

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **05 novembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Judith CATELLA**

Titre de la thèse : **Caractérisation fonctionnelle et mécanistiques des ulcères de jambe des patients drépanocytaires**

### Résumé



La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente en France et dans le monde (500 naissances par an en France). Cette hémoglobinopathie est responsable de la production de l'hémoglobine S mutée (HbS) qui a la propriété de polymériser en condition desoxygénée, entraînant la falciformation des globules rouges (GRs). Les GRs des patients souffrant d'une drépanocytose SS sont moins déformables et plus fragiles que les GRs des sujets sains. La drépanocytose SS est caractérisée par la présence d'une anémie hémolytique chronique, des crises vaso occlusives douloureuses répétées ainsi que de multiples autres complications aiguës et chroniques dont les ulcères de jambe. La drépanocytose SS est autant une maladie du GR que des vaisseaux. L'hémolyse et l'inflammation chroniques, les anomalies de la coagulation et la diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (nitric oxide (NO) en anglais) sont à l'origine d'une dysfonction vasculaire importante. Toutefois, la survenue des ulcères de jambe est imprévisible et mal comprise. Nous avons fait l'hypothèse qu'il existait une atteinte microvasculaire plus prononcée chez les patients souffrants d'ulcère de jambe. L'étude drépanO2 a inclus 65 patients atteints de drépanocytose sans infection ou crise vaso occlusive dans les 3 derniers mois. L'objectif était d'étudier simultanément la fonction microcirculatoire de la peau (en mesurant la pression transcutanée en oxygène et la vasodilatation en réponse à la chaleur, au courant et à l'acetylcholine) et différents paramètres biologiques sanguins en fonction de la présence ou non d'ulcères de jambe. Nous avons également testé l'effet du plasma de patients avec et sans ulcères de jambe sur l'activation de cellules

endothéliales. Parmi les 65 patients inclus, un ulcère de jambe actif a été diagnostiqué chez 9 patients (LU+). Tous les patients inclus avaient un traitement modifiant la maladie à l'exception d'un seul. Chez les 9 patients avec ulcère actif, nous avons observé une altération de la fonction microvasculaire de la peau, sans modification pour les marqueurs d'inflammation plasmatique ni l'activation des cellules endothéliales. Parmi ces 9 patients avec ulcères actifs, 8 ont pu ensuite être suivis sur une période de 8 mois, dont 6 ont cicatrisé en environ 4 mois. Nos résultats ont montré que la fonction microcirculatoire cutanée s'est améliorée après cicatrisation. Nos résultats montrent donc une atteinte fonctionnelle de la microcirculation cutanée moins prononcée après cicatrisation. L'exploration de l'inflammation, coagulation, hémolyse et rhéologie sanguine n'a pas mis en évidence de différences entre les patients avec ou sans ulcères de jambes. D'autres études sont nécessaires pour progresser sur les mécanismes sous-jacents de cette complication.

**Mots-clés :** drepanocytose, ulcère de jambe, microcirculation