



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **13 décembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **GRIFFON Céline**

Titre de la thèse : « *Modulation et rôle des paramètres hémorhéologiques dans la physiopathologie de la drépanocytose* »



Résumé

Ce travail de thèse a permis dans un premier temps (Etudes 1 et 2) d'améliorer l'utilisation et la compréhension des outils de mesure de la déformabilité du globule rouge (GR), et plus particulièrement dans le contexte de la drépanocytose. L'étude 1 a montré l'importance de la standardisation des mesures de déformabilité par ektacytométrie chez les enfants drépanocytaires. Au cours de l'étude 2, les propriétés des GR ont été modifiées et la variation des courbes de déformabilité érythrocytaire « classique » (index d'élongation en fonction de la contrainte de cisaillement en milieu isotonique) a été comparée aux résultats d'osmoscan (mesure de la déformabilité érythrocytaire en gradient osmolaire à contrainte de cisaillement fixe), méthode de référence pour étudier les anomalies du GR. Ainsi, les variations de déformabilité érythrocytaire au-delà de 3 Pa sont affectées non seulement par la viscosité interne du GR mais aussi par des modifications de la surface cellulaire (et donc du rapport surface/volume) alors que les modifications de l'élasticité membranaire affectent la déformabilité érythrocytaire quelles que soient les forces de cisaillements utilisées (faibles, modérées ou hautes). Dans un deuxième temps, ce travail de thèse a permis d'apporter des éléments supplémentaires sur l'implication des facteurs génétiques, des paramètres hémorhéologiques et du niveau de stress oxydant sur la survenue des complications vaso-occlusives chez les patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur (Etudes 3 à 6). La mise en commun des résultats d'hémorhéologie obtenus sur 165 patients de notre cohorte lyonnaise et 240 patients de la cohorte guadeloupéenne a permis de montrer que la rhéologie du GR chez les patients drépanocytaires était dépendante de l'âge. Ainsi, la viscosité sanguine augmente avec l'âge pour atteindre un plateau vers 30 ans alors que la déformabilité érythrocytaire diminue avec l'âge (Etude 3). Ces modifications participent vraisemblablement à l'apparition de complications chroniques chez l'adulte drépanocytaire. Les études 4 et 5 ont été réalisées sur la cohorte pédiatrique lyonnaise. Au cours de ces 2 études, nous avons étudié l'influence sur la rhéologie du sang et la survenue de crises vaso-occlusives (CVO) des facteurs génétiques (alpha-thalassémie, déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) et

haplotypes α^S) d'une part (Etude 4) et du niveau de stress oxydant et nitrosatif d'autre part (Etude 5). Il s'avère que l'alpha-thalassémie augmente la déformabilité des GR et l'agrégation érythrocytaire. Ces 2 phénomènes pourraient participer à augmenter le risque de CVO. De plus, l'alpha-thalassémie, en diminuant l'hémolyse, diminuerait le niveau de stress oxydant, élément majeur impliqué dans la physiopathologie de la drépanocytose. Enfin, l'étude 6 a montré que la rhéologie sanguine des patients $S\alpha^+$ était quasi-identique à celle des sujets sains AA mais que les patients les plus sévères pourraient avoir un déficit en monoxyde d'azote circulant. En conclusion, mon travail de thèse contribue à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la drépanocytose.