

# THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : Physiologie, Physiopathologie, Biologie Systémique Médicale

Par

**Marine SALLÉ**

**Rôle des facteurs lipidiques dans le processus de dégénérescence des bioprothèses de valve aortique.**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 16 décembre 2025.

Unité de recherche : UMR\_S 1087 / UMR\_C 6291 l'Unité de Recherche de l'Institut du thorax

## Rapporteurs avant soutenance :

|                  |   |
|------------------|---|
| Mathilde VARRET  | Chargée de Recherche, Laboratoire de Recherche Vasculaire Translationnelle UMR_S 1148, Paris                            |
| Sylvain FRAINEAU | Maître de Conférence Universitaire, Laboratoire ENdothélium, Valvulopathies et Insuffisance cardiaque UMR_S 1096, Rouen |

## Composition du Jury :

|                  |                        |  |
|------------------|------------------------|--|
| Président :      | Prénom Nom             | Fonction et établissement d'exercice (8) ( <i>à préciser après la soutenance</i> ) |
| Examinateurs :   | Anne BERNARD           | Professeur des Universités - Professeur Hospitalier, CHRU de Tours                 |
|                  | Anne-Sophie BOURREAU   | Professeur des Universités - Professeur Hospitalier, CHU de Nantes                 |
| Dir. de thèse :  | Jean-Christian ROUSSEL | Professeur des Universités - Professeur Hospitalier, CHU de Nantes                 |
| Co-encadrement : | Romain CAPOULADE       | Chargé de Recherche, Institut du thorax UMR_S 1087, Nantes                         |

**Titre :** Rôle des facteurs lipidiques dans le processus de dégénérescence des bioprothèses de la valve aortique.

**Mots clés :** Dégénérescence des bioprothèses, hypercholestérolémie, PCSK9, inflammation, valve aortique

**Résumé :** L'implantation de prothèses valvulaires biologiques est la seule option pour les patients atteints de rétrécissement aortique calcifié, mais leur durabilité est une problématique majeure. Des études cliniques récentes ont identifié une association entre les facteurs lipidiques circulants (PCSK9, lipoprotéine(a), LDL-cholestérol) et la dégénérescence des bioprothèses. Néanmoins, les mécanismes sous-jacents restent inconnus. J'ai donc étudié le rôle de l'hypercholestérolémie et de PCSK9 dans le développement précoce de la dégénérescence des bioprothèses (SVD).

Des modèles *in vivo*, de remplacement de la valve aortique et d'implantation de tissu prothétique en sous-cutané chez la souris, ont permis d'investiguer le recrutement, l'activation et la différenciation des cellules dans les bioprothèses, ainsi que le rôle des facteurs lipidiques.

Les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués ont été étudié *in vitro*.

Les tissus prothétiques explantés sont caractérisés par une forte infiltration de macrophages et neutrophiles. Un recrutement plus prononcé de macrophages et une activation des voies de remodelage fibro-calcique au sein des tissus des souris hypercholestérolémiques a été observé par rapport aux hypocholestérolémiques. *In vitro*, la stimulation par LDL-oxydés, PCSK9 et Lp(a) a permis d'activer l'expression de cytokines pro-inflammatoires dans les macrophages. Le PCSK9 et la Lp(a) ont aussi permis d'activer des voies pro-calcifiantes dans ces cellules. Ce travail supporte l'implication des facteurs lipidiques dans la SVD et suggère leur rôle dans les processus d'inflammation et de calcification, via notamment le recrutement et l'activation des macrophages.

**Title:** Structural bioprosthetic Valve Degeneration (SVD): the role of lipid-mediated factors.

**Keywords:** Bioprosthetic degeneration, hypercholesterolemia, PCSK9, inflammation, aortic valve

**Abstract:** Biological prosthesis implantation is the only solution for calcific aortic valve stenosis patients, however their limited durability remains a major concern. Clinical studies highlighted an association between circulating lipidic factors (PCSK9, lipoprotein(a), LDL-cholesterol) and bioprostheses degeneration, but the underlying mechanisms are still unknown. Therefore, I studied hypercholesterolemia and PCSK9 role in the context of early bioprostheses degeneration (SVD). *In vivo* models, of aortic valve replacement and sub-cutaneous implantation of prosthetic tissue in mice, were used to investigate cells recruitment, activation and differentiation in bioprostheses, and to decipher lipidic factors roles. Implicated molecular and cellular mechanisms were studied *in vitro*.

Explanted prosthetic tissues were characterised by a high infiltration of macrophages et neutrophils. An increased macrophages recruitment and fibro-calcific remodeling signaling pathways were observed in hypercholesterolemic mice compared to the hypocholesterolemic ones. *In vitro*, higher expressions of pro-inflammatory cytokines were observed in macrophages stimulated with oxidized-LDL, PCSK9 and Lp(a). Moreover, PCSK9 and Lp(a) also activated pro-calcifying signaling pathways in these cells. This work supports the implication of the lipidic factors in SVD and suggest that they might be involved in the inflammatory and calcifying processes observed in the bioprostheses, by promoting macrophages recruitment and activation.