Ph.D. Thesis

Université de Limoges

University of Limoges

ED 652 - Biologie, Chimie, Santé (BCS)

XLIM - UMR CNRS 7252

A thesis submitted to University of Limoges

in partial fulfillment of the requirements of the degree of

Doctor of Philosophy (PhD)

Recherche clinique, innovation technologique et thérapeutique, santé publique

Code course: ED615

Presented and defensed by

Francesco DIANA

On December 12, 2025

Rosuvastatin for intracranial aneurysms treated with flow diverter: preclinical study in rabbits

Thesis supervisor: Prof. Aymeric ROUCHAUD and Prof. Charbel MOUNAYER

JURY:

President of jury

M. Charbel MOUNAYER, Professor, Service de Neuroradiologie, CHU Limoges, France

M. Aymeric ROUCHAUD, Professor, Service de Neuroradiologie, CHU Limoges, France

Reporters

M. Maxime GAUBERTI, Professor, Service de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie, France

M. Sébastien SOIZE, Professor, Department of Intervention Neuroradiology, Reims University Hospital, Reims, France

Examiners

M. Nicolas PICARD, Professor Pharmacogénétique, Service de Pharmacie, CHU Limoges, France

Mme. Voahirana RATSIMBAZAFY, Professor, Service de Pharmacie, CHU Limoges, France

Mme. Graciela PAVON-DJAVID, Professor, U1148 INSERM, Laboratory for Vascular Translational Science, Université Sorbonne Paris Nord, France

Guests

M. Francesco DI SALLE, Professor, Department of Medicine, Surgery and Dentistry, Scuola Medica Salernitana, Section of Neurosciences, University of Salerno, Salerno, Italy

License CC BY-NC-ND 4.0



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO
DIPARTIMENTO DI MEDICINA, CHIRURGIA E ODONTOIATRIA
"SCUOLA MEDICA SALERNITANA"

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN
MEDICINA TRASLAZIONALE DELLO SVILUPPO E
DELL'INVECCHIAMENTO ATTIVO

MARCATORI MOLECOLARI, RADIOLOGICI, CLINICI E COGNITIVO-COMPORTAMENTALI DELLO SVILUPPO E DEL DECLINO FUNZIONALE - 88031-03

TESI DI DOTTORATO

Rosuvastatin for intracranial aneurysms treated with flow diverter: preclinical study in rabbits

Il Tutor
Ch.mo Prof
Francesco Di Salle

Il Co-Tutor
Ch.mo Prof
Aymeric Rouchaud

Candidato
Francesco Diana
Matr. 8803100025

ANNO ACCADEMICO 2023 - 2024

License CC BY-NC-ND 4.0

Rosuvastatine pour les anévrismes intracrâniens traités par dispositif de diversion de flux: étude préclinique chez le lapin

Les anévrismes intracrâniens (AI), touchant 2-3% des adultes, peuvent provoquer une hémorragie sous-arachnoïdienne grave. Les divertisseurs de flux (DF) traitent les AI, mais présentent des risques de thromboembolie et d'occlusion incomplète (jusqu'à 20%). Les statines pourraient améliorer les résultats des DF par des effets vasculaires.

Dans un modèle de lapin, des anévrismes induits par élastase ont été traités par DF. Les lapins ont reçu de la Rosuvastatine plus Aspirine (Rosu+ASA, n=13) ou Aspirine seule (ASA, n=9). Après deux semaines, l'occlusion des anévrismes, la perméabilité des branches et l'endothélialisation ont été évaluées. Rosu+ASA a montré une meilleure occlusion (84.6% vs 66.6%), une perméabilité accrue (≥1 mm: 94.4% vs 46.1%, p=0.007) et un meilleur résultat composite (76.9% vs 22.2%, p=0.011). La couverture endothéliale était corrélée aux niveaux de Rosuvastatine (r=0.92, p=0.02). La Rosuvastatine a amélioré l'efficacité des DF, suggérant des études supplémentaires.

Mots-clés : Anévrismes intracrâniens ; diversor de flux ; rosuvastatine ; endothélialisation.

La Rosuvastatina nel trattamento degli aneurismi cerebrali con flow diverter : studio preclinico in modello animale

Gli aneurismi intracranici (IAs) colpiscono il 2-3% degli adulti e possono rompersi, causando emorragia subaracnoidea, che ha elevata morbilità e mortalità. I flow diverter (FDs) permettono di trattare gli IAs ricostruendo il vaso parente, ma hanno complicazioni quali il tromboembolismo e l'occlusione incompleta raggiunge il 20% in alcuni casi. Le statine possono migliorare incrementare l'efficacia dei FDs migliorandone l'endotelizzazione. Modelli di aneurisma creati con elastasi in conigli, sono stati trattati con FDs. Ai conigli sono stati somministrati Rosuvastatina ed Aspirina (Rosu+ASA, n=13) o solo Aspirina (ASA, n=9). Dopo due settimane, sono stati valutati occlusione degli aneurismi, pervietà dei rami coperti dai FD ed endotelializzazione dei FD. Il gruppo Rosu+ASA ha mostrato un'occlusione degli aneurismi più elevata (84.6% vs 66.6%), una maggiore pervietà dei rami (≥1 mm: 94.4% vs 46.1%, p=0.007) e un outcome composito superiore (76.9% vs 22.2%, p=0.011). L'endotelizzazione del FD è risultata fortemente correlata con i livelli sierici di Rosuvastatina (r=0.92, p=0.2). La Rosuvastatina ha migliorato efficacia e sicurezza dei FDs.

Parole chiavi : Aneurismi cerebrali ; flow diverter ; rosuvastatina ; endotelizzazione.

Rosuvastatin for intracranial aneurysms treated with flow diverter: preclinical study in rabbits

Intracranial Intracranial aneurysms (IAs), affecting 2-3% of adults, can rupture, causing subarachnoid hemorrhage with high morbidity and mortality. Flow diverters (FDs) treat IAs by reconstructing arteries but face challenges like thromboembolism and incomplete occlusion (up to 20%). Statins may enhance FD outcomes via vascular effects like improved endothelial repair. In a rabbit model, elastase-induced aneurysms were treated with FDs. Rabbits received Rosuvastatin plus Aspirin (Rosu+ASA, n=13) or Aspirin alone (ASA, n=9). After two weeks, aneurysm occlusion, branch patency, and endothelialization were assessed. Rosu+ASA showed higher occlusion (84.6% vs 66.6%), better branch patency (≥1 mm: 94.4% vs 46.1%, p=0.007), and a superior composite outcome (76.9% vs 22.2%, p=0.011). Endothelial coverage correlated with Rosuvastatin levels (r=0.92, p=0.02). Rosuvastatin improved FD efficacy, suggesting potential for further study.

Keywords: intracranial aneurysms ; flow diverter ; rosuvastatin ; endothelialization.