



Université Claude Bernard



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 décembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **SKINNER Sarah**

Titre de la thèse : « *Mécanismes et conséquences des altérations de la fonction vasculaire dans le diabète de type 2 associé au trait drépanocytaire* »



### Résumé

Le taux du diabète de type 2 (DT2) est en augmentation partout dans le monde, y compris dans les régions du monde où le trait drépanocytaire (TD) est très prévalent. Le TD, la forme hétérozygote de la drépanocytose, est généralement considéré comme bénin. Cependant, une dysfonction vasculaire plus importante a été récemment observée chez les patients DT2 porteurs du TD (DT2-TD) par rapport à des patients DT2 non-porteurs du TD. En outre, certaines études démontrent que le TD pourrait rendre le dépistage du DT2 plus complexe. De ce fait, sur la base des travaux précédents, les deux objectifs principaux de ma thèse étaient d'étudier les difficultés liées au dépistage et le suivi du DT2 chez les porteurs du TD, et d'évaluer les mécanismes et conséquences de la dysfonction vasculaire amplifiée chez les porteurs du TD. La 1<sup>ère</sup> étude a comparé deux mesures typiques (l'HbA1c et la glycémie à jeun) et une mesure atypique (fructosamine) de la glycémie chez des adultes sénégalais avec et sans le TD. Cette étude a démontré une disparité entre ces mesures qui étaient plus marquées chez des porteurs du TD. Dans la 2<sup>ème</sup> étude, nous avons observé que les prévalences d'hypertension, de rétinopathie, et de néphropathie étaient plus élevées chez les sujets DT2-TD que chez les sujets diabétiques. La dysfonction vasculaire à l'origine de ces complications plus fréquentes semble principalement impliquer les produits de glycation avancés (AGE). Les études 3 et 4 étaient réalisées dans un modèle murin du DT2-TD. L'étude 3 a montré une vasodilatation endothélium-dépendante significativement réduite chez des souris DT2-TD. Enfin, l'étude 4 a montré que la vasodilatation *in-vivo* induite par acétylcholine était augmentée chez la souris DT2-TD via un mécanisme dépendant de la cyclooxygénase-2. Ce travail de thèse a permis de mieux comprendre les difficultés liées au dépistage du DT2 chez les porteurs du TD, de montrer que le TD est un facteur de risque de complications vasculaire dans le DT2 et d'explorer les mécanismes à l'origine de cette dysfonction vasculaire plus marquée. **Mots clés** : Trait drépanocytaire, diabète de type 2, fonction vasculaire, complications vasculaires, HbA1c