

L'endothélium vasculaire: une interface dynamique entre sang et tissu

François Saller

Jeudi 26 Septembre 2024



Hémostase
Inflammation
Thromboses
UMR-S1176
Dir: Dr Cécile Denis

Hôpital de Bicêtre, Bâtiment Pincus (Le Kremlin-Bicêtre)



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Activation endothéliale

Endothélium « **sain** »



Endothélium « **Activé** »



Virus



Bactéries

TNF- α

Médiateurs inflammatoires



Anticorps



Perturbation du flux sanguin

pO₂ ↘

Hypoxie



Globules rouges anormaux



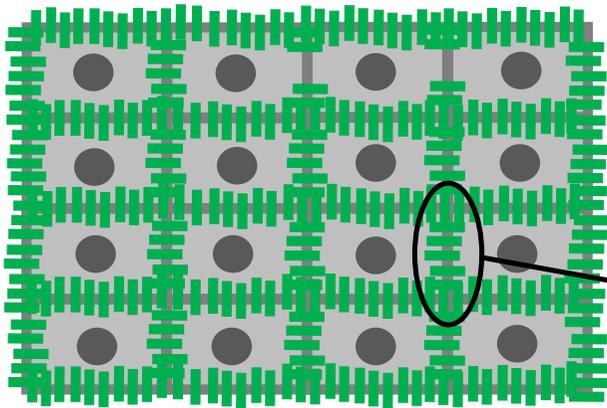
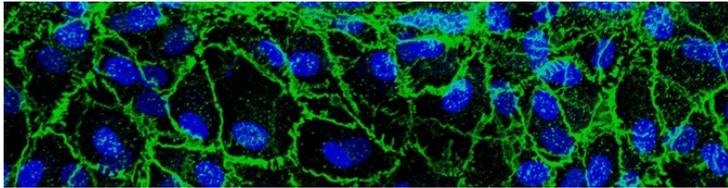
Médicaments

Etc...

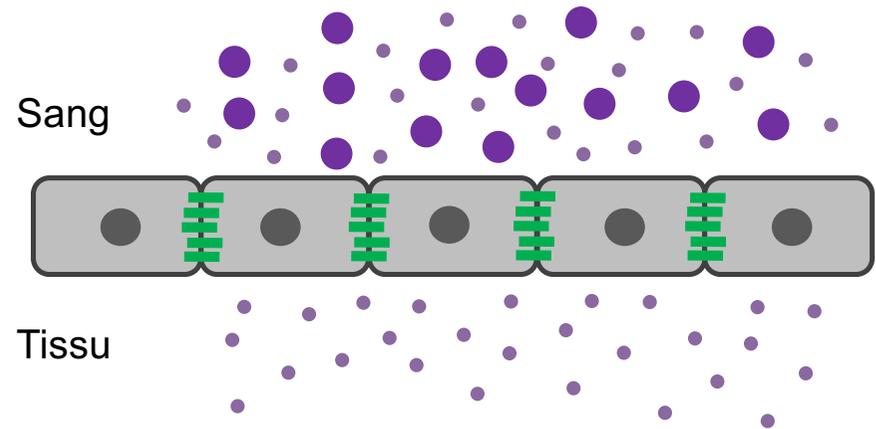
Fonction de **barrière** de l'endothélium vasculaire

Monocouche de cellules endothéliales
en culture

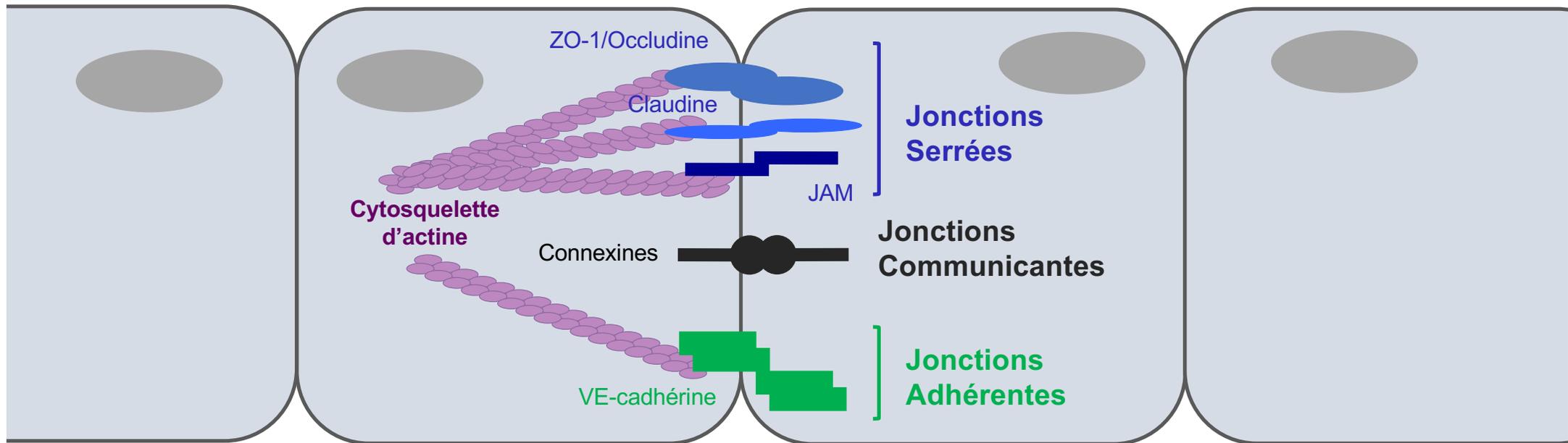
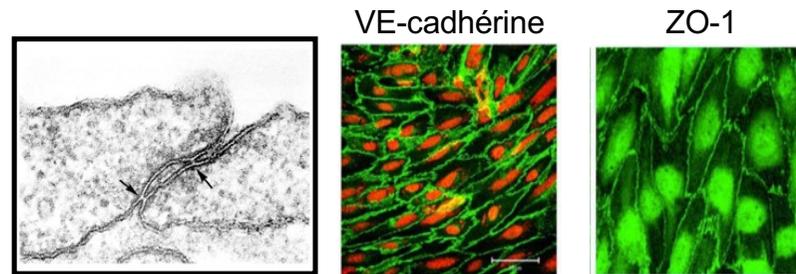
(Marquage avec **anti-VE cadhérine FITC**)



Jonctions
Inter-Endothéliales
(Ex: VE-cadhérine)



Jonctions inter-endothéliales

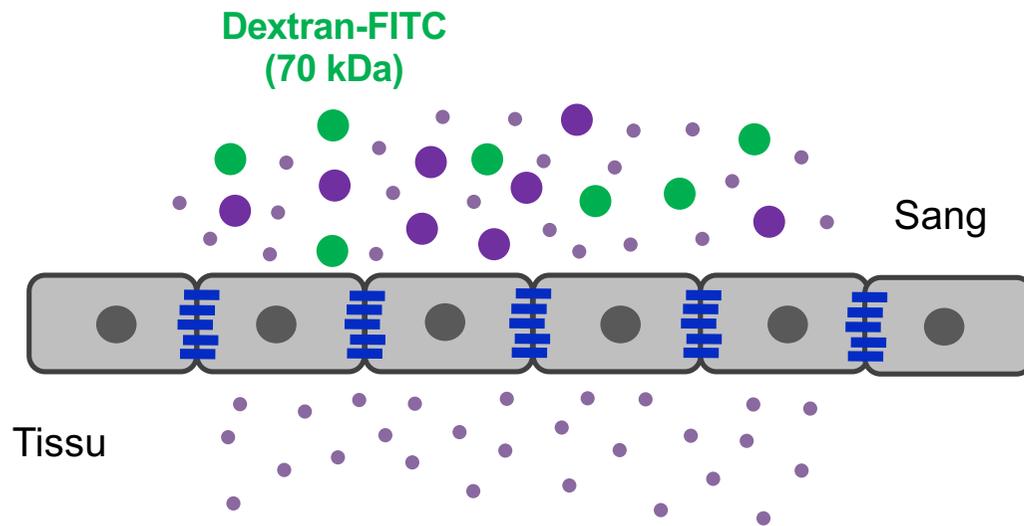
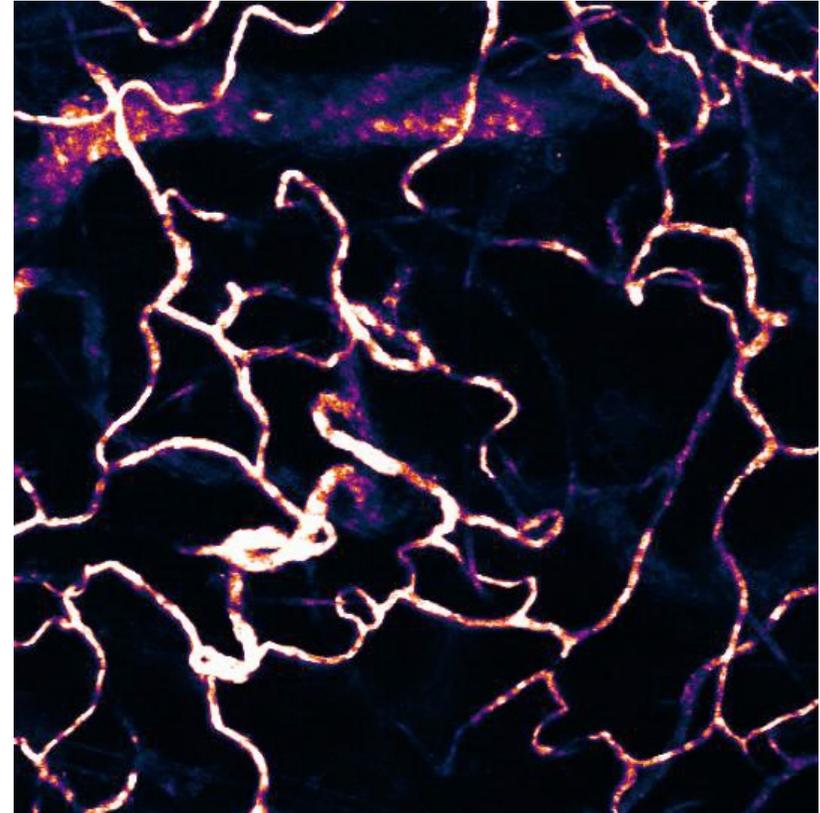
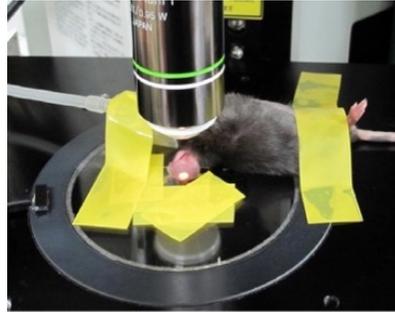


Observation de la fonction de barrière *in vivo*

Microscopie intravitale

Microvaisseaux sous-cutanés
(Oreille de Souris)

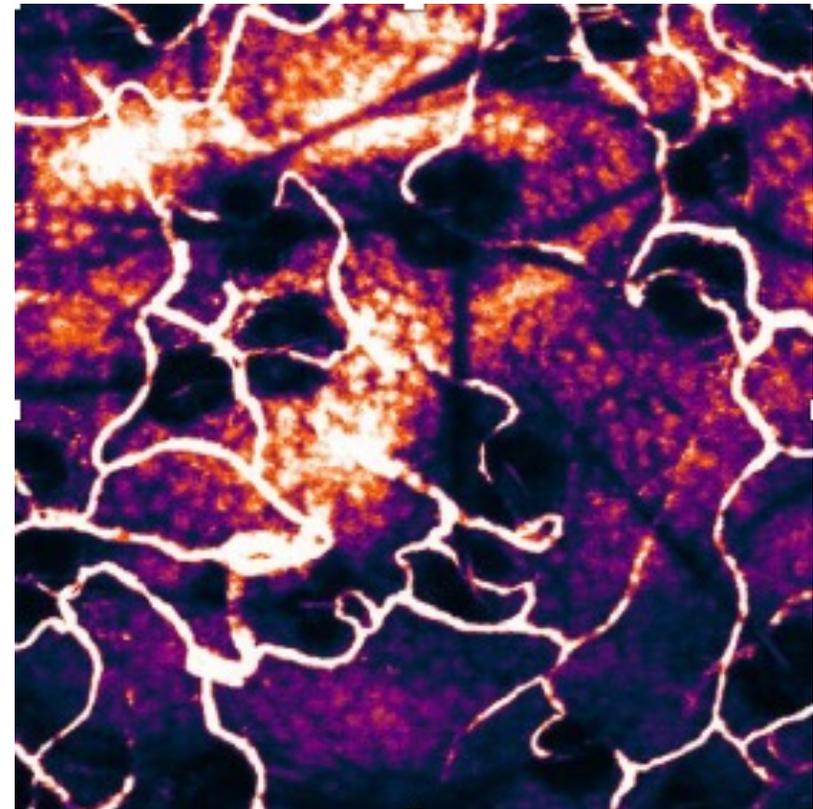
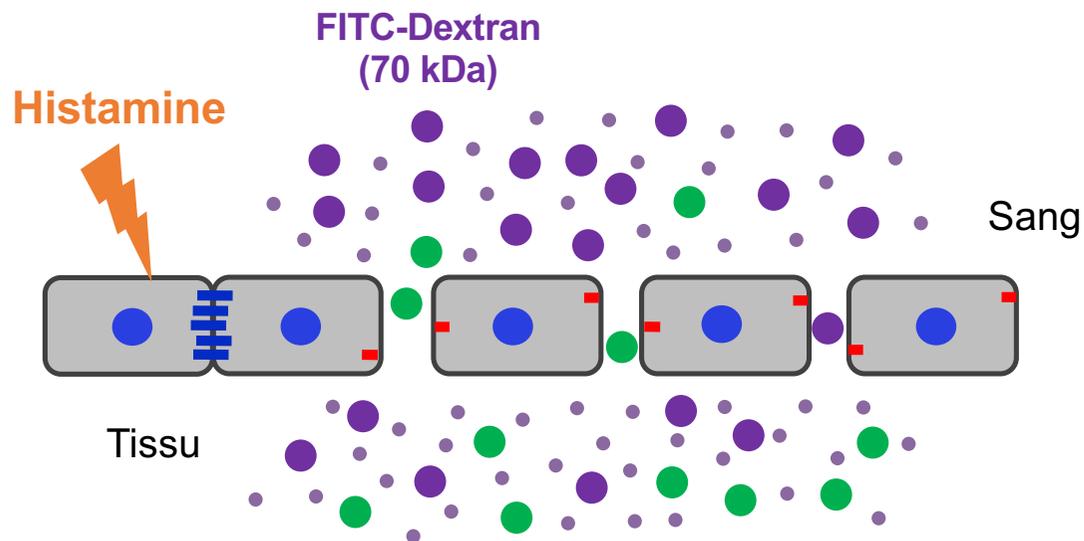
Injection d'un **traceur fluorescent**
dans la circulation (Dextran-FITC)



Observation de la perméabilité vasculaire *in vivo*

+ Histamine

Perméabilité due en grande partie à la
perte des jonctions inter-cellulaires



Exemples d'hyper-perméabilité pathologique

La perméabilité vasculaire est une **réponse physiologique** au cours de l'inflammation, si elle est **transitoire** et bien **contrôlée**

L'**hyper-perméabilité** (perméabilité vasculaire prolongée, non contrôlée et exacerbée) est **pathologique**

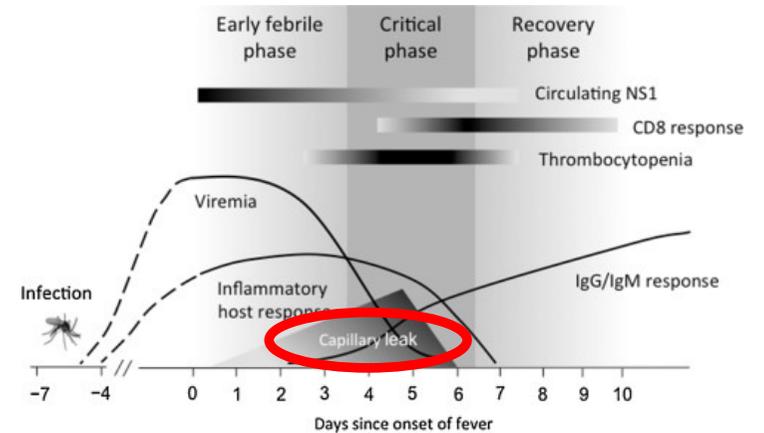
Angioedème Hériditaire



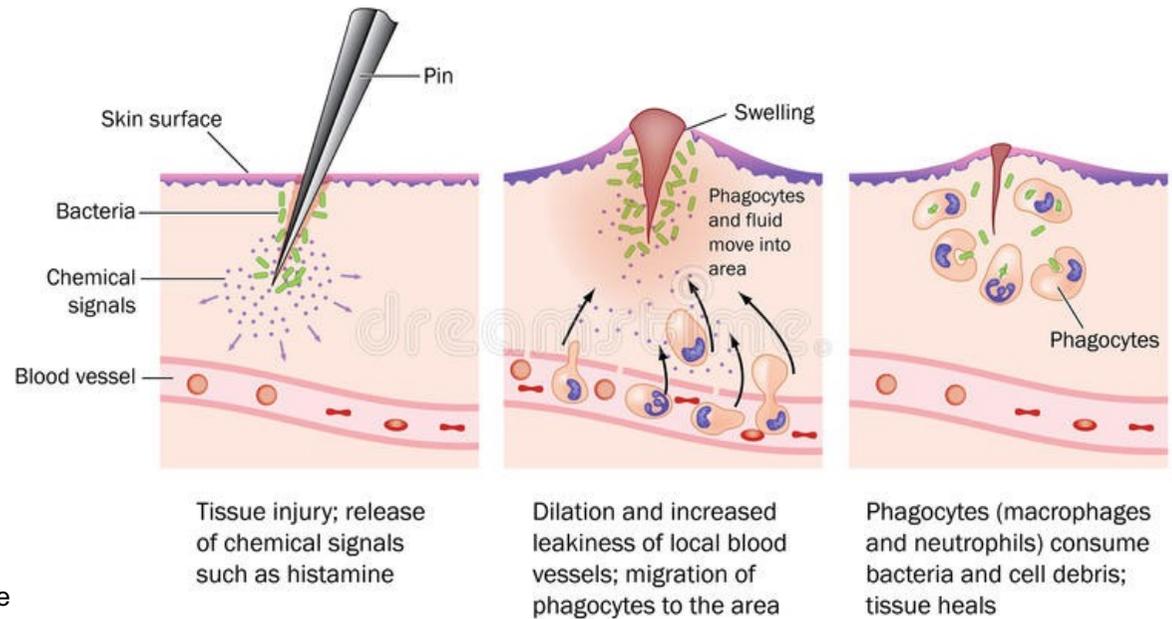
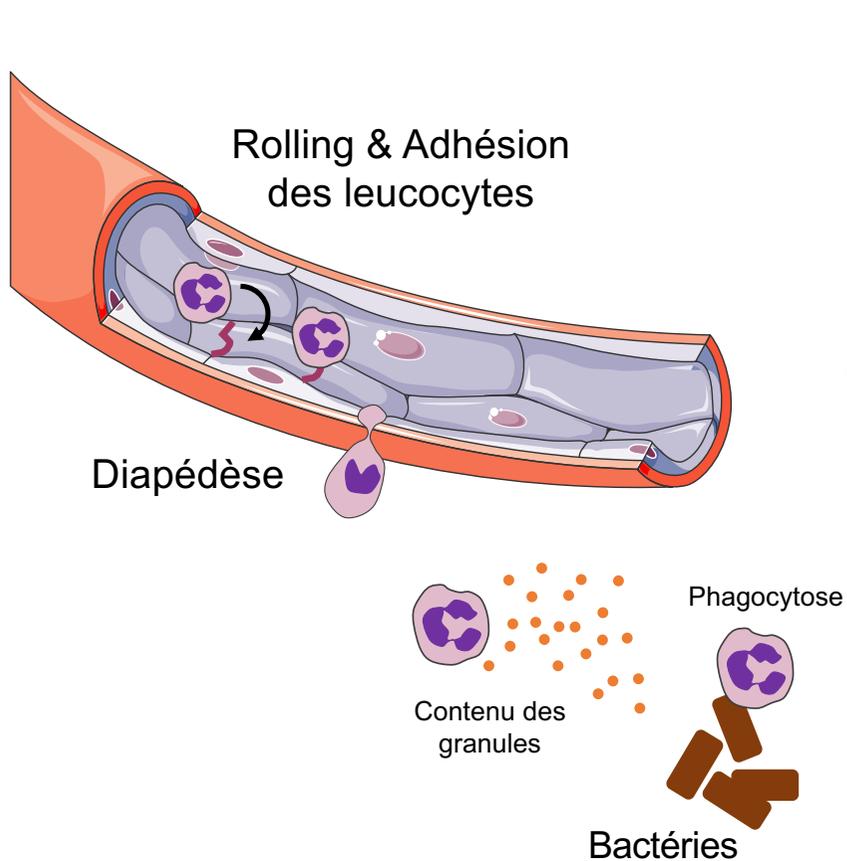
Syndrome de Fuites Capillaires



Fuites Capillaires dans la Dengue sévère

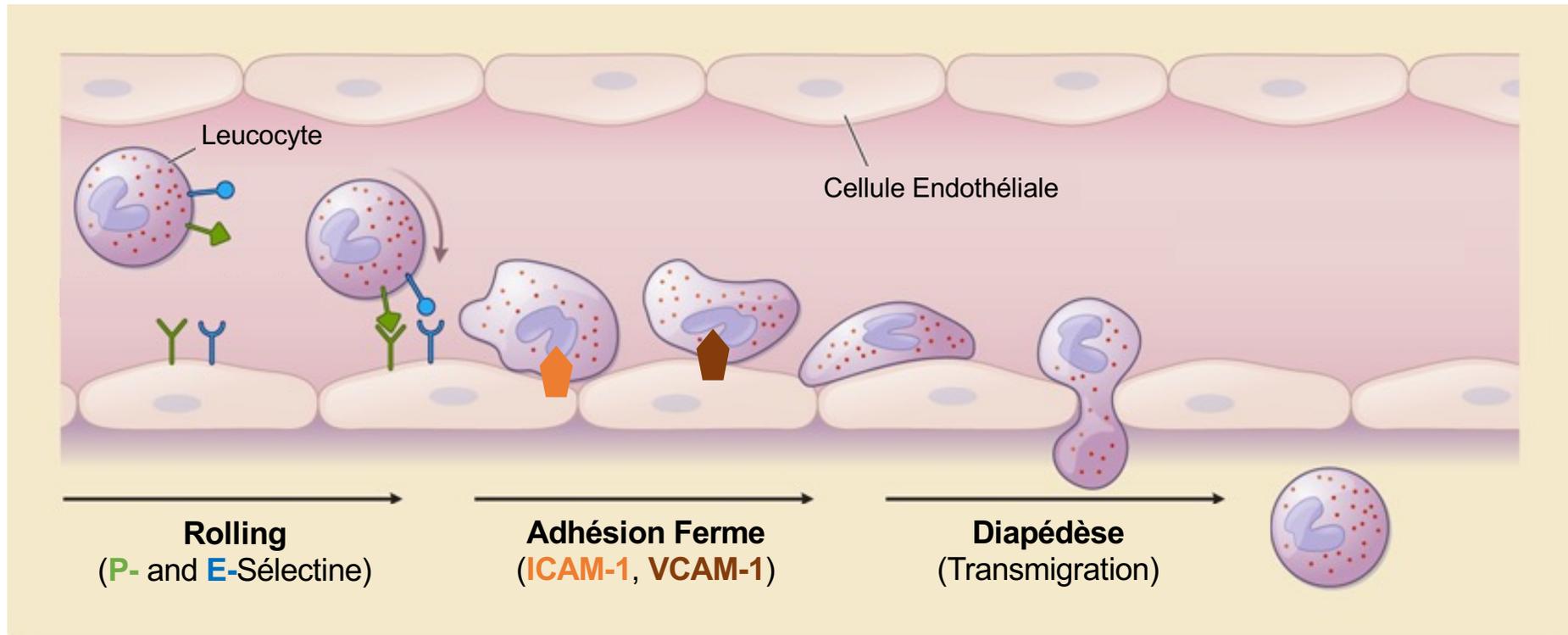


Rôle central de l'endothélium activé dans l'inflammation



L'adhérence et le recrutement des leucocytes est une **réponse physiologique** dans un contexte inflammatoire, si ces processus sont transitoires et bien contrôlés

Recrutement leucocytaire par un endothélium activé



Source: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th Edition*: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

P- and E-Sélectine

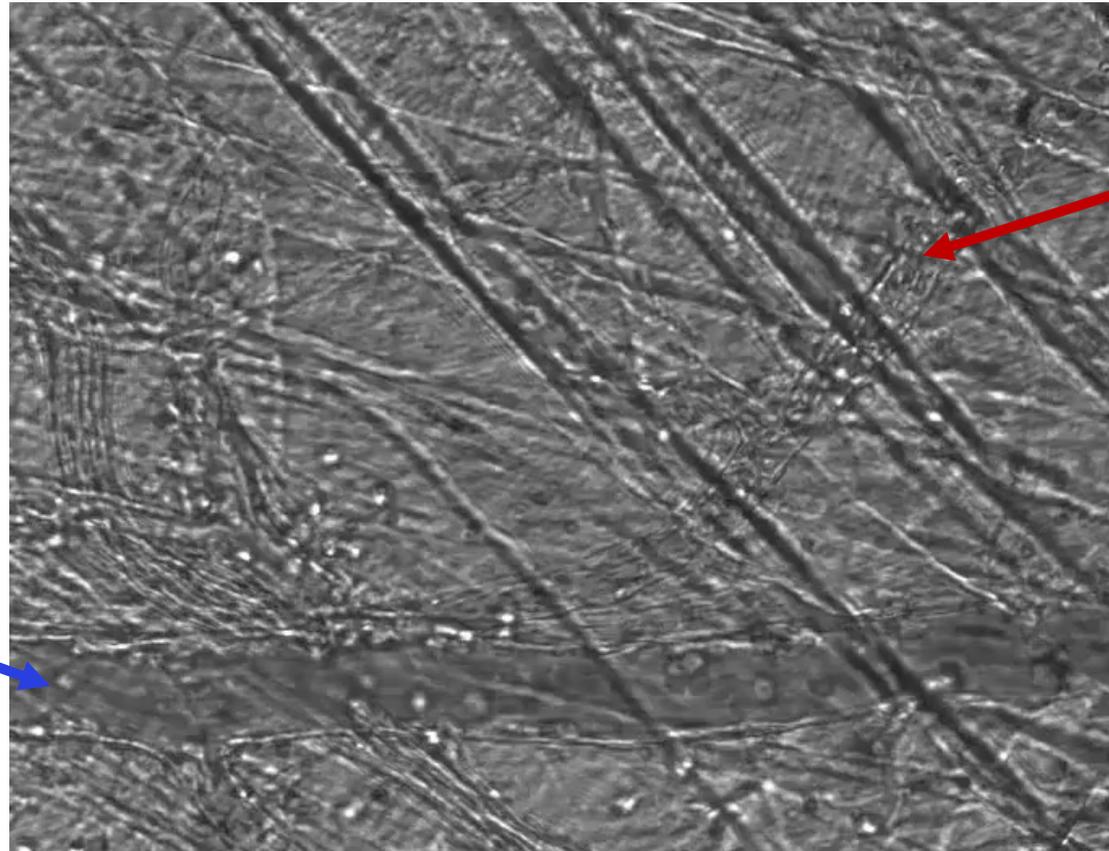
ICAM-1, VCAM-1

= « **Molécules d'adhésion** »

Recrutement leucocytaire par un endothélium activé

Observation en microscopie
intravitale des microvaisseaux
du muscle crémaster (Souris)

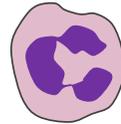
Veinule



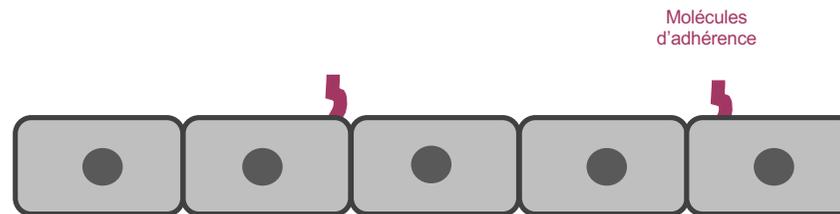
Artériole

Principalement au niveau des **veinules post-capillaires** dans une majorité d'organes

Importance des **molécules d'adhérence endothéliales**

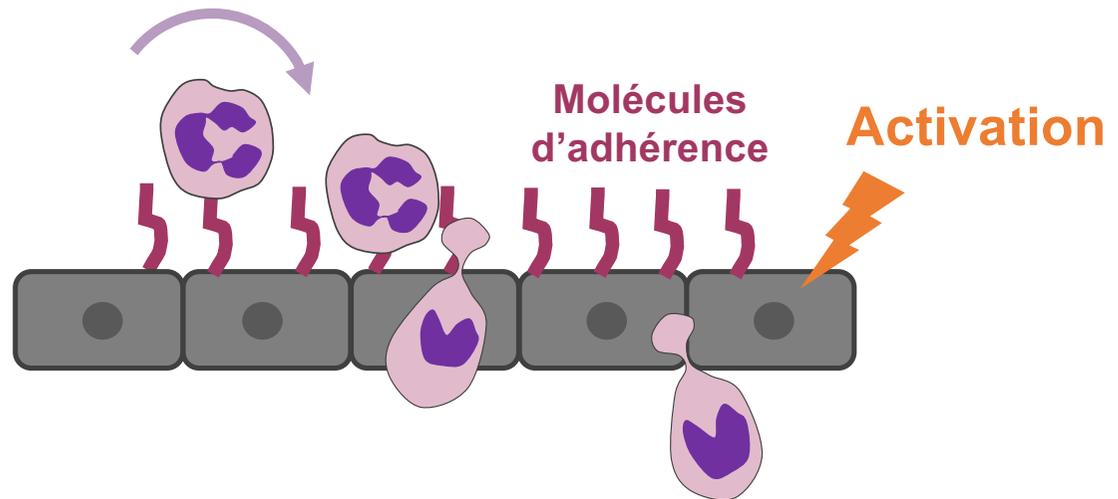


Pas ou très peu d'expression
des **molécules d'adhérence**
par un endothélium quiescent
(non activé)



Importance des **molécules d'adhérence endothéliales**

Forte expression des **molécules d'adhérence** par un endothélium **activé**

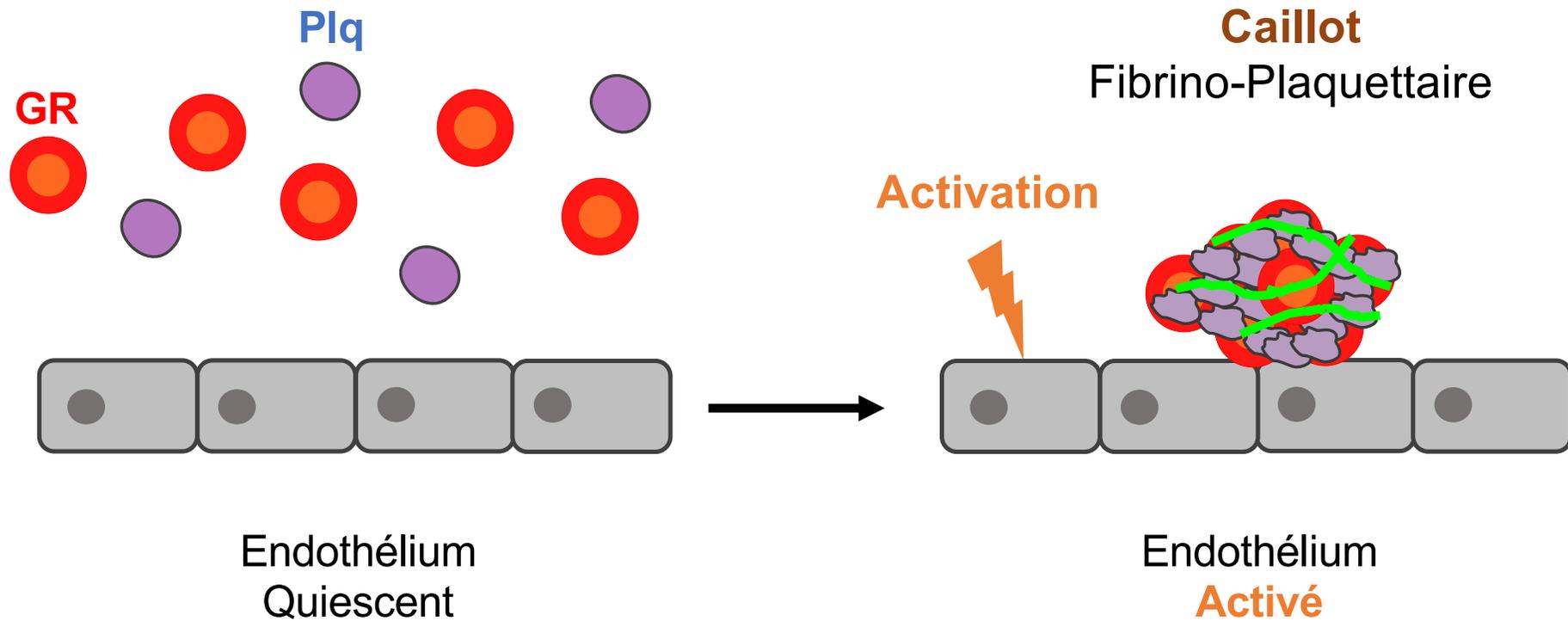


Importance **physiologique** et **physiopathologique**

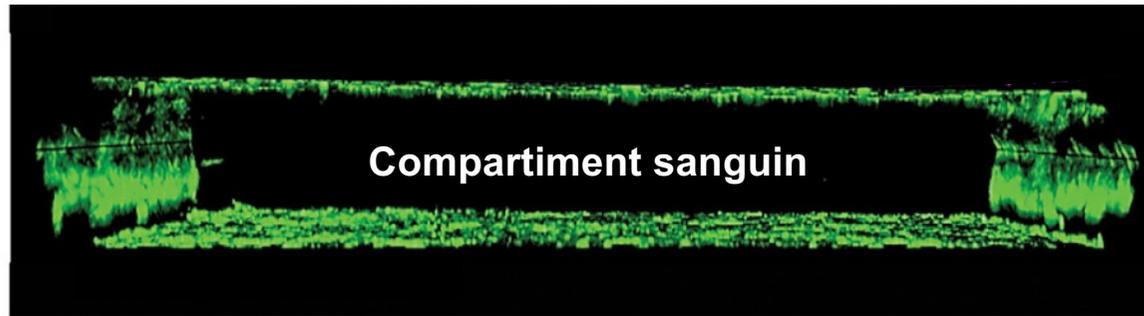
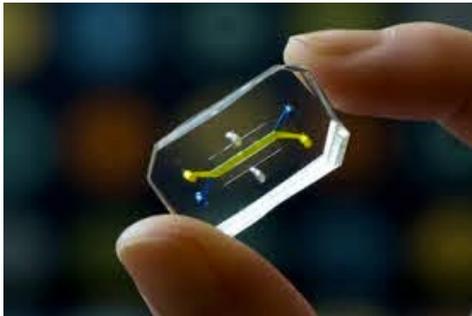
Marqueur de l'activation endothéliale + Cible **thérapeutique**

Moyen de **ciblage vasculaire**

Réponses **thrombotiques** de l'endothélium vasculaire



Modèle microfluidique de vaisseau sanguin

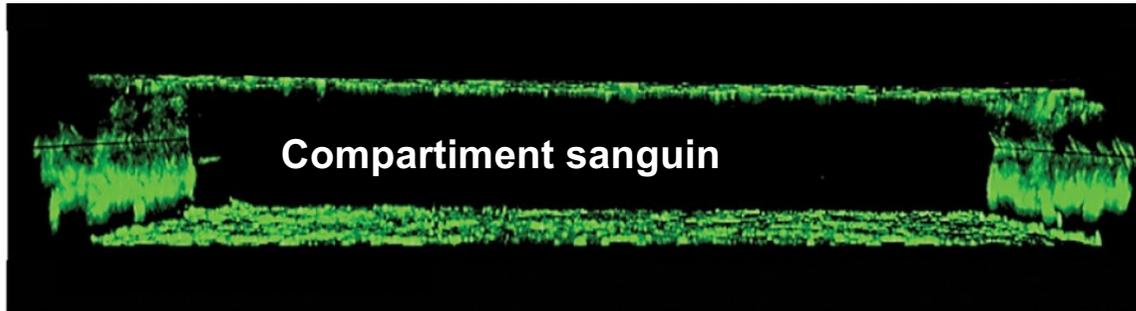


Cellules endothéliales humaines cultivées **sous flux**

Conditions « **physiologiques** »

Les cellules endothéliales acquièrent un phénotype **physiologique**

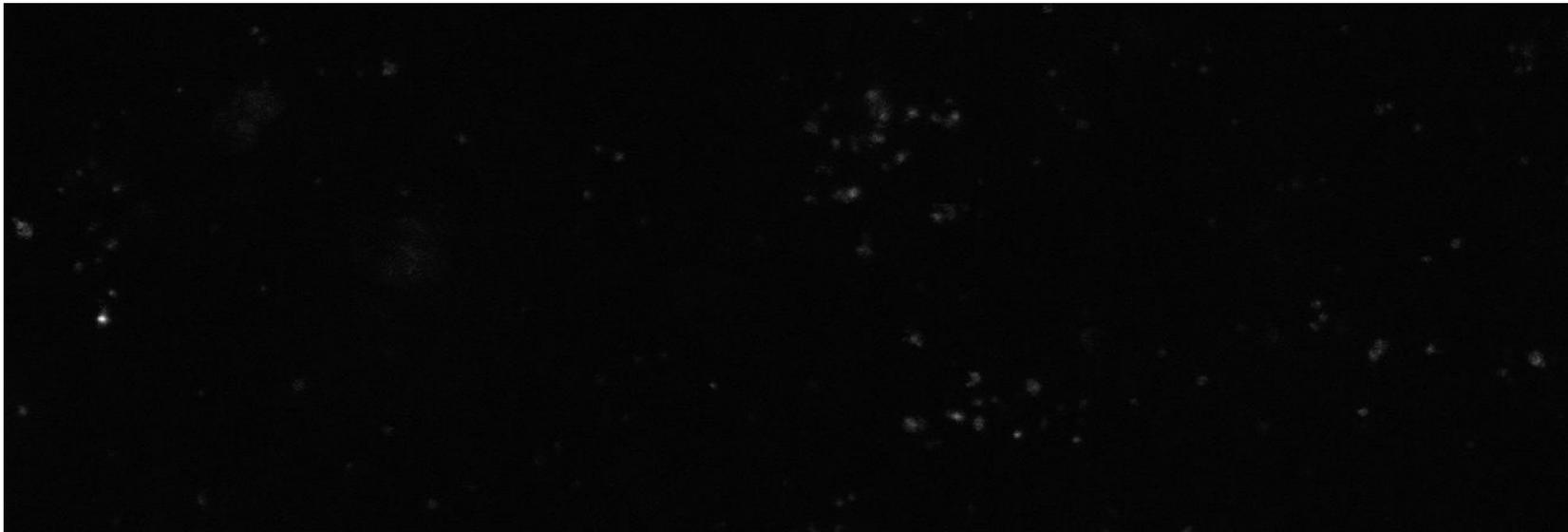
Modèle microfluidique de vaisseau sanguin



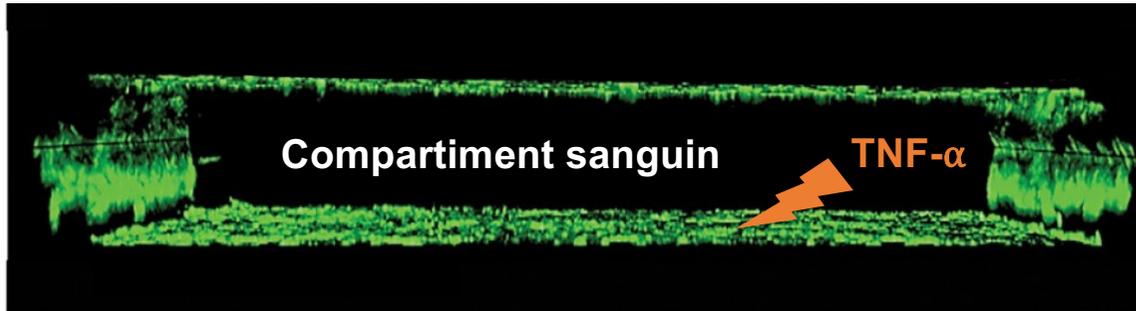
Microvaisseau **non traité**

Puis, perfusion de **sang**

Détection des **plaquettes** avec Ac fluorescents spécifiques des plaquettes



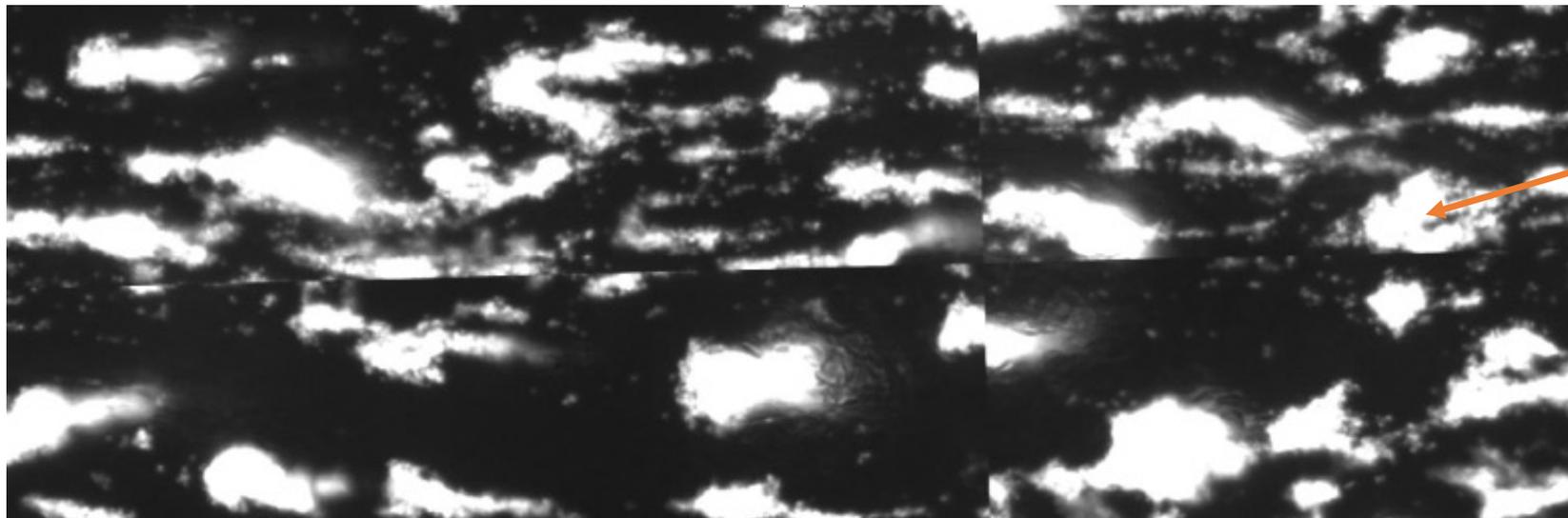
Modèle microfluidique de vaisseau sanguin



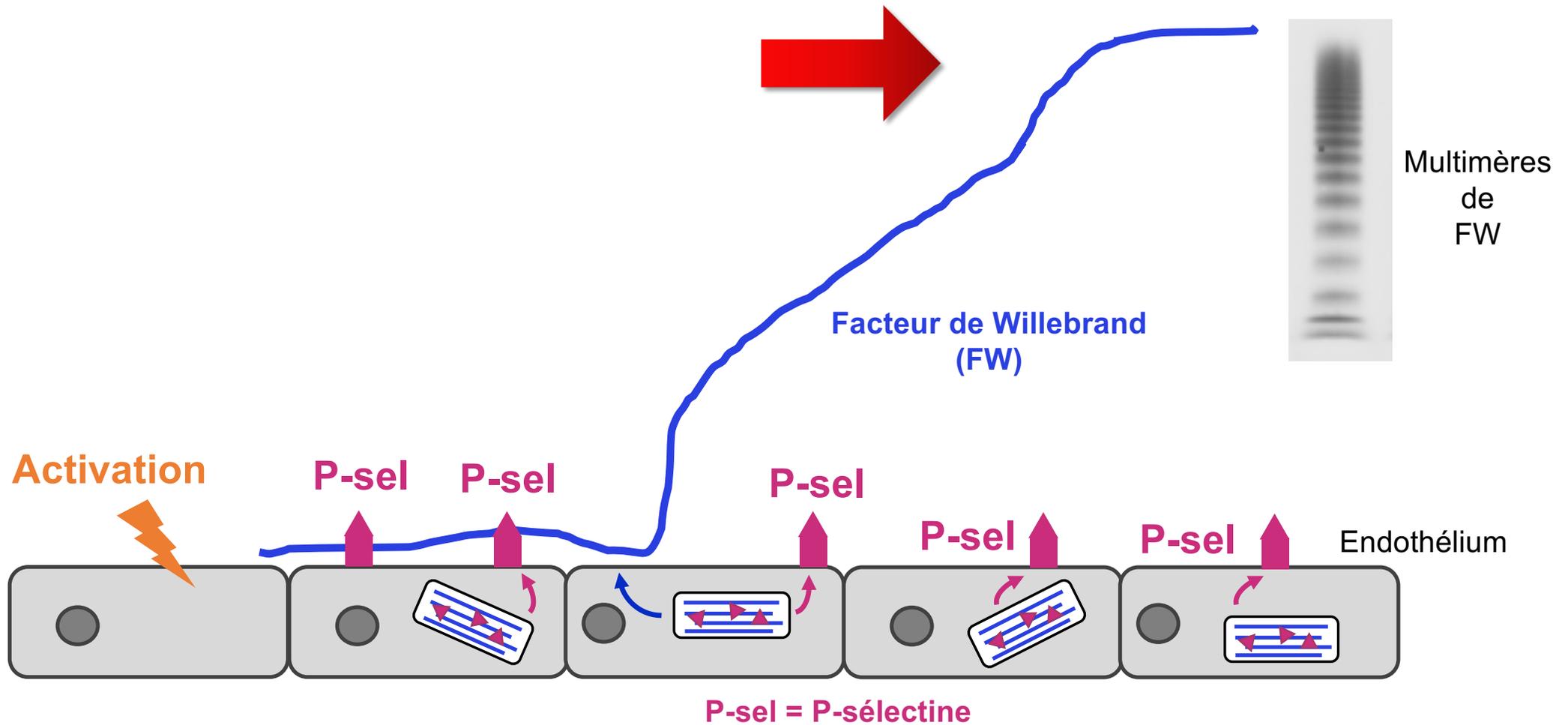
Microvaisseau traité au TNF- α (activateur) (4 h)

Puis, perfusion de sang

Détection des plaquettes avec Ac fluorescents spécifiques des plaquettes

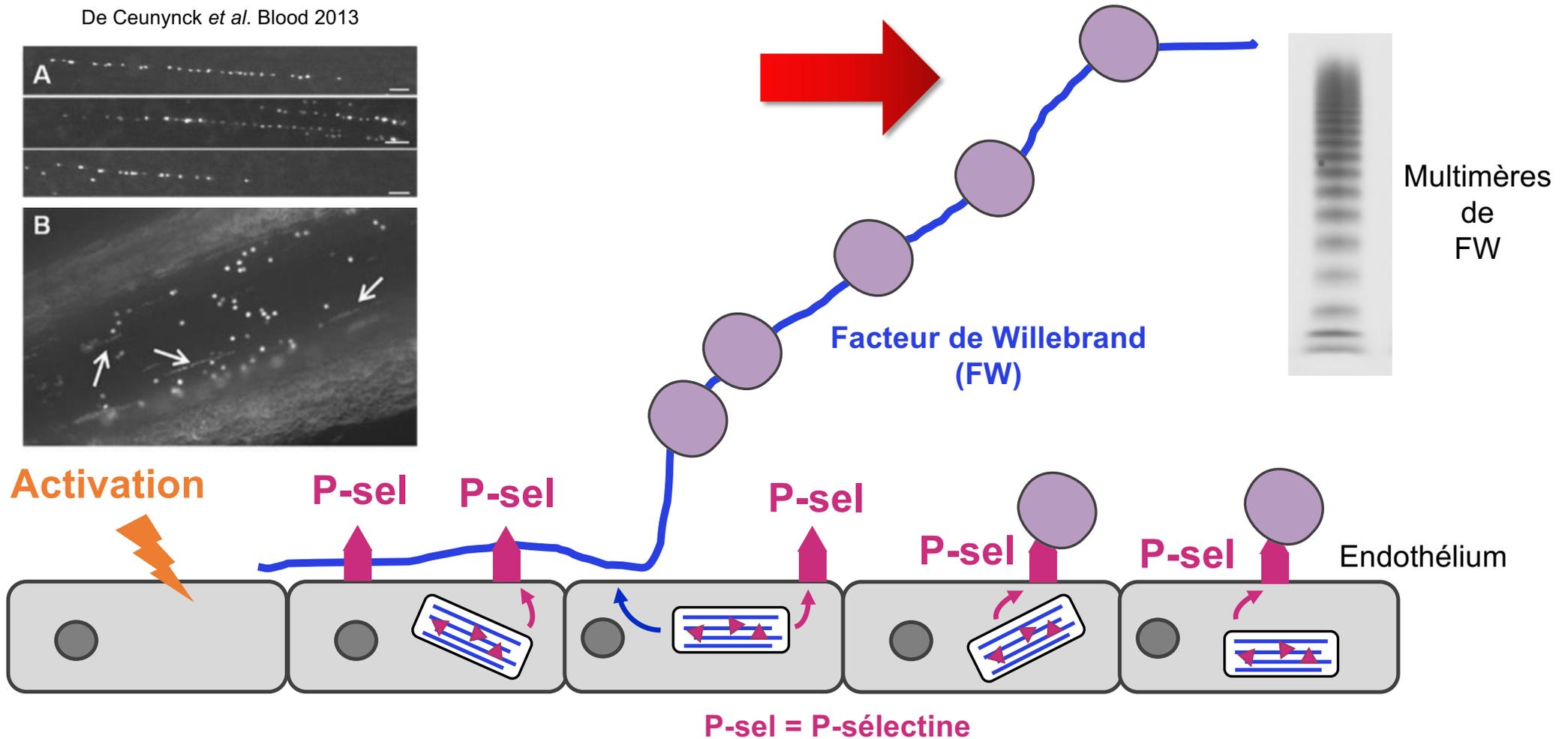


L'endothélium activé déclenche l'accumulation de plaquettes



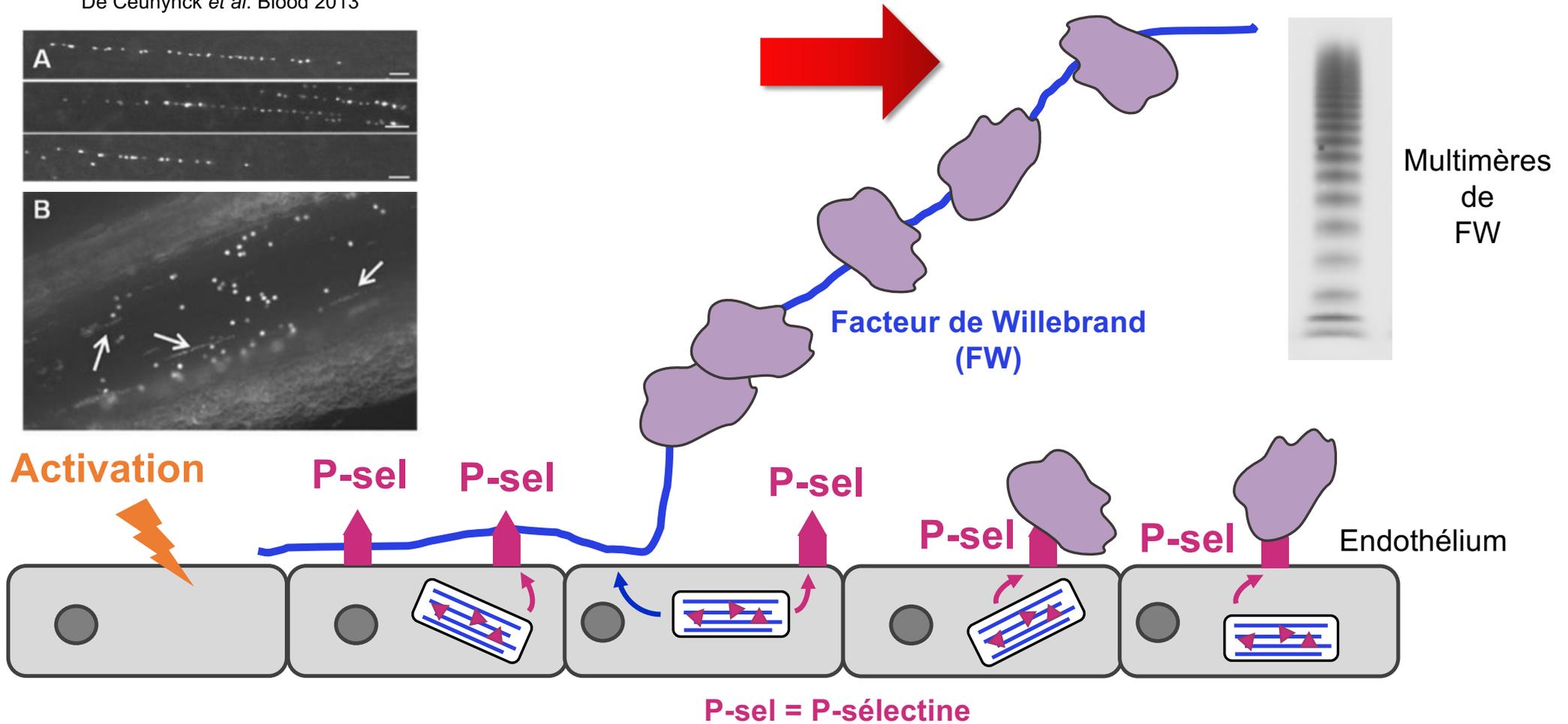
L'endothélium activé déclenche l'accumulation de plaquettes

De Ceunynck *et al.* Blood 2013



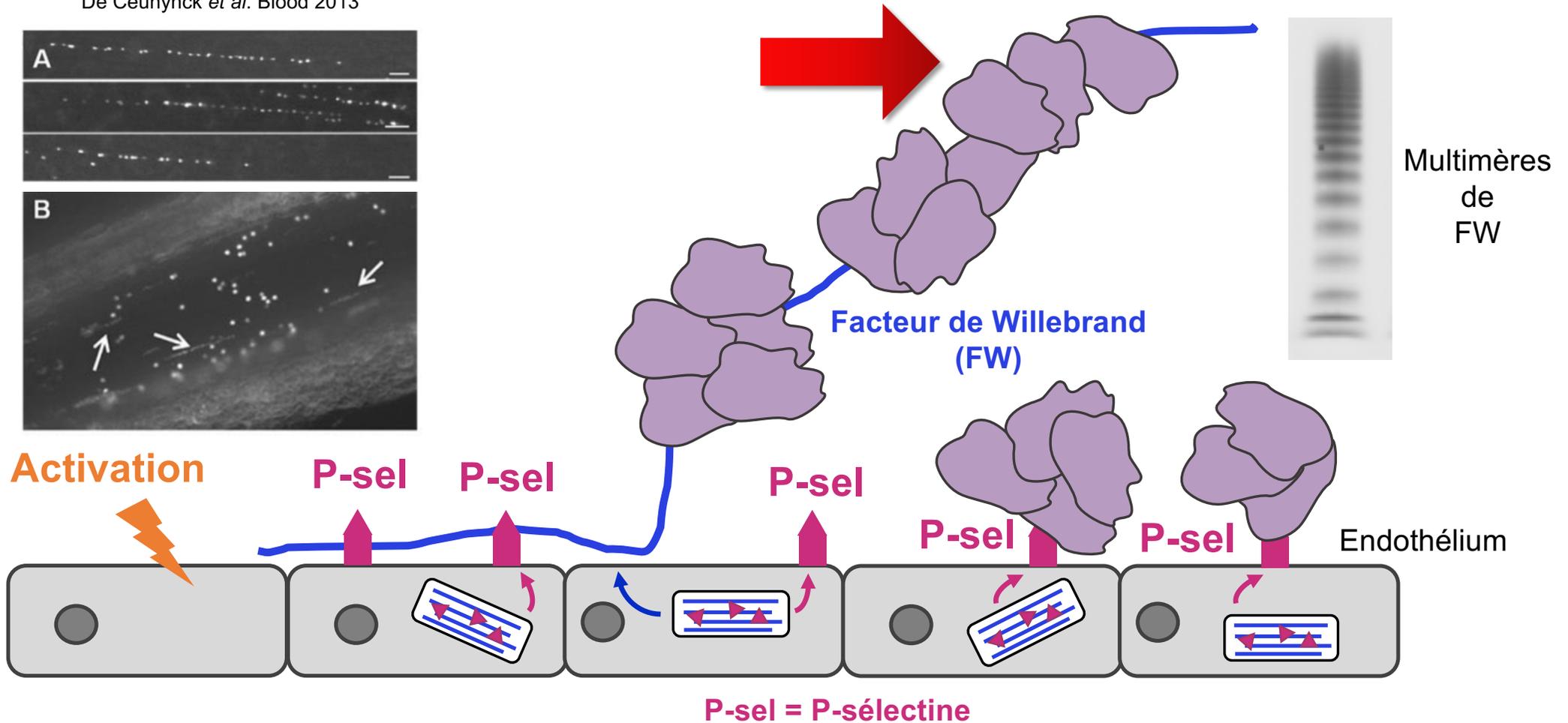
L'endothélium activé déclenche l'accumulation de plaquettes

De Ceunynck *et al.* Blood 2013

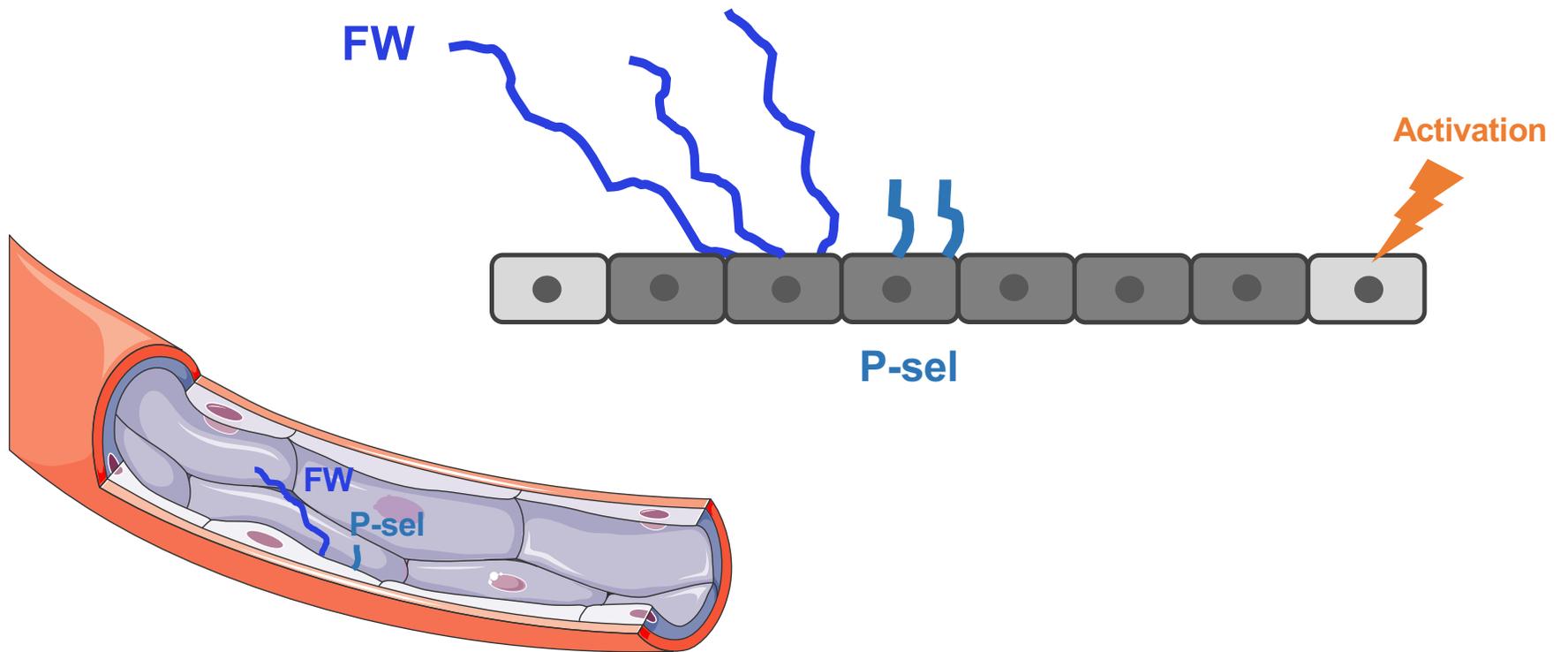


L'endothélium activé déclenche l'accumulation de plaquettes

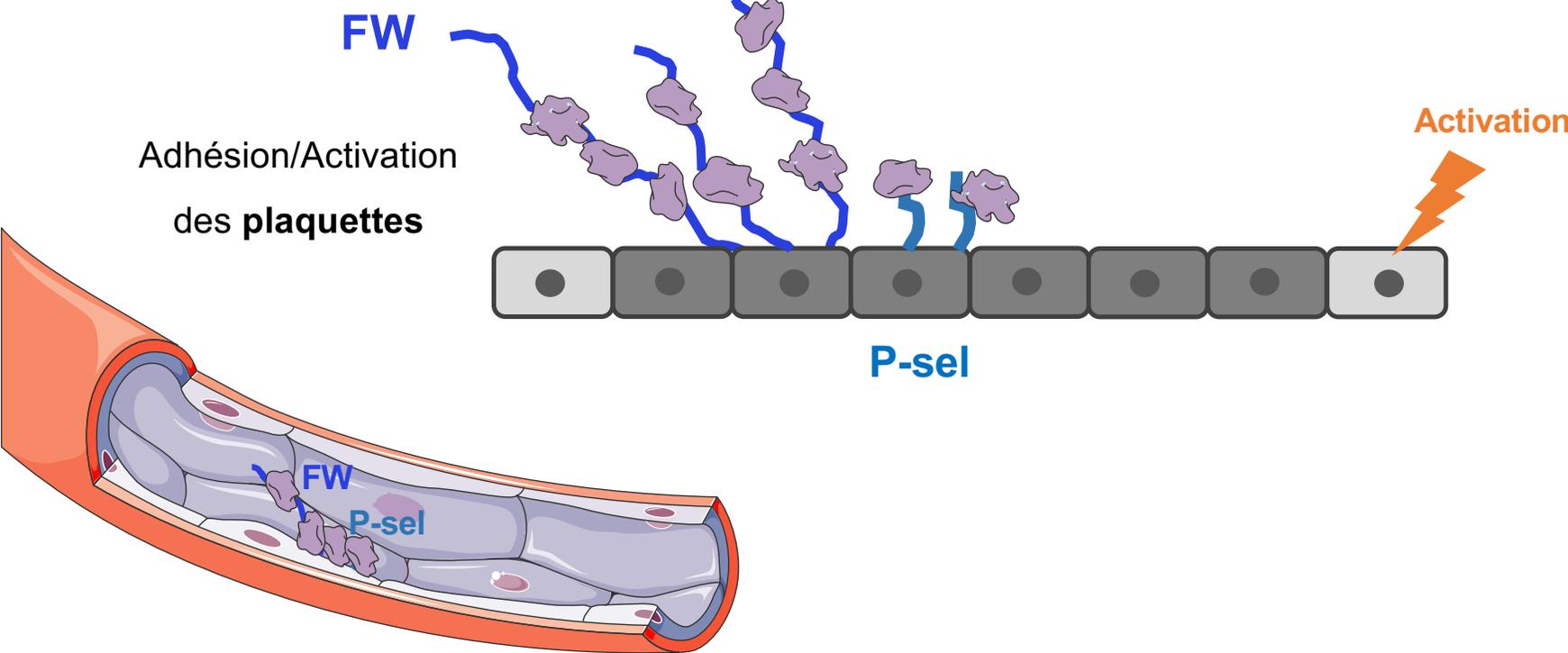
De Ceunynck *et al.* Blood 2013



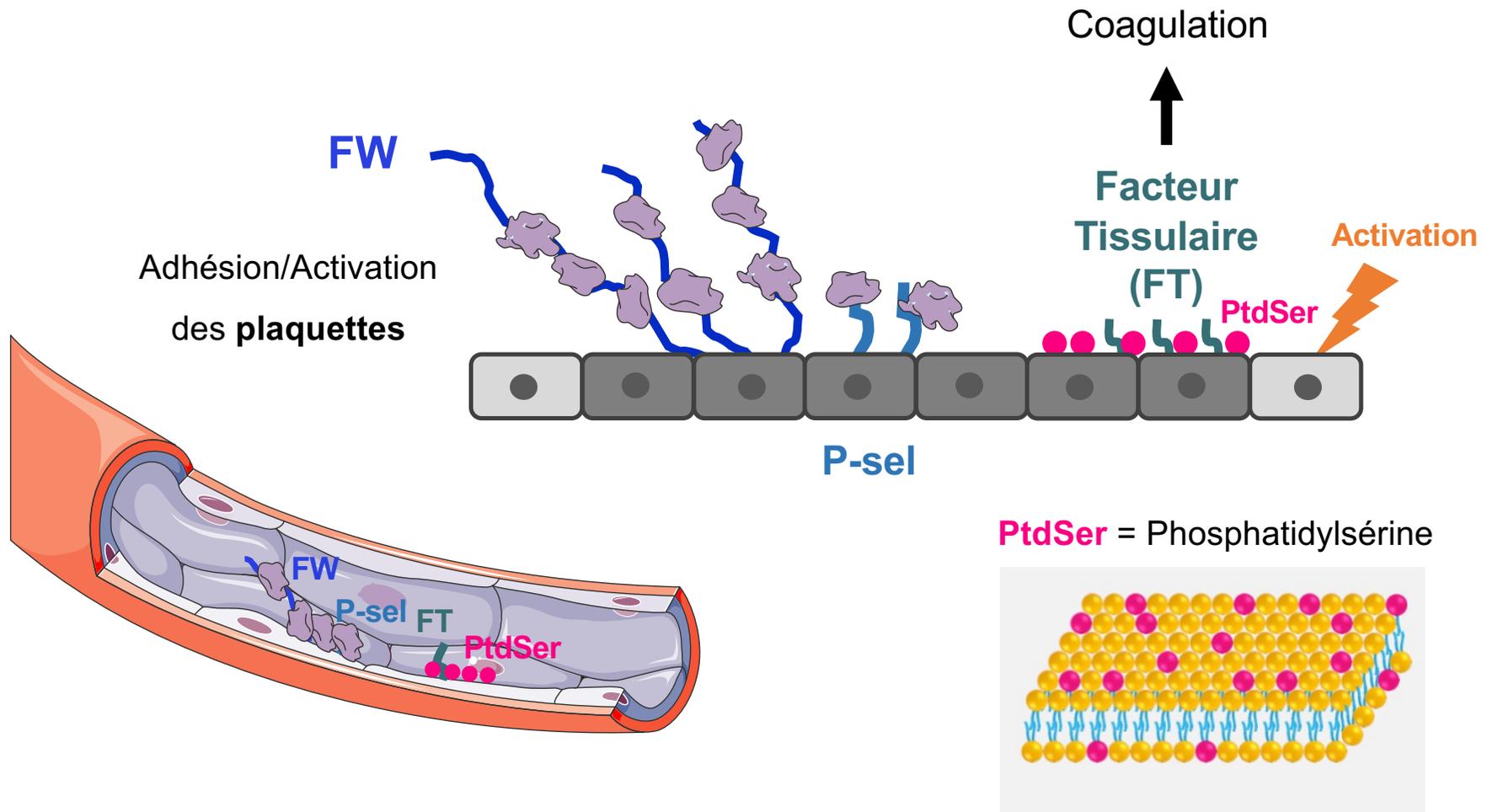
Formation d'un caillot à la surface d'un endothélium activé



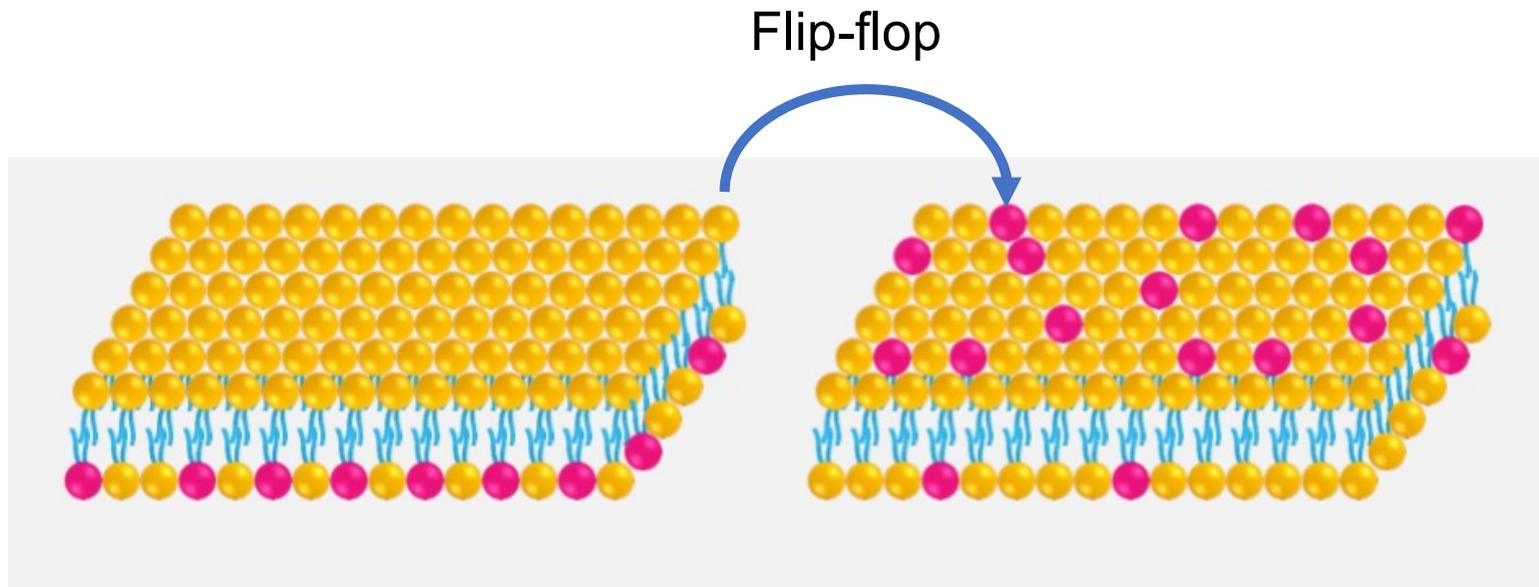
Formation d'un caillot à la surface d'un endothélium activé



Formation d'un caillot à la surface d'un endothélium activé



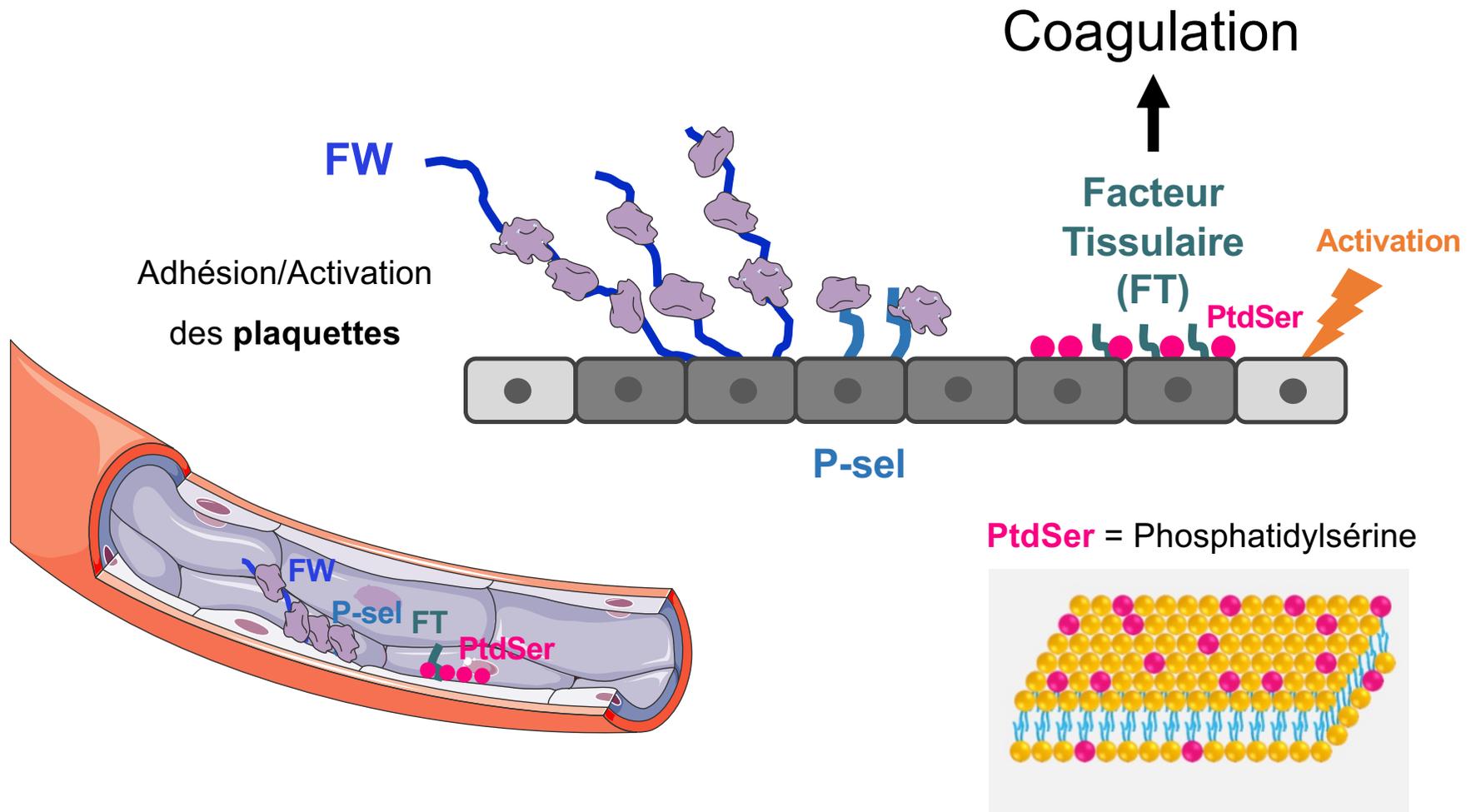
Exposition de Phosphatidylsérine (PtdSer) par les cellules endothéliales



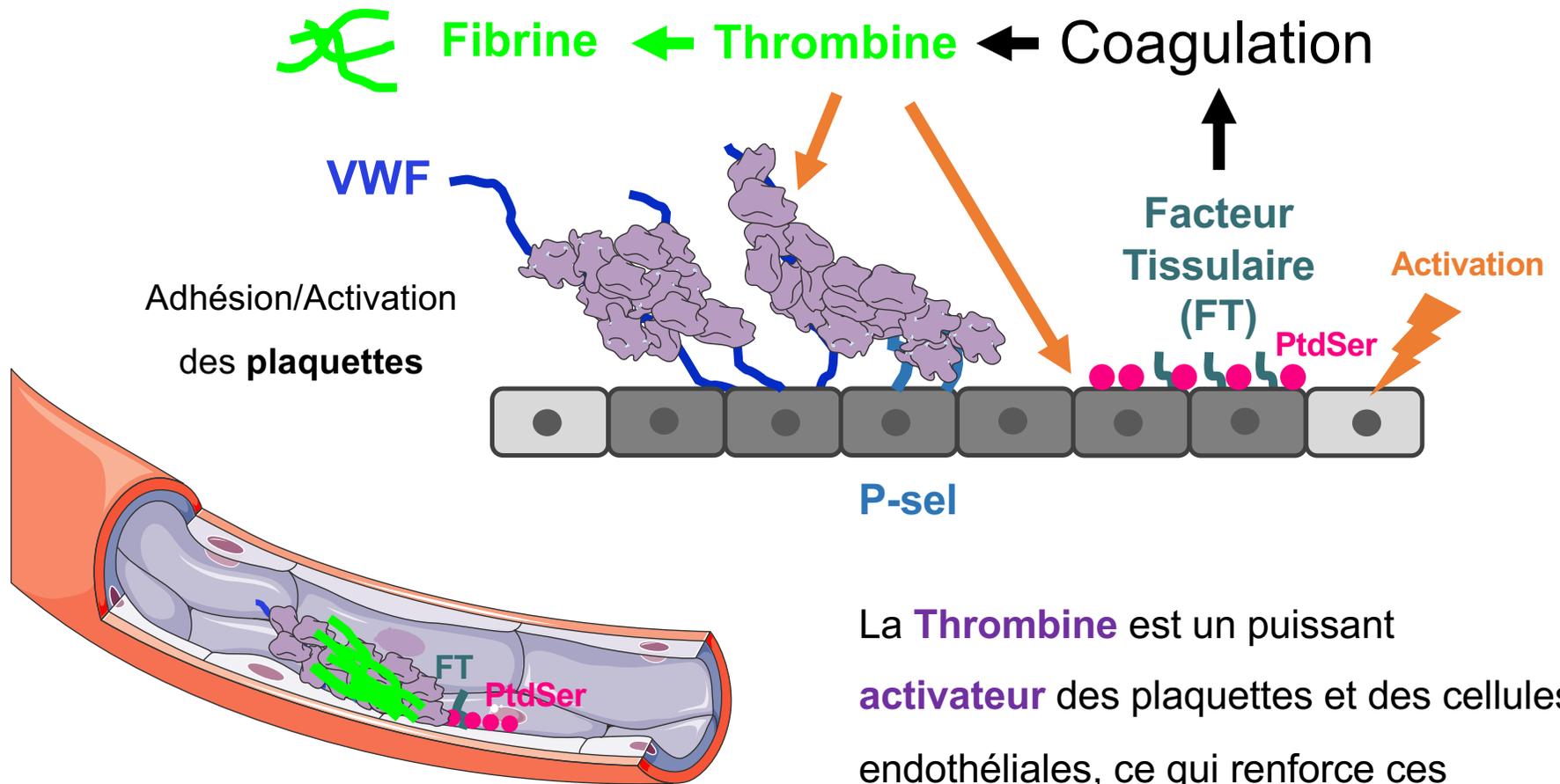
PtdCholine : phospholipide **neutre**

PtdSerine : phospholipide **chargé négativement**

Formation d'un caillot à la surface d'un endothélium activé



Formation d'un caillot à la surface d'un endothélium activé

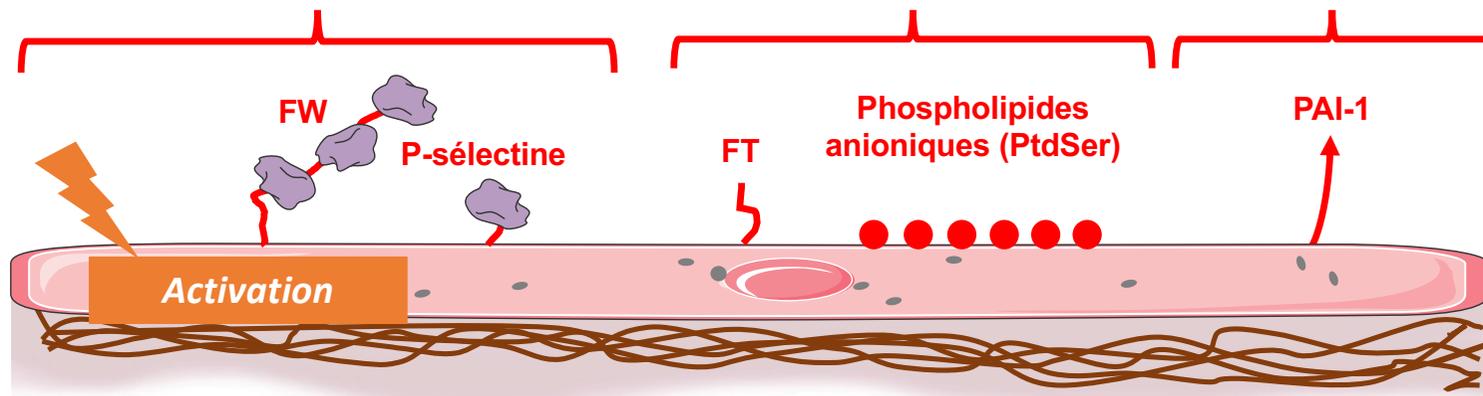


L'endothélium activé est **thrombogène**

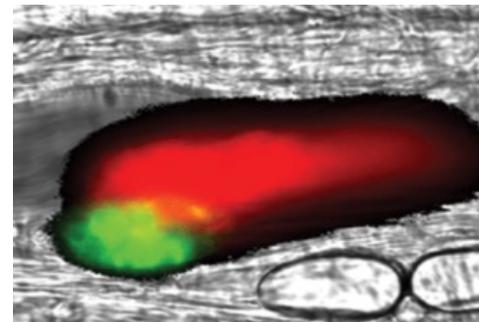
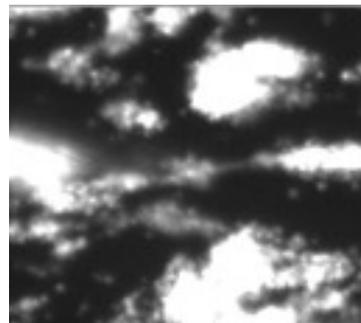
Stimulation de l'adhérence et de l'activation plaquettaires

Stimulation de la Coagulation

Inhibition de la Fibrinolyse

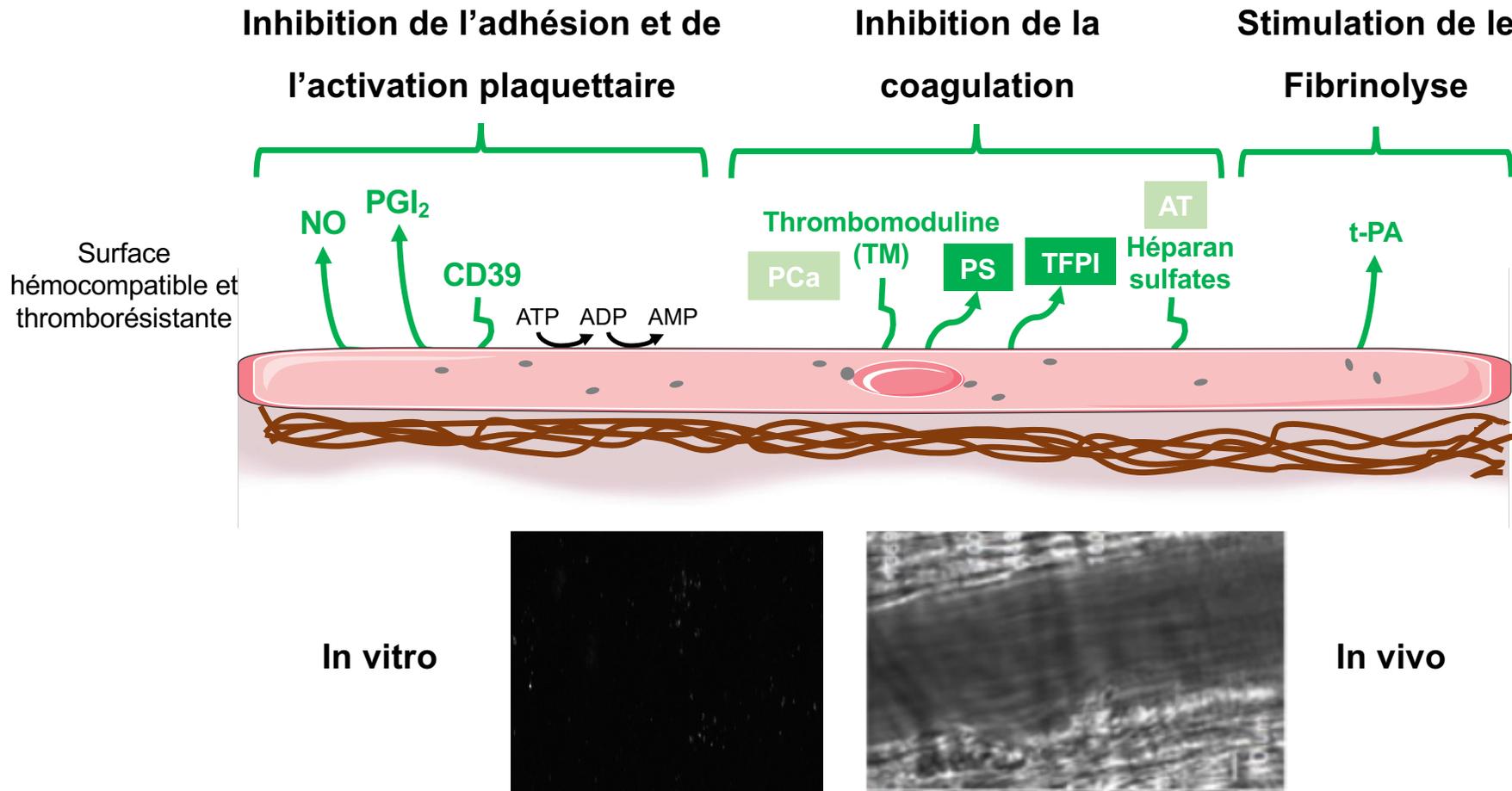


In vitro

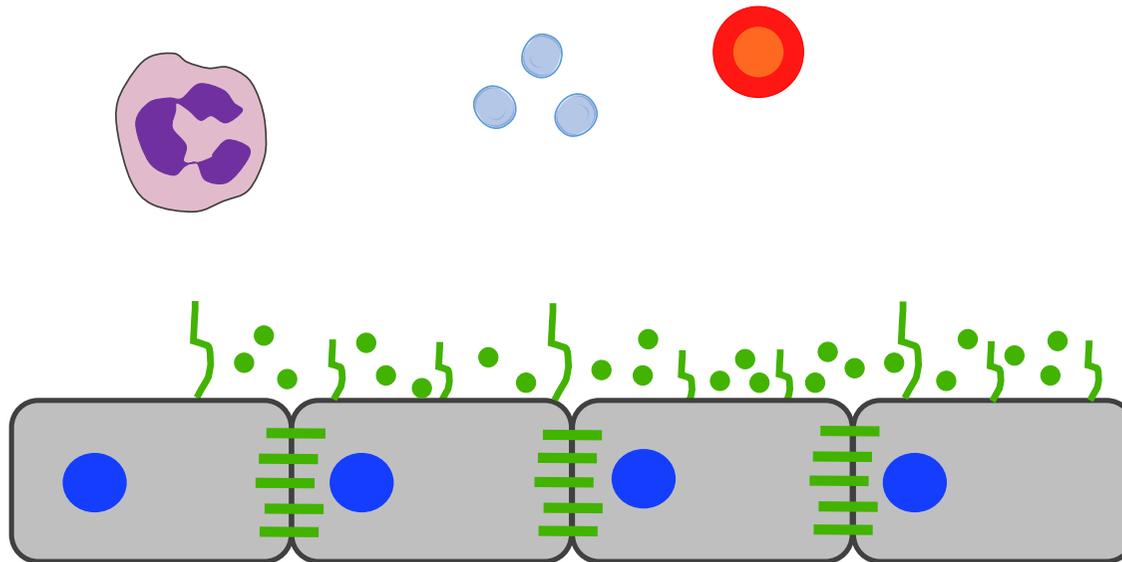


In vivo

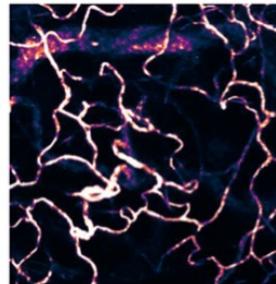
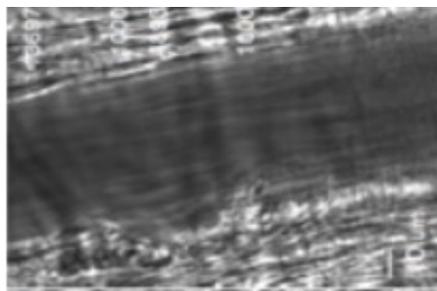
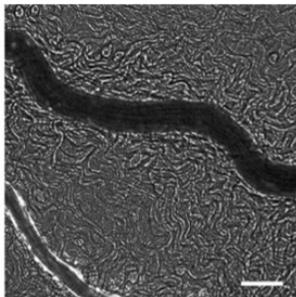
L'endothélium est naturellement **antithrombotique**



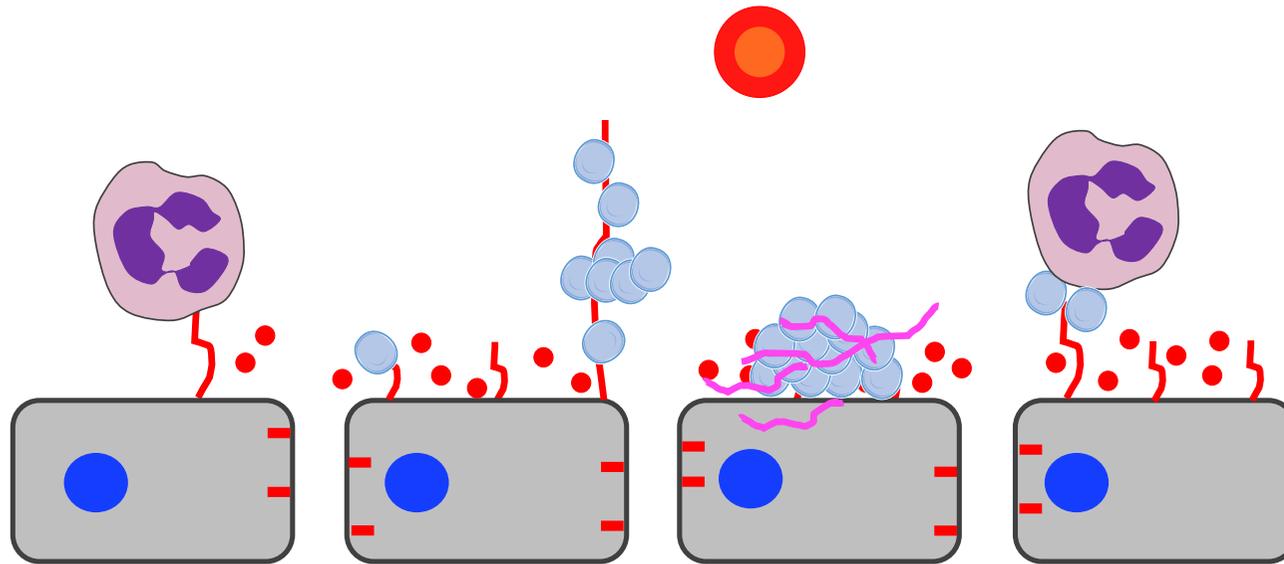
Endothélium « quiescent »



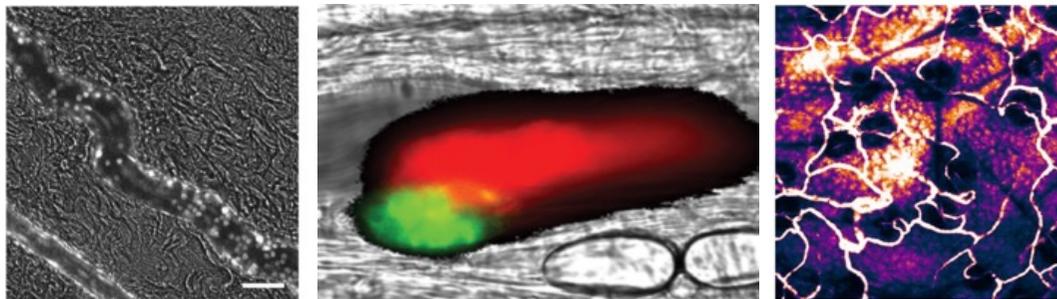
Anti-Inflammatoire
Antithrombotique
Fonction de barrière



Endothélium **activé**

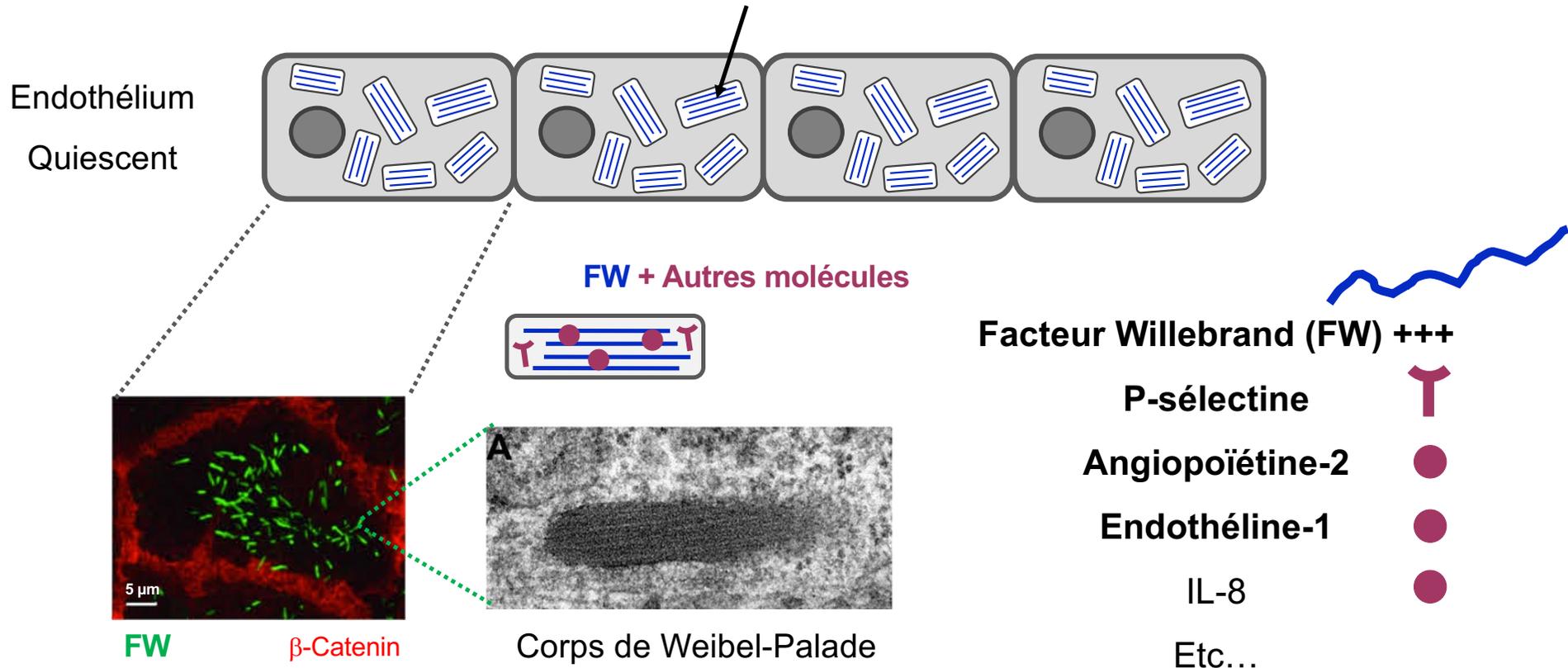


Pro-Inflammatoire
Prothrombotique
Perméable

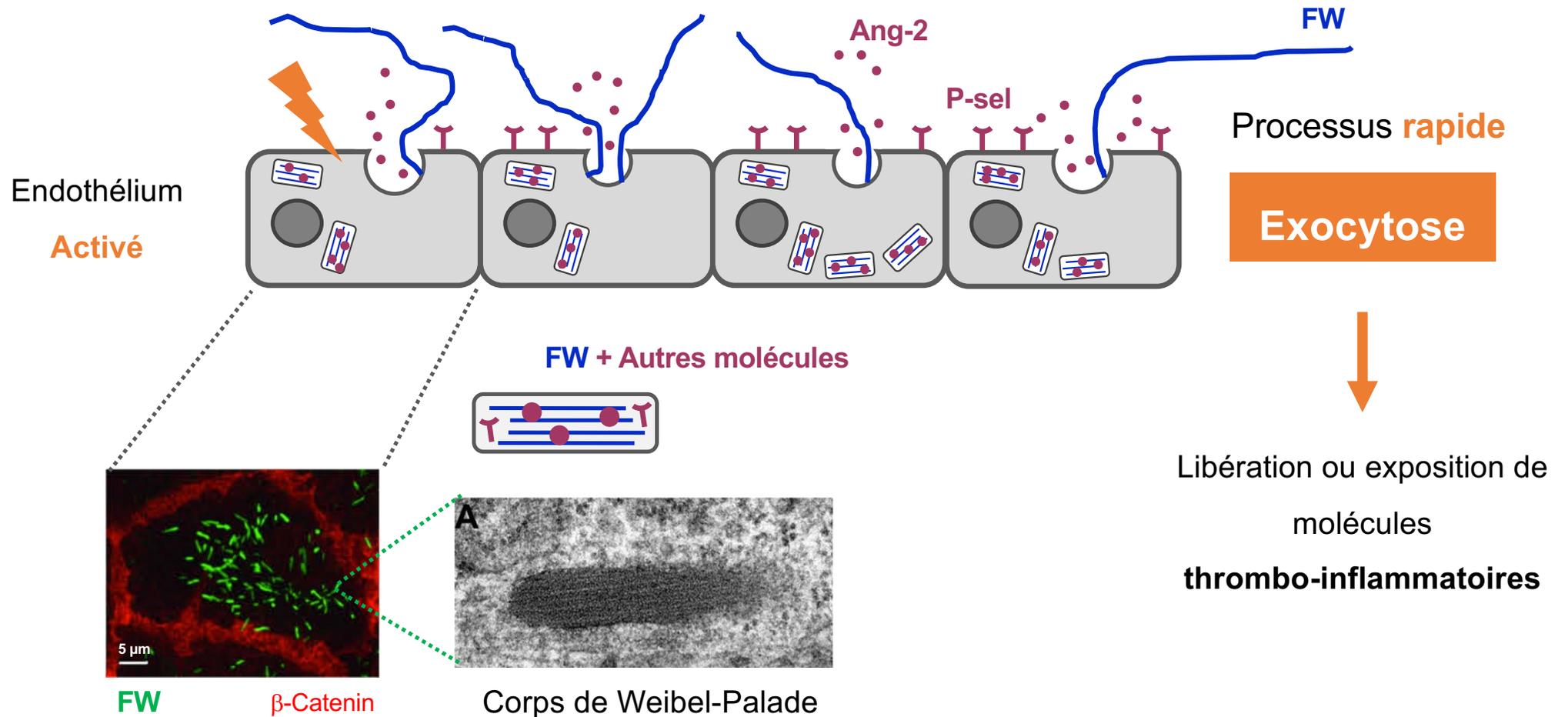


Réactivité +++ de l'endothélium vasculaire

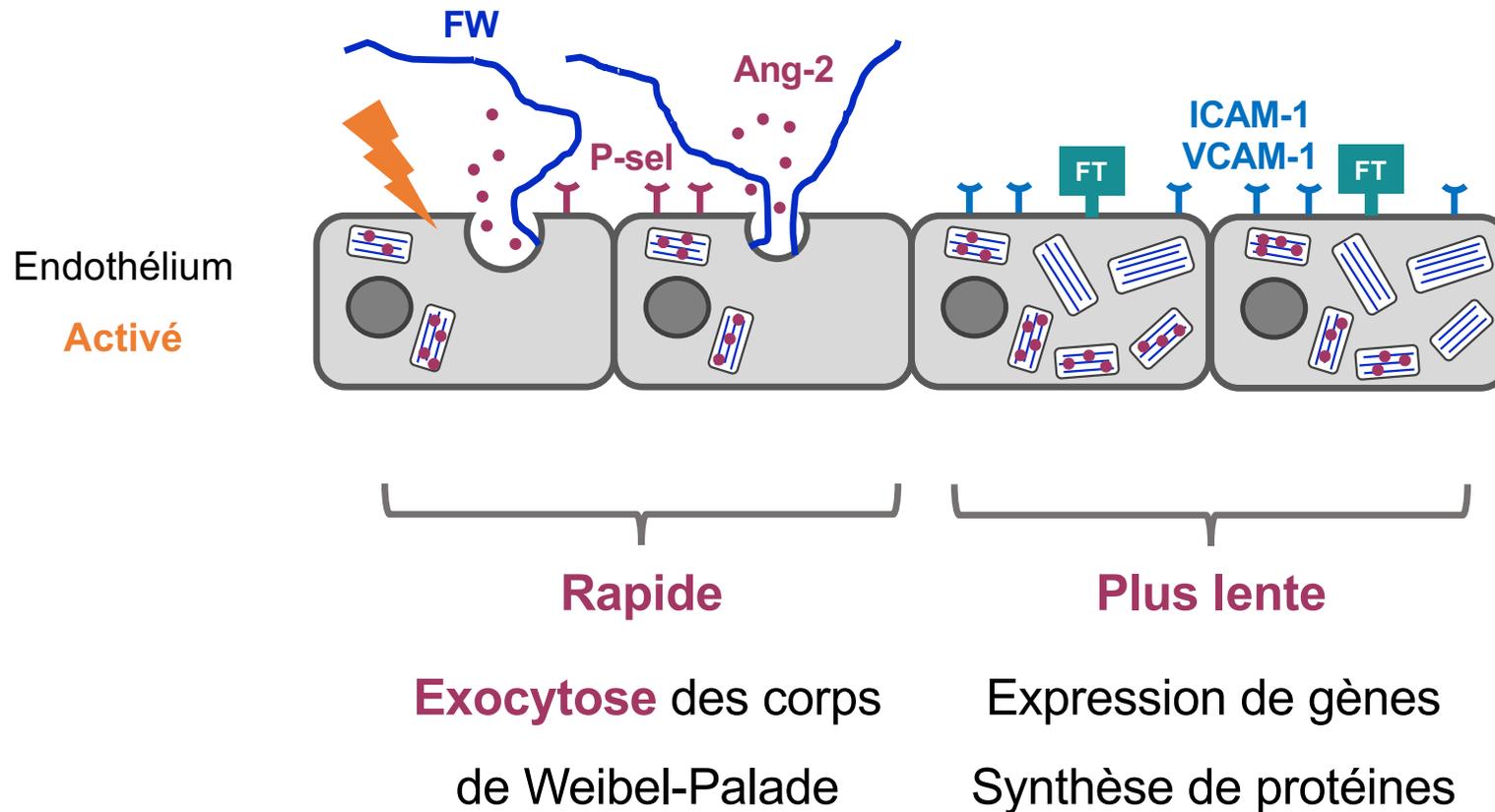
Corps de Weibel-Palade = Granule de stockage et de **sécrétion**



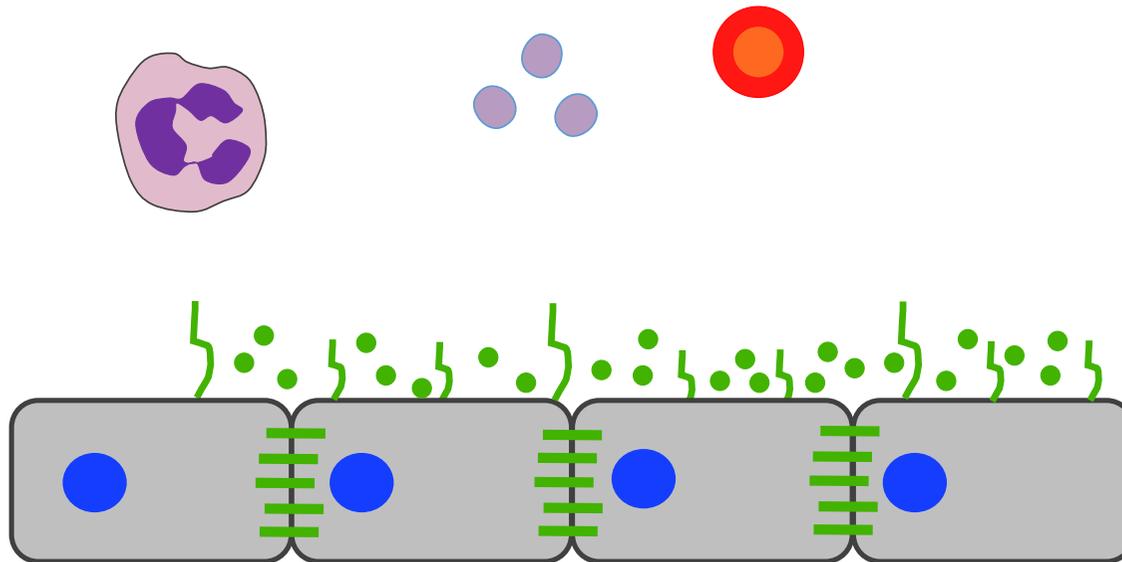
Réactivité +++ de l'endothélium vasculaire



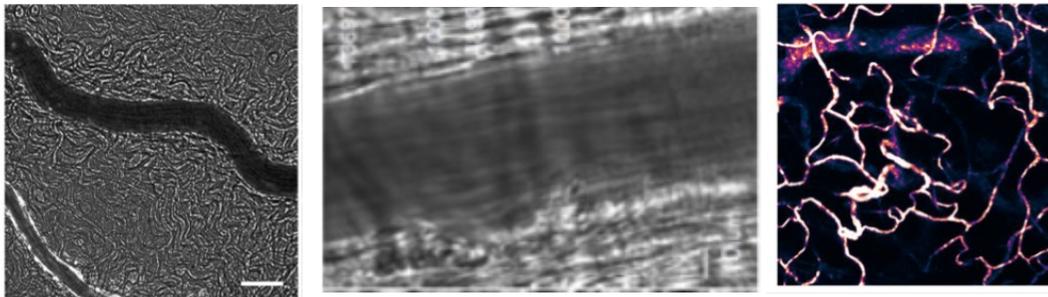
Activation endothéliale



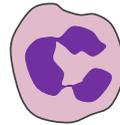
Endothélium « quiescent »



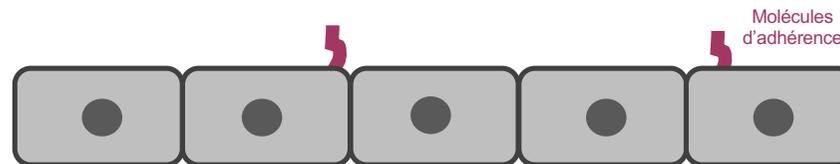
Anti-Inflammatoire
Antithrombotique
Semi-perméable



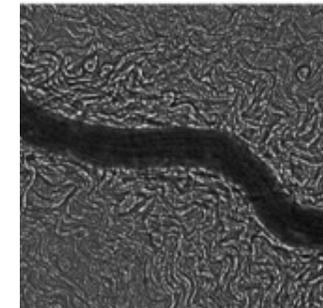
L'endothélium est naturellement anti-inflammatoire



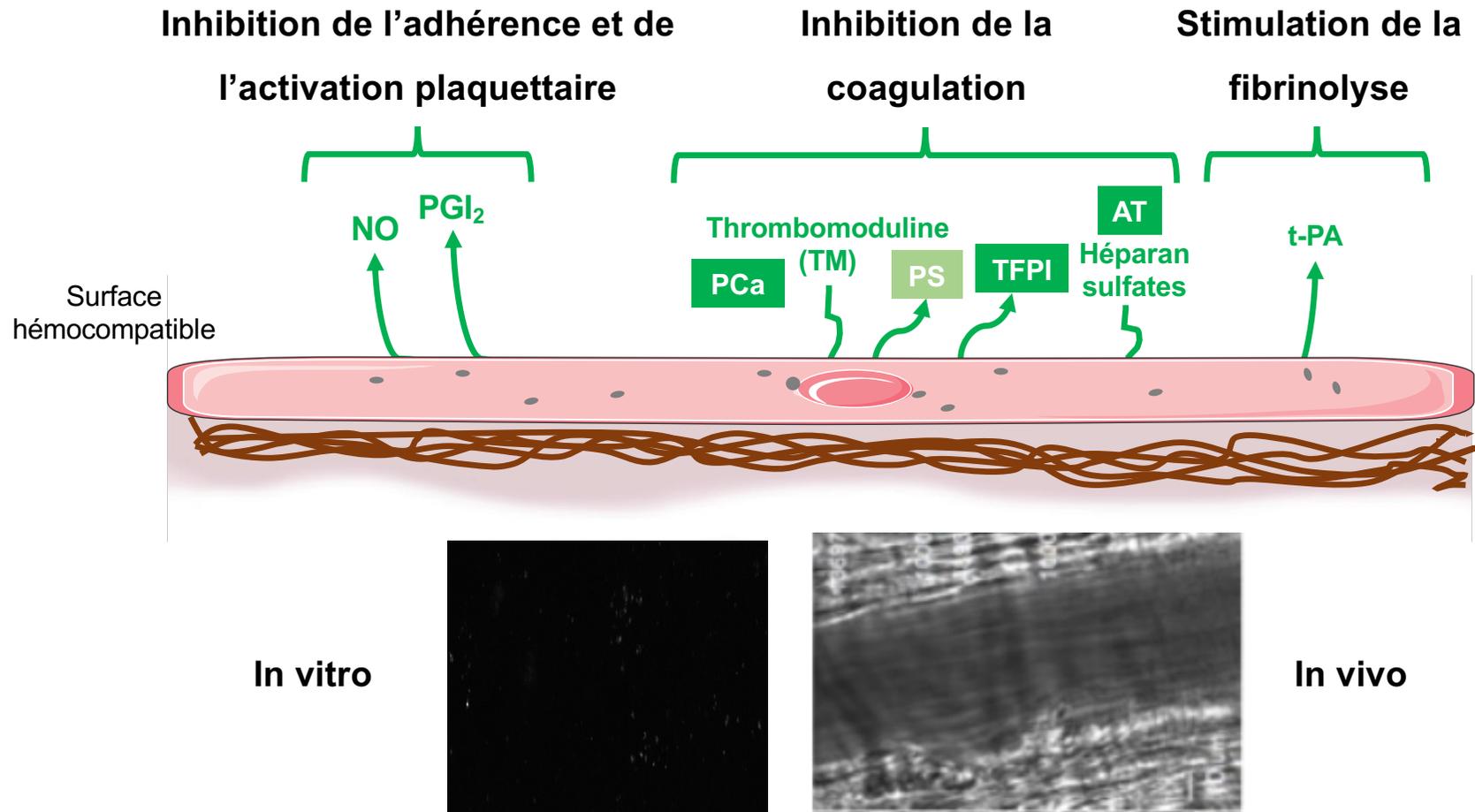
Pas ou très peu d'expression
des **molécules d'adhérence**
par un endothélium quiescent
(non activé)



Anti-Inflammatoire



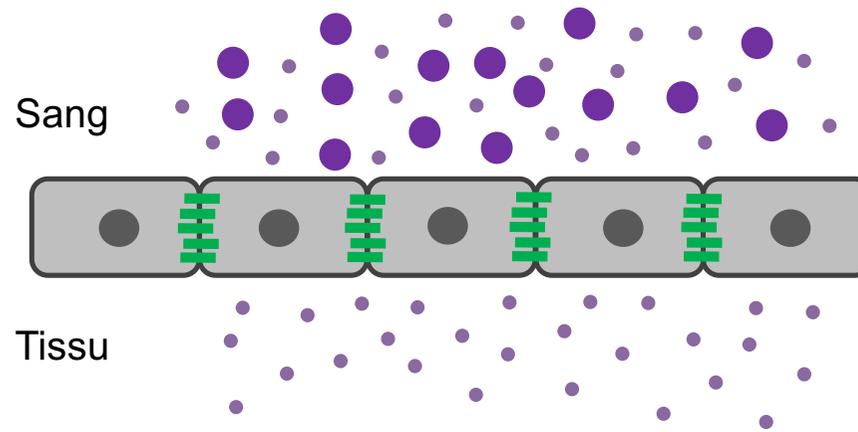
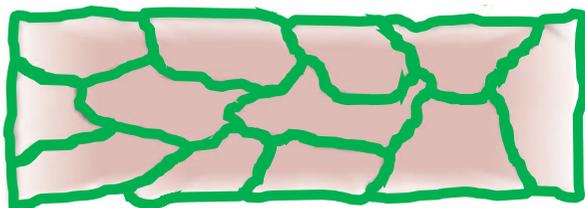
L'endothélium est naturellement antithrombotique



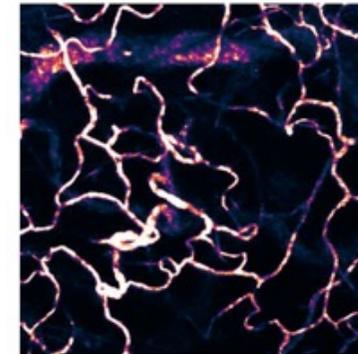
L'endothélium est naturellement semi-perméable

Expression des protéines de jonctions endothéliales

Maintien de ces jonctions

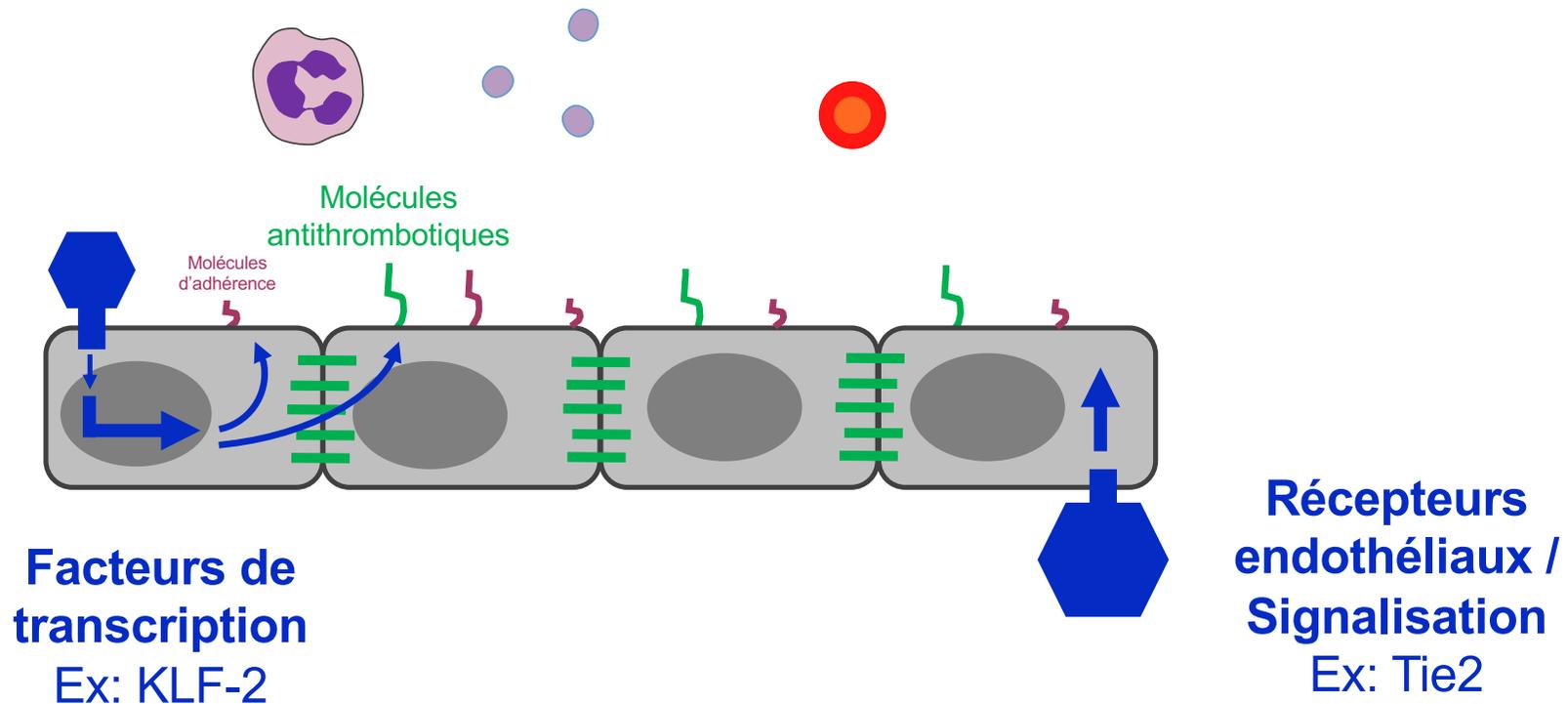


Semi-Perméable

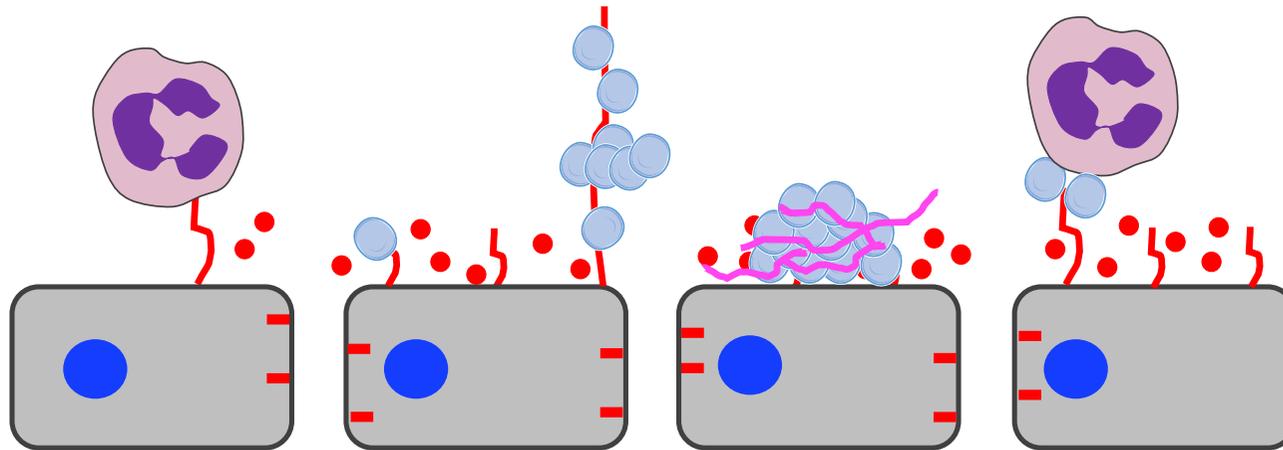


Comment maintenir un état quiescent de l'endothélium ?

Processus **actif** !



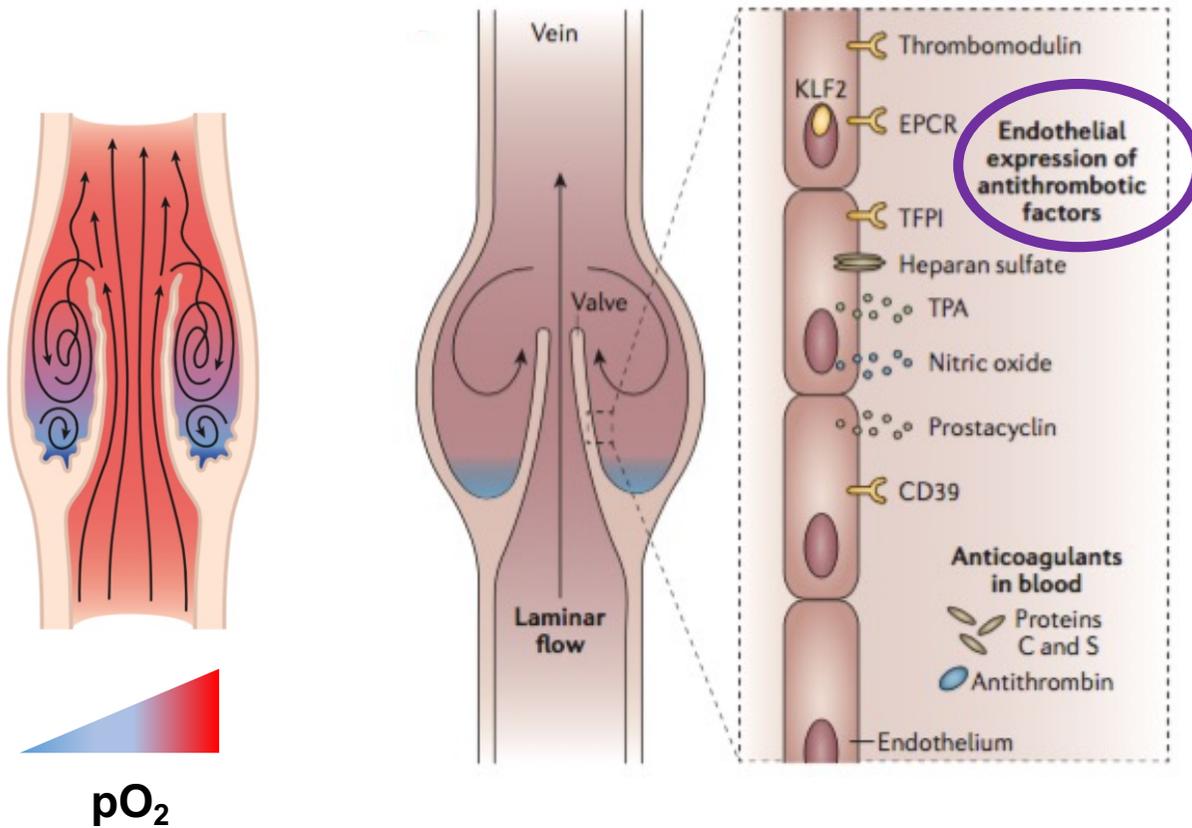
Conséquences pathologiques de la dysfonction endothéliale



↓
Déclenche ou aggrave
de nombreuses
maladies

Sepsis, AVC ischémique
Drépanocytose
Athérosclérose, Hypertension
COVID et COVID long
+ Autres !
Méningococcémie

Physiopathologie de la thrombose veineuse : rôle central de l'endothélium



Dans les valves, l'endothélium
doit être naturellement

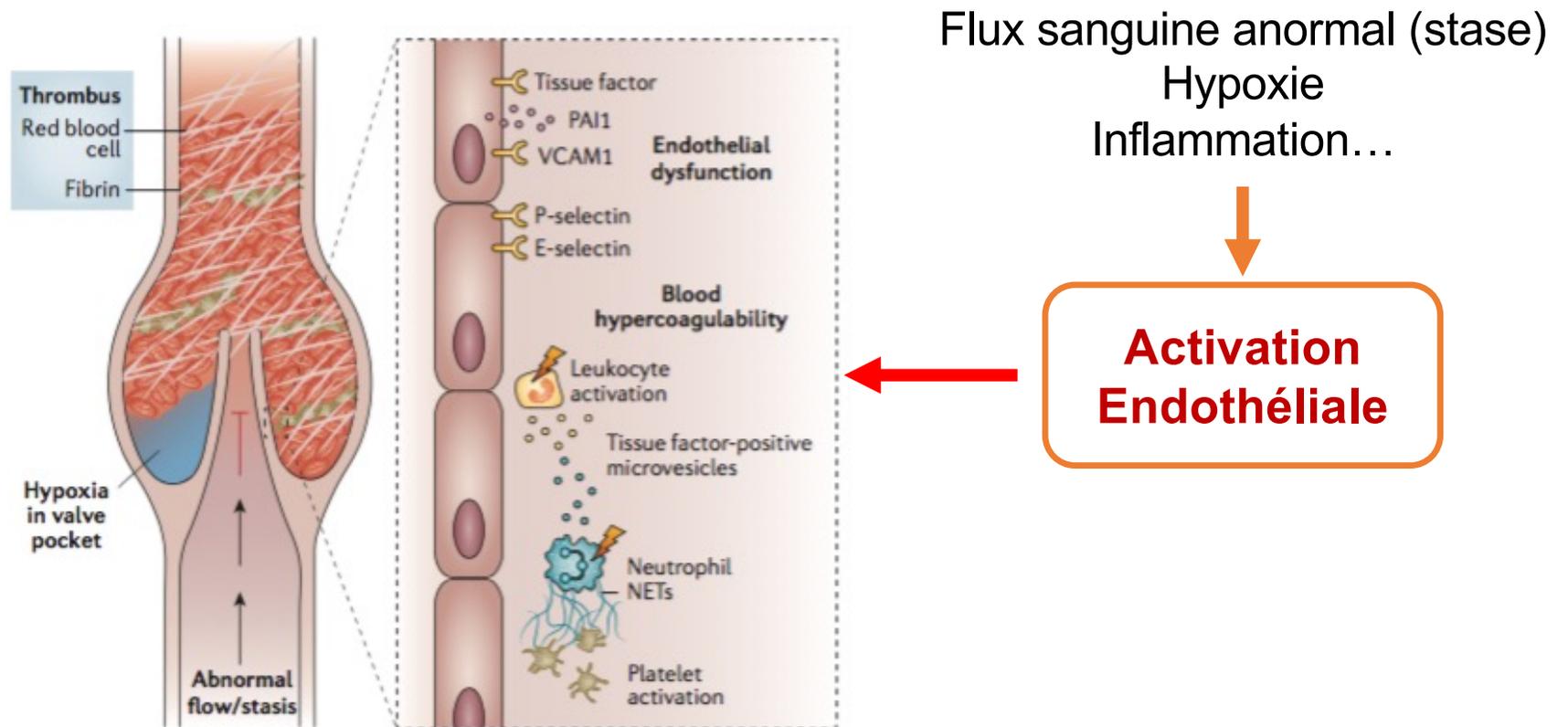
« protégé »



Endothélium

« Thromborésistant »

Physiopathologie de la thrombose veineuse : rôle central de l'endothélium



Thrombo-Inflammation

Importance de la dysfonction endothéliale

