



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **07 février 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame REY Lucile**

Titre de la thèse : « *Les odeurs, les meilleurs conteurs de souvenirs ? Particularités cognitives et neuronales de la mémoire épisodique induite par des odeurs, musiques et visages.* »

Résumé



Bien que la connaissance du score calcique (CAC) améliore la prédiction des événements cardiovasculaires, la situation reste assez controversée concernant l'impact local de la calcification sur la stabilité de la plaque athéroscléreuse. Le paradigme actuel suggère que les plaques très calcifiées sont plutôt stabilisées, alors que celles contenant des microcalcifications sont probablement dangereuses : en exacerbant l'inflammation des plaques, elles pourraient déclencher leur rupture.

Cependant, aucune approche expérimentale n'a permis de prévenir la formation des microcalcifications dans un modèle préclinique afin de déterminer leur réel impact. La phosphatase alcaline non spécifique du tissu (TNAP), qui est la seule enzyme absolument nécessaire à la minéralisation squelettique et dentaire, est fortement suspectée de participer à la calcification des plaques. La TNAP est exprimée dans les plaques athéroscléreuses, et est également produite par le foie et libérée dans la circulation sanguine à niveaux corrélés avec le syndrome métabolique et la mortalité cardiovasculaire. Dans ce contexte nous avons cherché dans un premier temps à explorer l'implication de la TNAP dans les plaques athéroscléreuses dans le modèle murin des souris déficientes en apolipoprotéine E (ApoE). Dans un deuxième temps, nous avons cherché à étudier l'effet d'un inhibiteur de la TNAP récemment développé sous le nom de « SBI-425 » sur la calcification et le développement des plaques athéroscléreuses.

La calcification des plaques athéroscléreuses a été explorée chez des souris ApoE^{-/-} nourries avec un régime riche en gras à partir de 10 semaines d'âge et sacrifiées toutes les deux semaines, de 17 à 31 semaines dans une cohorte d'étude *in-vivo* (μ TEP/ μ CT) et *ex-vivo* [agent fluorescent osteosense (OS)]. L'expression et l'activité de la TNAP ont été explorées dans ce modèle murin ainsi que dans des plaques de carotides humaines calcifiées et non calcifiées. La TNAP a été inhibée par une administration orale de SBI-425 à une dose de 30 mg/kg/jour chez des souris ApoE^{-/-}, à partir de 10 semaines jusqu'à 25 semaines. En parallèle, elle a été inhibée *in-vitro* dans les cellules musculaires lisses vasculaires humaines (CML) avec l'inhibiteur MLS-0038949.

Dans les aortes de souris ApoE^{-/-}, ainsi que dans les carotides humaines, les calcifications des plaques sont systématiquement colocalisées avec l'activité locale de la TNAP. *In-vitro*, dans les CML humaines, l'inhibition de la TNAP a empêché la calcification. Chez les souris ApoE^{-/-}, l'inhibition de la

TNAP par le SBI-425 a ralenti la calcification, a réduit l'inflammation et limité le développement de la plaque (réduit l'accumulation des lipides), en association avec une réduction du taux de cholestérol et de triglycérides dans le sang. Il est important de noter que ces effets bénéfiques de l'inhibition de la TNAP se sont produits sans produire d'impact significatif sur la prise de poids, la mortalité, l'architecture osseuse, et les reins. D'autre part, l'analyse métabolomique par RMN d'extraits de foie, a identifié la phosphocholine comme un substrat probable de la TNAP hépatique, dont la déphosphorylation réduite lors de l'inhibition de la TNAP peut avoir participé à la libération réduite de cholestérol et de triglycérides dans le sang, et à l'altération ultérieure du développement de la plaque.

En conclusion, nos résultats démontrent que l'inhibition systémique de la TNAP améliore l'athérosclérose, agissant à la fois sur la TNAP vasculaire et la TNAP hépatique.