

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen

U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2016

Thèse n°81

Thèse pour l'obtention du  
Diplôme d'Etat de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

SALEZ Julien  
Né le 18/06/1983 à TOURS

Le 29/06/2016 à TOURS

Titre de la thèse

**EVOLUTION DE L'ÉPAISSEUR INTIMA-MEDIA DE L'ARTÈRE  
CAROTIDE COMMUNE DROITE EN MILIEU EXTREME ET CHEZ DES  
PATIENTS CARDIOVASCULAIRES**

Directeur de la thèse

Professeur Philippe Arbeille

Jury

Monsieur le Professeur Pierre Cosnay  
Madame le Professeur Caroline Hommet  
Monsieur le Professeur Frédéric Patat  
Monsieur le Professeur Philippe Arbeille  
Monsieur le Docteur Michel Philippot

## ***Remerciements***

### **A mon jury de thèse :**

#### **Monsieur le Professeur Pierre COSNAY**

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse et de juger mon travail. Je vous prie de trouver dans cette thèse l'expression de ma respectueuse gratitude.

#### **Madame le Professeur Caroline HOMMET**

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Soyez assurée de mon profond respect.

#### **Monsieur le Professeur Frédéric PATAT**

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Soyez assuré de mon profond respect

#### **Monsieur le Professeur Philippe ARBEILLE**

Tu m'as fait l'honneur de me donner ce travail et d'accepter de le juger. Je te suis très reconnaissant de m'avoir aidé, conseillé, avec patience et disponibilité durant tous ces mois, à un moment charnière de ma vie. Que ce travail soit l'occasion de t'exprimer ma gratitude pour ton implication et de te manifester mon estime et mon respect.

#### **Monsieur le Docteur Michel PHILIPPOT**

Tu me fais l'honneur de juger mon travail, et d'en être le rapporteur. Que ce travail soit l'occasion de t'exprimer ma gratitude pour ta disponibilité, tes conseils avisés et mon sincère respect.

A mes parents sans qui rien n'aurait été possible, merci votre présence, votre soutien, et votre amour qui ont toujours (ou presque) été le remède à mes doutes. Merci d'y avoir cru, bien souvent avant moi...

A mon frère, pour son soutien dans les moments difficiles, bon courage, bientôt ton tour viendra.

A mes grands-parents, merci pour tout ce que vous m'avez apporté, chacun à votre manière et chacun dans votre domaine.

A mes amis.

A ceux et celles qui m'ont soutenu pendant les moments difficiles de ma vie et de mon cursus. Merci pour votre soutien et votre attention.

Aux équipes médicales et paramédicales, et à mes maîtres de stage, croisés au cours de mon cursus, avec lesquels j'ai acquis les connaissances qui font le médecin que je suis aujourd'hui.

## Table des matières

I)	Introduction .....	p 5
II)	Matériel et méthodes .....	p 6
a)	Population .....	p 6
b)	méthodes d'acquisition des images .....	p 7
III)	Résultats .....	p 10
IV)	Discussion .....	p 11
a)	Synthèse des résultats .....	p 11
b)	Discussion VESSEL IMAGING .....	p 11
c)	Discussion Mars 500 .....	p 14
d)	Discussion Patients .....	p 17
V)	Conclusion .....	p 20
VI)	Références .....	p 21
VII)	Figures .....	p 30
a)	Légendes des figures .....	p 30
b)	Figures .....	p 31
VIII)	Résumé .....	p 38
IX)	Abstract .....	p 40
X)	Serment Médical.....	p 42

# **EVOLUTION DE L'ÉPAISSEUR INTIMA-MEDIA DE L'ARTÈRE CAROTIDE COMMUNE DROITE EN MILIEU EXTRÊME ET CHEZ DES PATIENTS CARDIOVASCULAIRES**

## **I. INTRODUCTION**

Des facteurs de risque d'athérosclérose sont depuis longtemps connus et validés (1). Il en existe différents types, la première classe est celle des risques constitutionnels avec l'âge, l'hérédité et le sexe (2). La seconde est celle des risques environnementaux et comportementaux modifiables.

On notera :

- les paramètres comportementaux comprenant le tabac (3,4), le régime alimentaire (5,6), la consommation d'alcool (7,8), l'obésité (9), la sédentarité (10), le stress, et les facteurs psychosociaux ;
- les paramètres biochimiques et biophysiques comprenant le diabète (11,12,13), les dyslipidémies (14,15,16), l'hypertension artérielle (17,18,19,20), le syndrome métabolique (20,21,22); les nouveaux facteurs de risque biochimiques tels que l'hyperhomocystéinémie(23,24), le fibrinogène (25,26), la Protéine C-réactive mesurée de façon ultrasensible (27,28) et d'autres à des degrés divers (Interleukine 6, leptine, insuline, adiponectine, Lp(a), rénine plasmatique).

L'augmentation de l'épaisseur intima-média (EIM) est associée à ces risques cardiovasculaires et considérée par certaines études comme précurseur du développement de plaques athéromateuses (29, 30, 31, 32) cependant d'autres études ne trouvent aucune correspondance entre sténose carotidienne et EIM augmentée (33).

L'EIM augmente chez les sujets sains de manière physiologique (environ 15% entre 35 et 65ans) (34), mais une augmentation similaire peut être observée chez des sujets sains exposés à un environnement extrême (confinement, microgravité) pendant quelques mois.

Le but de notre étude était d'étudier la modification de l'EIM au niveau de la carotide commune droite (CCD) dans deux populations exposées à un environnement extrême pendant 6 à 15 mois, et une population de patients cardiovasculaires traités, et de les comparer à la population générale. Ces deux environnements extrêmes étaient, d'un côté un confinement pendant 520 jours lors de l'étude MARS 500, et de l'autre celui d'un séjour en microgravité de 6 mois sur la station spatiale internationale (SSI), l'étude VESSEL IMAGING.

## II. MATERIEL ET METHODES

### a. Population :

**Groupe MARS 500** : Ce groupe était composé de 6 volontaires, âgés de 26 à 38 ans, ayant passé 520 jours dans le module MARS 500 localisé à l'Institut des Problèmes Biologiques et Médicaux à Moscou. Pendant les 520 jours de confinement, les sujets ont vécu dans un module cylindrique de 500 m<sup>3</sup>, ils avaient une activité scientifique, une activité physique modérée, un régime alimentaire calibré et vivaient dans les conditions terrestres (gravité 1, atmosphère terrestre).

Ces hommes étaient en bonne santé et sans pathologie pré-existante. Ces patients bénéficiaient d'une échographie avant leur entrée dans le cylindre, puis réalisaient leurs échographies par acquisition avec Télé-Echographie Volumétrique 3D.

**Groupe VESSEL IMAGING** : Le groupe était composé de 10 astronautes, âgés en moyenne de 45 ans, sans problème de santé. Ils ont été suivis pendant la durée d'une de leur mission sur la SSI, soit 6 mois. Ils ont bénéficié d'une échographie classique de la CCD avant leur vol, puis ont réalisé leurs échographies par Télé-Echographie Volumétrique 3D.

**Groupe patient** : Les patients ont été recrutés dans le service de Médecine Nucléaire et Ultrasons du CHRU Trousseau de Tours, pendant les mois de mars, avril, mai et juin 2014. Nous avons choisis des patients suivis en Cardiologie et Chirurgie Vasculaire, venant pour des examens de contrôle et ayant au moins une échographie antérieure datant d'un an minimum.

Ces patients étaient tous traités pour leur pathologie, et suivaient bien leur traitement, ils étaient âgés de 37 à 92 ans.

Sur les 30 patients suivis à 1 an il y avait 5 femmes et 25 hommes, leur moyenne d'âge était de  $77 \pm 9$  ans.

Sur les 26 patients suivis à 2 ans il y avait 2 femmes et 13 hommes, leur moyenne d'âge était de  $72 \pm 11$  ans.

Sur les 30 patients suivis à 3 ans il y avait 4 femmes et 26 hommes, leur moyenne d'âge était de  $70 \pm 13$  ans.

Sur les 27 patients suivis à 4 ans il y avait 5 femmes et 22 hommes, leur moyenne d'âge était de  $73 \pm 10$  ans.

**Groupe référence** : L'Etude PARC a publié les valeurs de L'EIM de la CCD dans la population générale française par tranche d'âge. Cette étude a été réalisée en 2009. (34,35)

## **b. Méthodes d'acquisition des images**

### *Echographie de référence :*

L'échographe standard comporte habituellement une sonde de fréquence égale ou supérieure à 7 MHz, de préférence linéaire.

La profondeur d'exploration est au mieux comprise entre 30 et 40 mm et la fréquence de balayage optimale est d'au moins 25/seconde. Un réglage des gains proximaux et distaux visant à diminuer les échos intraluminaux permet d'améliorer les interfaces lumière-intima. Il est souhaitable également d'ajuster ces gains pour obtenir une brillance du champ distal équivalente à celle du champ proximal.

*Site d'exploration :* La mesure de l'EIM doit être réalisée en coupe longitudinale sur un segment de l'artère carotide commune, horizontal, libre de toute plaque, situé à distance de la bifurcation carotide sur lequel le liseré pariétal est bien visualisé. Cette mesure est facile, plus précise, reproductible, et rend possible sa standardisation à l'aide d'une mesure automatisée. La paroi distale est plus fiable car elle est mieux visualisée que la paroi proximale, mieux corrélée à la valeur anatomique, et surtout parce que l'on dispose en France d'abaques de valeurs normales selon l'âge et le sexe.

*Incidence du faisceau ultrasonore :* Les incidences latérales offrent le plus souvent une meilleure visualisation de l'artère carotide commune car elles permettent de la situer dans le champ central de l'image où la résolution est habituellement meilleure. La bascule antéro-postérieure de la sonde permet l'horizontalisation du segment examiné. Enfin il est important avant de geler l'image sur laquelle sera fait la mesure, de visualiser le liseré intima-média sur les deux parois de l'artère carotide commune. Cela permet de s'assurer que la mesure est prise sur un grand diamètre du vaisseau.

*Mesure :* Elle est réalisée sur la paroi distale (ou profonde) de l'artère carotide commune sur un segment de 10 mm, en deçà de la bifurcation carotide (10 mm au moins). Dans tous les cas l'enregistrement de la mesure doit spécifier le site et la paroi concernés (artère carotide commune, ou bifurcation carotide – carotide interne, paroi proximale ou distale)

### Télé-échographie Volumétrique 3D (Arbeille et al 2014):

L'acquisition de données a été exécutée par les opérateurs qui ont été familiarisés avec l'équipement à ultrasons pendant 1 heure, mais n'ont pas été formés pour obtenir un diagnostic échographique. L'opérateur a placé la sonde d'échographie de manière à obtenir une vue pratiquement longitudinale de la CCD. Etant donné que l'opérateur n'est pas entraîné à réaliser une coupe parfaitement longitudinale de la CCD ni à positionner la sonde parfaitement perpendiculaire à la paroi postérieure de la CCD, il lui est demandé d'incliner la sonde de  $-45^\circ$  par rapport à sa position (presque verticale) et à lui imprimer un mouvement de TILT de  $90^\circ$  jusqu'à atteindre la position à  $+45^\circ$  de la verticale. Cette manoeuvre est semblable à celle réalisée par une sonde 3D motorisée ayant un angle de scannage de  $90^\circ$  pour l'acquisition d'un volume 3D. Les données vidéo générées pendant le balayage échographique ont été acquises en 3 à 5 secondes à raison de 25 images par seconde, Un serveur vidéo était utilisé pour la transmission des vidéos à un centre expert. Les fichiers vidéo ont été alors découpés en séquence d'image de 50 à 100 images JPEG en utilisant le logiciel Virtual Dub [Virtualdub.org, V:1.9.9]. La série d'images JPEG a alors été traitée avec le logiciel Control Navigator Echo Search. Le logiciel a utilisé les échographies 2D pour créer une image 3D virtuelle du volume balayé pendant le TILT de la sonde échographique. Ce processus a pris environ 1 minute. L'échographiste formé au site expert a pu ensuite naviguer dans le volume reconstruit en 3D et déplacer un plan virtuel dans ce volume jusqu'à obtenir une vue parfaite de l'organe scanné.

Comme dans toutes les acquisitions 3D utilisant un mouvement de champ sectoriel, l'espace entre deux images consécutives était plus grand pour les structures plus profondes que pour les superficielles. Ceci abouti à une résolution réduite pour les images plus profondes. Pour améliorer la résolution dans la profondeur dans le volume virtuel 3D reconstruit, les coordonnées de points à la même profondeur entre deux images consécutives ont été linéairement interposées.

Pendant le processus d'analyse, l'échographiste formé au centre expert pouvait naviguer un plan virtuel à l'intérieur de la matrice cubique dans n'importe quelle partie du volume scanné. Ceci a permis à l'échographiste de choisir les vues reconstruites nécessaires pour évaluer la forme et le contenu d'organe, que l'opérateur non formé n'aurait pas pu acquérir directement sur le patient.

Quand une liaison de transmission rapide était disponible, l'échographiste formé au site expert a aidé l'opérateur non-échographiste via conférence vidéo à placer la sonde à ultrasons à l'emplacement approprié pour l'acquisition de données. L'opérateur inexpérimenté à

côté du patient a également utilisé une cartographie de corps des fenêtres acoustiques (FA) pour les organes abdominaux principaux conçus par notre laboratoire pendant les échographies conventionnelles. Les coordonnées des emplacements d'investigation ont été enregistrées à la fin de 300 examens échographiques quand l'échographe avait correctement localisé chaque FA d'organe chez le patient. Les coordonnées de la FA (x; y) ont été mesurées à partir de l'intersection de deux lignes de corps utilisées comme point de repère de référence : (a) la ligne mammaire droite, une ligne longitudinale passant par le mamelon droit, (b) la ligne xiphoïde, une ligne perpendiculaire croisant l'appendice xiphoïde, (c) la ligne axillaire droite, une ligne longitudinale passant par le coin moyen creux axillaire droit, (d) la ligne axillaire gauche et (e) la ligne médiane abdominale. Les protubérances osseuses du processus xiphoïde et l'os de pubis ont été aussi utilisés comme des points de repère de référence. Pour chaque coordonnée d'organe, deux des susdits points de repère ont été choisis pour représenter respectivement l'origine  $x=0$  et  $y=0$ .

Pour l'étude VESSEL IMAGING, toutes les captures échographiques en vol ont été transmises au centre de contrôle au sol pratiquement en temps réel, c'est à dire avec un délai de 1 seconde correspondant au temps de transmission entre la SSI et le centre de contrôle terrestre. Ainsi il était possible d'interagir avec l'astronaute et de l'aider à refaire un scan pour améliorer la qualité des images échographiées. Une formation de 2 à 3 heures était réalisée avant le décollage, suffisante pour rendre l'astronaute capable à l'aide de la sonde de localiser l'organe et de le parcourir selon la procédure écrite.

Pendant l'étude MARS 500, la même procédure a été utilisée, mais il n'y avait aucun contact avec le sujet ainsi 20 % du scannage n'a pas été correctement exécuté et ainsi 20 % des données perdues. N'étant pas en contact avec les patients il n'était pas possible d'effectuer un nouveau sondage échographique ayant permis la reconstruction complète et fidèle des carotides.

### III. RESULTATS

**Groupe référence** : La valeur de l'EIM de la CCD dans la population française sans facteur de risque, issue de l'étude PARC, à l'âge de 35 ans est de 0,616 cm et celle de l'âge de 65 ans est de 0,738 cm, soit une augmentation de 20 %. Ces valeurs sont au 50<sup>e</sup> percentile.

**Groupe VESSEL IMAGING** : La moyenne de l'EIM de la CCD avant départ en vol était de  $0,562 \pm 0,05$  cm, celle à six mois en vol était de  $0,652 \pm 0,06$  cm, soit une augmentation de  $15 \% \pm 4 \%$  ( $p < 0,05$ ). (figure 1)

**Groupe MARS 500** : La moyenne de l'EIM de la CCD avant la mise en confinement était de  $0,433 \pm 0,029$  cm. 20 % des enregistrements échographiques n'étant pas de qualité suffisante pendant la période de confinement, il a été décidé pour chacun des six sujets de regrouper les résultats des échographies de 11, 13 et 16 mois en une session unique. On trouvait alors une EIM de la CCD à  $0,546 \pm 0,041$  cm, soit une augmentation de  $26 \% \pm 8 \%$  ( $p < 0,05$ ). (figure 2)

#### **Groupe patients cardiovasculaires :**

La moyenne de l'EIM de la CCD dans le groupe de 30 patients suivis à un an était de  $0,72 \pm 0,132$  cm sur l'examen de base. A 1 an, la moyenne de l'EIM était de  $0,805 \pm 0,134$  cm soit une augmentation de  $13 \% \pm 14 \%$  ( $p < 0,02$ ). (figure 3a.)

La moyenne de l'EIM de la CCD dans le groupe de 26 patients suivis à 2 ans était de  $0,736 \pm 0,142$  cm sur l'examen de base. A 2 ans, la moyenne de l'EIM était de  $0,852 \pm 0,139$  cm soit une augmentation de  $17 \% \pm 15 \%$  ( $p < 0,05$ ). (figure 3b.)

La moyenne de l'EIM de la CCD dans le groupe de 30 patients suivis à 3 ans était de  $0,682 \pm 0,138$  sur l'examen de base. A 3 ans, la moyenne de l'EIM était de  $0,800 \pm 0,159$  cm soit une augmentation de  $18 \% \pm 14 \%$  ( $p < 0,002$ ). (figure 3c.)

La moyenne de l'EIM de la CCD dans le groupe de 27 patients suivis à 4 ans était de  $0,664 \pm 0,1$  cm sur l'examen de base. A 4 ans, la moyenne de l'EIM était de  $0,815 \pm 0,13$  cm soit une augmentation de  $18 \% \pm 13 \%$  ( $p < 0,03$ ). (figure 3d.)

## **IV. DISCUSSION**

### **a. Synthèse des résultats**

Ces résultats nous permettent de mettre en évidence une augmentation significative de l'EIM de la CCD dans les groupes MARS 500 et VI.

Cette augmentation représente une augmentation équivalente à la différence de l'EIM de la CCD entre un sujet sain de 35 ans et l'autre de 65 ans.

On note également une augmentation équivalente de l'augmentation de l'EIM de la CCD chez un patient cardio-vasculaire traité d'environ 75 ans sur une année. (Figures 4a, 4b, 5a, et 5c)

### **b. Discussion VESSEL IMAGING**

Pour l'étude VESSEL IMAGING (sujets en microgravité), toutes les captures échographiques en vol ont été transmises au centre de contrôle au sol pratiquement en temps réel, le temps de transmission entre l'ISS et le centre spatial terrestre, étant de moins de 1 seconde. Ainsi il était possible d'interagir avec l'astronaute et de l'aider à refaire un scan pour améliorer la qualité des images échographiées. Une formation de 2 à 3 heures était réalisée avant le décollage, suffisante pour rendre l'astronaute capable, à l'aide de la sonde, de localiser l'organe et de le parcourir selon la procédure écrite.

Il n'y avait aucun changement significatif du diamètre de la CC ce qui suggère qu'il n'y avait aucun changement significatif du volume de flux sanguin comme déjà rapporté pendant d'autres vols spatiaux et des expériences d'aliments (bedrest) ou de confinements prolongés (36,37).

L'EIM de la CCD a été trouvée significativement augmentée pendant la période de vol entière, et restait élevée à +4 jours après le retour.

Pendant des vols spatiaux, l'EIM augmentait chez tous les sujets même si l'amplitude différait d'un sujet à l'autre, ainsi il semble que ni le statut génétique, ni le mode de vie (activité physique, nutrition..) avant le vol, ni les antécédents médicaux de chaque individu ne soient responsables d'un tel remodelage.

De telles observations nous permettent d'émettre au moins 3 hypothèses : (a) l'augmentation de l'EIM doit faire partie d'un processus pathologique induit par le confinement, la microgravité, par le stress mental, ou d'autres processus métaboliques liés à la redistribution des fluides, (b) l'augmentation de l'EIM révèle une accélération de l'effet du

vieillesse observé chez l'homme sédentaire sain à travers le temps, (c) l'augmentation de l'EIM fait partie d'une adaptation réversible du système cardio-vasculaire à de nouvelles conditions environnementales comme une radiation solaire accrue, le changement de régime nutritionnel et d'activité physique.

Tous les sujets n'avaient pas un programme d'exercice strict, certains d'entre eux étaient plus actifs qu'avant le vol d'autre moins ainsi l'augmentation de l'EIM ne semble ne pas être induite par un processus physiologique en relation avec l'activité physique.

La nutrition, et particulièrement les consommations liquidiennes et de sucre étaient variables d'un astronaute à un autre. D'autres études ont rapporté une augmentation de l'insuline circulatoire chez les astronautes pendant et après des vols de 6 mois (Hughson et al, données non publiées) ou l'augmentation de la glycémie. La glycémie a également été trouvée augmentée chez le sujet confiné (MARS 500, Li et al données non publiées) qui vivait en gravité terrestre. Ainsi un changement dans le métabolisme du glucose pourrait être impliqué dans le processus de remodelage de l'EIM, mais pas la microgravité au moins dans un processus direct. Cependant la microgravité pourrait jouer un rôle indirect dans le processus, comme elle change significativement l'environnement liquidien des organes métaboliques comme le foie ou le pancréas.

Par ailleurs, nous pourrions aussi suggérer que la redistribution liquidienne puisse changer la pression locale au niveau de la carotide. Une augmentation de la pression artérielle pourrait être considérée comme un facteur potentiel d'augmentation de l'EIM comme observé chez le patient hypertendu. En utilisant une méthode de simulation de la gravité chez le rat (suspension par la queue) (38), des résultats contradictoires étaient obtenus. La redistribution des fluides vers la tête provoque une augmentation du diamètre de l'artère cérébrale et une augmentation de l'EIM, tandis que dans notre étude en vol spatial (microgravité réelle) seule l'EIM de la CCD était augmentée. On peut suggérer que les augmentations du diamètre artériel et de l'EIM sont liées à 2 processus différents. Enfin nous avons observé chez les astronautes la même augmentation d'EIM tant dans la carotide que dans l'artère fémorale ainsi la modification possible de la pression locale liée à la redistribution des fluides due à la microgravité semble ne pas contribuer au remodelage de l'EIM de la CCD.

Les patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire et une EIM augmentée ont un risque plus important d'avoir des accidents

cardiovasculaires que ceux avec une EIM normale (33,39). Ainsi l'augmentation de l'EIM est considérée comme un facteur de risque ou un marqueur de vieillissement vasculaire, comme l'augmentation de la résistance vasculaire distale ou l'hypertension. Les 15% d'augmentation de l'EIM de la CCD observée sur la cohorte d'astronaute ou les sujets confinés étaient semblables à ce qui est observé chez le patient cardiaque pendant l'année post-infarctus, tandis que tous les facteurs de risque ont été traités et étaient sous contrôle. Les astronautes et les sujets confinés n'avaient eux aucun facteur de risque ainsi on ne peut pas considérer l'augmentation de l'EIM des astronautes ou des sujets confinés comme étant une conséquence d'un processus pathologique, mais comme un processus adaptatif à l'environnement en vol ou en confinement.

L'hypertension artérielle stable chez l'homme jeune a été associée au remodelage des parois vasculaires. Cette population était plus proche de la cohorte d'astronaute passant 6 mois en vol spatial ou des sujets confinés, que le patient cardiovasculaire (avec ses différents facteurs de risque), nos sujets n'ayant aucun facteur de risque cardiovasculaire ou maladie cardiovasculaire significative mais les astronautes n'ont montré aucune augmentation de la tension artérielle.

Dans le module de confinement pour MARS 500 ou la SSI pour VESSEL IMAGING, il n'y avait aucun changement de pression atmosphérique, de pression d'oxygène et de la température de l'habitat par rapport au sol. Il y avait des changements légers de la nutrition ou de l'activité physique comparé aux personnes sédentaires ne vivant pas dans un environnement confiné.

On peut suggérer que d'autres facteurs comme l'isolement de l'extérieur, le stress psychologique en raison du nombre réduit de sujets confinés ensemble, l'environnement extérieur supposé risqué lui-même, une diminution (étude MARS 500) ou une augmentation (vol spatial sur la SSI) d'exposition à la radiation solaire, puissent demander une adaptation du fonctionnement du corps humain et déclenche des processus métaboliques comme le stress oxydatif.

Le stress oxydatif est lié à un dysfonctionnement du métabolisme de l'oxygène qui produit le monoxyde d'azote et d'autres éléments connus pour favoriser la réaction inflammatoire au niveau vasculaire avec une EIM augmentée (40,41). Une telle hypothèse est en accord avec les résultats d'une expérience de confinement de 105 jours qui a rapporté une augmentation du stress oxydatif avec l'augmentation de l'oxy-hémoglobine et la diminution du système de défense antioxydant (42).

Malheureusement de telles données manquent chez les personnes en vol.

D'autres études ont rapporté que le confinement induit un stress mental (émotionnel) et physique qui perturbaient plusieurs propriétés de cibles cardiovasculaires comme la rigidité artérielle, les propriétés de l'endothélium, la perméabilité capillaire en relation avec l'oedème, des paramètres hémodynamiques, ou des paramètres régulant le système cardiovasculaire comme le système nerveux autonome, la résistance à l'insuline, l'augmentation des catécholamines, de l'angiotensine II, et du monoxyde d'azote (43).

Dans la population normale des études longitudinales ont montré que l'isolement social chez l'enfant était associé à des facteurs de risque cardiovasculaires plus élevés à l'âge adulte (44) et que l'isolement social chez l'adulte augmentait aussi les facteurs de risque cardiovasculaires (45). On considère aussi la dépression, l'anxiété, des troubles psychiques (la confusion), qui peuvent être induits par le confinement, comme des facteurs de risque cardiovasculaires (46,47). Le confinement entraînait également une réduction de la capacité de concentration et augmentait le temps de prise décision (48,49). Ainsi la réunion de plusieurs individus de personnalités diverses peut créer de la tension ou une influence collaborative, et produire un stress mental (50,51,52,53).

L'exposition aux radiations augmente la production de radicaux libres connus pour induire des processus inflammatoires au niveau de la paroi vasculaire, qui doivent contribuer à l'augmentation de l'EIM. Mais Il est difficile de considérer que les radiations sont un contributeur majeur de l'augmentation de l'EIM.

### **c. DISCUSSION MARS 500**

Pendant l'étude MARS 500, la même procédure de capture échographique a été utilisée que dans l'étude VESSEL IMAGING, mais il n'y avait aucun contact avec le sujet, ainsi 20% des données acquises n'étaient pas de qualité suffisante pour être interprétées, un nouveau scannage échographique n'étant pas possible.

Le diamètre de la carotide est resté inchangé pendant la période de confinement comparé à la mesure réalisée antérieurement.

Les résultats carotidiens suggèrent que les flux artériels périphériques principaux soient restés stables comme attendu, car en absence de changement de gravité, aucune redistribution liquidienne entre le

compartiment vasculaire principal, ni diminution dans le volume plasmatique n'était attendue comme observé dans l'alitement (bedrest) ou le vol spatial (36,37). La perte modérée mais significative de poids corporel et de volume plasmatique ont été rapportés dans des études de confinement de 28, 60 et 105 jours (57,58,59) tandis que dans l'étude MARS 500 malgré le fait que les sujets aient réduits légèrement leur activité physique et changés leur consommation de sel aucune perte de poids corporel ni du contenu liquidien n'ont été rapportées (60). Ainsi le changement de paroi vasculaire mesuré pendant l'étude MARS 500 ne pouvait pas être relié à des changements hémodynamiques significatifs. L'EIM carotidienne a été trouvée significativement augmentée pendant la totalité de la période de confinement chez tous les patients.

Une telle observation nous permet de formuler au moins 3 hypothèses : (a) l'augmentation de l'EIM pourrait faire partie d'un processus pathologique induit par le stress induit par le confinement ou d'autres processus métaboliques, (b) l'augmentation de l'EIM révèle une accélération de l'effet vieillissant observé sur l'homme sédentaire sain à travers le temps, (c) l'augmentation de l'EIM fait partie de l'adaptation réversible du système cardio-vasculaire à l'environnement, ici associé aux conséquences du confinement comme l'absence de radiation solaire, le régime nutritionnel, l'activité physique.

Les patients avec des facteurs de risque cardiovasculaires et une EIM augmentée ont un risque plus important d'avoir des accidents cardiovasculaires que ceux avec une EIM normale (33,39). Ainsi l'augmentation de l'EIM est considérée comme un facteur de risque ou un marqueur de vieillissement au niveau vasculaire comme l'augmentation de la résistance vasculaire distale ou l'hypertension. Néanmoins malgré le fait qu'une augmentation de l'EIM soit considérée comme un facteur de risque associé à la lésion athéromateuse, aucune corrélation n'a été trouvée entre une EIM élevée et la présence d'un haut degré de sténose carotidienne interne (33).

Chez les diabétiques avec une EIM augmentée, l'inhibiteur de la phosphodiesterase cilostazol a été trouvé pour réduire l'EIM, tandis que l'EIM est restée augmentée dans les patients non traités (61). Mais dans l'étude MARS 500, les sujets avaient un régime nutritionnel bien équilibré qui ne pouvait pas raisonnablement induire de trouble métabolique.

L'hypertension artérielle stable chez l'homme jeune a été associée à des signes de remodelage des parois de l'artère carotide commune (augmentation de l'EIM) et à l'augmentation de leur rigidité (62). Celle de la population était plus proche des sujets de MARS 500, que le patient

cardiovasculaire, comme les sujets n'avaient aucun facteur de risque cardiovasculaire ou de maladie cardiovasculaire retrouvée, mais les sujets de MARS 500 n'ont pas montré d'augmentation de la tension artérielle.

Dans une population générale (sans maladie cardiovasculaire), l'augmentation de l'EIM carotidienne est liée à l'âge et au sexe (63). Dans le cas de l'étude MARS 500, la durée n'était pas assez longue pour expliquer l'augmentation de l'EIM par un effet de vieillissement, de plus le processus était réversible.

Comme les sujets de MARS 500 n'avaient aucune pathologie cardiovasculaire ou autre, ou des facteurs de risque avant le confinement, il est difficile de suggérer un mécanisme pathologique pour expliquer l'augmentation de l'EIM. De plus le diamètre des artères n'a pas changé du tout.

Ainsi nous suggérons que l'augmentation de l'EIM doit être liée à un ou plusieurs facteurs environnementaux liés au confinement. Il n'y avait aucun changement de la gravité, de la pression atmosphérique, de la pression d'oxygène et des changements légers de la nutrition et de l'activité physique comparé aux personnes sédentaires ne vivant pas dans un environnement confiné. On peut suggérer que d'autres facteurs comme l'isolement de l'extérieur et le stress qu'il engendre, l'absence de radiation solaire puissent entraîner une adaptation du corps humain et déclenche des processus métaboliques.

Un stress oxydatif lié au confinement pourrait être un facteur impliqué dans les changements vasculaires observés pendant l'étude MARS 500. Le stress oxydatif est lié au métabolisme anormal de l'oxygène qui produit le monoxyde d'azote et d'autres éléments connus pour favoriser la réaction inflammatoire au niveau vasculaire avec une augmentation de l'EIM (40,41). Une telle hypothèse est soutenue par les résultats d'une expérience de confinement de 105 jours réalisée dans la même installation que l'étude MARS 500. Cette étude a rapporté une augmentation du stress oxydatif avec l'augmentation de l'oxy-hémoglobine et une diminution du système de défense antioxydant (42).

D'autres études ont rapporté que le confinement induit un stress mental et physique, qui entraîne une perturbation de plusieurs propriétés au niveau cardiovasculaire comme la rigidité artérielle, les propriétés de l'endothélium, la perméabilité capillaire en relation avec l'oedème, des paramètres hémodynamiques, des paramètres régulant le système cardiovasculaire comme le système nerveux autonome, la résistance à l'insuline, l'augmentation des catécholamines, de l'angiotensine II, du monoxyde d'azote (43).

Dans la population générale des études longitudinales ont montré que l'isolement social chez les enfants était associé à des facteurs de risque cardiovasculaires plus élevés que chez les adultes (44) et que l'isolement social chez l'adulte augmentait aussi les facteurs de risque cardiovasculaires (45). On considère aussi la dépression, l'anxiété, les troubles psychiques (la confusion) induits par le confinement comme des facteurs de risque cardiovasculaires (46,47). Le confinement induit aussi une diminution de la capacité de concentration et augmente le temps pour une prise de décision (48,49). Ainsi la réunion de plusieurs individus de personnalités diverses peut créer une tension ou une influence collaborative entre les participants et produire un stress mental (50,51,52,53).

Pour finir, les rayons solaires Ultra-Violets solaires entraînent la synthèse de vitamine D et leur diminution comme observé en hiver dans les pays du nord est responsable d'une diminution de la synthèse de vitamine D (54,55). De tels résultats suggèrent que les sujets de MARS 500, qui n'ont jamais été exposés aux radiations solaires mais à une lumière artificielle calibrée, peuvent avoir subi un manque de rayons solaires Ultra-Violets et donc une diminution de synthèse de vitamine D. Sachant que le déficit en vitamine D chez l'homme a été trouvé associé aux maladies cardiovasculaires et à une augmentation significative de l'EIM de la carotide (56), on peut suggérer que l'augmentation de l'EIM doit être liée au moins partiellement au manque de vitamine D dû à l'absence de radiation solaire.

## Limitations

Cette étude est limitée par le petit nombre de sujets ( $n = 6$ ), qui doit être accepté étant donné la limitation de membres d'équipage dans le programme MARS 500, tout comme dans l'étude sur les sujets en microgravité qui est un problème général lié à la recherche spatiale. Néanmoins les données montrent que le confinement d'un nombre réduit de sujets sans radiation et le confinement d'un nombre réduit de sujets en microgravité induit clairement des changements morphologiques au niveau cardiovasculaire. En raison des limitations d'accès et des données expérimentales, médicales et biologiques personnelles dans les 2 cas, il n'était pas possible d'affirmer plus d'explications.

## d. Discussion Patients

Peu d'études portent sur l'évolution de l'EIM de la carotide commune après la mise en place d'un traitement des facteurs de risque

cardiovasculaire. Les diverses études portent sur l'évolution de l'EIM de la carotide commune jusqu'à mise en place d'un traitement curatif et préventif secondaire. Les cliniciens demandent ensuite des examens de contrôle de l'EIM dans le cadre de bilans des maladies cardiovasculaires, mais l'évolution de l'EIM dans le temps avec un traitement préventif secondaire n'est pas connue, probable travail à suivre étant donné la prévalence des pathologies cardio-vasculaires.

Nous savons déjà que l'existence d'une EIM de la carotide commune supérieure à la normale est associée à l'existence de plaques d'athérome (64) mais il n'existe aucune corrélation entre l'EIM et le degré de sténose ou le volume de la plaque d'athérome (33), l'EIM supérieure à la normale étant associée aux facteurs de risque et à la prévalence de la maladie. L'EIM de la carotide commune est fortement associée aux facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral et avec la prévalence de l'accident vasculaire cérébral, tandis que la plaque d'athérome est plus directement associée aux facteurs de risque de cardiopathie ischémique et à la prévalence de cardiopathie ischémique. Des analyses suggèrent que la présence de plaque d'athérome, plutôt que l'EIM de la bifurcation de la carotide commune, semble être le critère majeur de risque élevé de maladie. (65)  
Une étude suggère que l'EIM de la carotide commune serait associée à un risque accru d'événements cardiaques après une première angioplastie coronarienne. La mesure de maladie infra-clinique pourrait être utile pour identifier des patients à haut risque. (65,66)

Dans notre étude, nous avons donc suivis nos patients cardiovasculaires sur 4 ans, à partir du moment où ils ont été pris en charge dans les services de cardiologie et de chirurgie vasculaire au CHRU de Tours. A partir de ce moment, les patients ont été traités de manière curative pour la plupart, de manière préventive primaire pour certains, et leurs facteurs de risque cardiovasculaires ont été pris en charge. Nous avons alors pu remarquer, que malgré un traitement bien suivi, une augmentation de l'EIM de la CCD était toujours présente et supérieure à celle de la population générale pendant 2 ans. Il y a ensuite une phase de stabilisation à partir de la deuxième année avec une augmentation semblable à celle de la population générale.

A partir de ces résultats, nous suggérons diverses hypothèses pour expliquer cette phase d'augmentation pendant 1 à 2 ans puis cette phase de stabilisation.

Dans une première phase de réhabilitation progressive du fonctionnement cardiaque et vasculaire l'évolution de l'EIM pourrait être en lien avec la réadaptation progressive du système cardiovasculaire vers une situation très différente de celle dans laquelle il était avant la prise en charge mais qui ne sera accomplie qu'après plusieurs mois voire une à deux années. De nombreux facteurs tels que l'activité sympathique et parasympathique, la volémie, la pression artérielle, le rythme cardiaque, le métabolisme musculaire suite à l'exercice, la glycémie et le cholestérol par le régime sont en voie de normalisation lente.

Si l'on se réfère aux modifications de l'EIM chez les sujets en confinement et plus généralement en situation de stress, on peut suggérer que le stress généré chez le patient cardiovasculaire, dans un premier temps par la pathologie et dans un second temps par la prise de conscience de la pathologie grave qui en est responsable et l'angoisse de la survenue d'un second accident ; un état qui serait responsable de la non normalisation de l'EIM dans l'année suivant la prise en charge du patient.

Après cette période d'augmentation modérée, les effets de la stabilisation des composantes cardiaques et vasculaire sous l'effet des traitements à long terme et de l'amélioration de l'hygiène de vie et de l'état psychologique du patient pourraient contribuer à la stabilisation voire la régression de l'EIM. En référence avec les sujets sains mis volontairement en situation de stress on pourrait suggérer qu'au bout de 1 ou 2 ans le patient a intégré ses nouvelles conditions de vie qu'il ne perçoit plus comme des contraintes associées à une menace de rechute, et que la diminution du stress contribue à la restauration de l'EIM.

## V. CONCLUSION

Le confinement et le séjour en microgravité entraînent des changements morphologiques cardiovasculaires probablement liés avec un processus métabolique (et non avec un processus physique comme la microgravité), induit par des facteurs humains (confinement, interaction entre individus en nombre limité, stress (qui peuvent être en lien également avec notre groupe de patients cardiovasculaires traités qui présentent une stabilisation de l'augmentation de l'EIM au niveau de la CCD après 2 ans)) et des facteurs exogènes parmi lesquels l'absence ou la surexposition à des radiations solaires, sachant que d'autres facteurs exogènes comme la gravité, les pressions atmosphérique et d'oxygène, la nutrition, la consommation de liquide, le taux de sommeil et l'activité physique n'étaient pas différents de ceux de la vie normale. Néanmoins une telle suggestion doit être confirmée, la quantification de ces facteurs pendant l'expérience MARS 500 n'ayant pu être réalisée. De plus après l'étude MARS 500, un défi supplémentaire sera de concevoir des mesures préventives pour empêcher l'augmentation de l'EIM.

Dans une population normale (sans maladie cardiovasculaire), l'augmentation de l'EIM de la carotide est liée à l'âge et au sexe. De nombreux facteurs de risque mécanique (hypertension) mais aussi métabolique (métabolisme du cholestérol, du glucose...) et génétique (athérome familial). Certains de ces facteurs pourraient être rapprochés des perturbations observées chez les astronautes et sujets confinés (insulino-résistance, glycémie augmentée...), et des études approfondies et plus spécifiquement orientées vers les marqueurs biologiques associés aux modifications de la paroi artérielle devront être mises en place. Les résultats de ces études pourraient permettre de mieux comprendre le phénomène de vieillissement des parois artérielles et éventuellement en freiner l'évolution.

Dans le cas des astronautes en vol durant 6 mois, ou des sujets confinés le temps ne pouvait pas expliquer l'augmentation de l'EIM par un effet de vieillissement, de plus le processus était réversible, l'EIM diminuant quelques jours après le retour. Néanmoins l'augmentation de 15% de l'EIM de la CCD dans la cohorte d'astronaute durant le vol de 6 mois ou chez les sujets confinés correspond dans la population normale terrestre à une augmentation de l'EIM de 30 ans. Il est donc obligatoire de vérifier que l'EIM récupère complètement et de trouver une prévention pour les futures missions spatiales à long terme. Des programmes de confinement (avec la Chine) et en microgravité (avec les USA et le Canada et dont l'équipe du Professeur Arbeille fait parti) qui ont débuté en 2015, ont pour but d'obtenir plus de paramètres physiologiques qui

devraient permettre de mieux comprendre les modification  
cardiovasculaires observées.

## VI. REFERENCES

- (1) Collège des Enseignants de Médecine vasculaire et de Chirurgie vasculaire – Enseignement du deuxième cycle Polycopié juin 2010 – Item 129
- (2) Ciccone MM, Bilianou E, Balbarini A, Gesualdo M, Ghiadoni L, Metra M, Palmiero P, Pedrinelli R, Salvetti M, Scicchitano P, Zito A, Novo S, Mattioli AV. Task force on : 'Early markers of atherosclerosis : influence of age and sex'. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013 Oct;14(10):757-66. doi: 10.2459/JCM.0b013e328362078d. Review.
- (3) Howard G, Burke GL, Szklo M, Tell GS, Eckfeldt J, Evans G, Heiss G. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med*. 1994 Jun 13;154(11):1277-82.
- (4) Pike D, Kirby M, Lindenmaier TJ, Sheikh K, Neron CE, Hackam DG, Spence JD, Fenster A, Paterson NA, Sin DD, Coxson HO, McCormack DG, Parraga G. Pulmonary Abnormalities and Carotid Atherosclerosis in Ex-Smokers without Airflow Limitation. *COPD*. 2014 Jun 12.
- (5) LUSZTIG G. The realation of atherosclerosis and general nutrition. *Orv Hetil*. 1952 Feb 10;93(6):186-9.
- (6) Dayton S. Nutrition and atherosclerosis. *Prog Food Nutr Sci*. 1975;1(3):191-205. Review.
- (7) Sackett DL, Gibson RW, Bross ID, Pickren JW. Relation between aortic atherosclerosis and the use of cigarettes and alcohol. *N Engl J Med*. 1968 Dec 26;279(26):1413-20.
- (8) Lifsic AM. Alcohol consumption and atherosclerosis. *Bull World Health Organ*. 1976;53(5-6):623-30.
- (9) Montenegro MR, Solberg LA. Obesity, body weight, body length, and atherosclerosis. *Lab Invest*. 1968 May;18(5):594-603.
- (10) Kadoglou NP, Iliadis F, Liapis CD. Exercise and carotid atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008 Mar;35(3):264-

72. Epub 2007 Nov 7. Review.

- (11) Robertson WB. Diabetes, hypertension and atherosclerosis. *Postgrad Med J*. 1968 Dec:Suppl:939-43.
- (12) Tardito E. Atherosclerosis and diabetes. Investigations of 2241 subjects with peripheral arteriosclerosis obliterans. *Minerva Cardioangiol*. 1970 May;18(5):277-83. Italian.
- (13) Tripolt NJ, Narath SH, Eder M, Pieber TR, Wascher TC, Sourij H. Multiple risk factor intervention reduces carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 May 23;13:95. doi: 10.1186/1475-2840-13-95.
- (14) Matsumoto S, Gotoh N, Hishinuma S, Abe Y, Shimizu Y, Katano Y, Ishihata A. The role of hypertriglyceridemia in the development of atherosclerosis and endothelial dysfunction. *Nutrients*. 2014 Mar 24;6(3):1236-50. doi: 10.3390/nu6031236.
- (15) Beaumont JL, Swynghedauw B, Beaumont V, Claude JR. Disorders of lipid metabolism in human atherosclerosis. *Acta Cardiol*. 1965:Suppl 11:349+.
- (16) Kawashiri MA, Sakata K, Gamou T, Kanaya H, Miwa K, Ueda K, Higashikata T, Mizuno S, Michishita I, Namura M, Nitta Y, Katsuda S, Okeie K, Hirase H, Tada H, Uchiyama K, Konno T, Hayashi K, Ino H, Nagase K, Terashima M, Yamagishi M. Impact of combined lipid lowering with blood pressure control on coronary plaque regression : rationale and design of million study. *Heart Vessels*. 2014 Jun 4.
- (17) Rodriguez CJ, Swett K, Agarwal SK, Folsom AR, Fox ER, Loehr LR, Ni H, Rosamond WD, Chang PP. Systolic Blood Pressure Levels Among Adults With Hypertension and Incident Cardiovascular Events : The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Intern Med*. 2014 Jun 16. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.2482.
- (18) Lau KK, Wong YK, Chan YH, Teo KC, Chan KH, Wai Li LS, Cheung RT, Siu CW, Ho SL, Tse HF. Visit-to-Visit blood pressure variability as a prognostic marker in patients with cardiovascular diseases – Relationships and comparisons with vascular markers

of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014 Jul;235(1):230-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.015. Epub 2014 May 9

- (19) Leren P. *Tidsskr. Hypertension and atherosclerosis. Clinical aspects. Nor Laegeforen*. 1968 Jul 15;88(14):1420-3.
- (20) Válek J. Insulin resistance, hypertension and atherosclerosis. *Cas Lek Cesk*. 1994 Aug 1;133(15):451-4. Review.
- (21) Schmidt MI, Duncan BB, Watson RL, Sharrett AR, Brancati FL, Heiss G. A metabolic syndrome in whites and African-Americans. The Atherosclerosis Risk in Communities baseline study. *Diabetes Care*. 1996 May;19(5):414-8.
- (22) Málková J, Anděl M, Stolba P, Kimlová I. Hyperinsulinemia – the common denominator in type II diabetes mellitus, obesity, hypertension, hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Cas Lek Cesk*. 1994 Jan 17;133(2):41-5. Review.
- (23) Miturzyńska-Stryjecka H, Horubała-Bielak G, Grossmann G. Homocysteinemia – a risk factor for atherosclerosis. *Wiad Lek*. 1992 Oct;45(19-20):754-8. Review.
- (24) Park SY, An SA, Lee HB, Kim Y, Kim NK, Kim SH, Kim OJ, Oh SH. Different impact of hyperhomocysteinemia on cerebral small vessel ischemia and cervico-cerebral atherosclerosis in non-stroke individuals. *Thromb Res*. 2013 Jan;131(1):e12-6. doi: 10.1016/j.thromres.2012.11.011. Epub 2012 Dec 4.
- (25) Atanasov K. On fibrinogen in atherosclerosis and hypertension. *Folia Med (Plovdiv)*. 1967;9(5):270-4.
- (26) Lepsanović L. Current views on factors of fibrinogen synthesis and catabolism and on their possible role in the etiology of thromboembolic disease and atherosclerosis. *Med Pregl*. 1977;30(5-6):295-300.
- (27) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998 Feb 10;97(5):425-8.
- (28) Xu M, Bi Y, Chen Y, Xu Y, Li M, Wang T, Wang W, Ning G.

Increased C-reactive protein associates with elevated carotid intima-media thickness in Chinese adults with normal low density lipoprotein cholesterol levels. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(6):575-84. Epub 2013 Apr 22.

- (29) Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edimburg Artery Study. *Stroke*. 1997 Feb;28(2):348-53.4.
- (30) El-Barghouti N, Elkeles R, Nicolaides A, Geroulakos G, Dhanjil S, Diamond J. The ultrasonic evaluation of the carotid intima-media thickness and its relation to risk factors of atherosclerosis in normal and diabetic population. *Int Angiol*. 1997 Mar;16(1):50-4.
- (31) Rosfors S, Hallerstam S, Jensen-Urstad K, Zetterling M, Carlström C. Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke*. 1998 Jul;29(7):1378-82.
- (32) Baldassarre D, Veglia F, Hamsten A, Humphries SE, Rauramaa R, de Faire U, Smit AJ, Giral P, Kurl S, Mannarino E, Grossi E, Paoletti R, Tremoli E; IMPROVE Study Group. Progression of carotid intima-media thickness as predictor of vascular events : results from the IMPROVE study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Sep;33(9):2273-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301844. Epub 2013 Jul 3.
- (33) de Labriolle A, Mohty D, Pacouret G, Giraudeau B, Fichet J, Fremont B, Fauchier L, Charbonnier B, Arbeille P. Comparison of degree of stenosis and plaque volume for the assessment of carotide atherosclerosis using 2-D ultrasound.
- (34) Touboul P. Epaisseur intima-média et plaques carotides : outils de mesures et valeurs normales. EDV n°12 – septembre-octobre 2012.
- (35) Touboul PJ, Vicaut E, Labreuche J, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, Pithois-Merli I. Design, baseline characteristics and carotid intima-media thickness reproducibility in the PARC study. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19(1):57-63. Epub 2004 Nov 3

- (36) Arbeille P, Fomina G, Roumy J, Alferova I, Tobal N, et al . (2001) Adaptation of the left heart, cerebral and femoral arteries, and jugular and femoral veins, during short and long term HDT and Spaceflights. *Eur J Physiology*. 86: 157-168.
- (37) Dorfman TA, Levine BD, Tillery T, Peshock RM, Hastings JL, et al. (2007) Cardiac atrophy in women following bed rest. *J Appl Physiol*. 103(1):8-16.
- (38) Larina IM, Bystritskaya AF, Smirnova TM. (1999) Psychophysiological monitoring under conditions of real and simulated microgravity. *Hum Physiol*.;25(5):574-9.
- (39) Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, et al. (2012) Measurements of Carotid Intima-Media Thickness and of Interadventitia Common Carotid Diameter Improve Prediction of Cardiovascular Events: Results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) Study. *J. Am Coll Cardiol*.
- (40) Ambade A, Mandrekar P . (2012) Oxidative stress and inflammation: essential partners in alcoholic liver disease. *Int J Hepatol*.:853175.
- (41) Wadley AJ, Veldhuijzen van Zanten JJ, Aldred S. (2012) The interactions of oxidative stress and inflammation with vascular dysfunction in ageing: the vascular health triad. *Age (Dordr)*.
- (42) Brazhe NA, Ba-zhumanov AA, Parshina EI, Iusipovich AI, Akhalaia MI, et al. (2011) Studies of the blood antioxidant system and oxygen-transporting properties of human erythrocytes during 105-day isolation. *Aviakosm Ekolog Med*.;45(1):40-5.
- (43) Plante GE. (2002) Vascular response to stress in health and disease. *Metabolism* 51:25-30.
- (44) Caspi A, Harrington H, Moffitt TE, Milne BJ, Poulton R. (2006) Socially isolated children 20 years later: risk of cardiovascular disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*.;160(8):805-11.

- (45) Cacioppo JT, Hawkley LC. (2003) Social isolation and health, with an emphasis on underlying mechanisms. *Perspect Biol Med* 46:39-52.
- (46) Cooper DC, Milic MS, Tafur JR, Mills PJ, Bardwell WA, et al. (2010) Adverse impact of mood on flow-mediated dilation. *Psychosom Med.*;72(2):122-7.
- (47) Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. (1999) Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation.*;99(16):2192-217.
- (48) Hockey G.R.J, Sauer J. (1996) Chapter 18 Cognitive Fatigue and Complex Decision Making Under Prolonged Isolation and Confinement. *Advances in Space Biology and Medicine*, Volume 5, Pages 309–330.
- (49) Rizzolatti G, Peru A. (1993) Chapter 11 European isolation and confinement study. *Attention During Isolation And Confinement. Advances in Space Biology and Medicine*, Volume 3, Pages 151–162.
- (50) Cazes C, Rosnet E, Bachelard C, Le Scanff C, Rivolier. (1996) Chapter 14 Group Dynamics During the Exemsi Isolation Study. Experimental Campaign for the European Manned Space Infrastructure. *Advances in Space Biology and Medicine*, Volume 5, Pages 245–262.
- (51) Eskov KN, Novikov MA, Viknokhodova AG, Bricksin VN. (1996) Chapter 13 Group Dynamics and Crew Interaction During Isolation. *Advances in Space Biology and Medicine*, Volume 5, Pages 233–244.
- (52) Larina IM, Bystritskaya AF, Smirnova TM. (1999) Psychophysiological monitoring under conditions of real and simulated microgravity. *Hum Physiol.*;25(5):574-9.
- (53) Weiss K, Moser G. (1998) Interpersonal relationships in isolation and confinement: long-term bed rest in head-down tilt position. *Acta Astronaut.*;43(3-6):235-48.

- (54) Bogh MK. (2012) Vitamin D production after UVB: aspects of UV-related and personal factors. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* Apr;243:24-31.
- (55) Cicarma E, Porojnicu AC, Lagunova Z, Dahlback A, Juzeniene A, et al. (2009) Sun and sun beds: inducers of vitamin D and skin cancer. *Anticancer Res.* Sep; 29(9):3495-500.
- (56) Van de Luijtgaarden KM, Voûte MT, Hoeks SE, Bakker EJ, Chonchol M, et al. (2012) Vitamin D deficiency may be an independent risk factor for arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* Sep;44(3):301-6.
- (57) Maillet A, Gunga HC, Gauquelin G, Fortrat JO, Hope A (1992) Effects of a 28-day isolation and confinement (ISEMSI'90) on blood pressure, blood volume regulating hormones, and electrolytes. *Aviat. Space Envir. Med.*, 64. pp. 287–294.
- (58) Gunga HC, Kirsch KA, Röcker L, Maillet A, Gharib C. (1996) Chapter 3 Body Weight and Body Composition During Sixty Days of Isolation. *Advances in Space Biology and Medicine*, Volume 5, Pages 39–5.
- (59) Wan L, Ogrinz B, Vigo D, Bersenev E, Tuerlinckx F, et al. (2011) Cardiovascular autonomic adaptation to long-term confinement during a 105-days simulated Mars mission. *Aviat Space Environ Med.* Jul; 82(7):711-6
- (60) Rakova N, Jüttner K, Dahlmann A, Schröder A, Linz P, et al. (2013) Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell Metab.* Jan 8;17(1):125-31.
- (61) Heo SH, Lee JS, Kim BJ, Hwang KJ, Kim JH, et al. (2012) Effects of cilostazol against the progression of carotid IMT in symptomatic ischemic stroke patients. *J Neurol.* 2013 Jan;260(1):122-30.
- (62) Safarova AF, Iurtaeva VR, Kotovskaia IV, Kobalava ZD. (2012) The state of carotid arteries in young men with arterial hypertension. *Kardiologija.*;52(3):22-5.

(63) Su TC, Chien KL, Jeng JS, Chen MF, Hsu HC, et al. (2012) Age-and Gender-Associated Determinants of carotid Intima-Media Thickness: A Community-Based Study. *J Atheroscler Thromb.*;19(9):872-80.

(63) Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. Rosfors S, Hallerstam S, Jensen-Urstad K, Zetterling M, Carlström C. *Stroke*. 1998 Jul;29(7):1378-82.

(64) Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women : the British Regional Heart Study. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe GD. *Stroke*. 1999 Apr;30(4):841-50.

(65) Carotid intima-media thickness as predictor of secondary events after coronary angioplasty  
Lacroix P, Aboyans V, Espaliat E, Cornu E, Viot P, Laskar M. *Int Angiol*. 2003 Sep;22(3):279-83.

(66) Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques : longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) Study.  
Zureik M, Ducimetière P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, Magne C. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Jun;20(6):1622-9.

## **VII. FIGURES**

### **a. Légendes des figures :**

Figure 1. : Résultats des sujets « Vessel Imaging »

Figure 2. : Résultats des sujets « Mars 500 »

Figure 3a. : Résultats des patients suivis à 1 an

Figure 3b. : Résultats des patients suivis à 2 ans

Figure 3c. : Résultats des patients suivis à 3 ans

Figure 3d. : Résultats des patients suivis à 4 ans

Figure 4a. : Evolution de l'EIM dans les 4 groupes en mm, avec le groupe patient à 1 an

Figure 4b. : Evolution de l'EIM dans les 4 groupes en pourcentage, avec le groupe patient à 1 an

Figure 5a. : Evolution de l'EIM dans les 4 groupes en mm, avec le groupe patient à 1 an et 2 ans.

Figure 5b. : Evolution de l'EIM dans les 4 groupes en pourcentage, avec le groupe patient à 1 an et 2 ans.

## b. FIGURES :

Figure 1. : Résultats des sujets VESSEL IMAGING

	Contrôle (cm)	Flight 135 days (cm)	% 135 days
Subject 1	0,560	0,640	14%
Subject 2	0,455	0,500	10%
Subject 3	0,580	0,670	16%
Subject 4	0,635	0,695	9%
Subject 5	0,580	0,690	19%
Subject 6	0,603	0,660	9%
Subject 7	0,557	0,650	17%
Subject 8	0,550	0,670	22%
Subject 9	0,590	0,690	17%
MEAN	0,568	0,652	15%
SD	0,050	0,060	4%

Figure 2. : Résultats des sujets Mars 500

	Contrôle (cm)	3-8 mois	% 3-8 mois	11-16 mois	% 11-16 mois
Sujet 1	0,44	0,468	6%	0,528	20%
Sujet 2	0,44	0,631	43%	0,536	22%
Sujet 3	0,47	0,671	43%	0,629	34%
Sujet 4	0,43	0,52	21%	0,52	21%
Sujet 5	0,44	0,543	23%	0,533	21%
Sujet 6	0,38	0,507	33%	0,53	39%
MEAN	0,433	0,557	28%	0,546	26%
SD	0,029	0,078	19%	0,041	13%

Figure 3a : Résultats des patients suivis à 1 an

				Contrôle (mm)	1 years (mm)	% 1 years
	<b>Année de naissance</b>	<b>Age</b>	<b>Sexe</b>	<b>CON</b>	<b>1Y</b>	<b>% 1 Y</b>
Patient 1	1942	72	H	1,01	0,98	-3%
Patient 2	1925	89	F	0,61	0,6	-2%
Patient 3	1925	89	H	0,71	0,97	37%
Patient 4	1952	62	H	0,56	0,69	23%
Patient 5	1931	83	H	0,56	0,64	14%
Patient 6	1922	92	F	0,66	0,7	6%
Patient 7	1932	82	H	0,63	0,69	10%
Patient 8	1945	69	H	0,94	0,99	5%
Patient 9	1930	84	F	0,58	0,64	10%
Patient 10	1946	68	H	0,69	0,88	28%
Patient 11	1936	78	H	0,69	0,85	23%
Patient 12	1926	88	F	0,94	0,85	-10%
Patient 13	1943	71	H	0,56	0,74	32%
Patient 14	1952	62	H	0,61	0,7	15%
Patient 15	1928	86	H	0,78	0,74	-5%
Patient 16	1938	76	H	0,75	0,99	32%
Patient 17	1934	80	H	0,55	0,55	0%
Patient 18	1939	75	H	0,7	0,85	21%
<b>MEAN</b>		<b>78</b>		<b>0,678</b>	<b>0,769</b>	<b>14%</b>
SD		9		0,121	0,138	14%

Figure 3b. : Résultat des patients suivis à 2 ans

				Contrôle (mm)	2 years (mm)	% 2 years
	<b>Année de naissance</b>	<b>Age</b>	<b>Sexe</b>	<b>CON</b>	<b>2Y</b>	<b>% 2 Y</b>
Patient 1	1942	72	H	1,01	0,96	-5%
Patient 2	1943	71	H	0,88	0,97	10%
Patient 3	1925	89	H	0,71	0,97	37%
Patient 4	1942	72	H	0,6	0,85	42%
Patient 5	1922	92	F	0,66	0,85	29%
Patient 6	1939	75	H	0,69	0,98	42%
Patient 7	1943	71	H	0,78	0,83	6%
Patient 8	1940	74	H	0,59	0,7	19%
Patient 9	1945	69	H	0,94	0,99	5%
Patient 10	1977	37	H	0,56	0,69	23%
Patient 11	1937	77	H	0,8	0,85	6%
Patient 12	1949	65	H	0,67	0,84	25%
Patient 13	1939	75	H	0,93	1,09	17%
Patient 14	1939	75	H	0,7	0,74	6%
<b>MEAN</b>		<b>72</b>		0,751	0,879	19%
<b>SD</b>		<b>12</b>		0,142	0,119	15%

Figure 3c. : Résultats des patients suivis à 3 ans

				Contrôle (mm)	3 years (mm)	% 3 years
	<b>Année de naissance</b>	<b>Age</b>	<b>Sexe</b>	<b>CON</b>	<b>3Y</b>	<b>% 3 Y</b>
Patient 1	1942	72	H	1,01	1,02	1%
Patient 2	1943	71	H	0,88	0,97	10%
Patient 3	1942	72	H	0,6	0,97	62%
Patient 4	1972	42	H	0,7	0,85	21%
Patient 5	1935	79	H	0,75	0,83	11%
Patient 6	1951	63	H	0,54	0,63	17%
Patient 7	1950	64	H	0,52	0,58	12%
Patient 8	1977	37	H	0,56	0,74	32%
Patient 9	1943	71	H	0,56	0,74	32%
Patient 10	1931	83	H	0,61	0,75	23%
Patient 11	1950	64	H	0,56	0,65	16%
Patient 12	1957	57	H	0,58	0,67	16%
Patient 13	1965	49	H	0,7	0,79	13%
<b>MEAN</b>		<b>63</b>		0,659	0,784	20%
<b>SD</b>		<b>14</b>		0,147	0,139	15%

Figure 3d. : Résultats des patients suivis à 4 ans

				Contrôle (mm)	4 years (mm)	% 4 years
	<b>Année de naissance</b>	<b>Age</b>	<b>Sexe</b>	<b>CON</b>	<b>4Y</b>	<b>% 4 Y</b>
Patient 1	1960	54	H	0,64	0,75	17%
Patient 2	1937	77	H	0,56	0,67	20%
Patient 3	1922	92	F	0,66	0,81	23%
Patient 4	1932	82	H	0,63	0,69	10%
Patient 5	1939	75	H	0,69	0,92	33%
Patient 6	1946	68	H	0,67	0,75	12%
Patient 7	1943	71	H	0,78	0,85	9%
Patient 8	1940	74	H	0,59	0,83	41%
Patient 9	1958	56	H	0,56	0,7	25%
Patient 10	1950	64	H	0,69	0,7	1%
Patient 11	1930	84	F	0,56	0,7	25%
Patient 12	1958	56	H	0,7	0,84	20%
Patient 13	1950	64	H	0,52	0,7	35%
Patient 14	1943	71	H	0,56	0,68	21%
Patient 15	1950	64	H	0,89	0,97	9%
Patient 16	1949	65	H	0,67	0,85	27%
Patient 17	1938	76	H	0,75	1,06	41%
Patient 18	1936	78	H	0,8	0,84	5%
<b>MEAN</b>		<b>71</b>		0,662	0,795	21%
SD		10		0,098	0,111	12%

Figure 4a. : Evolution de l'EIM dans les 4 groupes en mm, avec le groupe patient à 1 an

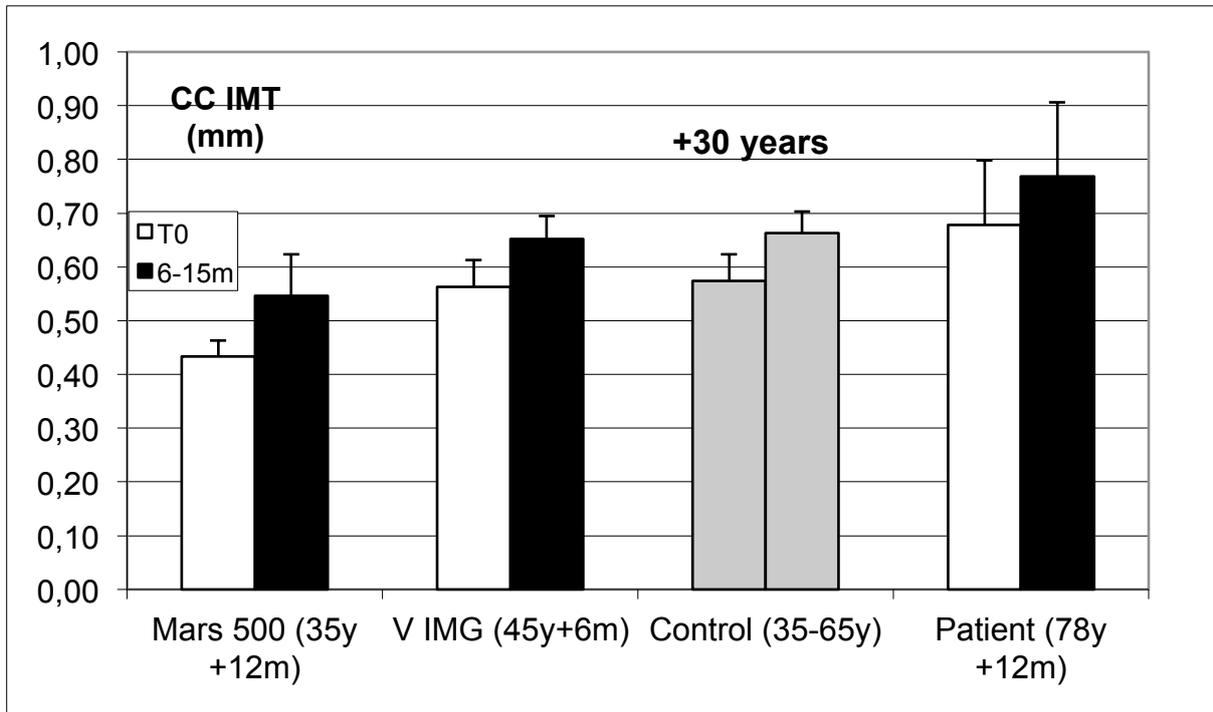


Figure 4b. : Evolution de l'EIM dans les 4 groupes en pourcentage, avec le groupe patient à 1 an

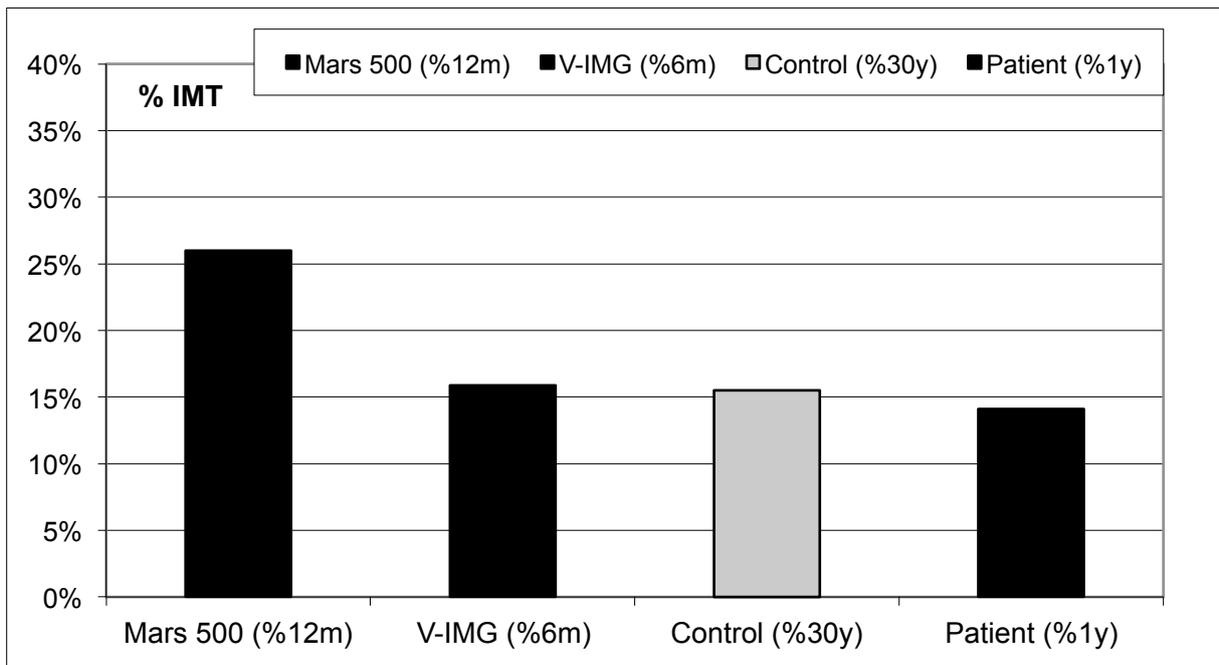


Figure 5a. : Evolution de l'EIM dans les 4 groupes en mm, avec le groupe patient à 1 an et 2 ans.

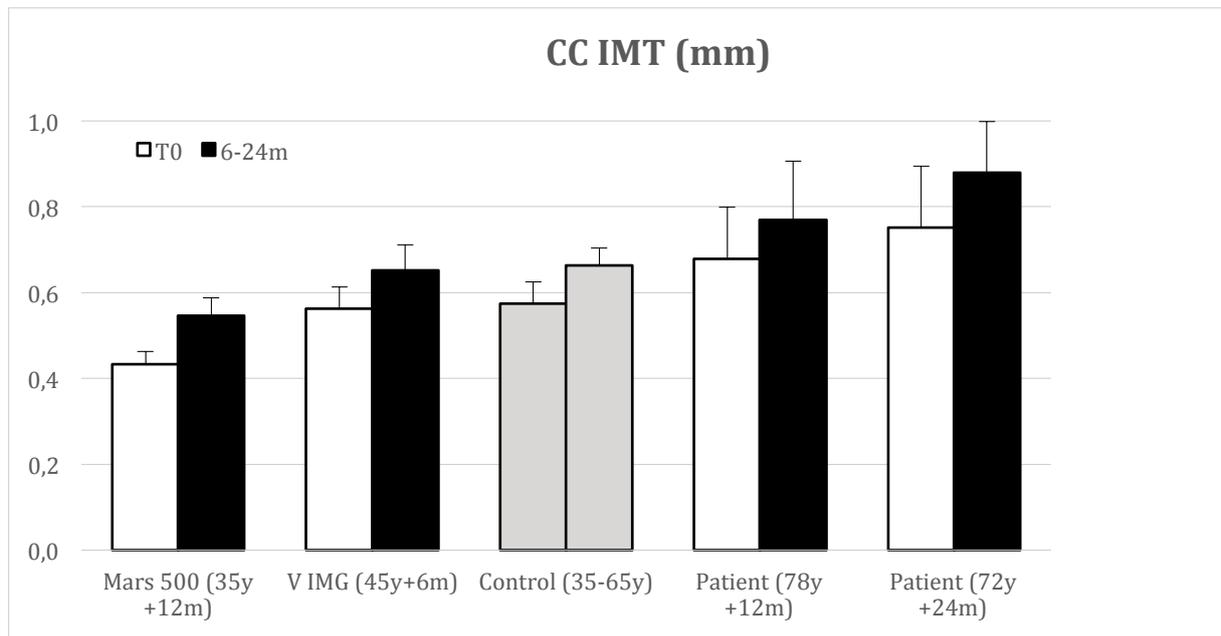
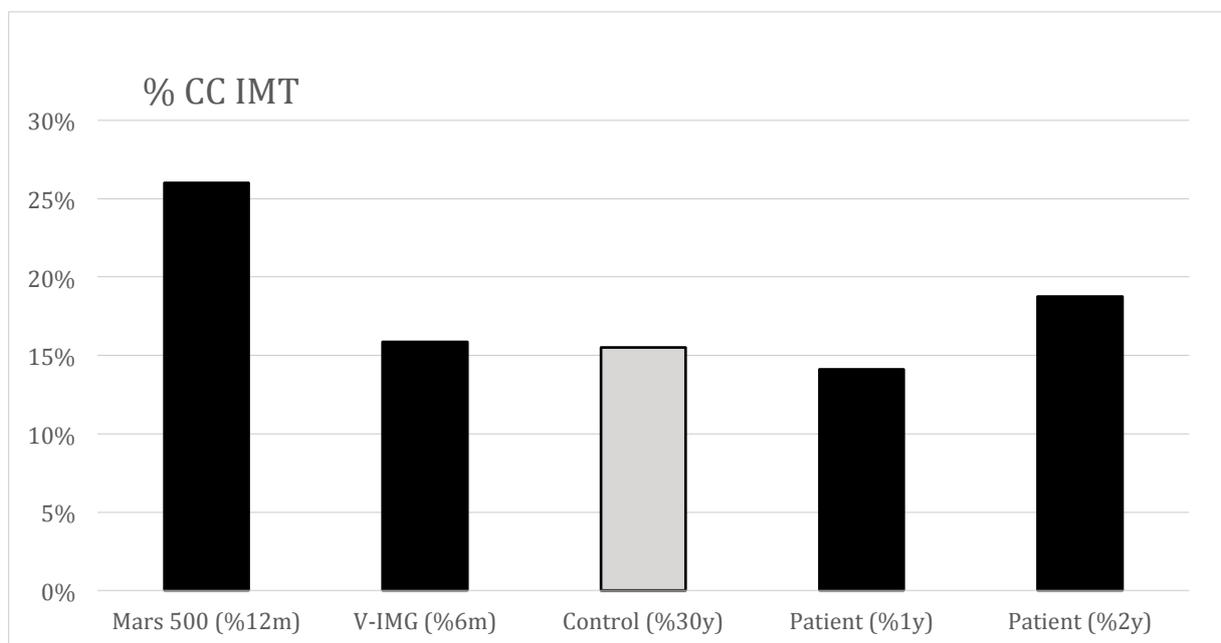


Figure 5b. : Evolution de l'EIM dans les 4 groupes en pourcentage, avec le groupe patient à 1 an et 2 ans.



## VIII. RESUME

### EVOLUTION DE L'ÉPAISSEUR INTIMA-MEDIA DE L'ARTERE CAROTIDE COMMUNE DROITE EN MILIEU EXTREME ET CHEZ DES PATIENTS CARDIOVASCULAIRES

**Objectif :** Bien qu'il n'existe pas de lien direct entre l'augmentation de l'Épaisseur Intima-Media (EIM) et le développement de plaques d'athérome, l'épaississement de l'Intima-Média est considéré comme un facteur de risque de l'athérosclérose. L'hypothèse qu'un environnement stressant (confinement, microgravité, autre) pourrait agir sur le système cardiovasculaire a été proposée. Le but de notre étude était d'étudier la modification de l'EIM au niveau de la Carotide Commune Droite (CCD) dans une population exposée à un environnement extrême (confinement et microgravité), une population de patients cardiovasculaires traités, et de les comparer à la population générale.

**Population et méthodes :** Le groupe référence (population générale) nous était donné par l'étude PARC réalisée en 2009 avec les valeurs de l'EIM de la CCD par tranche d'âge ; le groupe « MARS 500 » était composé de 6 volontaires âgés de 26 à 38 ans ayant séjourné confiné pendant 520 jours dans le module MARS 500; le groupe « Vessel Imaging » était composé de 10 astronautes ayant passé 6 mois dans la station spatiale internationale (SSI) ; et le groupe patients était âgés de 37 à 92 ans avec 30 patients suivis à 1 an, 26 à 2 ans, 30 à 3 ans et 27 à 4 ans.

**Résultats :** Dans le groupe « MARS 500 » on observe à 11-16 mois une augmentation de l'EIM de la CCD de  $26\% \pm 8\%$  ( $p < 0,05$ ). Dans le groupe « Vessel Imaging », on observe une augmentation de l'EIM de la CCD de  $15\% \pm 4\%$  ( $p < 0,05$ ) en 6 mois. Le groupe patients montre une augmentation de l'EIM de la CCD de  $13\% \pm 14\%$  ( $p < 0,02$ ) à 1 an, de  $17\% \pm 15\%$  ( $p < 0,05$ ) à 2 ans, de  $18\% \pm 14\%$  ( $p < 0,002$ ) à 3 ans et de  $18\% \pm 13\%$  ( $p < 0,03$ ) à 4 ans. En comparaison l'étude PARC rapporte une augmentation de l'EIM de la CCD de 20% en 30 ans (35 à 65 ans).

**Conclusion :** Le confinement et le séjour en microgravité entraînent des changements morphologiques cardio-vasculaires comparables à celle observée par le vieillissement sur 30 ans. Aucune des données classiques des environnements extrêmes et du mode de vie (gravité, radiation, activité physique, régime nutritionnel, sommeil..) ou des données physiologiques de base (pression artérielle, rythme cardiaque..) n'a pu être corrélée avec l'augmentation de l'EIM. Le seul facteur commun aux 2 environnements extrêmes était le stress lié à la dangerosité du milieu, au confinement et à la dimension réduite du groupe social (5-6

personnes maximum). L'hypothèse proposée est que le stress pourrait induire des perturbations métaboliques elles-mêmes pouvant être responsables des modifications artérielles pariétales observées. Chez les patients cardiovasculaires l'augmentation de l'EIM se poursuit sur 1 an après le traitement du problème cardiaque (pose de stent, assistance médicamenteuse, et mise en place d'une hygiène de vie) mais se stabilise au-delà. Dans ce cas il paraît raisonnable d'envisager que l'amélioration des dysfonctionnements métaboliques (graisse, sucre...) pourrait favoriser la stabilisation de l'EIM. La confirmation de ces hypothèses fera l'objet d'études en cours et à venir.

## IX. ABSTRACT

### EVOLUTION OF INTIMA-MEDIA THICKNESS OF THE RIGHT COMMON CAROTID ARTERY IN EXTREME ENVIRONMENT AND IN CARDIOVASCULAR PATIENTS

**Objective :** Even if there is no direct connection with the augmentation of the Intima-Media thickness (IMT) and the development of the atheromatous plaques, the IMT is considered as risk factor for the Atherosclerose. The assumption that a stressful environment (isolation and microgravity) could impact the cardiovascular system has been said. The purpose of our study was to detect and quantify any modification of the right common carotid (RCC) IMT, on a population living in an extreme environment (confinement and microgravity), a population of cardiovascular patient treated and to compare their IMT to the general healthy population.

**Population and methods:** The control group IMT data (general population) were taken from the PARC study performed in 2009 (RCC IMT mean $\pm$ -SD by age range). The confinement group "MARS 500" consisted of 6 volunteers (26 to 38 years) isolated during 520 days in MARS 500 Module. The microgravity group "Vessel Imaging" consisted of 10 Astronauts who stayed 6 months in the international space station (ISS). The patient group included patient aged between 37 and 92 years old with 30 patients followed over 1 year, 26 over 2 years, 30 over 3 years and 27 over 4 years.

**Results:** In the "MARS 500" group RCC IMT increased by 26%  $\pm$  8% ( $p < 0,05$ ) between 11 and 16 months. In the "Vessel Imaging" group RCC IMT increased by 15%  $\pm$  4% ( $p < 0,05$ ) after 6 months. In the patient group RCC IMT by 13%  $\pm$  14% ( $p < 0,02$ ) within 1 year, by 17%  $\pm$  15% ( $p < 0,05$ ) within 2 years, by 18%  $\pm$  14% ( $p < 0,002$ ) within 3 years and by 18%  $\pm$  13% ( $p < 0,03$ ) within 4 years. The PARC study (control subjects group) reported a RCC IMT increase of 20% within 30 years (between 35 and 65 years old).

**Conclusion :** The confinement and microgravity IMT change were equivalent to those observed after 30 years of aging. None of the environmental nor way of life data of the extremes environments (microgravity, radiation, physical activity, diet, sleep...) nor the basic physiological data (blood pressure heart rate..) could explain the IMT increase. Existence of major risk around the habitat (weightlessness, radiation, or isolation), reduced size of this habitat and limited number of the social group are the only factors present in the 2 experimental models. Thus we suggested that the stress could induce metabolic dysfunction which could be responsible of the vessel wall remodelling..

On the cardiovascular patients the IMT continue to increase after during the year following the cardiac event and the onset of the treatment (stent placement, medicine optimization and lifestyle improvement) but stabilize after 3-4 years. Therefore it seems reasonable to suggest that the improvement of the metabolic disorders (fatness, elevated glycemia....) could favour the stabilisation of the IMT. The confirmation of those hypothesis will be the subject of further study.

## **X. SERMENT MEDICAL**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.