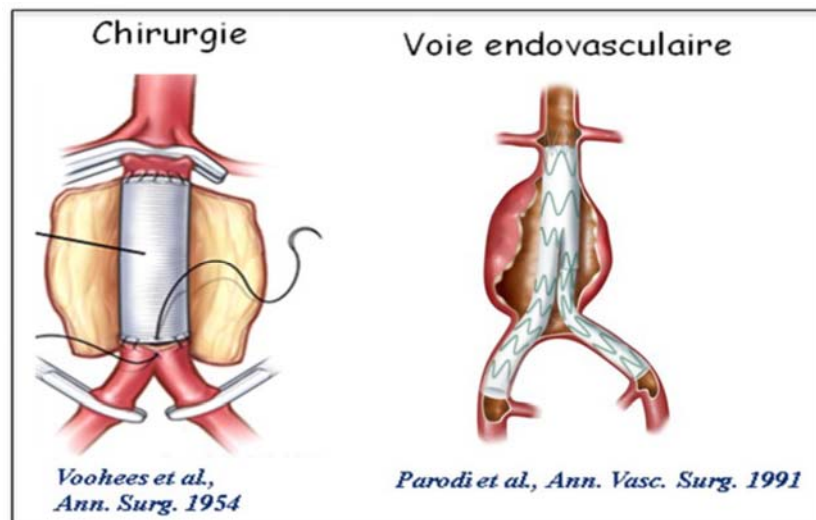


Figure III-4 : Traitements actuels de l'anévrisme de l'aorte abdominale

Il existe deux modalités de traitements des AAA : la technique chirurgicale qui consiste à remplacer le sac anévrysmal par une prothèse et la technique endovasculaire qui consiste à exclure l'anévrisme par le déploiement d'une endoprothèse aortique

III.4.1 - MODELES EXPERIMENTAUX D'AAA

Les études expérimentales basées sur les modèles animaux ont été entreprises pour mieux comprendre la physiopathologie anévrysmale et pour proposer de nouvelles approches thérapeutiques. Plusieurs modèles animaux existent chez la souris, le rat et le porc.

III.4.1.1 - MODELES ANEVRYSMALUX CHEZ LA SOURIS

A/ MODELES SPONTANES

Les Souris Blotchy et Brown BreastedTurkey (BBW) sont naturellement prédisposées à développer des AAA. La Souris Blotchy présente une mutation d'un gène d'ATPase qui affecte le métabolisme du cuivre et diminue ainsi l'activité lysyl oxydase. Cette activité enzymatique est primordiale à la formation des ponts intermoléculaires du collagène et l'élastine qui conditionnent la résistance mécanique de la MEC.

Cependant, ces deux modèles présentent plus de similitude avec les dissections aortiques qu'avec une dégénérescence de la paroi artérielle, ce qui en restreint leur utilisation dans l'étude des AAA. A noter que ces deux souches ont été principalement utilisées dans les études des effets des β bloquant tels que le propranolol sur l'évolution des anévrismes.

B/ MODELES TRANSGENIQUES

Mutation du collagène type I

Une mutation hétérozygote du gène *COL1A1* induite chez la souris altère la synthèse du procollagène $\alpha 1(I)$ et empêche la formation des fibres collagéniques. Ce modèle a permis de démontrer le rôle du collagène I dans la structure de la matrice aortique.

Déficit du collagène III

Les souris homozygotes obtenues par inactivation du gène *COL3A1* et par recombinaison homologue dans les cellules souches embryonnaires (ES) présentent un phénotype proche de celui des patients atteints du syndrome Ehlers-Danlos de type IV.

Mutation du Hsp47

Dans le but de déterminer la fonction de la protéine Hsp47 dans la synthèse du collagène, une inactivation du gène *Hsp47* a été réalisée par la technique knockout (KO)⁸². Les souris hétérozygotes viables obtenues montrent la nécessité de la protéine chaperonne Hsp47 dans la formation de la triple hélice α du collagène.

Déficit de la fibrilline-1

Le modèle de la souris portant une mutation du gène *FIB1* codant pour la fibrilline-1 a permis de mieux élucider les mécanismes impliqués dans le syndrome de Morfan, déficit de l'Apolipoprotéine E.

Des souris délétées pour le gène de l'apolipoprotéine E (*Apo E -/-*) développent des AAA associés à un phénotype athérosclérotique. Cependant, les souris invalidées pour l'apolipoprotéine E (*Apo E -/-*) et pour le gène de l'activateur du plasminogène (*plau-/-*) ne présentent aucun signe d'anévrisme, ce qui s'explique probablement par l'inactivation de la métalloprotéase pro MMP-12 par la plasmine.

Surexpression de l'angiotensine II

La lignée murine Tsukuba-Hypertensive-Mice (THM) surexprimant les protéines humaines renine et son substrat l'angiotensinogène, exhibe une surproduction de la protéine angiotensine II (Ang II) qui conduit à une hypertension artérielle. Un régime alimentaire riche en chlorure de sodium (NaCl) induit chez ces souris le développement d'anévrisme.

C/ MODELES INDUITS

Modèle de calcification

Il est basé sur l'application du chlorure de calcium (CaCl_2) au niveau de l'aorte abdominale pendant quelques minutes, ce qui permet d'initier une réponse inflammatoire associée à une augmentation de la production des MMPs et une dégradation de l'élastine. La calcification de l'aorte chez une souris MMP-9 déficiente a permis de confirmer le rôle des MMP-9 dans la formation des AAA.

Modèle d'élastase

Le modèle d'élastase a été décrit pour la première fois par Anidjar et coll.⁸³ chez le rat. La création de l'anévrisme dans ce modèle est induite par une perfusion intraluminale de l'élastase pancréatique porcine dans l'aorte abdominale sous-rénale. Le diamètre aortique augmente rapidement après l'injection pour former un AAA après 14 jours.

Cette dilatation de l'aorte s'accompagne par de nombreuses modifications cellulaires et tissulaires, une dégradation des lames élastiques, une augmentation des MMP-2, MMP-9 et MMP-12 et une infiltration des macrophages.

Par ailleurs, le développement de ce modèle chez la souris a permis d'étudier le rôle de certains gènes dans la physiopathologie anévrysmale, particulièrement à travers son utilisation chez des souris transgéniques. En perfusant de l'élastase chez des souris soit MMP-9^{-/-} ou MMP-12^{-/-}, des études⁶⁰ ont montré que les MMP-9 sont indispensables à la dégénérescence de la paroi anévrysmale et qu'elles agissent probablement comme un médiateur enzymatique de la dégradation de l'élastine. De plus, il a été constaté que les MMP-12 jouent un rôle moindre par rapport aux MMP-9.

A noter que d'autres études se sont intéressées à l'application du modèle d'élastase chez des souris génétiquement modifiées telles que la souris TIMP-1^{-/-} et iNOS^{-/-}.

Modèle de l'angiotensine II

Il consiste à perfuser continuellement et durant un mois de l'angiotensine II chez des souris déficientes pour l'apolipoprotéine E (*Apo E*^{-/-}). L'intérêt fondamental de ce modèle est d'associer le phénotype athérosclérotique et le rôle de l'Ang II dans la formation des AAA.

Ce modèle possède les principales caractéristiques de l'AAA humain, notamment la dégradation des lames d'élastine, l'infiltration des molécules inflammatoires, la formation d'un thrombus et une plaque d'athérocclérose.

En revanche, quelques points le différencient des AAA humain car il engendre une dissection aortique et une localisation dans l'aorte surrénale alors que chez l'humain les AAA touchent principalement l'aorte sous-rénale.

III.4.1.2 - MODELES D'ANEVRYSME CHEZ LE PORC

Les modèles animaux développés chez le petit mammifère (souris, rat) ont permis de mettre en lumière certains aspects de la physiopathologie anévrysmale. Pour autant, ils ne permettent pas d'étudier les thérapies endovasculaires utilisant des matériaux ou des dispositifs complexes du fait du calibre aortique insuffisant.

Le laboratoire a développé un modèle de xéno greffe chez le porc qui est similaire au modèle réalisé chez le rat mais en utilisant des patches d'aorte de brebis décellularisée⁸⁶⁻⁸⁸. Bien que l'éthiopathogénie soit différente de celle des AAA humains, ce modèle présente plusieurs aspects des lésions anévrysmales humaines comme l'infiltration inflammatoire, le déséquilibre de la balance protéases /antiprotéases, la raréfaction des CML, la présence d'un thrombus endoluminal, la néoangiogenèse et la destruction de la MEC (Tableau III-1).

Il se caractérise aussi par un profil évolutif et la présence d'un thrombus qui permet d'envisager l'évaluation des différentes techniques chirurgicales endovasculaires.

Caractéristiques	Maladie humaine	Xéno greffe
Rupture	+	+
Potentiel de croissance	+	+
Déplétion CML	+	+
Lyse élastine de la média		+
Angiogenèse adventitielle	+	
Thrombus luminal	+	+
Macrophages, Lymphocytes TetB	+	+
Polynucléaires	-	-
Immunoglobulines	+	+
MMP	+	+
Voie de la plasmine	+	+
Etiopathogénie	ND	Immunogénicité MEC

Tableau III-1 : Caractéristiques comparées de la maladie anévrysmale humaine et du modèle de xéno greffe chez le porc

Abréviations : + : présence, - : absence, MEC : matrice extracellulaire et ND : Non Déterminé

Il faut souligner que d'autres modèles ont été développés chez le gros animal par une sur-dilatation d'artères saines^{89, 90} associée à une perfusion d'élastase^{84, 91} ou par la suture de structures inertes (matériel prothétique⁹²⁻⁹⁵), autologues vasculaires (greffe veineuse^{96, 97}), ou non vasculaires (aponévrose⁹⁸, séreuse^{99, 100}). Néanmoins, ces modèles ne reproduisent pas l'évolutivité des AAA humains.

III.4.1.3 MODELES D'ANEVRYSMES CHEZ LE RAT

A/ MODELE D'ELASTASE

Le modèle de perfusion à l'élastase chez le rat est le modèle expérimental le plus connu et le plus utilisé dans les études des AAA. L'anévrysme se forme entre 2 à 3 jours après la perfusion de l'élastase puis continue à progresser jusqu'au 5ème jour où il se stabilise. La dilatation artérielle dépend principalement de l'infiltration inflammatoire de la paroi et non pas de l'activité élastase. De ce fait, ce modèle a permis de mieux comprendre l'implication des protéases dans la création et l'expansion des anévrysmes.

Cependant, il possède certains inconvénients car il est difficile de déterminer la dose nécessaire à la création d'anévrisme sans provoquer la rupture de la paroi artérielle, ce qui restreint le taux de reproductivité à moins de 60%^{84, 85}. De plus, on note une invasion des polynucléaires neutrophiles (PMN) au sein de la paroi artérielle traitée par l'élastase, tandis qu'elles sont peu présentes dans les lésions anévrysmales humaines.

A noter que l'utilisation de ce modèle dans des essais thérapeutiques s'avère limité du fait d'une variabilité et d'une rapidité de l'augmentation du diamètre anévrysmale.

Enfin, ce modèle ne reflète pas l'aggravation anévrysmale observée chez les patients atteints d'AAA bien qu'il transforme une artère saine en une artère pathologique.

B/ MODELE DE XENOGRFFE

Le modèle de xéno greffe est obtenu par la greffe d'une aorte de cobaye décellularisée par le dodécylsulfate de sodium (SDS)⁸⁶.

Après 14 jours, les anévrysmes se sont formés dans la quasi-totalité des greffons. La dilatation de l'aorte s'accompagne alors d'une dégénérescence de la paroi artérielle.

Contrairement au modèle d'élastase, la croissance du diamètre des AAA obtenus par xéno greffe se poursuit au-delà de 14 jours. Le principal avantage de ce modèle est donc l'aggravation continue de l'anévrisme, ce qui permet de l'utiliser pour tester des hypothèses thérapeutiques en comparant l'effet d'un traitement sur l'évolution du diamètre d'AAA déjà constitué par rapport à un groupe contrôle.

Ce modèle présente de nombreuses similitudes avec les AAA chez l'humain avec la formation d'un thrombus endoluminal, d'importantes altérations de la matrice incluant une dégradation du réseau d'élastine, une infiltration de la média par des cellules inflammatoires contenant 80% de monocytes-macrophages et de 10% de lymphocytes T, une augmentation de l'activité protéolytique MMP-9, MMP-12, MMP-3 et de la voie de plasmine Tableau III-2. Ce modèle est particulièrement adapté à l'évaluation des thérapies génique et cellulaire administrées par voie endovasculaire.

Caractéristiques	AAA humain	Xéno greffe	
Rupture	+	+/-	-
	+	+	-
Déplétion CML			
Angiogenèse adventitielle			
Thrombus luminal			
Macrophages, Lymphocytes T et B			
Polynucléaires			
Immunoglobulines			
MMP			
Voie de la plasmine			

Tableau III-2 : Caractéristiques comparées de la maladie humaine et des modèles expérimentaux d'AAA chez le rat

Abréviations : + : présence, - : absence, +/- : limité et ND: Non Déterminé

III.5 - THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES A LA CHIRURGIE :

LES BIOTHERAPIES

Le laboratoire développe des approches thérapeutiques des AAA visant à stabiliser le diamètre des AAA en induisant un phénomène de réparation de la paroi artérielle. Ces approches sont principalement des thérapies cellulaires, géniques ou pharmacologiques.

III.5.1 - THERAPIES CELLULAIRES

Stabilisation d'AAA chez le rat par ensemencement endovasculaire de CML

Le laboratoire s'intéresse tout particulièrement aux développements d'approches endovasculaires innovantes dans le traitement des AAA basées sur le transfert de matériels biologiques. Etant donné le rôle des CML dans la synthèse de la MEC et leur raréfaction dans les AAA, des travaux basés sur le traitement endovasculaire des AAA dans un modèle de xénotransgreffe chez le rat par des CML autologues ont été réalisés⁸⁶.

Ces travaux ont montré que l'addition de CML autologues permet de stabiliser les diamètres anévrysmaux, de diminuer l'infiltration inflammatoire, de baisser l'activité protéolytique MMP (-1, 3, 7, 9 et 12), d'augmenter des taux des TIMP-1, TIMP-3 et TGF- β , de stabiliser le contenu en élastine et d'augmenter les ARNm codant pour collagènes I et III (Figure III-5)

Parallèlement au blocage du processus de destruction de la paroi, l'accumulation de CML s'accompagne d'une reconstruction aortique sur la face endoluminale. Deux mois après le traitement, une néoparoi endoluminale riche en CML, en cellules endothéliales et en collagène s'est formée. Ainsi, les CML inhibent la dégénérescence de la paroi artérielle en agissant sur la balance MMP/TIMP puis induit une cicatrisation et une reconstruction. Il a été montré que les CML additionnées par thérapie cellulaire produisent des facteurs paracrines qui diffusent de manière centrifuge de la lumière vers la paroi aortique, conduisant ainsi à la stabilisation anévrysmale. Il s'agit en particulier de TIMP-1 et de TGF-béta1 (cf. infra, thérapie génique)¹⁰¹.

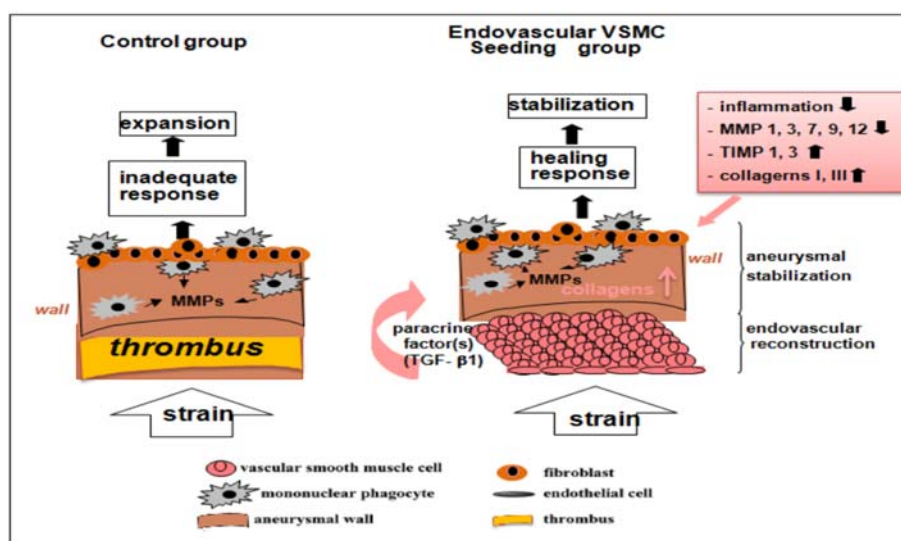


Figure III-5 : Stabilisation des AAA expérimentaux par thérapie cellulaire endovasculaire utilisant les CML autologues¹⁰¹

L'ensemencement endovasculaire des CML a permis une stabilisation du diamètre anévrysmal associé à une diminution de l'inflammation, une diminution de l'expression des ARNm MMP-1, -3, -7, -9, -12, une augmentation de l'expression des ARNm TIMP-1, -2, -3 dans l'intima et une synthèse des collagène I et III

Risque de rupture des AAA chez le rat par l'ensemencement endovasculaire des fibroblastes

Il est difficile d'envisager un traitement clinique utilisant les CML qui sont difficiles à prélever chez les patients et dont la prolifération en culture est limitée après isolement de patients âgés. Grâce à leurs facilités de prélèvement, leur amplification et surtout à leur rôle dans la cicatrisation cutanée¹⁰², les fibroblastes cutanés semblent une source potentielle pour des essais thérapeutiques des AAA.

Le potentiel des fibroblastes cutanés ou adventitiels à stabiliser les AAA dans le modèle de xéno greffe chez le rat a donc été testé. Mais étonnamment, ces cellules ont provoqué une aggravation des anévrysmes conduisant à la rupture avec une augmentation des MMP-3, MMP-9 et de MMP-7 et à la formation d'un thrombus. En revanche, l'inhibition de la thromboformation par l'injection de l'hirudine lors du traitement cellulaire induit une stabilisation des diamètres anévrysmaux.

Ces travaux suggèrent que l'effet délétère des fibroblastes sur les AAA est dû à l'activation de la coagulation et à la thrombose via l'activation du facteur tissulaire. Ce travail qui est complété par une tentative d'inhibition de l'expression du facteur tissulaire démontre que toutes les cellules mésenchymateuses ne stabilisent pas les AAA, et qu'il est primordial de tester ces cellules dans des modèles animaux avant un éventuel transfert clinique.

III.5.2 -THERAPIES GENIQUES

Traitement des AAA expérimentaux par surexpression du Transforming Growth Factor beta-1 (TGF-β1)

Les résultats obtenus par thérapie cellulaire suggèrent un effet paracrine des CML ensemencées dans la paroi anévrysmale. Les facteurs ainsi sécrétés apparaissent d'un intérêt majeur dans la stabilisation éventuelle des AAA. Ainsi, les modifications observées dans la paroi anévrysmale lors de la thérapie par CML concordent avec les effets du TGF-β illustrés dans la littérature, dont la stimulation de la synthèse de collagène et la restauration de la balance MMP / TIMP en faveur des TIMP (Figure III.6). Dans cette optique, une thérapie génique visant à surexprimer le facteur TGF-β a été développée. L'injection, par voie endovasculaire, d'adénovirus exprimant TGF-β simien muté actif a permis de stabiliser le diamètre anévrysmale, d'arrêter le processus inflammatoire, de remplacer le thrombus par des CML mais également d'augmenter l'expression du TGF-β endogène du rat⁶⁵.

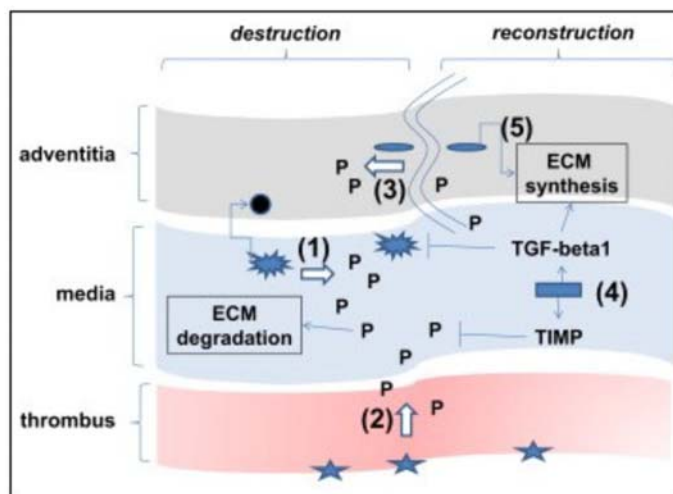


Figure III-6 : Principaux mécanismes impliqués dans la destruction et reconstruction de laparoi aortique¹⁰³

Different sources of proteases. (1) The interplay between lymphocytes and macrophages regulates production of proteases (P). (2) Neutrophils adsorbed at the surface of the luminal thrombus liberate proteases which diffuse centrifugally to the aneurysmal wall, causing ECM destruction and VSMC death (anoïkis). (3) Angiogenesis in the adventitia, spreading to the media, causes influx of leukocytes and concentrates proteases. Fibroblasts in the adventitia may also produce proteases. The three mechanisms may not be active simultaneously in a same type of lesion at the same time of its evolution. (4) VSMCs in the media produce inhibitors of proteases, and TGF-beta1 which, under particular circumstances, triggers ECM production and down-regulates inflammation. (5) Fibroblasts in the adventitiaproduce ECM.

III.5.3 - THERAPIE PHARMACOLOGIQUE

Des approches pharmacologiques pour diminuer la croissance des AAA ont été évaluées chez l'humain, parfois lors d'études randomisées. Il s'agit de traitements spécifiques comme les inhibiteurs de protéases comme la doxycycline, l'azithromycine ou non spécifiques comme les bêta-bloquants et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Aucune de ces études n'a démontré l'utilité de ces traitements pour la prise en charge des AAA de petit diamètre. La seule recommandation de rang A pour la pharmacologie des petits AAA est que le propranolol ne peut être utilisé pour limiter la croissance du diamètre. Les recommandations de rang B concernent la roxithromycin et la doxycycline mais reposent sur des données très limitées et sont sans conséquence sur la pratique médicale.

Une étude rétrospective cas-témoin suggère que l'administration de faibles doses d'aspirine ralentit la vitesse de croissance des petits AAA. Les patients porteurs d'AAA reçoivent généralement de l'aspirine à faible dose dans la prise en charge de leur athérosclérose. Par ailleurs, des données suggèrent que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion augmentent la croissance des AAA.

Une étude britannique étudie l'impact du périndopril comparé à l'amlodipine à un placebo sur le contrôle de l'évolution du diamètre de petits AAA (protocole NCT01118520). Récemment, la contribution des statines à limiter la croissance du diamètre des AAA a fait l'objet de plusieurs méta-analyses, essentiellement négatives et les analyses de la paroi des AAA ont montré qu'au mieux les statines ne modifient ni l'inflammation ni l'expression des protéases.

Une raison possible de cet échec est la faible capacité des traitements proposés à modifier les processus de destruction et de reconstruction dans la paroi anévrysmale, en restreignant l'approche aux traitements préventifs de la destruction de la paroi anévrysmale. Une autre raison est l'insuffisance de l'évaluation pré-clinique des traitements évalués en phase clinique. En particulier, ces traitements ont été évalués dans des modèles de prévention de la formation d'AAA et non pas pour leur capacité à freiner la croissance d'AAA expérimentaux déjà constitués.

Après les travaux de thérapie cellulaire et thérapie génique qui ont désigné TGF-béta1 comme un facteur puissant de stabilisation des AAA, le laboratoire a montré que l'administration courte de faibles doses de ciclosporine A, un immunodépresseur inducteur de la transcription du gène codant pour TGF-béta1, stabilise durablement des AAA de petit diamètre chez le rat, bien au-delà de l'interruption du médicament. Cet effet prolongé d'un traitement court est associé à une cicatrisation de l'AAA, avec en particulier une repopulation de cellules de type CML (travail soumis pour publication). Actuellement, un essai thérapeutique randomisé contre placebo est en cours, financé par le PHRC 2011, qui inclura en France 360 patients.

III.5.4 -LES CELLULES SOUCHES

L'immortalité est un idéal qui à toujours fasciné l'Homme depuis la nuit des temps. Le développement de la médecine régénérative nourrit donc l'espoir d'approcher ce rêve. Ainsi, réparer les tissus endommagés par une pathologie (Alzheimer, diabète, infarctus...), un accident ou tout naturellement par le vieillissement constitue un défi majeur de la médecine du futur qui doit son élan à l'utilisation des cellules souches (CS). Il est maintenant admis que ces cellules sont dotées d'un potentiel de différenciation, de prolifération et d'auto-renouvellement qui leur permet de participer aux renouvellements cellulaires et au maintien de l'homéostasie tissulaire.

III.5.4.1 - GENERALITES SUR LES CELLULES SOUCHES

Deux caractéristiques fondamentales définissent les cellules souches indifférenciées : leur potentiel d'engendrer des cellules différenciées et leur capacité à s'auto-renouveler¹¹⁴⁻¹¹⁷. Le pool de ces cellules varie chez les individus en fonction de l'âge et de l'état physiologique. Les CS se divisent soit de façon symétrique et elle génère alors deux cellules filles identiques permettant ainsi l'augmentation du pool des CS ou soit de façon asymétrique leur permettant de donner naissance d'une part à une cellule souche identique à la cellule mère et d'autre part à une cellule qui s'engage dans la voie de spécialisation¹¹⁸.

Les CS se subdivisent en plusieurs sous populations hétérogènes qui peuvent être classées selon leurs capacités de différenciation ou selon leurs sources. Elles sont réparties en quatre niveaux en fonction de leur potentiel de différenciation ; les cellules souches totipotentes, pluripotentes, multipotentes et unipotentes. Suivant leur origine, on distingue les cellules souches embryonnaires (ES), foetales et adultes (CSA)¹¹⁵.

Friedenstein fut le premier à mettre en évidence des cellules non-hématopoïétiques capables de se différencier en ostéoblastes et tissu fibreux (Friedenstein et al 1976) ausing de la Moëlle Osseuse (MO). Il observa une population cellulaire, qui une fois mise en culture à faible densité, était capable

de former des colonies de cellules adhérentes aux plastiques et dont la forme allongée ressemblait aux fibroblastes. Le terme de Colony-Forming Unit-Fibroblasts (CFU-F) fut initialement employé pour décrire le caractère monoclonal de ces colonies cellulaires. La greffe sous-cutanée de CFU-F était capable de reconstituer l'environnement hématopoïétique en donnant naissance à du tissu fibreux, de l'os contenant ou non de la moëlle. Plusieurs autres travaux confirmèrent ces données et démontrèrent le caractère multipotent de ces cellules par leur capacité à se différencier en ostéoblastes, chondrocytes et adipocytes (Pitinger et al 1999, Bianco et al 2008). Caplan fut le premier auteur à utiliser le terme de Mesenchymal Stem Cells ou Cellules Souches Mésoenchymateuses (MSCs) pour dénommer ces cellules (Caplan 1991). Devant les critiques de certains auteurs remettant en cause le caractère de cellule souche, la Société Internationale pour la Thérapie Cellulaire proposa le terme de Cellules Stromales Multipotentes (Multipotents Stromal Cells) (Horwitz et al 2005). Les propriétés obligatoires d'une cellule pour être qualifiée de cellule souche sont la multipotence et l'auto-renouvellement. Or les démonstrations de multipotence ont principalement été faites dans des conditions in vitro qui ne restituent pas forcément les interactions in vivo et exposent les cellules à des stimuli artificiels (Bianco et al 2010). Mais un travail récentisola une population sous endothéliale de MSCs exprimant CD146 (MCAM melanoma associated cell adhesion). L'explantation de ces cellules et leur réimplantation hétérotopique après culture ex vivo générèrent de l'os, des adipocytes et du stroma médullaire, mais surtout des cellules identiques aux cellules initiales (Sachetti et al 2007). Ce fut le premier travail prouvant l'auto-renouvellement des MSCs. Cette observation fut confirmée par un autre travail utilisant des MSCs isolées en périphérie de l'adventice chez la souris. Ces cellules étaient positives pour récepteur du PDGF (PDGFR- α) et stem cell Antigène 1 (sca-1) mais négatives pour CD45 et TER119. L'injection de ces cellules dans une souris receveuse irradiée sans phase de culture ex vivo généra les mêmes cellules initiales mais aussi des ostéoblastes et adipocytes (Morikawa et al 2009). Ces données semblent rendre légitime le terme de cellules souches attribué aux MSCs.

III.5.4.2 - CARACTERISTIQUES IN VITRO ET IN VIVO DES CSM-MO (CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES ISSUES DE LA MOËLLE OSSEUSE)

Leurs caractéristiques principales sont leur isolement basé sur leur capacité à adhérer au plastique, leur immunophénotype et leur capacité à se différencier en ostéoblastes, chondrocytes et adipocytes in vitro (Chamberlain et al 2007). Mais il est admis maintenant que les CSMs sont capables de se différencier en CML (Galmiche et al 1993, Delorme et al 2009).

L'immunophénotype de ces cellules est résumé dans le Tableau I. En culture, elles expriment des marqueurs non-spécifiques tels que CD44, CD73, CD90, CD146 mais n'expriment pas des marqueurs hématopoïétiques tels que CD11b, CD14, CD45 et CD34 (Pontikoglou et al 2011). Elles expriment des marqueurs plus spécifiques tels que Stro-1, GD2, SSEA4, CD49a, CD105, CD146, CD200 et CD271. Même si ces cellules en culture ont l'air homogène par leur morphotype, elles sont en fait très hétérogènes par leur expression d'anti-gènes membranaires tels que CD146 et CD200 (Delorme et al 2008) et leur multipotence. Un tiers seulement des cellules en culture sont multipotentes (Pitinger et al 1999). Après un temps de latence, elles sont capables de se dupliquer très rapidement et il a été décrit des cultures ex vivo viables jusqu'à 50 passages (Pitinger et al 1999). Il a été montré que des CSMs pouvaient exister au sein de niche vasculaire et être isolées en dehors de la moëlle osseuse

(MO). C'est le cas des péricytes qui se trouvent à l'opposé de la lumière artérielle en contact avec les cellules endothéliales. Il a déjà été montré que ces péricytes avaient le phénotype CSMs et la capacité à se différencier en ostéoblastes, chondrocytes et adipocytes (Crisan et al 2008), et ce quelque soit leur tissu d'origine.

Toutefois, la preuve que ces péricytes soient identiques aux CSMs isolées à partir de la moëlle osseuse reste à établir.

Marker	Property	Cultured MSCs	Native MSCs
Stro-1	Unknown antigen	+	+
GD2	Ganglioside	+	+
SSEA4	Stage-specific embryonic antigen	+	+
CD11b	ITGAM (integrin α M)	-	-
CD14	LPS receptor	-	
CD29	Integrin β 1 chain	+	
CD34	Sialoprotein	-	+
CD44	Hyaluronan receptor	+	
CD45	Pan-leukocyte antigen	-	dim/-
CD49a	Integrin α 1 chain	+	+
CD49b	Integrin α 2 chain	+	
CD49c	Integrin α 3 chain	+	
CD49d	Integrin α 4 chain	-	
CD49e	Integrin α 5 chain	+	
CD51	Integrin α V chain	+	
CD73	Ecto 5 endonuclease	+	+
CD90	Thy-1	+	+
CD105	TGF- β RIII (transforming growth factor- β receptor III)	+	+
CD106	VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1)	+	+
CD133	AG133 (prominin)	-	+
CD140b	PDGF-R β (platelet-derived growth factor receptor- β)	+	+
CD146	Mel-CAM (melanoma-cell adhesion molecule)	+	+
CD166	ALCAM (activated lymphocyte cell adhesion molecule)	+	+
CD200		+	+
CD271	OX-2	-	+
	NGFR (neural growth factor receptor)		

Tableau III-3. Immunophénotypes des CSMs in vitro et in vivo
(Pontikolou C, Deschaseaux F, Sensebé L, Papadaki H. Stem Cell Rev end Rep 2011 ;7 :569-89)

III.5.4.3 - L'IMMUNOMODULATION DES CSMS

Une des caractéristiques principales de ces cellules est leur capacité à éviter leur reconnaissance immunitaire et à inhiber différentes fonctions de l'immunité. Ce manque d'immunogénicité pourrait s'expliquer par une faible expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I) et un manque d'expression du CMH II associés à une absence de molécules stimulantes telles que CD40 et CD80 (Nauta 2007, Uccelli et al 2007, Siegel et al 2009). Toutefois de récents travaux ont tempéré cette action peu immunogène en montrant un rejet partiel après perfusion de CSMS dans des souris allogéniques en mismatch pour CMH (Nauta et al 2006).

L'immunomodulation des CSMS s'effectue principalement par une influence sur l'ensemble des cellules impliquées dans la réponse immunitaire.

Cet effet est médié par l'inhibition des sous populations CD3⁺, CD4⁺ et CD8⁺ des lymphocytes T par les CSMS (Krampera et al 2003). Ce caractère semble être important puisqu'il est conservé même après croisement inter espèces par xénogreffe (Djouad et al 2003). Les CSMS agissent en stoppant la division cellulaire en phase G0-G1 par inhibition de l'expression de cycline D2 (Glennie et al 2005). Ainsi, CSMS ne stimulent pas l'apoptose lymphocytaire mais favorisent la survie des lymphocytes quiescents. Cette action de maintenir la survie des lymphocytes T est accentuée par l'inhibition de facteur apoptotique telle que récepteur Fas et le ligand Fas (Benvenuto et al 2007).

Certains travaux suggèrent que CSMS stimulent le passage d'une réponse pro-inflammatoire vers une réponse anti-inflammatoire en inhibant la sécrétion de IFN γ par les Th-1 (T-helper 1) conjointement à une augmentation de sécrétion d'IL-4 par Th-2 (Aggarwal 2005). La dernière action sur la population des lymphocytes T semble être une suppression de leur cytotoxicité. Les mécanismes moléculaires de cette modulation sur les lymphocytes T restent peu clairs. Ils semblent comporter une interaction directe inter-cellulaire mais aussi une action paracrine via TGF- β 1, HGF, indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), NO, PGE2, la forme soluble HLA-G et les Toll-Like Recepteurs (TLRs) (Siegel et al 2009, Opitz et al 2009).

De même, les CSMS semblent stopper la prolifération des lymphocytes B in vitro (Augello et al 2005). Mais les CSMS pourraient agir aussi en inhibant la maturation des lymphocytes B et la sécrétion d'anticorps et en modulant leur chémotatisme via une inhibition de l'expression de récepteurs aux chémokines CXCR4, CXCR5, CXCR7 (Corcione et al 2006).

Les MSCs ont aussi une action sur les Cellules Dendritiques (CD) tendant vers un phénotype tolérant. Les mécanismes impliqués sont multiples et comprennent une inhibition de l'activation des cellules T par les CD (Jiang et al 2006), l'orientation vers une réponse Th-2 par sécrétion de IL-10 au dépend de TNF- α (Aggarwal et al 2005). Ces mécanismes pourraient se faire via la sécrétion de PGE2 pour inhiber la production de cytokines par les CD, mais aussi via IL-6, MCS-F et une interaction directe intercellulaire (Aggarwal et al 2005, Zhao et al 2010).

CSMS influencent aussi la fonction des macrophages et des neutrophiles en inhibant la production de TNF α , IL-12, en stimulant IL-6 et IL-10 et en augmentant l'activité phagocytaire des macrophages (Kim et Hematti 2009). Les CSMS semblent avoir aussi une activité anti-apoptotique sur les

neutrophiles médiée par IL-6 (Raffaghello et al 2008). Enfin les CSMs semblent exercer une modulation de la réponse immunitaire en inhibant la prolifération, la cytotoxicité et la production de cytokines par les cellules Natural Killer (NK) (Spaggiari et al 2008).

A côté de ces effets immunosuppresseurs, les MSCs sont capables d'induire une réponse par les lymphocytes T CD8 en présentant des antigènes par le CMH I (Francois et al 2009).

III.5.4.4 - Rôle des CSMs dans l'hématopoïèse

L'observation de Friedenstein (Friedenstein et al 1976) fut la première à montrer l'importance des CSMs comme cellules de soutien et de régulation des Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH).

Les CSMs semblent jouer un rôle très important pour maintenir une hématopoïèse d'après des expérimentations de déplétion et culture in vitro sur de longues périodes (Charbord et al 1996).

L'étude de Mugumura montra que les CSM-MO jouaient un rôle important pour la repopulation des CSH et la prise de greffe (Mugumura et al 2006). Il pratiqua une transplantation de CSM-MO humaines expandues *ex vivo* dans la MO de souris immunodéficientes et retrouva des cellules issues du donneur dans la MO du receveur et ces cellules ont acquis des phénotypes variés reconstituant l'intégralité du micro environnement médullaire. Ces phénotypes comprenaient des péricytes, myofibroblastes, des cellules réticulaires, des ostéocytes et ostéoblastes et des cellules endothéliales. Il est intéressant de noter que la même expérience effectuée par un mode d'administration par perfusion dans le sang périphérique aboutit à un échec confirmant l'élimination des CSMs circulantes par les poumons (Barbash et al 2003). Le mécanisme incriminé est une interaction avec les CSH par l'expression de N-cadhérine et la production de SDF-1. Les CSMs interagissent avec les CSH par des mécanismes paracrines impliquant des cytokines (telles que TGFβ1, IL6,-7, -8, -11, -12, -14 et -15, le M-CSF et GM-CSF), des molécules d'adhésion inter-cellulaire (V-CAM1) (Majumdar et al 2000, Prockop 1997). Cette régulation illustre ainsi l'importance de la niche et du micro environnement dans la fonction des CSMs.

III.5.4.5 - Les MSCs au sein des systèmes de réparation tissulaire

Le fait de montrer que des MSCs chez l'adulte étaient capables de multipotence a profondément modifié le concept des cellules souches. Il a été alors possible de provoquer des différenciations cellulaires par stimuli. Ce mécanisme, appelé transdifférentiation, a permis le développement de projets de thérapie cellulaire. La transdifférentiation est difficile à mettre en évidence car l'acquisition de marqueurs cellulaires n'est pas synonyme de l'acquisition de la fonction cellulaire.

De plus il a été montré que les CSMs amélioraient leur plasticité après altération de leur caryotype suggérant une acquisition de la multipotence par altération génétique (Jiang et al 2002). Ainsi, l'exposition prolongée de CSMs au 5-bromo-2'-deoxyuridine, un agent chimique hautement mutagène, améliore leur plasticité (Qu et al 2004). L'ensemble de ces données suggère la plus grande prudence lors de l'utilisation de ce type de cellules en pratique clinique et suggère l'exclusion des cultures cellulaires prolongées pour les applications cliniques. De nombreuses publications ont voulu démontrer le rôle bénéfique des CSMs dans la réparation tissulaire en réponse à un traumatisme ou

une maladie. La première fonction réparatrice étudiée fut au niveau de la réparation du squelette après mutation expérimentale ou chez des patients atteints de défaut d'ostéogénèse ou de mutation du collagène I (Horwitz et al 2002). Mais, l'implication des CSMs dans des réparations tissulaires variées a été testée. La perfusion de CSMs a permis d'améliorer la réparation tissulaire pulmonaire dans un modèle de traumatisme pulmonaire par administration de bléomycine. Ces cellules se différenciaient en pneumocytes de type II (Ortiz et al 2003). Les CSMs ont été utilisées avec succès comme thérapie dans des modèles animaux de glomérulonéphrites (Kunter et al 2006), de diabète (Lee et al 2006), maladie du greffon contre l'hôte (Ringden et al 2006), d'infarctus du myocarde (Minguell et Ericsson 2006). Les mécanismes sont en cours d'exploration.

Toutefois, il a été observé dans une étude clinique que les patients traités bénéficiaient d'une amélioration de la croissance osseuse, de la densité osseuse malgré un taux très faible (<1%) de cellules du donneur au sein des tissus du receveur (Horwitz et al 2002).

La même observation fut constatée après perfusion de CSMs humaines dans un modèle d'infarctus du myocarde chez la souris immunodéficiente ; aucune cellule du donneur ne fut détectée chez le receveur après 3 semaines malgré l'amélioration de la fonction cardiaque et du remodelage ventriculaire (Iso et al 2007). Ces données suggèrent que les CSMs pourraient agir principalement par un mode paracrine et l'on sait que les CSMs sont capables de sécréter un large spectre de cytokines. Il pourrait influencer la réparation tissulaire par de nombreux mécanismes comprenant la stimulation de la prolifération et de la survie des populations cellulaires endogènes, la stimulation de l'angiogénèse, l'inhibition de l'inflammation et de la réponse immunitaire, la réduction de l'apoptose (Phinney et Prockop 2007).

III.5.4.6 - UTILISATIONS THERAPEUTIQUES

Plusieurs études ont permis de tester le potentiel des CSM dans la réparation tissulaire et des essais cliniques ont été réalisés¹⁹⁶.

Une injection des CSM dans un modèle d'atteinte rénale a par exemple induit une nette amélioration des fonctions rénales, accompagnée d'une prolifération des cellules tubulaires résidentes stimulée par les facteurs sécrétés par les CSM comme IGF-1¹⁹⁷. En effet, il semble que les CSM jouent un rôle néphroprotecteur via un mode paracrine et non par une différenciation cellulaire^{78, 176, 198-200}. D'autres travaux ont également montré que le surnageant de CSM est capable de réduire l'atteinte rénale¹⁹⁹.

Une greffe de CSM sur la main irradiée d'un patient en 2006 a été associée à la préservation de cette main. D'autres essais cliniques ont été réalisés en hématologie notamment dans le cadre de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH). La greffe de CSM a ainsi permis une amélioration de la reconstitution hématopoïétique^{201, 202}. Dans le cadre d'une réparation osseuse, une injection des CSM allogéniques chez des enfants ayant une ostéogénèse imparfaite a aussi permis une reprise de la croissance du tissu²⁰³.

Par ailleurs, une approche a permis de traiter des pertes osseuses grâce à une implantation d'un biomatériau (hydroxyapatite) contenant des CSM préalablement cultivées *in vitro*²⁰⁴. D'autres essais

de reconstitution osseuse ont été réalisés pour la réparation de la dernière phalange d'un pouce ou d'une mandibule chez des patients²⁰⁵.

Dans le domaine cardiaque, plusieurs travaux réalisés chez l'animal ou l'humain suggèrent un effet réparateur des CSM. Ainsi, l'injection de CSM dans un modèle d'infarctus chez le porc a permis une amélioration de la fonction cardiaque²⁰⁶. Des essais cliniques ont été effectués en administrant des cellules souches de la moelle osseuse chez 14 patients. Un mois plus tard, une nette amélioration de la fonction cardiaque a été rapportée. Une autre étude a permis de constater une amélioration clinique significative après l'injection de CSM dans l'infarctus du myocarde chez des patients²⁰⁷.

CHAPITRE IV

Etat de l'art

IV.1 - INTRODUCTION

L'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) est une pathologie dégénérative de la paroi artérielle qui se manifeste par une dilatation localisée et permanente de l'artère (Johnston et al., 1991; Lederle et al., 1997). En l'absence de traitement, cette dilatation progressive associée à une dégradation des propriétés mécaniques et structurales du tissu artériel peut entraîner la rupture du vaisseau (Lasheras, 2007). En raison de la dilatation de l'artère, l'écoulement sanguin intraluminal est fortement modifié, avec l'apparition de zones de recirculation, favorables au développement d'un thrombus dans 75% des anévrismes (Harter et al., 1982).

Bien qu'il s'agisse d'une structure complexe, il est admis qu'il joue de rempart pour le vaisseau artériel même s'il est également avancé qu'il agit sur la paroi pour l'endommager au travers de vecteurs biologiques (. La rupture d'un anévrisme intervient lorsque la contrainte dans la paroi artérielle dépasse sa résistance mécanique, elle conduit à une mortalité importante (Dobrin 1989; Sakalihan et al. 2005).

Actuellement, seulement la chirurgie conventionnelle ou le traitement endovasculaire sont utilisés pour traiter les AAAs bien que les résultats ne soient pas toujours satisfaisants (Allaire et al., 2004). De nos jours, ce sont des critères morphologiques qui interviennent pour prédire la rupture de l'anévrisme : le diamètre maximal, son taux d'accroissement annuel et le volume de thrombus (Fillinger et al., 2003; Lasheras, 2007; Vorp, 2007). Ces critères essentiellement fondés sur des observations statistiques ne sont pas toujours accessibles et fiables (Nicholls et al., 1998; Powell, 1998; Fillinger et al., 2002; Brady et al., 2004).

Pour cette raison, les recherches actuelles se focalisent sur le développement de thérapies cellulaires pour tenter de stabiliser l'AAAs et de réparer la lésion (Allaire et al. , 2009 ; Michineau et al., 2009). Notons que, dans la plupart des travaux de modélisation théorique ou numérique, le comportement mécanique de la paroi artérielle a, pendant longtemps été modélisé par un matériau hyperélastique isotrope incompressible (Raghavan et Vorp, 2000).

Afin d'être pertinentes, les études des AAAs doivent être réalisées dans des conditions aussi proches que possible de la réalité physiopathologique. A cet effet, la présente étude est basée à partir d'un modèle expérimentale chez le rat permettant d'obtenir différentes données géométriques ou caractérisant les propriétés mécaniques du tissu vasculaire.

IV.2 - PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

Les expériences menées par Allaire et al. (2014) pour valider le traitement des AAAs par des thérapies cellulaires ont consisté à élaborer un modèle de xéno greffe chez le rat. Contrairement au modèle d'élastase, l'avantage de ce modèle expérimental animal est la création d'un AAA avec un thrombus comme dans le cas humain. Pour cela, une portion d'aorte abdominale de cobaye décellularisée est greffée en lieu et place de celle du rat (Figure IV-1). Puis, quatorze jours (D14) après cette xenotransplantation, un AAA se forme. Il s'agit alors d'étudier son évolution en comparant le cas non traité ou traité par une thérapie cellulaire utilisant des cellules souches mésenchymateuses (CSMs).

Ainsi, les dimensions géométriques (diamètre et longueur) de l'AAA sont mesurées *in vivo* avec une grille dans l'oculaire d'un microscope opératif sous cœur battant. A noter que la longueur de l'AAA est définie comme étant la distance entre les deux lignes de suture de la xéno greffe. Quant au diamètre, il correspond au niveau maximum de la dilatation. Dans la présente étude, les données géométriques ont été obtenues à partir d'un lot de six rats non traités et traités à 7 jours après la xéno greffe [(D21=D14+7jours)].

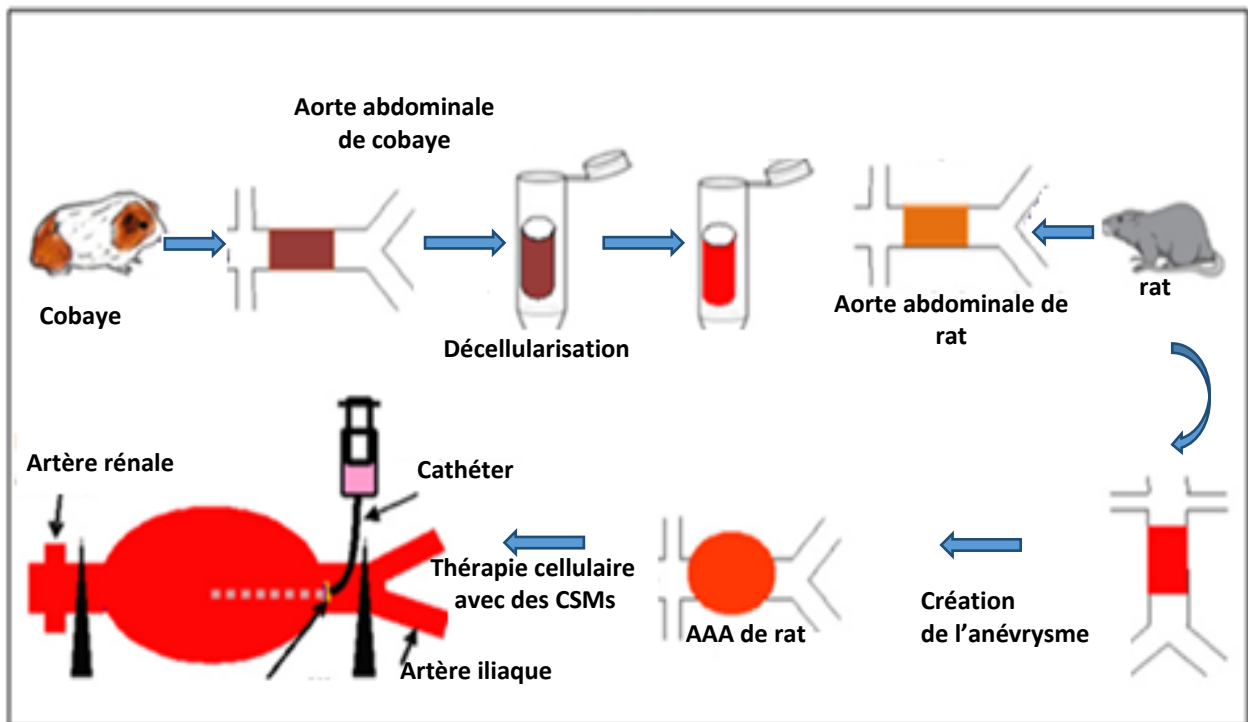


Figure IV-1 : Protocole expérimental de création et de traitement cellulaire de l'AAA créé avec le modèle expérimental de xéno greffe chez le rat (Zidi et Allaire, 2014)

Après le sacrifice des rats, des tests de traction uni-axiaux ont ensuite été effectués sur des échantillons prélevés sur des aortes abdominales. Il s'agit ici d'étudier le changement de propriétés mécaniques entre le cas sain, pathologiques et traité par la thérapie utilisant des CSMs.

A titre illustratif, des résultats de ces essais de caractérisation sont donnés (Figure IV-2). Par ailleurs, des coupes histologiques ont également été pratiquées sur tous les spécimens qui ont servi d'éprouvettes pour les tests de traction afin d'étudier le remodelage microstructurel artériel en particulier sur l'élastine et le collagène. Il faut souligner qu'il existe peu d'études sur le comportement mécanique du tissu artériel provenant du modèle de xéno greffe de rat (Zidi et Allaire, 2014).

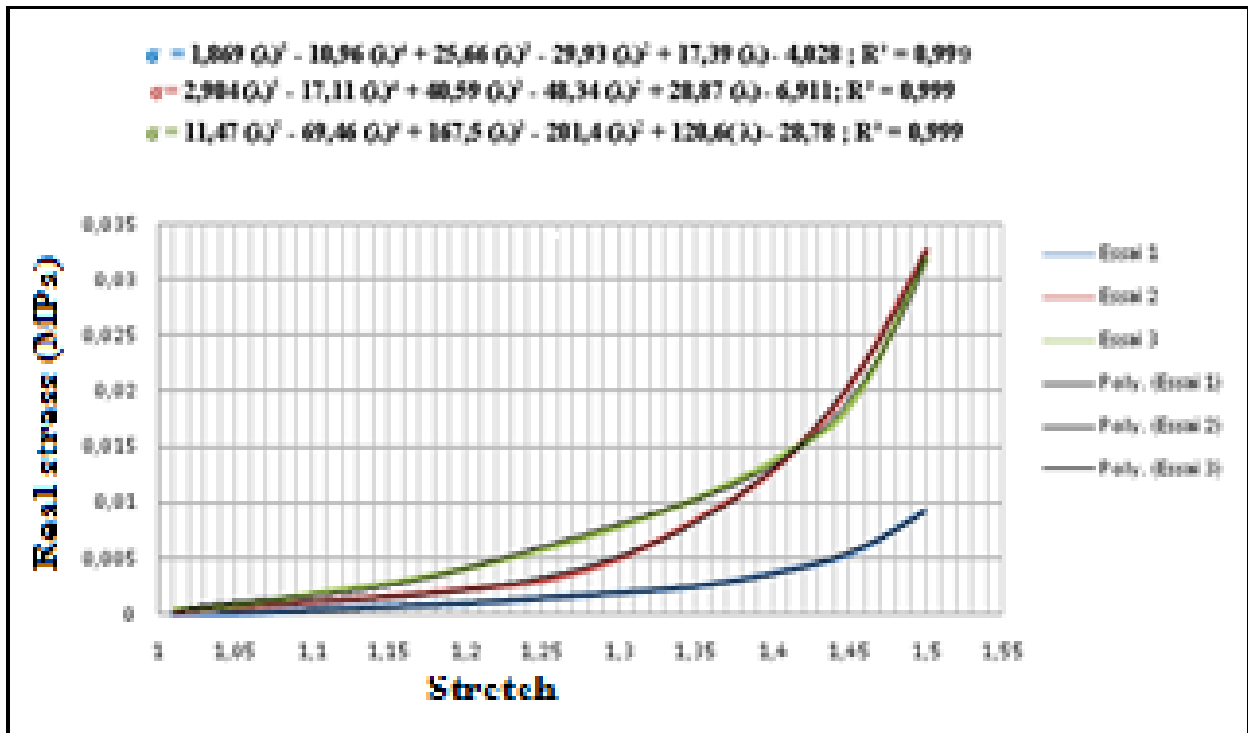


Figure IV-2 : Exemple de comportement mécanique de la paroi artérielle obtenu par desessais de traction uni-axiaux pour le cas sain, AAA et AAA traité (Zidi et Allaire, 2014)

IV.3 - MODELE NUMERIQUE PAR ELEMENTS FINIS

Pour évaluer et analyser l'état de contraintes en contraintes planes, régnant dans la paroi de l'AAA obtenu à partir du modèle expérimental de xéno greffe de rat, une approche numérique par éléments finis a été développée sur des coupes histologiques (Figure IV-3).

Pour cela, nous avons fait deux hypothèses, (1) l'AAA est considéré comme une structure homogénéisée où la paroi de l'anévrisme et le thrombus ont les mêmes propriétés mécaniques, (2) les deux structures ont des propriétés mécaniques différentes.

Les coupes histologiques ont été modélisées avec le logiciel SolidWorks (**Figure IV-4**).

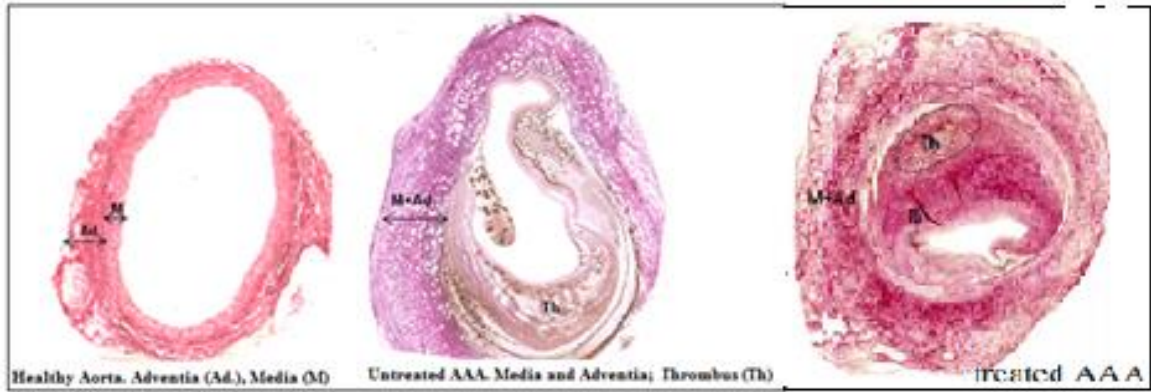


Figure IV-3 : Exemple de coupes histologiques de parois artérielles pour le cas sain, AAA nontraité et AAA traité (Zidi et Allaire, 2014)

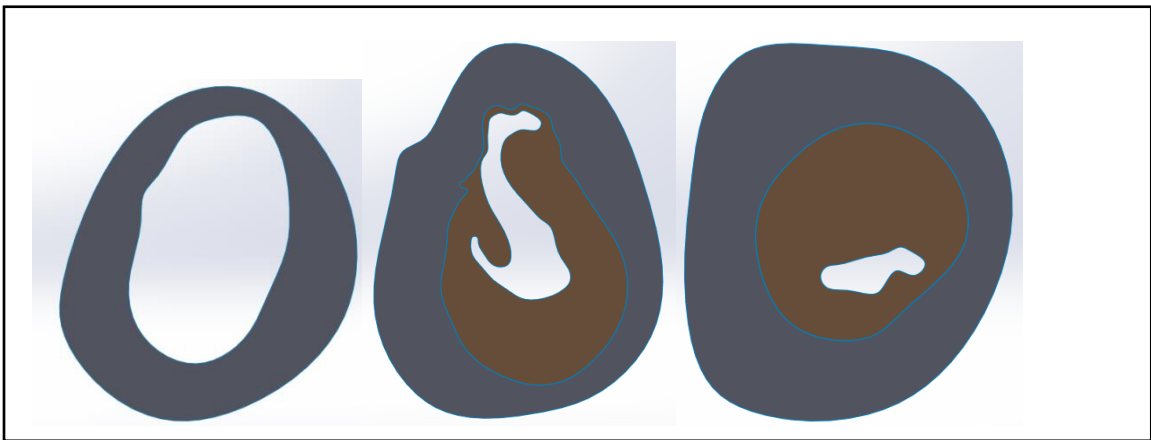


Figure IV-4 : Exemple de coupes histologiques de parois artérielles pour le cas sain, AAA nontraité et AAA traité modélisées avec le logicielSolidWorks

A partir des courbes de caractérisation mécanique en traction uni-axiale, nous avons considéré que le comportement est hyper élastique, homogène, isotrope et incompressible.

Le modèle élément finis a été élaboré avec le logiciel ABAQUS (V6) en testant deux fonctions d'énergie. La première est de forme polynomiale généralisant la fonction d'énergie de Mooney-Rivlin et la seconde est celle d'Ogden. Elles s'écrivent respectivement [Holzapfel]

$$W = \sum_{i+j=1}^N C_{ij} (I_1 - 3)^i (I_2 - 3)^j + \sum_{i=1}^N \frac{1}{D_i} (J - 1)^{2i}$$

et

$$W = \sum_{i=1}^N \frac{2\mu_i}{\alpha_i^2} (\lambda_1^{\alpha_i} + \lambda_2^{\alpha_i} + \lambda_3^{\alpha_i} - 3) + \sum_{i=1}^N \frac{1}{D_i} (J - 1)^{2i}$$

L'identification des paramètres matériaux (C_{ij} , α_i , β_i) de ces modèles a été l'objet d'un calcul d'optimisation pour $N=2$ telle que la courbe contrainte-élongation correspondante présente le minimum de dispersion par rapports aux mesures expérimentales (Figure IV-5). A noter que pour l'ensemble des points expérimentaux, le modèle polynomial donne moins de dispersion en comparaison avec celui d'Ogden.

C'est donc ce modèle qui a été utilisé pour les simulations numériques par éléments finis pour l'évaluation des distributions de contraintes intrapariétales lorsque l'artère est soumise à une pression interne dynamique. Les valeurs obtenues pour les coefficients des deux fonctions d'énergie sont données dans les : Tableau IV-1, Tableau IV-2, Tableau IV-3, Tableau IV-4.

D1	D2	C10	C20	C01	C11	C02
0	0	-71.1403139	2.05325205	86.0578427	-11.0720302	36.8491394

Tableau IV-1 : Hyper élasticité - Fonction densité d'énergie Polynomiale avec $N=2$ (Cas Sain)

I	MU-I	ALPHA-I	D-I
1	3.002378232 ^E -06	13.4586955	0
2	-2.343978972 ^E -03	-1.12587474	0

Tableau IV-2 : Hyper élasticité - Fonction densité d'énergie d'Ogden avec $N=2$ (Cas Sain)

D1	D2	C10	C20	C01	C11	C02
0	0	-6501.4333	255.673999	7764.63392	-1314.2238	3642.61094
Coefficients Thrombus						
0	0	27.7017527	-0.090808629	-36.20738774	0.759041727	-8.7539720

Tableau IV-3 : Hyper élasticité - Fonction densité d'énergie Polynomiale avec $N=2$ (Cas AAA Non Traité)

I	MU-I	ALPHA-I	D-I
1	3.996875584 ^E -06	12.5575952	0
2	-8.119548956 ^E -04	-1.09945707	0

Tableau IV-4 : Hyper élasticité - Fonction densité d'énergie d'Ogden avec $N=2$ (Cas AAA Non Traité)

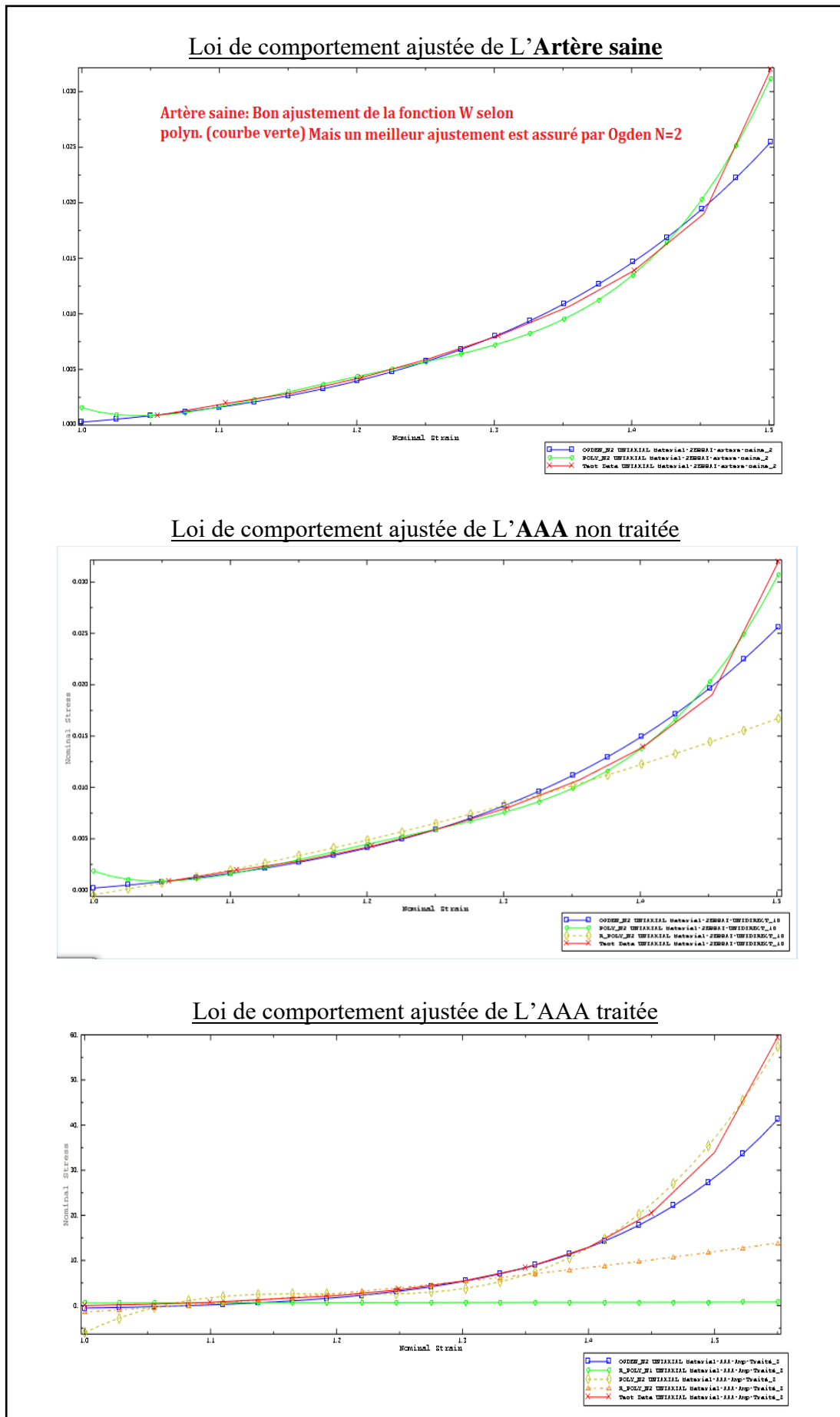


Figure IV-5 : Exemple d'identification des paramètres matériaux avec le logiciel ABAQUS(V6) pour les cas sain, AAA non traité et AAA traité

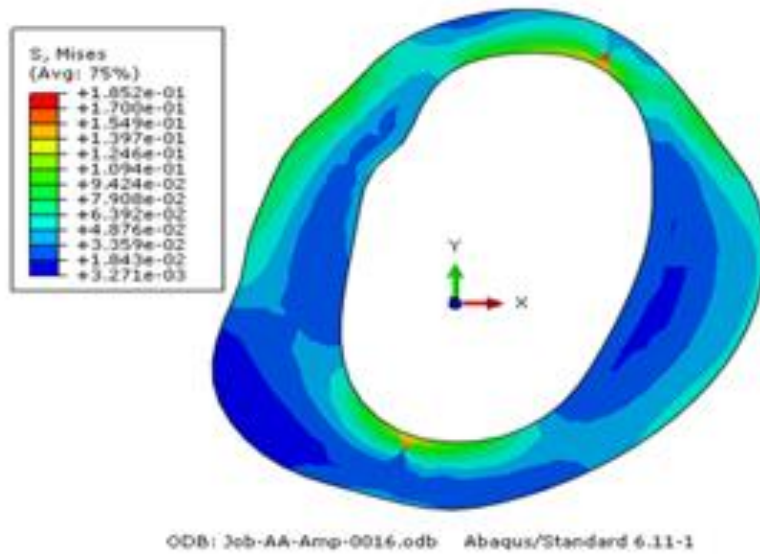


Figure IV-6 : Répartition du champ de contrainte dans le cas sain

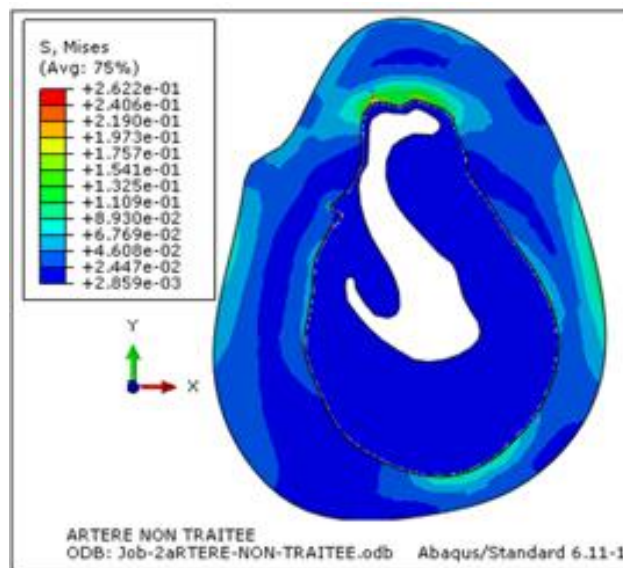


Figure IV-7 : Répartition du champ de contrainte dans le cas de l'AAA non traité

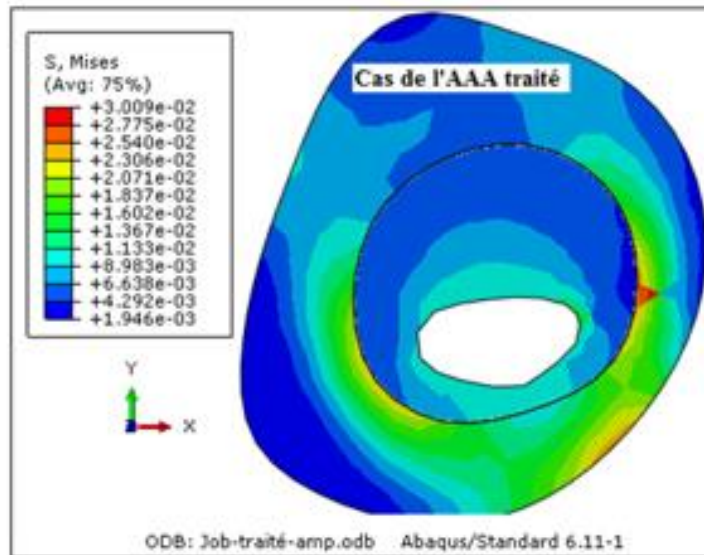


Figure IV-8 : Répartition du champ de contrainte dans le cas de l'AAA traité

IV.4 - RESULTATS ET DISCUSSION.

Les simulations numériques par la méthode des éléments finis se sont faites sous l'hypothèse de contraintes planes. Dans le cas sain, on observe une douce concentration de contraintes de Von Mises avec une intensité maximale localisée (Figure IV-6). Dans le cas AAA non traité, Bien que ce résultat soient établi conformément au chargement maximal, il est indicatif du risque qu'encourt l'anévrisme (Figure IV-7), l'analyse en deux dimensions ne peut être représentative de la vulnérabilité de l'anévrisme du moment que les contraintes sont variables en fonction de la morphologie de la section et non pas seulement des dimensions.

L'évolution du diamètre et de la longueur selon des progressions différentes, informent bien sur l'anisotropie du matériau de la paroi. Aussi, les rapports d'observations de ruptures d'anévrysmes qui précisent qu'une bonne proportion de cas, montre que la rupture s'amorce par maillage aux jonctions thrombus-paroi de l'anévrisme signifie qu'une modélisation en 3D serait plus indicative et représentative.

Donc, pour une meilleure analyse, nous recommandons qu'une caractérisation bi-axiale permettra une approche plus réaliste des matériaux de l'artère saine, malade et des matériaux du thrombus et de la paroi de l'AAA. Aussi, Considérer l'AAA comme un système non homogène où le thrombus et la paroi qu'il protège se comportent différemment, permettra de mieux comprendre les risques de rupture intra pariétale et l'état de contraintes aux liaisons.

IV.5 - PRESENTATION DES TRAVAUX-ARTICLE

Etude du comportement mécanique de l'anévrisme de l'aorte abdominale créé par le modèle de xéno greffe de rat

Djamel Djellouli², Naïm, Jalal¹, Amor Bouaricha², Abdelaziz Bouchelaghem², Mustapha Zidi¹

¹EA 7377 Bioingénierie, Tissus et Neuroplasticité (BIOTN), Université Paris-Est Créteil, Faculté de Médecine, 8 rue du général Sarrail 94010 Créteil cedex FRANCE
zidi@u-pec.fr

²Laboratoire de Mécanique Industrielle, Université Badji Mokhtar, Annaba, Algérie
djellouli_djamel@yahoo.fr

RESUME.

L'objectif de cet article est d'étudier le comportement mécanique de l'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) créé par le modèle expérimental de xéno greffe de rat. A partir d'essais uniaxiaux de traction sur des échantillons artériels d'une part, et l'analyse de coupes histologiques d'artères d'autre part, un modèle numérique par éléments finis 2D est proposé. En supposant que le comportement mécanique de l'artère pathologique soit hyperélastique, isotrope et incompressible, les contraintes pariétales sont calculées. On montre que le pic de contraintes se localise là où le thrombus généré par le modèle de xéno greffe est peu épais.

ABSTRACT.

The objective of this paper is to study the mechanical behavior of the abdominal aortic aneurysm (AAA) created from the xenograft rat model. Based on uniaxial traction tests on arterial samples on the one hand, and histological analysis on the other, a finite element model is proposed. By considering the mechanical behavior of the AAA tissue as hyperelastic, isotropic and incompressible, the wall stresses are calculated. We show that the peak stress is localized where the thrombus created by the xenograft rat model is thinner.

Mots-clés : Anévrisme de l'aorte abdominale, Modèle de xéno greffe de rat, Contraintes pariétales, Eléments finis

KEYWORDS: Abdominal aorta aneurysm, Xenograft rat model, Wall stresses, Finite element

DOI:10.3166/RCMA.25.1-n © 2016 Lavoisier [AR_DOI](#)

Extended abstract :

Introduction

To treat abdominal aortic aneurysm (AAA), current treatments use an aortic replacement during surgery or by deploying endovascular prosthesis. To supply these clinical treatments, different experimental biotherapies have been developed to find an alternative protocol to attempt stabilizing AAA and repairing the lesion. Thus, from the xenograft rat model, it was recently shown that it is a good candidate for a fundamental research in this topic. The purpose of this study is to investigate the mechanical behavior of AAA obtained from this animal model.

Material and method

Briefly, the rat xenograft model consists to remove the abdominal aorta of male guinea pig and decellularized it and then grafted orthotopically into the rat. An aneurysm was then formed at 14 days (D14) after the xenograft and its expansion was studied. Finally, the rats were scarified at D21 (D14+7). Thus, the animal model permits to mimics arterial dilatation due to aneurysmal disease as observed in the human case. The advantage of this model has clinical relevance, particularly, it was proved that it has many similarities with human AAA as thrombus formation. To investigate the mechanical change in AAA, uniaxial traction tests were performed on arterial samples after the animals were sacrificed. On the other hand, a finite element study was realized to investigate the mechanical behavior of AAA. For that, a hyperelastic, isotropic and incompressible strain energy function based on Yeoh's form was chosen. This choice corresponds to the assumption that the arterial tissue became isotropic when it is affected by aneurysm. The material parameters were obtained by fitting procedure and using the uniaxial tests results. Furthermore, based on histological sections of AAA, the numerical study was performed under plane strains to calculate the stress distribution in the arterial wall.

Results and discussion

It was shown that the proposed animal model significantly increased the expansion of radius and length of AAA. Furthermore, from uniaxial tests, the mechanical change of the arterial wall was observed. A typical profile of real stress versus stretch in upward was given for a healthy and AAA tissues in circumferential direction at a maximum strain of 50%. In comparison with healthy case, we observed that the stiffness of AAA significantly decreased. Clearly, the AAA tends to reduce the stiffness of the arterial wall by the fact that the micro constituents, as elastin and collagen fibers, are directly affected by damaged processes. On the other hand, the first finite element results revealed correlations between the intensity of stresses and the thickness of thrombus. Thus, the localization of the peak of stress may be an indicator of the rupture risk in the rat xenograft model.

1. Introduction

L'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) est une maladie dégénérative de la paroi artérielle qui se caractérise par une dilatation localisée et permanente de vaisseau (Dobrin, 2009). Cette dilatation progressive associée à une dégradation des propriétés mécaniques et structurelles du tissu artériel peut entraîner la rupture de l'artère. Pour traiter l'AAA, il existe actuellement deux traitements, la chirurgie ou l'implantation d'une endoprothèse. Malheureusement, ces traitements sont parfois source de complications voire de mortalité (Sakalihan *et al.*, 2005). Pour cette raison, des recherches actuelles se focalisent pour traiter les AAA à partir de thérapies géniques ou cellulaires. Pour cela, des modèles animaux sont conçus et étudiés en essayant de se reproduire au mieux la pathologie humaine.

Néanmoins, il est à souligner que l'étude de la structure artérielle pathologique est complexe du fait de nombreux facteurs mécaniques encore mal connus que ce soit au niveau de la structure ou de l'écoulement sanguin. Ainsi, la présence d'un AAA perturbe fortement l'écoulement sanguin avec l'apparition de zones de recirculation, favorables au développement d'un thrombus dans 75% des AAA. Bien que son comportement mécanique soit peu identifié (Vorp, 2007), il peut être admis que le thrombus joue le rôle de rempart pour l'artère même s'il agit sur la paroi pour l'endommager au travers de processus biologiques encore mal connus. Par ailleurs, la rupture de l'AAA intervient généralement lorsque l'artère atteint une dilatation importante et lorsque la contrainte pariétale dépasse sa résistance mécanique (Humphrey et Taylor, 2012). Des études mécaniques sont donc réalisées pour envisager de nouvelles approches thérapeutiques, en particulier dans le domaine des biothérapies cellulaires.

Dans cette contribution, nous proposons d'étudier le comportement mécanique de l'AAA créé par le modèle expérimental de xéno greffe de rat qui permet de reproduire sous différents aspects la pathologie humaine (Allaire *et al.*, 2004). Après avoir caractérisé le comportement mécanique du tissu artériel dégradé par l'anévrisme, une modélisation numérique par éléments finis est proposée pour évaluer les distributions de contraintes pariétales de l'AAA. Le pic de contraintes a ainsi été localisé dans l'AAA afin de prévoir le risque de rupture artériel.

2. Matériel et méthode

2.1. Protocole expérimental

Dans le passé, plusieurs expériences ont été réalisées pour valider le traitement des AAAs par biothérapies grâce au modèle de xéno greffe de rat (Allaire *et al.* 2004). Contrairement au modèle d'élastase (Anidjar *et al.*, 1990), le modèle de xéno greffe de rat a l'avantage de créer un thrombus de façon similaire à la pathologie humaine. Brièvement, le modèle de xéno greffe de rat consiste à décellulariser une partie d'aorte abdominale de cobaye et à la greffer à la place de celle du rat (Figure 1). Quatorze jours (J14) après cette xénotransplantation, un AAA se forme et son évolution peut être étudiée. C'est à ce stade que le modèle animal a

été utilisé pour comparer des cas non traités et traités par une thérapie génique (Mohand et al. 2012) ou cellulaire (Michineau *et al.*, 2009) à partir de cellules souches mésenchymateuses injectées dans l'artère endommagée (Zidi et Allaire, 2016). A noter que les diamètres et longueurs de l'AAA sont mesurés *in vivo* par microscopie sous cœur battant de l'animal, ce qui permet d'observer l'expansion de l'anévrisme 7 jours après la xéno greffe (J21=J14+7). Dans notre étude, on a utilisé des lots de rats sains et de rats atteints d'anévrisme, l'objectif étant d'investiguer le changement de propriétés mécaniques provoqué par l'AAA.

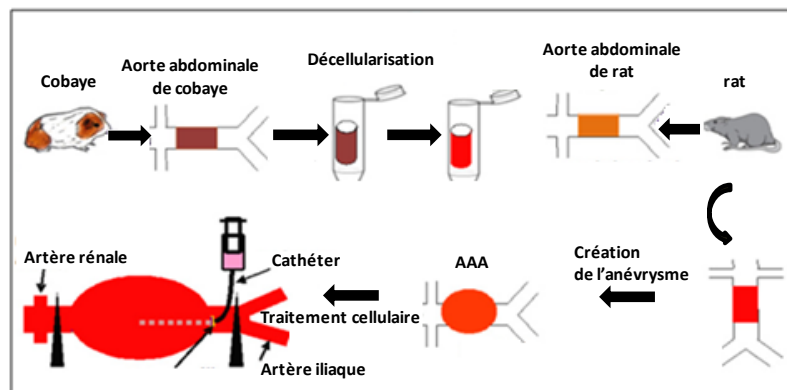


Figure 1. Protocole expérimental de xéno greffe de rat avec création d'un AAA

Pour étudier ce changement dans le cas pathologique, les rats ont été sacrifiés et des tests uniaxiaux de traction ont été réalisés à partir d'échantillons prélevés sur les artères. Les tests mécaniques ont été effectués grâce à une machine MTS Insight (MTS Systems Corporation), pilotée par le logiciel Test Work 4 (Figure 2). Par ailleurs, pour étudier les changements microstructuraux artériels, en particulier ceux de l'élastine et des fibres de collagène, des coupes histologiques ont été réalisées sur les échantillons avant les tests mécaniques. A noter qu'il existe peu de travaux sur le comportement mécanique du tissu artériel issu du modèle de xéno greffe de rat (Zidi et Allaire, 2015, Marais *et al.*, 2016 ; Marais et Zidi, 2017), le faible nombre d'échantillons disponibles et leur taille rendant difficile leur manipulation.

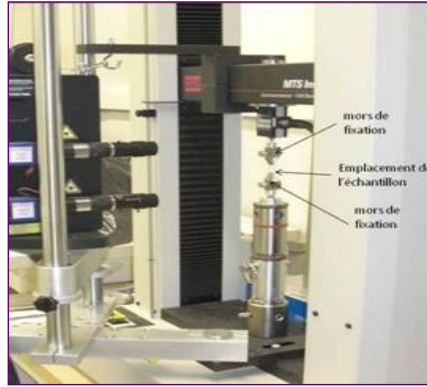


Figure 2. Test de traction sur échantillon vasculaire

2.2. Modèle numérique par éléments finis

Pour évaluer et analyser l'état de contraintes régnant dans la paroi de l'AAA, une étude numérique 2D par éléments finis a été réalisée (Humphrey et Taylor, 2008). Pour cela, la géométrie du modèle numérique, issue de coupes histologiques, a été reconstruite dans le plan (Figure 3). De plus, malgré la présence d'un thrombus, l'AAA est considéré comme une structure homogénéisée. La paroi de l'anévrisme et le thrombus sont donc supposés avoir le même type de comportement mécanique avec des caractéristiques mécaniques globales obtenues à partir des tests de traction.



Figure 3. Exemple de modèle géométrique 2D obtenu à partir d'une coupe histologique de l'AAA

Pour cela, on considère que le comportement du matériau biologique est hyperélastique, homogène et isotrope et on se place alors en théorie de l'élasticité

finie (Holzapfel, 2000). La déformation de l'échantillon artérielle est décrite par la matrice gradient de la transformation \mathbf{F} et mesurée par les matrices de Cauchy-Green gauche $\mathbf{B} = \mathbf{F}\mathbf{F}^T$ ou droit $\mathbf{C} = \mathbf{F}^T\mathbf{F}$ (\mathbf{F}^T transposée de \mathbf{F}). On peut montrer que la relation de comportement s'écrit à partir d'une fonction d'énergie de déformation $W = W(\mathbf{C})$. Dans ce cas, la matrice des contraintes de Cauchy $\boldsymbol{\sigma}$ est définie par :

$$\boldsymbol{\sigma} = 2J^{-1}\mathbf{F}\frac{\partial W}{\partial \mathbf{C}}\mathbf{F}^T. \quad (1)$$

Pour un matériau incompressible comme celui de l'artère, W s'exprime à partir des deux premiers invariants élémentaires de déformation :

$$I_1 = \text{tr}(\mathbf{C}), I_2 = \frac{1}{2}[(\text{tr}(\mathbf{C}))^2 - \text{tr}(\mathbf{C}^2)], \quad (2)$$

et la relation (1) se réécrit alors sous la forme :

$$\boldsymbol{\sigma} = -p\mathbf{I} + 2\mathbf{F}\frac{\partial W}{\partial \mathbf{C}}\mathbf{F}^T, \quad (3)$$

où p est une inconnue permettant de satisfaire la condition d'incompressibilité.

A noter que le modèle numérique par éléments finis a été construit avec le logiciel Ansys Workbench 17.2 en choisissant la fonction d'énergie de Yeoh d'ordre m . Elle permet de décrire le comportement du tissu artériel et s'écrit :

$$W = \sum_{i=1}^m C_{i0}(I_1 - 3)^i + \sum_{i=1}^m \frac{1}{D_i}(J - 1)^{2i} \quad (4)$$

où J est la variation locale de volume qui tend vers 1 dans notre cas. Les paramètres matériaux C_{i0} peuvent alors être identifiés par ajustement telle que la courbe théorique contrainte de Cauchy-élongation $\sigma = f(\lambda)$, correspondant au cas du test uniaxial de traction, présente un minimum de dispersion par rapport aux mesures expérimentales. Pour l'essai de traction et d'après (3) et (4), on obtient la relation :

$$\sigma = 2iC_{i0}(I_1 - 3)^{i-1}(\lambda^2 - \frac{1}{\lambda}). \quad (5)$$

C'est ce modèle, relativement simplifié pour décrire le comportement mécanique de l'AAA, qui a été utilisé pour les simulations numériques par éléments finis. Par ailleurs, on considère que l'AAA est soumis uniquement à un chargement de pression interne uniforme correspondant à une valeur moyenne au cours du cycle cardiaque.

3. Résultats et discussion

Sur la base du modèle de xénogreffe de rat, deux groupes de rat de l'espèce Fisher 344 mâles âgés de 8 à 9 semaines ont été utilisés. Les aortes saines et atteintes d'anévrisme ont été étudiées *in vivo* et *in vitro*. Nous avons d'abord observé l'évolution géométrique l'AAA au cours de sa croissance en mesurant le changement de rayon et de longueur *in vivo* (Tableau 1).

Tableau 1. Evolution de la géométrie de l'AAA obtenue avec le modèle de xénogreffe de rat (Zidi et Allaire, 2016)

Temps	Rayon (mm) (n=6)	Longueur (mm) (n=6)
J0	0.83 ± 0.03	7.72 ± 0.36
J14	1.55 ± 0.10	11.05 ± 0.52
J21	1.90 ± 0.15	12.09 ± 0.66
% variation J21/J14	22.11 ± 3.83	9.61 ± 2.46
P	0.0163*	0.0374*
P : test U de Mann-Whitney pour le % de variation		
* : P<0.05		

En moyenne, on constate qu'entre J14 et J21, le rayon de l'AAA augmente de 22% et sa longueur de 9.6%. C'est à ce stade (J21) que les rats ont été sacrifiés pour étudier le comportement mécanique du tissu vasculaire. Dans l'étude *in vitro*, les aortes abdominales de rats ont ainsi été prélevées puis conservées au congélateur à -80°C afin de pouvoir effectuer les tests de traction sur le temps de l'étude. Après décongélation des tissus, la découpe des échantillons artériels a été réalisée dans la direction circonférentielle des artères qui correspond à celle du comportement mécanique principal du vaisseau *in vivo* (Humphrey, 2009). Des précautions ont été prises pour enlever le maximum d'adhérences graisseuses en dilacérant le tissu graisseux à l'aide de deux paires de pinces fines afin d'éviter d'endommager l'aorte. Un anneau circonférentiel d'aorte d'environ 15mm a ensuite été découpé puis ouvert sur toute sa longueur. L'échantillon rectangulaire d'aorte ainsi obtenu a été maintenu de part et d'autre de ses extrémités avec du papier cartonné collé avec une colle de cyanocrylate pour empêcher son glissement lorsqu'il est fixé entre les deux mors de la machine de traction. A noter que la machine a été calibrée pour des déformations maximales des échantillons de 50%. Ainsi, les tests uniaxiaux de traction ont été réalisés sur des échantillons afin d'étudier le changement de propriétés mécaniques du tissu biologique entre le cas sain et le cas AAA, sachant qu'un protocole de cryoconservation a été utilisé. Pour cela, nous avons testé des échantillons issus de rats sains et de rats atteints d'anévrisme (n=6 pour chaque cas). Un exemple de résultat d'essai de caractérisation est présenté Figure 4.

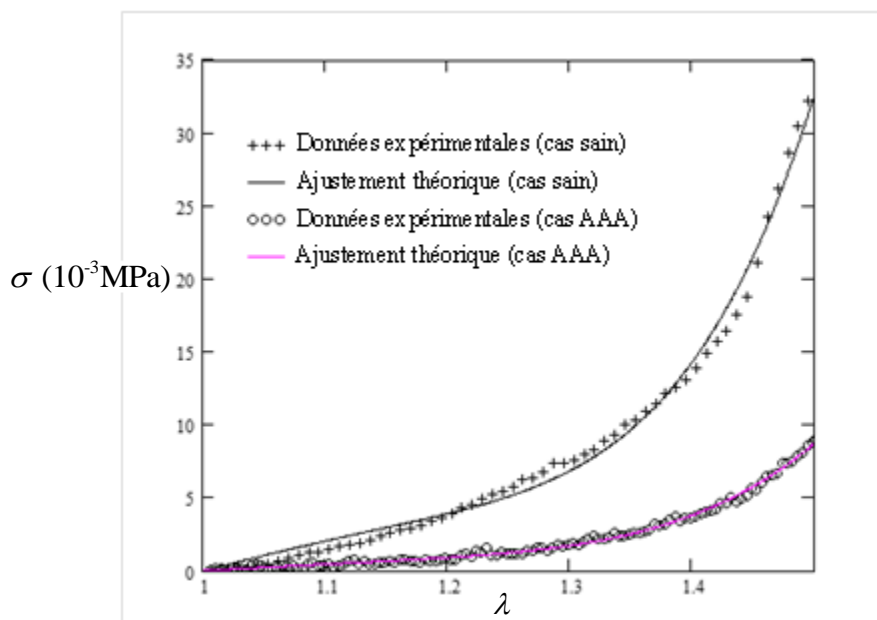


Figure 4. Exemple illustratif de comportement mécanique obtenu par un essai uniaxial de traction dans le cas d'un tissu vasculaire sain et dans le cas anévrysmal créé par le modèle de xénogreffe de rat

On observe une perte importante de rigidité du tissu artériel dans le cas AAA, probablement due à la dégradation de constituants microstructuraux comme l'élastine et le collagène (Zidi et Allaire, 2016). Des phénomènes de remodelage tissulaire sont également mis en jeu, en particulier avec une réorganisation du réseau des fibres de collagène qui pourrait affecter la rigidité du tissu. La Figure 5 représente la variation du module tangent moyen pour différentes valeurs de déformation. On remarque que la rigidité du tissu artériel augmente au fur et à mesure du chargement. Ce phénomène est principalement dû au recrutement des fibres de collagène (Humphrey 2009) qui devient beaucoup moins important dans le cas le cas pathologique en comparaison avec le cas sain. Ce résultat confirme donc que les fibres de collagène sont affectées par l'anévrysme et changent de propriétés mécaniques.

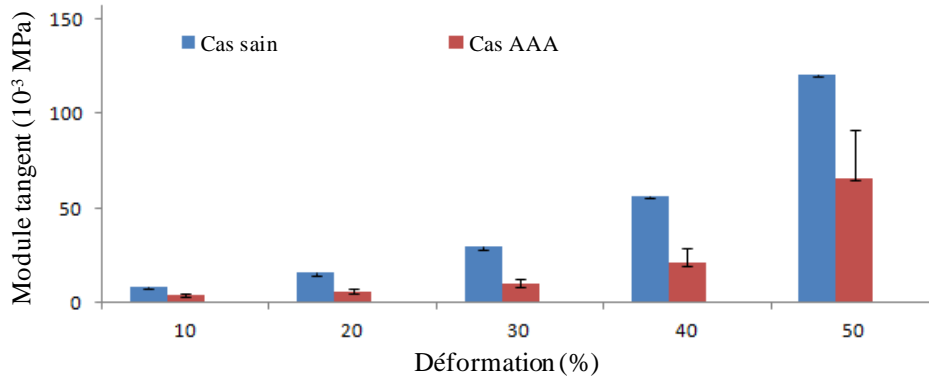


Figure 5. Module tangent moyen à différentes valeurs de déformation

Par ailleurs, afin d'évaluer l'état de contraintes régnant dans la structure vasculaire pathologique, nous avons mis au point un modèle numérique par éléments finis. Pour simplifier l'étude, les simulations ont été réalisées sous l'hypothèse de déformations planes en tenant compte d'une pression intraluminale moyenne et uniforme de 0.0133MPa Aussi, le comportement mécanique du matériau artériel est décrit par la fonction d'énergie de déformation polynomiale (4) en prenant $m=2$. Le Tableau 2 donne un exemple de jeu de paramètres matériaux obtenus avec la procédure d'ajustement de courbes expérimentales de traction avec le logiciel Mathcad.

Tableau 2. Exemple de valeurs de paramètres matériaux du modèle de Yeoh d'ordre 3 pour un cas sain et un cas AAA.

	C_{10} (10 ⁻³ MPa)	C_{20} (10 ⁻³ MPa)	C_{30} (10 ⁻³ MPa)
Cas sain	3.534	-3.062	10.144
Cas AAA	0.763	-0.476	2.567

Comparativement au cas sain (Figure 6a), on observe une concentration de contraintes de Von Mises d'intensité moins élevée et localisée dans la zone où le thrombus est peu épais (Figure 6.b). On obtient un maximum de contraintes de 1.266 MPa, soit trois plus que celui correspondant au cas sain. A J21, le pic des contraintes permet de prédire le lieu dans l'artère où il y a un risque de rupture. Cependant, il est à souligner que le modèle de xénogreffe de rat a des limites dans le temps puisque l'AAA tend à s'auto-réparer dès que l'on dépasse J21. Pour autant, les processus inflammatoires observés dans ce modèle expérimental pour cette durée d'étude sont proches de ceux de la pathologie humaine, ce qui rend ce modèle animal pertinent. Il faut également souligner que ces premiers résultats ont été obtenus en supposant que le matériau vasculaire est isotrope, ce qui peut être admis dans le cas pathologique mais sujet à caution dans le cas sain. En effet, le tissu artériel a un caractère

composite en raison de la présence de fibres de collagène dans la paroi artérielle (Humphrey, 2009). Ces fibres sont orientées de façon hélicoïdale autour de l'axe du vaisseau lui conférant une rigidité importante dans la direction azimutale afin de mieux résister à la pression intraluminale. La caractérisation mécanique du tissu artériel dans cette direction est donc importante même si le vaisseau est moins rigide suivant son axe. Néanmoins, certaines études ont montré que le tissu vasculaire avait tendance à perdre son anisotropie lorsqu'il est atteint d'un anévrisme, phénomène dû à la dégradation de certains microconstituants (O'Connor *et al.*, 2003). Les résultats présentés dans cette étude permettent donc de donner une estimation de l'intensité des distributions des contraintes et leur localisation dans la paroi artérielle de l'AAA obtenu par le modèle de xénogreffe de rat. L'approche proposée, même si elle est incomplète, devrait contribuer à mieux appréhender le risque de rupture de vaisseau atteint d'anévrisme et permettre de proposer de nouvelles thérapies, en particulier celles issues de la médecine régénérative.

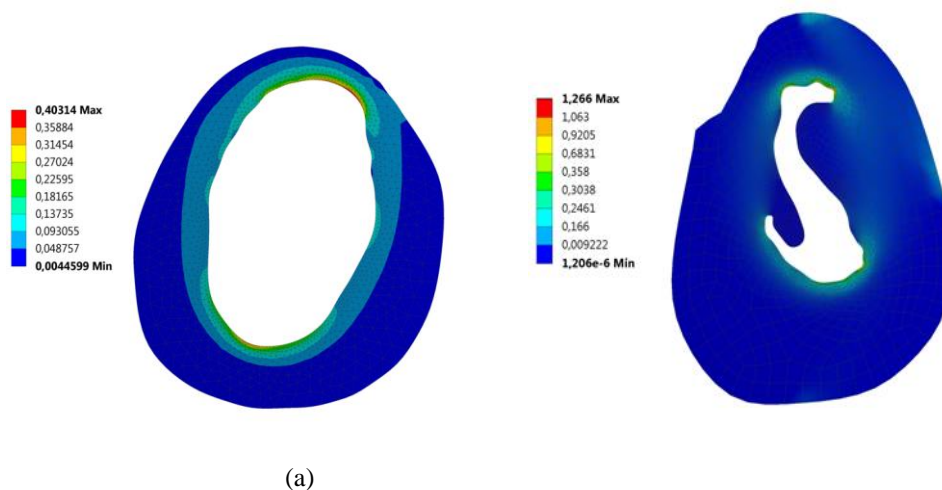


Figure 6. Exemple illustratif de cartographie des distributions de contraintes de Von-Mises (MPa) dans le cas sain (a) et le cas pathologique (b)

4 Limitations

Dans cette étude, nous nous sommes limités au cas 2D pour investiguer le comportement mécanique de l'AAA créé par le modèle expérimental de xénogreffe de rat. Bien qu'issues de coupes histologiques, les géométries utilisées ne reflètent pas la complexité d'un AAA, en particulier son asymétrie axiale. Une extension à une géométrie réelle 3D de l'AAA, en utilisant des outils d'imagerie, devra être envisagée. Par ailleurs, le modèle de comportement mécanique qui a été choisi dans cette étude correspond à celui d'un matériau isotrope et ne tient pas compte de l'organisation fibreuse de la paroi artérielle. Il sera donc nécessaire d'utiliser une fonction d'énergie de déformation anisotrope sachant que l'identification des

paramètres matériaux, en nombre plus élevés dans ce cas, obligeront à effectuer d'autres types d'essais de caractérisation pour limiter la surparamétrisation. D'autre part, nous avons considéré le thrombus comme ayant des propriétés mécaniques identiques à celles de la paroi artérielle alors que celui-ci présente une viscosité et une hétérogénéité du fait de ses différents constituants microstructuraux. Une étude plus globale, en considérant un bi-couche pour l'AAA pourrait être envisagée sachant que l'interaction entre les deux matériaux n'est pas bien connue.

5. Conclusion

L'approche proposée dans cette étude a permis d'étudier le comportement mécanique de l'AAA créé par le modèle de xénogreffe chez le rat. Les simulations numériques par éléments finis ont permis d'obtenir les distributions de contraintes et la localisation de leur pic pouvant entraîner un risque de rupture du vaisseau. Bien que le modèle de comportement considéré soit relativement simple, il a l'avantage de minimiser le nombre de paramètres matériaux à identifier à partir des essais de caractérisation effectués. Par ailleurs, plusieurs études ont avancé l'idée que le tissu artériel tendait à devenir isotrope en présence d'un anévrisme. Cette hypothèse devra être confirmée par des essais bi-axiaux avant de généraliser l'approche proposée.

Remerciements

Ces travaux ont été soutenus par le Programme Hubert Curien Tassili n° 15MDU934 dans le cadre d'un partenariat Franco-Algérien.

Références

- Allaire E, Muscatelli-Groux B, Guinault AM, Pages C, Goussard A, Mandet C, Bruneval P, Becquemin JP (2004). Vascular smooth muscle cell endovascular therapy stabilizes already developed aneurysms in a model of aortic injury elicited by inflammation and proteolysis. *Annals of Surgery*, vol. 239, p. 417-427.
- Anidjar S, Salzmann JL, Gentric D, Lagneau P, Camilleri P, Michel JB (1990). Elastase-induced experimental aneurysms in rats. *Circulation*, vol. 82, p. 973-81.
- Dobrin PB (1989) Pathophysiology and pathogenesis of aortic aneurysms. *Current concepts. Surgical Clinics of North America*, vol. 69, p. 687-703.
- Humphrey JD, Taylor CA (2008). Intracranial and abdominal aortic aneurysms: similarities, differences, and need for a new class of computational models. *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 10, p. 221-246.
- Humphrey JD, Holzapfel GA (2012). Mechanics, mechanobiology, and modeling of human abdominal aorta and aneurysms. *Journal of Biomechanics*, vol. 45, p. 805-814.
- Humphrey JD (2009). *Cardiovascular solid mechanics: Cells, tissues, and organs*, Springer-Verlag, New York.

Holzappel G (2000). *Non linear Solid Mechanics*. Wiley, Chichester, WestSussex, England.

Marais L, Franck G, Allaire E, Zidi M (2016). Diameter and thickness-related variations in mechanical properties of degraded arterial wall in the rat xenograft model. *Journal of Biomechanics*, vol. 49, n°14, p. 3467-3475.

Marais L, Zidi M (2017). Mechanical behavior of the abdominal aortic aneurysm assessed by biaxial tests in the rat xenograft model. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vol. 74, p. 28-34.

Michineau S, Dai J, Gervais M, Zidi M, Clowes AW, Becquemin JP, Michel JB, Allaire E (2009). Aortic length changes during abdominal aortic aneurysm formation, expansion and stabilization in a rat model. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, vol. 40, p. 468–474.

Mohand-Kaci F, Ouni AE, Dai J, Allaire E, Zidi M (2012). Stochastic modelling of wall stresses in abdominal aortic aneurysms treated by a gene therapy. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 15, p. 435-43.

O'Connell M.K., Kimura H, Sho E, Sho M, Dalman RL, Taylor CA (2003). Correlation of mechanical properties and microstructure of rat elastase-infusion abdominal aortic aneurysms. *Summer Bioengineering Conference, Sonesta Beach Resort in Key Biscayne, Florida*, p. 871-872.

Sakalihan N, Limet R, Defawe OD (2005). Abdominal aortic aneurysm. *Lancet*, vol. 365, n° 9470, p. 1577-1589.

Vorp VA (2007). Biomechanics of abdominal aortic aneurysm. *Journal of Biomechanics*, vol. 40, p. 1887-1902.

Zidi M, Allaire E (2015). Mechanical behavior of abdominal aorta aneurysm in rat model treated by cell therapy using mesenchymal stem cells. *Biomechanics and Modelling in Mechanobiology*, vol. 14, n° 1, p. 185-194.

Bibliographie

1. Thompson RW, Parks WC. Role of matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysms. *Ann N Y Acad Sci.* 1996;800:157-174
2. Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, Ducharme A, Rhode LH, Lee RT, Ridker PM, Libby P, Chapman HA. Cystatin c deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. *J Clin Invest.* 1999;104:1191-1197
3. Nichols W, O'Rourke M. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles, 4th ed. . 1998.
4. Constans J. *Traité de médecine vasculaire.* 1998.
5. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with monckeberg's sclerosis: Evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation.* 1999;100:2168-2176
6. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J CardiovascPharmacol.* 1993;22 Suppl 4:S1-14
7. Barro C, Zaoui P, Gaudin P, Morel F. Les métalloprotéases (mmp) et les timps dans la protéolyse matricielle inflammatoire. *Regard sur la biochimie.* . 1996.
8. G. Pasterkamp, P.C. Smits, Imaging of atherosclerosis. Remodelling of coronary arteries, *Journal of Cardiovascular Risk, Vol.9 (2002), 229–235*
9. Stevens A, Lowe J. *Human histology.* London, UK 1997.
10. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (vegf) and its receptors. *FASEB J.* 1999;13:9-22
11. Nachman RL, Jaffe EA. Endothelial cell culture: Beginnings of modern vascular biology. *J Clin Invest.* 2004;114:1037-1040
12. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373-376
13. Casscells W. Migration of smooth muscle and endothelial cells. Critical events in restenosis. *Circulation.* 1992;86:723-729
14. Lee HW, Karam J, Hussain B, Winer N. Vascular compliance in hypertension: Therapeutic implications. *Curr Diab Rep.* 2008;8:208-213
15. Essalihi R, Dao HH, Yamaguchi N, Moreau P. A new model of isolated systolic hypertension induced by chronic warfarin and vitamin k1 treatment. *Am J Hypertens.* 2003;16:103-110
16. Al-Jallad HF, Nakano Y, Chen JL, McMillan E, Lefebvre C, Kaartinen MT. Transglutaminase activity regulates osteoblast differentiation and matrix mineralization in mc3t3-e1 osteoblast cultures. *Matrix Biol.* 2006;25:135-148
17. Johnson TS, Griffin M, Thomas GL, Skill J, Cox A, Yang B, Nicholas B, Birekbichler PJ, Muchaneta-Kubara C, Meguid El Nahas A. The role of transglutaminase in the rat subtotal nephrectomy model of renal fibrosis. *J Clin Invest.* 1997;99:2950-2960
18. El-Hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6:771-786
19. Young B, Heath JW, Burkitt HG. *Wheater's functional histology : A text and colour atlas.* New York; 2000.
20. K. Prediman, P.K. Shah, Mechanism of plaque vulnerability and rupture, *J. Am.Coll; Cardio., Vol.41(2003), 158-172*

21. Chang HY, Chi JT, Dudoit S, Bondre C, van de Rijn M, Botstein D, Brown PO. Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:12877-12882
22. Labat-Robert J, Robert L. Introduction: Matrix biology in the 21st century. From a static-rheological role to a dynamic-signaling function. *Pathol Biol (Paris).* 2005;53:369-371
23. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother.* 2003;57:195-202
24. Wang JHC, Thampatty BP. "An introductory review of cell mechanobiology", biomechan model mechanobiol.; 2006.
25. Adams JC, Watt FM. Regulation of development and differentiation by the extracellular matrix. *Development.* 1993;117:1183-1198
26. Kavitha O, Thampan RV. Factors influencing collagen biosynthesis. *J Cell Biochem.* 2008;104:1150-1160
27. Plenz GA, Deng MC, Robenek H, Volker W. Vascular collagens: Spotlight on the role of type viii collagen in atherogenesis. *Atherosclerosis.* 2003;166:1-11
28. M. Yamagishi , M .Terashima, K. Awano, M. Kijima, S. Nakatani, S. Daikoku et al., Morphologie of vulnerable plaque : insights from follow –up patients examined by intravascular ultrasound before and after acute coronary syndrome. *J. Am.Coll. Cardio.;*Vol.35(2000) :pp.106-111
29. Shi Y, O'Brien JE, Jr., Ala-Kokko L, Chung W, Mannion JD, Zalewski A. Origin of extracellular matrix synthesis during coronary repair. *Circulation.* 1997;95:997-1006
30. Gelse K, Poschl E, Aigner T. Collagens--structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55:1531-1546
31. Kielty CM, Sherratt MJ, Shuttleworth CA. Elastic fibres. *J Cell Sci.* 2002;115:2817-2828
32. A.C. Barger, Beeuwkes, l;llainey, K.J. Silverman, Vasa-vasorum and neovascularization of human coronary arteries: a possible role in the pathophysiology of atherosclerosis, *New England Journal of Medicine*, Vol. 88(1991), pp. 8154-8158
33. Robert L, Birembaut P. La matrice extracellulaire de la paroi artérielle. In: *Les maladies de la paroi artérielle.: Médecine-Sciences-Flammarion* 1987.
34. Fosang AJ, Hardingham TE. Matrix proteoglycans. In: *Extracellular matrix.* Ed comperwd. . Melbourne, Australia. : Harwood academic publishers; 1996.
35. Murphy G, Atkinson S, Ward R, Gavrilovic J, Reynolds JJ. The role of plasminogen activators in the regulation of connective tissue metalloproteinases. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;667:1-12
36. P.D. Richardson, M.J. Davies, GV. Born, Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* Vol.2(1989);pp.941-944
37. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res.* 1995;77:863-868
38. Mignatti P. Extracellular matrix remodeling by metalloproteinases and plasminogen activators. *Kidney Int Suppl.* 1995;49:S12-14
39. Nagase H, Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem.* 1999;274:21491-21494
40. Cuvelier A, Kuntz C, Sesboüé R, Muir JF, Martin JP. Les métalloprotéinases de la matrice extracellulaire (mmp): Structure et activité.; 1997.

41. Lijnen HR, Arza B, Van Hoef B, Collen D, Declerck PJ. Inactivation of plasminogen activator inhibitor-1 by specific proteolysis with stromelysin-1 (mmp-3). *J Biol Chem.* 2000;275:37645-37650
42. Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *ThrombHaemost.* 2001;86:324-333
43. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol.* 1997;74:111-122
44. Edwards DR, Beaudry PP, Laing TD, Kowal V, Leco KJ, Leco PA, Lim MS. The roles of tissue inhibitors of metalloproteinases in tissue remodelling and cell growth. *Int J ObesRelatMetabDisord.* 1996;20 Suppl 3:S9-15
45. Hayakawa T, Yamashita K, Tanzawa K, Uchijima E, Iwata K. Growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (timp-1) for a wide range of cells. A possible new growth factor in serum. *FEBS Lett.* 1992;298:29-32
46. Hayakawa T. Tissue inhibitors of metalloproteinases and their cell growth-promoting activity. *Cell Struct Funct.* 1994;19:109-114
47. Borden P, Heller RA. Transcriptional control of matrix metalloproteinases and the tissue inhibitors of matrix metalloproteinases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 1997;7:159-178
48. Galis ZS, Muszynski M, Sukhova GK, Simon-Morrissey E, Unemori EN, Lark MW, Amento E, Libby P. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. *Circ Res.* 1994;75:181-189
49. Edwards DR, Murphy G, Reynolds JJ, Whitham SE, Docherty AJ, Angel P, Heath JK. Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *EMBO J.* 1987;6:1899-1904
50. Vassalli JD, Sappino AP, Belin D. The plasminogen activator/plasmin system. *J Clin Invest.* 1991;88:1067-1072
51. Newman KM, Jean-Claude J, Li H, Scholes JV, Ogata Y, Nagase H, Tilson MD. Cellular localization of matrix metalloproteinases in the abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg.* 1994;20:814-820
52. Hellenthal FA, Buurman WA, Wodzig WK, Schurink GW. Biomarkers of aaa progression. Part 1: Extracellular matrix degeneration. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6:464-474
53. Dobrin PB, Baker WH, Gley WC. Elastolytic and collagenolytic studies of arteries. Implications for the mechanical properties of aneurysms. *Arch Surg.* 1984;119:405-409
54. Anidjar S, Salzmann JL, Gentric D, Lagneau P, Camilleri JP, Michel JB. Elastase-induced experimental aneurysms in rats. *Circulation.* 1990;82:973-981
55. Anidjar S, Kieffer E. Pathogenesis of acquired aneurysms of the abdominal aorta. *Ann Vasc Surg.* 1992;6:298-305
56. Tamarina NA, McMillan WD, Shively VP, Pearce WH. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in aneurysms and normal aorta. *Surgery.* 1997;122:264-271; discussion 271-262
57. HM.Loree, R.D Kamm, R.G Stringfellow, R.T Lee, Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circulation Research Vol.71(1992), pp.850–858*

58. Thompson RW, Liao S, Curci JA. Vascular smooth muscle cell apoptosis in abdominal aortic aneurysms. *Coron Artery Dis.* 1997;8:623-631
59. Curci JA, Mao D, Bohner DG, Allen BT, Rubin BG, Reilly JM, Sicard GA, Thompson RW. Preoperative treatment with doxycycline reduces aortic wall expression and activation of matrix metalloproteinases in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2000;31:325-342
60. Pyo R, Lee JK, Shipley JM, Curci JA, Mao D, Ziporin SJ, Ennis TL, Shapiro SD, Senior RM, Thompson RW. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase b) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest.* 2000;105:1641-1649
61. Vine N, Powell JT. Metalloproteinases in degenerative aortic disease. *Clin Sci (Lond).* 1991;81:233-239
62. Jean-Claude J, Newman KM, Li H, Gregory AK, Tilson MD. Possible key role for plasmin in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Surgery.* 1994;116:472-478
63. Quax PH, van den Hoogen CM, Verheijen JH, Padro T, Zeheb R, Gelehrter TD, van Berkel TJ, Kuiper J, Emeis JJ. Endotoxin induction of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 mRNA in rat tissues in vivo. *J Biol Chem.* 1990;265:15560-15563
64. Fontaine V, Jacob MP, Houard X, Rossignol P, Plissonnier D, Angles-Cano E, Michel JB. Involvement of the mural thrombus as a site of protease release and activation in human aortic aneurysms. *Am J Pathol.* 2002;161:1701-1710
65. Dai J, Losy F, Guinault AM, Pages C, Anegon I, Desgranges P, Becquemin JP, Allaire E. Overexpression of transforming growth factor-beta1 stabilizes already-formed aortic aneurysms: A first approach to induction of functional healing by endovascular gene therapy. *Circulation.* 2005;112:1008-1015
66. S. Glagov, C. Zarins, D.P Giddens, D.N. Ku, 1988. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, Vol.112(1988), pp 1018–1031
67. M.Takano, K.Mizuno K, Okamatsu K. Yokoyama S, Sakai S. Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques : analysis by coronary angiography and intravascular ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol* Vol. 38(2001), pp. : 99-104
68. Bickerstaff LK, Hollier LH, Van Peenen HJ, Melton LJ, 3rd, Pairolero PC, Cherry KJ. Abdominal aortic aneurysms: The changing natural history. *J Vasc Surg.* 1984;1:6-12
69. Ernst CB. Abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 1993;328:1167-1172
70. Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet.* 2005;365:1577-1589
71. Melton LJ, 3rd, Bickerstaff LK, Hollier LH, Van Peenen HJ, Lie JT, Pairolero PC, Cherry KJ, O'Fallon WM. Changing incidence of abdominal aortic aneurysms: A population-based study. *Am J Epidemiol.* 1984;120:379-386
72. Castleden WM, Mercer JC. Abdominal aortic aneurysms in western australia: Descriptive epidemiology and patterns of rupture. *Br J Surg.* 1985;72:109-112
73. Lederle FA. Management of small abdominal aortic aneurysms. *Ann Intern Med.* 1990;113:731-732

74. Allaire E, Chemla E, Becquemin JP, Mellièrè D, Desgranges P. [surgery of subrenal abdominal aortic aneurysms. Impact of anatomic factors and of comorbidity on perioperative morbidity and mortality]. *J Mal Vasc*. 1998;23:329-332
75. Blum U, Voshage G, Lammer J, Beyersdorf F, Tollner D, Kretschmer G, Spillner G, Polterauer P, Nagel G, Holzenbein T. Endoluminal stent-grafts for infrarenal abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 1997;336:13-20
76. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 1991;5:491-499
77. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG. 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;364:843-848
78. Togel F, Hu Z, Weiss K, Isaac J, Lange C, Westenfelder C. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289:F31-42
79. Chuter TA, Schneider DB, Reilly LM, Lobo EP, Messina LM. Modular branched stent graft for endovascular repair of aortic arch aneurysm and dissection. *J Vasc Surg*. 2003;38:859-863
80. Becquemin JP, Lapie V, Favre JP, Rousseau H. Mid-term results of a second generation bifurcated endovascular graft for abdominal aortic aneurysm repair: The french vanguard trial. *J Vasc Surg*. 1999;30:209-218
81. Harris PL, Vallabhaneni SR, Desgranges P, Becquemin JP, van Marrewijk C, Laheij RJ. Incidence and risk factors of late rupture, conversion, and death after endovascular repair of infrarenal aortic aneurysms: The eurostar experience. European collaborators on stent/graft techniques for aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2000;32:739-749
82. Nagai N, Hosokawa M, Itohara S, Adachi E, Matsushita T, Hosokawa N, Nagata K. Embryonic lethality of molecular chaperone hsp47 knockout mice is associated with defects in collagen biosynthesis. *J Cell Biol*. 2000;150:1499-1506
83. Anidjar S, Dobrin PB, Eichorst M, Graham GP, Chejfec G. Correlation of inflammatory infiltrate with the enlargement of experimental aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1992;16:139-147
84. Boudghene F, Anidjar S, Allaire E, Osborne-Pellegrin M, Bigot JM, Michel JB. Endovascular grafting in elastase-induced experimental aortic aneurysms in dogs: Feasibility and preliminary results. *J VascIntervRadiol*. 1993;4:497-504
85. Halpern VJ, Nackman GB, Gandhi RH, Irizarry E, Scholes JV, Ramey WG, Tilson MD. The elastase infusion model of experimental aortic aneurysms: Synchrony of induction of endogenous proteinases with matrix destruction and inflammatory cell response. *J VascSurg*. 1994;20:51-60
86. Allaire E, Guettier C, Bruneval P, Plissonnier D, Michel JB. Cell-free arterial grafts: Morphologic characteristics of aortic isografts, allografts, and xenografts in rats. *J Vasc Surg*. 1994;19:446-456
87. M.Yamagishi, M. Terashima, K. Awano, M. Kijima, S.Akatani, S. Daikoku, et al., Morphologie of vulnerable plaque : insights from follow –up patients examined by intravascular ultrasound before and after acute coronary syndrome. *J. Am.Coll. Cardio.*,Vol.35(2000); pp:106-111

88. Allaire E, Bruneval P, Mandet C, Becquemin JP, Michel JB. The immunogenicity of the extracellular matrix in arterial xenografts. *Surgery*. 1997;122:73-81
89. Hallisey MJ. 1997 scvirgary j. Becker young investigator award paper. A transluminally created abdominal aortic aneurysm model. *J VascIntervRadiol*. 1997;8:305-312
90. Schoder M, Pavcnik D, Uchida BT, Corless C, Timmermans HA, Yin Q, Brountzos E, Nakata M, Hiraki T, Niyyati M, Kaufman JA, Keller FS, Rosch J. Small intestinal submucosa aneurysm sac embolization for endoleak prevention after abdominal aortic aneurysm endografting: A pilot study in sheep. *J VascIntervRadiol*. 2004;15:69-83
91. Strindberg G, Nichols P, Ricci MA, Marinov G, Marois Y, Roby P, Guidoin R. Experimental modifications to a canine infrarenal aortic aneurysm model for the validation of endovascular stent-grafts: An exploratory study. *J Invest Surg*. 1998;11:185-197
92. Laborde JC, Parodi JC, Clem MF, Tio FO, Barone HD, Rivera FJ, Encarnacion CE, Palmaz JC. Intraluminal bypass of abdominal aortic aneurysm: Feasibility study. *Radiology*. 1992;184:185-190
93. R. Virmani , FD. Kolodgie, AP. Burke, A. Farb, SM. Schwartz, Lesions from sudden coronary death : a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler. ThrombVasc. Biol.*, Vol. 20(2000.), pp: 1262-1275
94. J. Léoni, Physiopathologie de l'athérosclérose.Mécanismes et prévention del'athérotrobose, Thèse Université de Franche-Comté-UFR de pharmacie-Besançon-France, 2006
95. Dayal R, Mousa A, Bernheim J, Hollenbeck S, Henderson P, Prince M, Gordon R, Badimon J, Fuster V, Marin ML, Kent KC, Faries PL. Characterization of retrograde collateral (type ii) endoleak using a new canine model. *J Vasc Surg*. 2004;40:985-994
96. Boudghene FP, Sapoval MR, Bonneau M, LeBlanche AF, Lavaste FC, Michel JB. Abdominal aortic aneurysms in sheep: Prevention of rupture with endoluminal stent-grafts. *Radiology*. 1998;206:447-454
97. Lerouge S, Raymond J, Salazkin I, Qin Z, Gaboury L, Cloutier G, Oliva VL, Soulez G. Endovascular aortic aneurysm repair with stent-grafts: Experimental models can reproduce endoleaks. *J VascIntervRadiol*. 2004;15:971-979
98. Jordan WD, Jr., Sampson LK, Iyer S, Anderson PG, Lyle K, Brown RJ, Luo J, Roubin GS. Abdominal aortic aneurysm repair via percutaneous endovascular stenting in the swine model. *Am Surg*. 1998;64:1070-1073
99. Criado E, Marston WA, Woosley JT, Ligush J, Chuter TA, Baird C, Suggs CA, Mauro MA, Keagy BA. An aortic aneurysm model for the evaluation of endovascular exclusion prostheses. *J Vasc Surg*. 1995;22:306-314; discussion 314-305
100. Uson-Gargallo J, Crisostomo V, Loscertales B, Sun F, Sanchez-Margallo FM, Martin-Cancho MF, Maynar M. A new model of abdominal aortic aneurysm with gastric serosa patch: Surgical technique and short-term evaluation. *J Invest Surg*. 2006;19:97-104
101. Allaire E, Muscatelli-Groux B, Guinault AM, Pages C, Goussard A, Mandet C, Bruneval P, Melliere D, Becquemin JP. Vascular smooth muscle cell endovascular therapy stabilizes already developed aneurysms in a model of aortic injury elicited by inflammation and proteolysis. *Ann Surg*. 2004;239:417-427
102. van den Bogaerdt AJ, van Zuijlen PP, van Galen M, Lamme EN, Middelkoop E. The suitability of cells from different tissues for use in tissue-engineered skin substitutes. *Arch Dermatol Res*. 2002;294:135-142

103. Allaire E, Schneider F, Saucy F, Dai J, Cochenec F, Michineau S, Zidi M, Becquemin JP, Kirsch M, Gervais M. New insight in aetiopathogenesis of aortic diseases. *Eur J VascEndovasc Surg.* 2009;37:531-537
104. G. C. Cheng, H.M Loree, R. D. Kamm, MC. Fishbein, R. T. Lee, Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic, *circulation* 87 (1993) 1179-1187
105. A.J. Bank A. Versluis, S.M. Dodge, W.H. Douglas, Atherosclerotic plaque rupture: a fatigue process? *Medical Hypotheses*, Vol. 55(2000), pp:480-484
106. J. Léoni, Physiopathologie de l'athérosclérose. Mécanismes et prévention de l'athérotrombose, Thèse de doctorat en sciences médicales (Université de Franche-Comté-UFR de pharmacie-Besançon-France, 2006
107. Y. Michel, Jaffrin, Francis Goubel, *Biomecanique des fluids et des tissues*, Edition Masson, 1998
108. A. Amblard ; Contribution à l'étude du comportement d'une endoprothèse aortique abdominale. Analyse des endofuites de type I. Thèse de Doctorat N° d'ordre 2006-ISAL-0088, 2006
109. G. Finet, J. Ohayon, G. Rioufol, Biomechanical interaction between cap thickness, Lipid core composition and blood pressure in vulnerable coronary plaque: impact on stability or instability, *Coronary Artery disease*, Vol. 15 (2004), pp13-20
110. HF. James, John R. Davies and L. Weissberg. Imaging of atherosclerosis-Can we predict plaque rupture, *TCM*, Vol.15(2005), N°1
111. P. Schoenhagen, KM. Ziada, SR. Kapadia, TD. Crowe, SE. Nissen, EM. Tuzcu, Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes ; an intravascular ultrasound study, *Circulation*, Vol. 101(2005): pp. 598-603.
112. C. Von Birgelen , W. Klinkhat, GS. Mintz, , Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and non ruptured coronary plaques in the same vessel : an intravascular ultrasound study in vivo, *J. Am. Coll. Cardiol.* Vol.37(2001): pp.1864-1870
113. Mousa A, Dayal R, Bernheim J, Henderson P, Hollenbeck S, Trocciola S, Prince M, Gordon R, Badimon J, Fuster V, Marin ML, Kent KC, Faries PL. A canine model to study the significance and hemodynamics of type ii endoleaks. *J Surg Res.* 2005;123:275-283
114. Diaz S, Uzieblo MR, Desai KM, Talcott MR, Bae KT, Geraghty PJ, Parodi JC, Sicard GA, Sanchez LA, Choi ET. Type ii endoleak in porcine model of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2004;40:339-344
115. Dayal R, Mousa A, Bernheim J, Hollenbeck S, Henderson P, Prince M, Gordon R, Badimon J, Fuster V, Marin ML, Kent KC, Faries PL. Characterization of retrograde collateral (type ii) endoleak using a new canine model. *J Vasc Surg.* 2004;40:985-994
116. Boudghene FP, Sapoval MR, Bonneau M, LeBlanche AF, Lavaste FC, Michel JB. Abdominal aortic aneurysms in sheep: Prevention of rupture with endoluminal stent-grafts. *Radiology.* 1998;206:447-454
117. Lerouge S, Raymond J, Salazkin I, Qin Z, Gaboury L, Cloutier G, Oliva VL, Soulez G. Endovascular aortic aneurysm repair with stent-grafts: Experimental models can reproduce endoleaks. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:971-979
118. Jordan WD, Jr., Sampson LK, Iyer S, Anderson PG, Lyle K, Brown RJ, Luo J, Roubin GS. Abdominal aortic aneurysm repair via percutaneous endovascular stenting in the swine model. *Am Surg.* 1998;64:1070-1073

119. Criado E, Marston WA, Woosley JT, Ligush J, Chuter TA, Baird C, Suggs CA, Mauro MA, Keagy BA. An aortic aneurysm model for the evaluation of endovascular exclusion prostheses. *J Vasc Surg.* 1995;22:306-314; discussion 314-305
120. Uson-Gargallo J, Crisostomo V, Loscertales B, Sun F, Sanchez-Margallo FM, Martin-Cancho MF, Maynar M. A new model of abdominal aortic aneurysm with gastric serosa patch: Surgical technique and short-term evaluation. *J Invest Surg.* 2006;19:97-104
121. Allaire E, Muscatelli-Groux B, Guinault AM, Pages C, Goussard A, Mandet C, Bruneval P, Melliere D, Becquemin JP. Vascular smooth muscle cell endovascular therapy stabilizes already developed aneurysms in a model of aortic injury elicited by inflammation and proteolysis. *Ann Surg.* 2004;239:417-427
122. Van den Bogaerd AJ, van Zuijlen PP, van Galen M, Lamme EN, Middelkoop E. The suitability of cells from different tissues for use in tissue-engineered skin substitutes. *Arch Dermatol Res.* 2002;294:135-142
123. Allaire E, Schneider F, Saucy F, Dai J, Cochenec F, Michineau S, Zidi M, Becquemin JP, Kirsch M, Gervais M. New insight in aetiopathogenesis of aortic diseases. *Eur J VascEndovasc Surg.* 2009;37:531-537
124. Arajarvi E, Santavirta S, Tolonen J. Aortic ruptures in seat belt wearers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:355-361
125. Shkrum MJ, McClafferty KJ, Green RN, Nowak ES, Young JG. Mechanisms of aortic injury in fatalities occurring in motor vehicle collisions. *J Forensic Sci.* 1999;44:44-56
126. Sevitt S. The mechanisms of traumatic rupture of the thoracic aorta. *Br J Surg.* 1977;64:166-173
127. Parmley LF, Manion WC, Mattingly TW. Nonpenetrating traumatic injury of the heart. *Circulation.* 1958;18:371-396
128. McBurney RP, Vaughan RH. Rupture of the thoracic aorta due to nonpenetrating trauma. *Ann Surg.* 1961;153:670-678
129. Richens D, Field M, Neale M, Oakley C. The mechanism of injury in blunt traumatic rupture of the aorta. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:288-293
130. Azizzadeh A, Keyhani K, Miller CC, 3rd, Coogan SM, Safi HJ, Estrera AL. Blunt traumatic aortic injury: Initial experience with endovascular repair. *J Vasc Surg.* 2009;49:1403-1408
131. Kieffer E, Chiche L, de WarnierWailly G, Lefevre F, Koskas F, Cluzel P. [evolution of the treatment of chronic post-traumatic aneurysms of the descending thoracic aorta: 30 years experience]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2006;99:813-817
132. Pierangeli A, Turinetti B, Galli R, Caldarella L, Fattori R, Gavelli G. Delayed treatment of isthmic aortic rupture. *Cardiovasc Surg.* 2000;8:280-283
133. Fattori R, Russo V, Lovato L, Di Bartolomeo R. Optimal management of traumatic aortic injury. *Eur J VascEndovasc Surg.* 2009;37:8-14
134. Molofsky AV, Pardal R, Morrison SJ. Diverse mechanisms regulate stem cell self-renewal. *Curr Opin Cell Biol.* 2004;16:700-707
135. Smith AG. A glossary for stem-cell biology.: *Nature*; 2006.
136. Beauchamp JR, Morgan JE, Pagel CN, Partridge TA. Dynamics of myoblast transplantation reveal a discrete minority of precursors with stem cell-like properties as the myogenic source. *J Cell Biol.* 1999;144:1113-1122
137. Report NOS. Stem cells: Scientific progress on future research directions. June 2001 updated on 2004

138. Rao MS, Mattson MP. Stem cells and aging: Expanding the possibilities. *Mech Ageing Dev.* 2001;122:713-734
139. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature.* 1981;292:154-156
140. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 1998;282:1145-1147
141. Fortier LA. Stem cells: Classifications, controversies, and clinical applications. *Vet Surg.* 2005;34:415-423
142. Amit M, Carpenter MK, Inokuma MS, Chiu CP, Harris CP, Waknitz MA, Itskovitz-Eldor J, Thomson JA. Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture. *Dev Biol.* 2000;227:271-278
143. Anjuere F, Martin P, Ferrero I, Fraga ML, del Hoyo GM, Wright N, Ardavin C. Definition of dendritic cell subpopulations present in the spleen, peyer's patches, lymph nodes, and skin of the mouse. *Blood.* 1999;93:590-598
144. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res.* 1999;85:221-228
145. Puceat M, Ballis A. Embryonic stem cells: From bench to bedside. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82:337-339
146. Puceat M. Protocols for cardiac differentiation of embryonic stem cells. *Methods.* 2008;45:168-171
147. Yamamoto M, Cui L, Johkura K, Asanuma K, Okouchi Y, Ogiwara N, Sasaki K. Branching ducts similar to mesonephric ducts or ureteric buds in teratomas originating from mouse embryonic stem cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290:F52-60
148. McLaren A. Ethical and social considerations of stem cell research. *Nature.* 2001;414:129-131
149. Asakura A, Seale P, Girgis-Gabardo A, Rudnicki MA. Myogenic specification of side population cells in skeletal muscle. *J Cell Biol.* 2002;159:123-134
150. Fischbach GD, Fischbach RL. Stem cells: Science, policy, and ethics. *J Clin Invest.* 2004;114:1364-1370
151. O'Donoghue K, Fisk NM. Fetal stem cells. *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol.* 2004;18:853-875
152. Dunnett SB, Bjorklund A. Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in parkinson's disease. *Nature.* 1999;399:A32-39
153. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trojanowski JQ, Eidelberg D, Fahn S. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001;344:710-719
154. Bachoud-Levi AC, Gaura V, Brugieres P, Lefaucheur JP, Boisse MF, Maison P, Baudic S, Ribeiro MJ, Bourdet C, Remy P, Cesaro P, Hantraye P, Peschanski M. Effect of fetal neural transplants in patients with huntington's disease 6 years after surgery: A long-term follow-up study. *Lancet Neurol.* 2006;5:303-309
155. Mitchell KE, Weiss ML, Mitchell BM, Martin P, Davis D, Morales L, Helwig B, Beerensrauch M, Abou-Easa K, Hildreth T, Troyer D, Medicetty S. Matrix cells from wharton's jelly form neurons and glia. *Stem Cells.* 2003;21:50-60

156. Delo DM, De Coppi P, Bartsch G, Jr., Atala A. Amniotic fluid and placental stem cells. *Methods Enzymol.* 2006;419:426-438
157. Fu YS, Cheng YC, Lin MY, Cheng H, Chu PM, Chou SC, Shih YH, Ko MH, Sung MS. Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in wharton's jelly to dopaminergic neurons in vitro: Potential therapeutic application for parkinsonism. *Stem Cells.* 2006;24:115-124
158. Miki T, Strom SC. Amnion-derived pluripotent/multipotent stem cells. *Stem Cell Rev.* 2006;2:133-142
159. Kestendjieva S, Kyurkchiev D, Tsvetkova G, Mehandjiev T, Dimitrov A, Nikolov A, Kyurkchiev S. Characterization of mesenchymal stem cells isolated from the human umbilical cord. *Cell Biol Int.* 2008;32:724-732
160. Lakshmi pathy U, Verfaillie C. Stem cell plasticity. *Blood Rev.* 2005;19:29-38
161. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, Zhu Z, Lane WJ, Williams M, Oz MC, Hicklin DJ, Witte L, Moore MA, Rafii S. Expression of vegfr-2 and ac133 by circulating human cd34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood.* 2000;95:952-958
162. Galmiche MC, Koteliensky VE, Briere J, Herve P, Charbord P. Stromal cells from human long-term marrow cultures are mesenchymal cells that differentiate following a vascular smooth muscle differentiation pathway. *Blood.* 1993;82:66-76
163. Carlo-Stella C, Mangoni L, Rizzoli V. Biology and clinical applications of long-term bone marrow cultures. *Int J Artif Organs.* 1993;16 Suppl 5:76-79
164. Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: Biology and potential clinical uses. *Exp Hematol.* 2000;28:875-884
165. Allaire E, Muscatelli-Groux B, Guinault AM, Pages C, Goussard A, Mandet C, Bruneval P, Melliere D, Becquemin JP (2004) Vascularsmooth muscle cell endovascular therapy stabilizes already developedaneurysms in a model of aortic injury elicited by inflammationand proteolysis. *Ann Surg* 239:417–427
166. Allaire E, Schneider F, Saucy F, Dai J, Cochenec F, Michineau S,Zidi M, Becquemin JP, Kirsh M, Gervais M (2009) New insightin aetiopathogenesis of aortic diseases. *Eur J VascEndovasc Surg*37:531–537
167. CollinsML, Eberth JF, Wilson E, Humphrey JD (2012) Acute mechanicaleffects of elastase on the infrarenal mouse aorta: implicationsfor models of aneurysms. *J Biomech* 45(4):660–665
168. Dai J, Losy F, Guinault AM, Pagès C, Anegon I, Desgranges P, BecqueminJP, Allaire E (2005) Overexpression of Transforming GrowthFactor-beta 1 stabilizes already-formed aortic aneurysms. A firstapproach to induction of functional healing by endovascular genetherapy. *Circulation* 112:1108–1115
169. Di Martino ES, BohraA,GuptaN,MakarounMS,VorpDA(2006) Biomechanicalproperties of ruptured versus electively repaired abdominalaortic aneurysm wall tissue. *J Vasc Surg* 43(3):570–576
170. Dobrin PB (1989) Pathophysiology and pathogenesis of aortianeurysms. *Current concepts. Surg Clin North Am* 69:687–703
171. Elger DF, Blackketter DM, Budwig RS, Johansen KH (1996) The influenceof shape on the stresses in model abdominal aortic aneurysms.*J BiomechEng* 118:326–332
172. Ferruzzi J, Vorp DA, Humphrey JD (2010) On constitutive descriptorsof the biaxial mechanical behaviour of human abdominal aorta andaneurysms. *J R Soc Interface* 8(56):435–450

173. Franck G, Dai J, Fifre A, Ngo S, Justine C, Michineau S, Allaire E, Gervais M (2013) Reestablishment of the endothelial lining by endothelial cell therapy stabilizes experimental abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 127(18):877–887
174. Holzapfel GA (2012) *Nonlinear Solid Mechanics: A Continuum Approach for Engineering*. Wiley, Chichester
- Holzappel GA, Gasser TC, Ogden RW (2000) A New Constitutive Framework for Arterial Wall Mechanics and a Comparative Study of Material Models. *J Elast* 61(1–3):1–48
175. Humphrey JD (2002) *Cardiovascular solid mechanics: cells, tissues, and organs*. Springer, New York
- Humphrey JD, Taylor CA (2008) Intracranial and abdominal aortic aneurysms: similarities, differences, and need for a new class of computational models. *Ann Rev Biomed Eng* 10:221–246
176. Humphrey JD, Holzapfel GA (2012) Mechanics, mechanobiology, and modeling of human abdominal aorta and aneurysms. *J Biomech* 45:805–814
177. Merodio J, Haughton DM (2010) Bifurcation of thick-walled cylindrical shells and the mechanical response of arterial tissue affected by Marfan’s syndrome. *Mech Res Commun* 37(1):1–6
178. Michineau S, Dai J, Gervais M, Zidi M, Clowes AW, Becquemin JP, Michel JB, Allaire E (2009) Aortic length changes during abdominal aortic aneurysm formation, expansion and stabilisation in a rat model. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 40:468–474
179. Mower RW, Quinones WJ, Gambhir SS (1997) Effect of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysm wall stress. *J Vasc Surg* 26(4):602–608
180. Mohand-Kaci F, Assoul N, Martelly I, Allaire E, Zidi M (2013) Optimized hyaluronic acid-hydrogel design and culture conditions for preservation of mesenchymal stem cell properties. *Tissue Eng Part C Methods* 19:288–298
181. Mohand-Kaci F, Ouni AE, Dai J, Allaire E, Zidi M (2012) Stochastic modelling of wall stresses in abdominal aortic aneurysm treated by a gene therapy. *Comput Methods Biomech Biomed Eng* 15:435–443
182. O’Connell MK, Kimura H, Sho E, Sho M, Dalman R.L, Taylor CA (2003) Correlation of mechanical properties and microstructure of rat elastase-infused abdominal aortic aneurysms, Summer Bioengineering Conference, 871–872
183. Raghavan ML, Webster MW, Vorp DA (1996) Ex vivo biomechanical behavior of abdominal aortic aneurysm: assessment using a new mathematical model. *Ann Biomed Eng* 24:573–582
184. Rodríguez JF, Doblaré M, Holzapfel GA (2008) Mechanical stresses in abdominal aneurysms: influence of diameter, asymmetry, and material anisotropy. *J Biomech Eng* 130:021023
185. Rodríguez JF, Martufi G, Doblaré M, Finol EA (2009) The effect of material model formulation in the stress analysis of abdominal aortic aneurysms. *Ann Biomed Eng* 37(11):2218–2221
186. Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD (2005) Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 365(9470):1577–1589
187. Schneider F, Saucy F, de Blic R et al (2013) Bone marrow mesenchymal stem cells stabilize already-formed aortic aneurysms more efficiently than vascular smooth muscle cells in a rat model. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 45(6):666–672

188. Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA (2013) Elastin and collagen fibremicrostructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *JR Soc Interface* 10:20121004. doi:10.1098/rsif.2012.1004
189. Turnbull IC, Hadri L, Rapti K et al (2011) Aortic implantation of mesenchymalstem cells after aneurysm injury in a porcine model. *J SurgRes* 170:179–188
190. Van damme H, Sakalihasan N, Limet R (2005) Factors promoting ruptureand abdominal aortic aneurysm. *Acta ChirurgicaBelgica* 105:1–11
191. VandeGeest JP, Sacks MS, Vorp DA (2006) The effects of aneurysmon the biaxial mechanical behavior of human abdominal aorta. *JBiomech* 39:1324–1334
192. Veljkovic D, Filipovic N, Kojic M (2012) The effect of asymmetryand axial prestraining on the amplitude of mechanical stresses inabdominal aortic aneurysm. *J Mech Med Biol* 12(5): doi:10.1142/S0219519412500893
193. Vorp DA, Rahavan M, Webster M (1998) Mechanical wall stress inabdominal aortic aneurysm: influence of diameter and asymmetry. *JVasc Surg* 27:632–639
194. Vorp DA (2007) Biomechanics of abdominal aortic aneurysm. *J Biomech*40:1887–1902
195. Wang S, Qu X, Zhao RC (2011) Mesenchymal stem cells hold promisefor regenerative medicine. *Front Med* 5:372–378.
196. Anidjar S, Salzman JL, Gentric D, Lagneau P, Camilleri P, Michel JB (1990) Elastase-induced experimental aneurysms in rats. *Circulation*82:81–973
197. CollinsMJ, BersiM, Wilson E, Humphrey JD (2011) Mechanical propertiesof suprarenal and infrarenal abdominal aorta: implications formouse models of aneurysms. *Med Eng Phys* 33:1262–1269