



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **2 mai 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **MURY Pauline**

Titre de la thèse : « Mécanismes et impact de l'activité physique et de la sédentarité sur les facteurs de risque biologiques de l'instabilité de plaque d'athérosclérose carotidienne »



Résumé

Résumé : L'athérosclérose est une maladie cardiovasculaire complexe affectant la paroi artérielle où le développement et la progression de la plaque sont fortement favorisés par une inflammation chronique. L'instabilité de la plaque carotidienne peut conduire à de potentiels événements ischémiques majeurs tels que l'accident vasculaire cérébral (AVC) dont le caractère imprévisible rend la prévention primaire très compliquée. Ainsi, il n'existe pas à l'heure actuelle de biomarqueurs prédictifs efficaces de la rupture de plaque. Néanmoins, il est maintenant clairement établi que l'hémorragie intraplaque (IPH), la néovascularisation et l'accumulation excessive de macrophages sont les principaux facteurs d'instabilité de la plaque. Sur la base de travaux précédents, l'objectif de cette thèse était d'évaluer de manière indépendante les effets de l'activité physique (AP) et de la sédentarité, premièrement sur les paramètres histologiques d'instabilité de plaque, et deuxièmement, sur les facteurs de risque secondaires de l'athérosclérose, que sont l'inflammation, le stress oxydant et le profil hémorhéologique de patients asymptomatiques à risque d'AVC traités chirurgicalement. La 1^{ère} étude a montré que l'AP régulière était associée à une prévalence d'IPH diminuée, et était l'unique facteur protecteur de l'IPH. Cette étude a également suggéré un effet bénéfique de l'AP sur le stress oxydant, ainsi que sur l'accumulation de macrophages. Dans une 2^{ème} étude, nous avons caractérisé l'état fonctionnel de protéines potentiellement impliquées dans les dysfonctions du système immunitaire, et l'implication des cellules inflammatoires dans ces mécanismes. Nous avons alors identifié une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle déterminant dans les processus inflammatoires de déstabilisation de plaque. L'étude 3 nous a permis de caractériser l'effet du niveau d'AP sur la réponse monocytaire chez des patients avec plaque d'athérosclérose, et d'identifier une chimiokine qui pourrait avoir un rôle dans la modulation de la réponse monocytaire par l'AP. Enfin, la 4^{ème} étude démontre l'altération de paramètres hémorhéologiques chez des patients atteints de maladie carotidienne sévère, et comment l'AP permet de limiter cette altération via la diminution de l'agrégation érythrocytaire. Ce travail de thèse apporte des informations quant à la pratique de l'AP dans la prévention primaire de l'athérosclérose. Des études complémentaires seront toutefois nécessaires afin de confirmer ces résultats, en proposant notamment une approche interventionnelle en activité physique.

Mots clés : Athérosclérose, Hémorragie intraplaque, Inflammation, Activité physique, Sédentarité, Stress oxydant, Agrégation érythrocytaire.
