

## Résumé des travaux

Christelle Darrieutort-Laffite, soutenance d'HDR le 6 décembre 2022.

### Membres du jury :

M. Pascal Guggenbuhl, Professeur des Universités, Rennes

M. Florent Eymard, Professeur des Universités, Paris

Mme Carole Bougault, Maître de Conférences, Lyon

Mme Delphine Duprez, Directeur de Recherche, Sorbonne Université, Paris

M. Hang Korng Ea, Professeur des Universités, Paris

Mme Claire Vinatier, Associate Professor, Nantes

M. Benoit Le Goff, Professeur des Universités, Nantes

Mon axe de recherche principal dans le domaine de la Rhumatologie sont les tendinopathies et la rhumatologie. Au sein du laboratoire Phy-Os (INSERM-UMR1238), j'ai développé une thématique de travail sur les tendinopathies calcifiantes de la coiffe des rotateurs. Les tendinopathies de la coiffe des rotateurs sont une cause fréquente de douleurs aiguës et chroniques de l'épaule. Elles touchent un peu plus les femmes que les hommes et affectent les patients entre 30 et 60 ans. Bien que la pathologie soit fréquente, l'étiologie des dépôts calciques au sein des tendons ainsi que leurs mécanismes de formation sont peu connus. Pour cela, j'ai constitué une biocollection de calcifications de patients que nous avons étudiée en spectrométrie de masse (Collaboration avec le CEA, Université Grenoble-Alpes) et en microscopie électronique à balayage (Collaboration avec l'Institut des Matériaux de Nantes). Nous avons pu montrer que la partie cristalline constituée d'apatite carbonatée était associée à de multiples protéines impliquées dans divers processus biologiques comme l'ossification, le développement cartilagineux ou encore l'inflammation et l'apoptose. Par la suite, nous avons également utilisé des ténocytes issues de tendons humains pour reproduire la minéralisation *in vitro* et étudier les mécanismes sous-jacents à cette minéralisation pathologique. Enfin, nous avons étudié les effets pro-inflammatoires des cristaux impliqués dans la phase de résorption de la calcification à la fois *in vitro* (culture de macrophages) et *in vivo* (modèle murin d'air pouch). Comme dans les autres pathologies microcristallines (goutte et chondrocalcinose), nous avons pu montrer le rôle central de l'IL-1 $\beta$  et de l'inflammasome NLRP3.

En parallèle, j'ai mené des études cliniques sur les tendinopathies de l'épaule. D'une part, j'ai mené un essai randomisé multicentrique sur les tendinopathies calcifiantes visant à déterminer l'intérêt de l'injection de corticoïdes à la fin du geste de ponction-lavage échoguidé de la calcification. Cette étude a montré que les patients ayant reçu l'injection de corticoïdes s'amélioreraient de manière plus importante au cours des premiers mois et que cette injection n'avait aucun impact sur la résorption du dépôt calcique. Par la suite, une analyse post-hoc de la cohorte a permis de montrer que, lorsqu'en fin de lavage, une communication entre la bourse sous-acromiale et la calcification était créée, l'évolution était plus favorable. Cette étude a également montré que l'aspect de la calcification à 3 mois était prédictif de l'évolution à un an. Ainsi, ces résultats nous ont permis d'apporter des éléments utiles à la pratique clinique pour la prise en charge de ces malades avec trois messages : que l'injection des corticoïdes au moment du geste permet de soulager les douleurs et d'améliorer la fonction de l'épaule dans les semaines

qui suivent le geste, qu'il faut créer si possible une communication entre la bourse sous-acromiale et la calcification en fin de geste et qu'il est utile de revoir les patients à 3 mois pour pouvoir orienter la prise en charge ultérieure. Toujours dans le cadre des tendinopathies calcifiantes de la coiffe, nous avons également effectué un essai clinique de phase II évaluant le thiosulfate de sodium en traitement adjuvant au lavage de la calcification sous échographie (THIOCAL). Ce traitement est un chélateur du calcium qui a montré, en administration intra-veineuse, une efficacité sur les calcifications des parties molles. Dans le cas de notre essai, nous n'avons pas démontré d'effet supplémentaire au lavage habituel du thiosulfate administré autour et dans la calcification au cours du geste. Enfin, j'ai mené une étude dans les tendinopathies de la coiffe des rotateurs pour rechercher des facteurs prédictifs à l'infiltration de corticoïdes, en particulier la présence d'une bursite sous-acromiale. Cette étude a montré que 60% des patients répondaient favorablement à l'infiltration sous-acromiale et qu'il n'y avait pas de différence de réponse en cas de bursite sous-acromiale associée à la tendinopathie. Aucun élément radiographique ou échographique ne permettait de prédire la réponse. Cependant, une meilleure satisfaction au travail était associée à une meilleure évolution, soulignant l'importance des facteurs socio-professionnels dans les problématiques de douleurs chroniques de l'épaule.

Au total, mes travaux effectués dans le domaine des tendinopathies calcifiantes ont permis d'une part d'explorer les mécanismes sous-jacents à la formation des calcifications tendineuses et aux manifestations inflammatoires associées ainsi que d'apporter des éléments utiles à la pratique clinique pour le traitement de ces patients.

Nombre de publications référencées dans Pubmed : 36

- Articles originaux : 15 dont 10 en 1<sup>er</sup> ou dernier auteur (4 issues d'encadrements de thèse de médecine ou de Master 2).
- Nombre d'articles originaux comme 1<sup>er</sup> ou dernier auteur dans des revues de rang A ou B : 6.