

université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
PHARMACIE

UEL343 - UE libre DGFSP3

Du fondamental à l'appliqué : exemple de la biologie vasculaire

Biomarqueurs de l'activation endothéliale

François Saller

Jeudi 31 Octobre 2024



Hémostase
Inflammation
Thromboses
UMR-S1176
Dir: Dr Cécile Denis

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

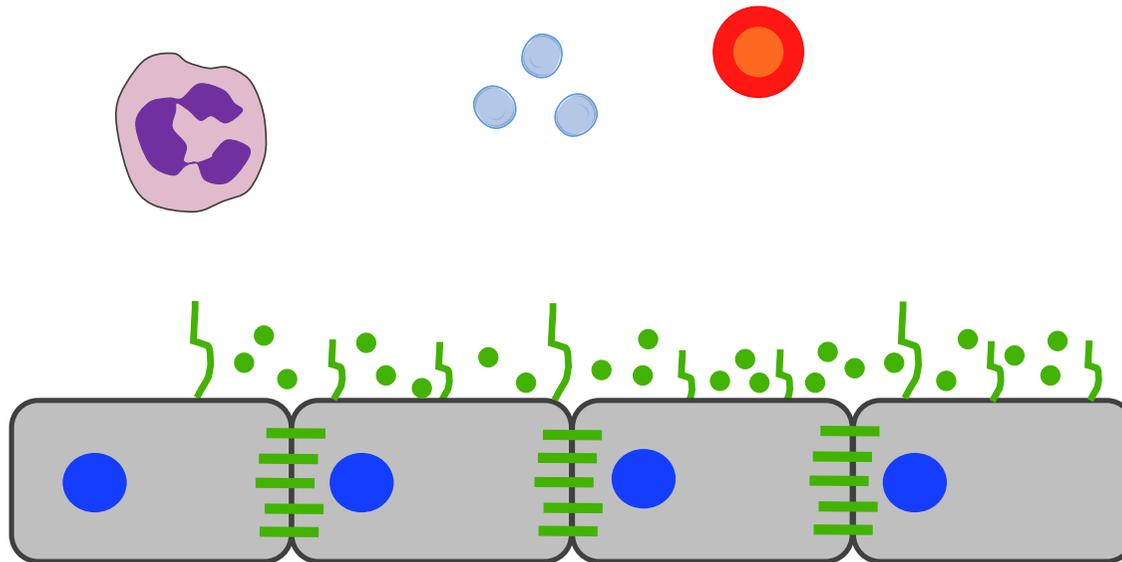


Inserm

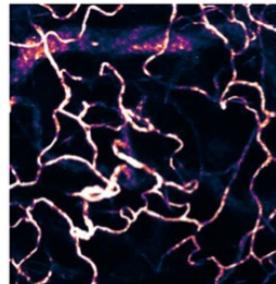
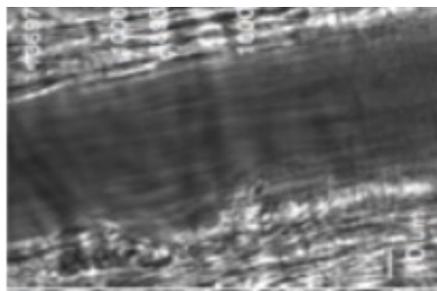
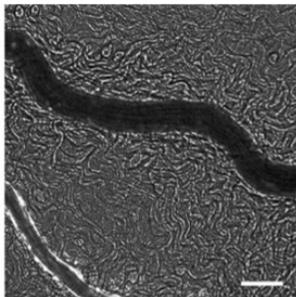
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

université
PARIS-SACLAY

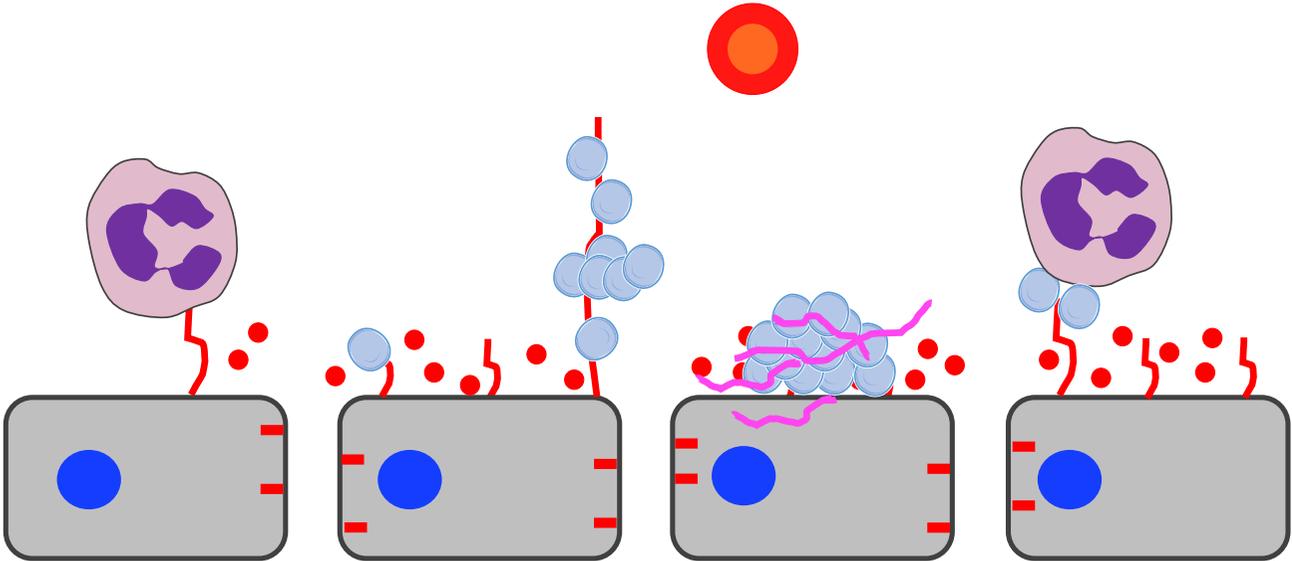
Endothélium « quiescent »



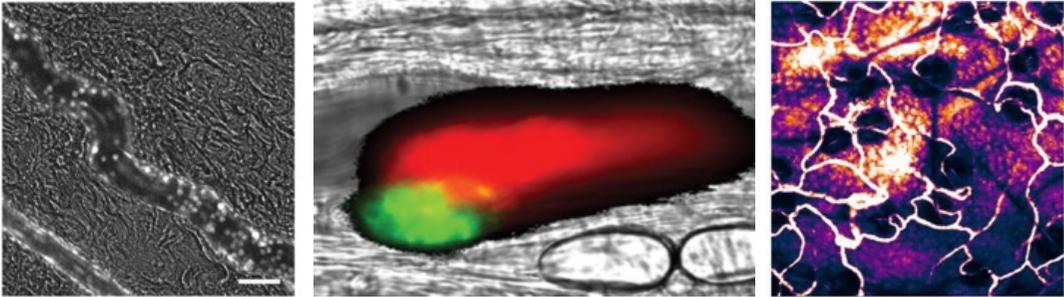
Anti-Inflammatoire
Antithrombotique
Semi-perméable



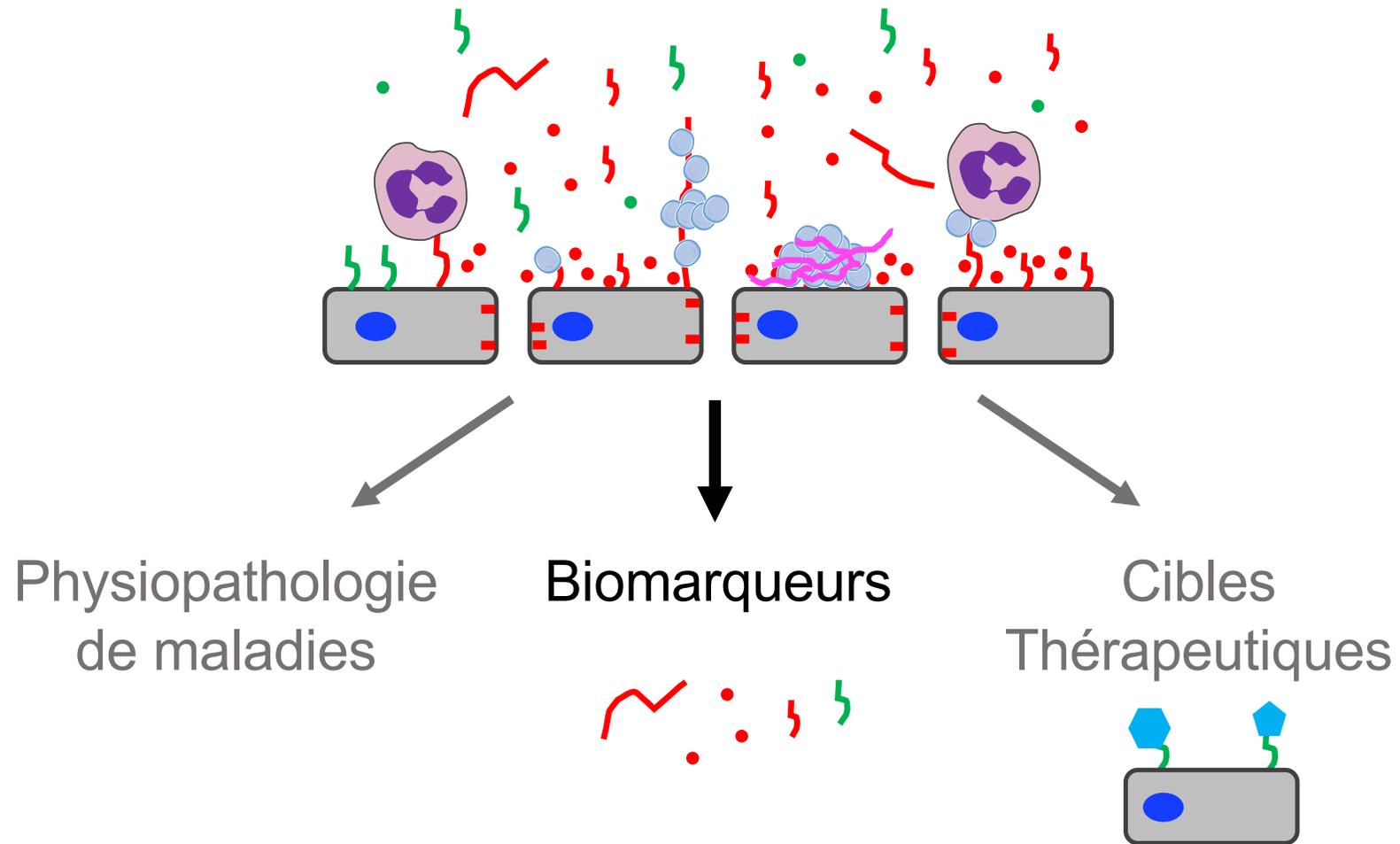
Endothélium activé



Pro-Inflammatoire
Prothrombotique
Perméable

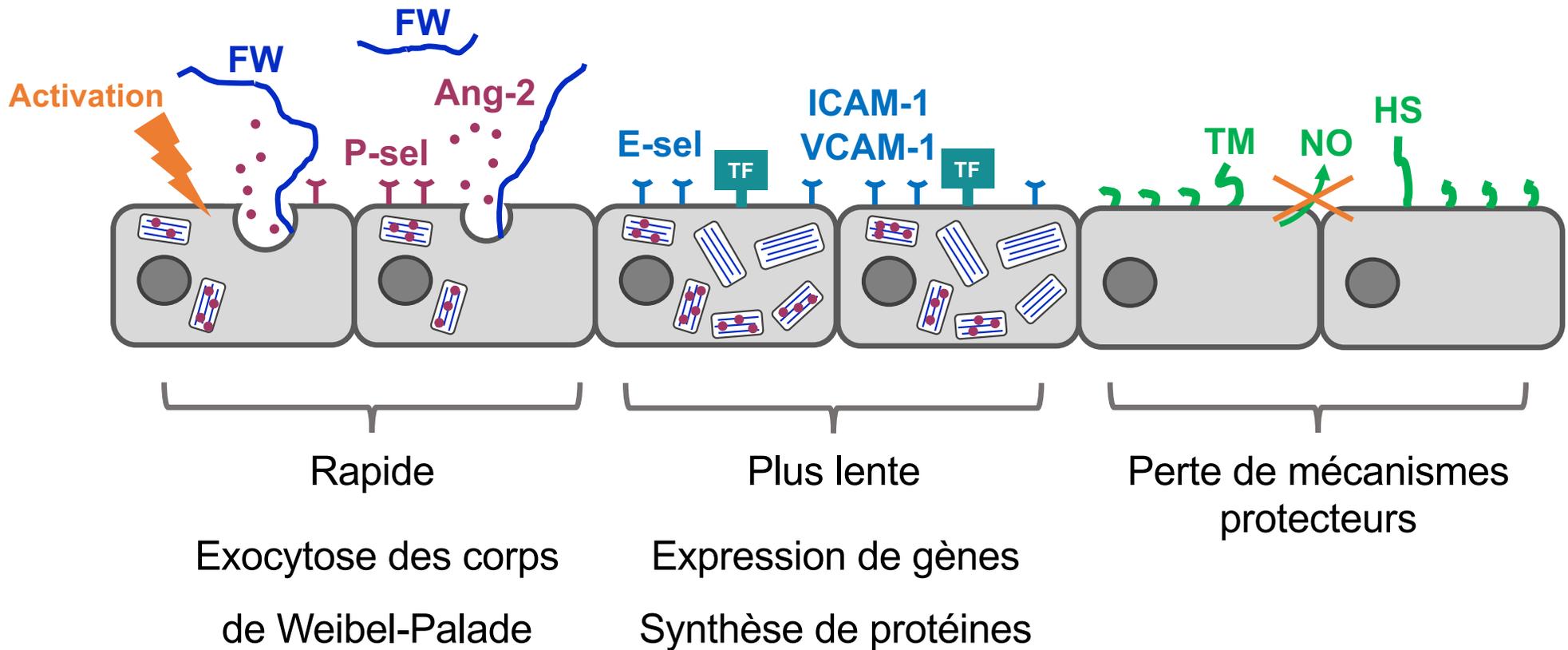


Activation endothé debate

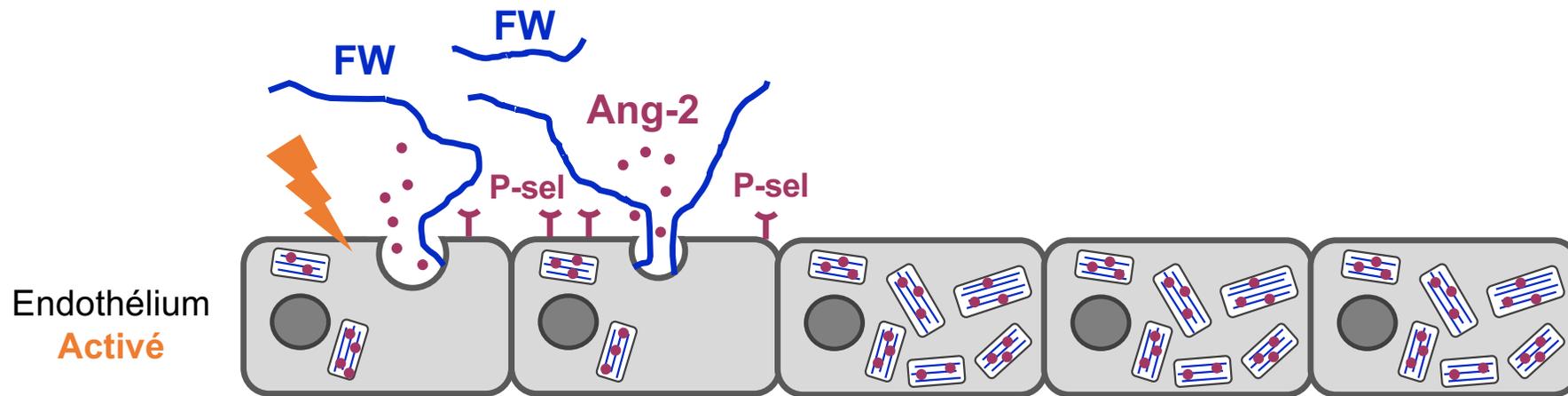


Comment mettre en évidence l'activation endothéliale ?

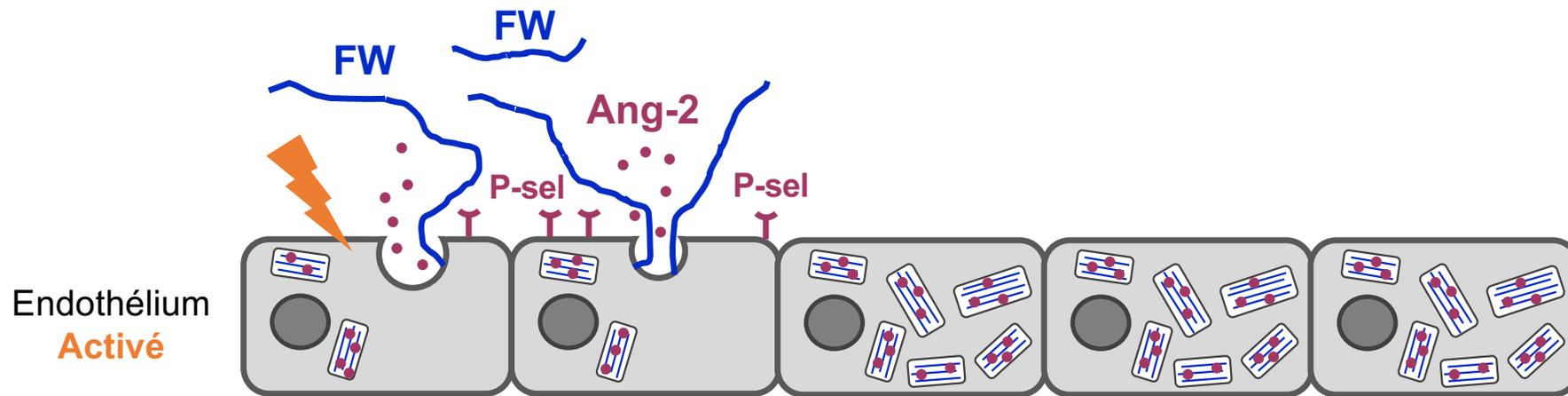
Au niveau moléculaire :



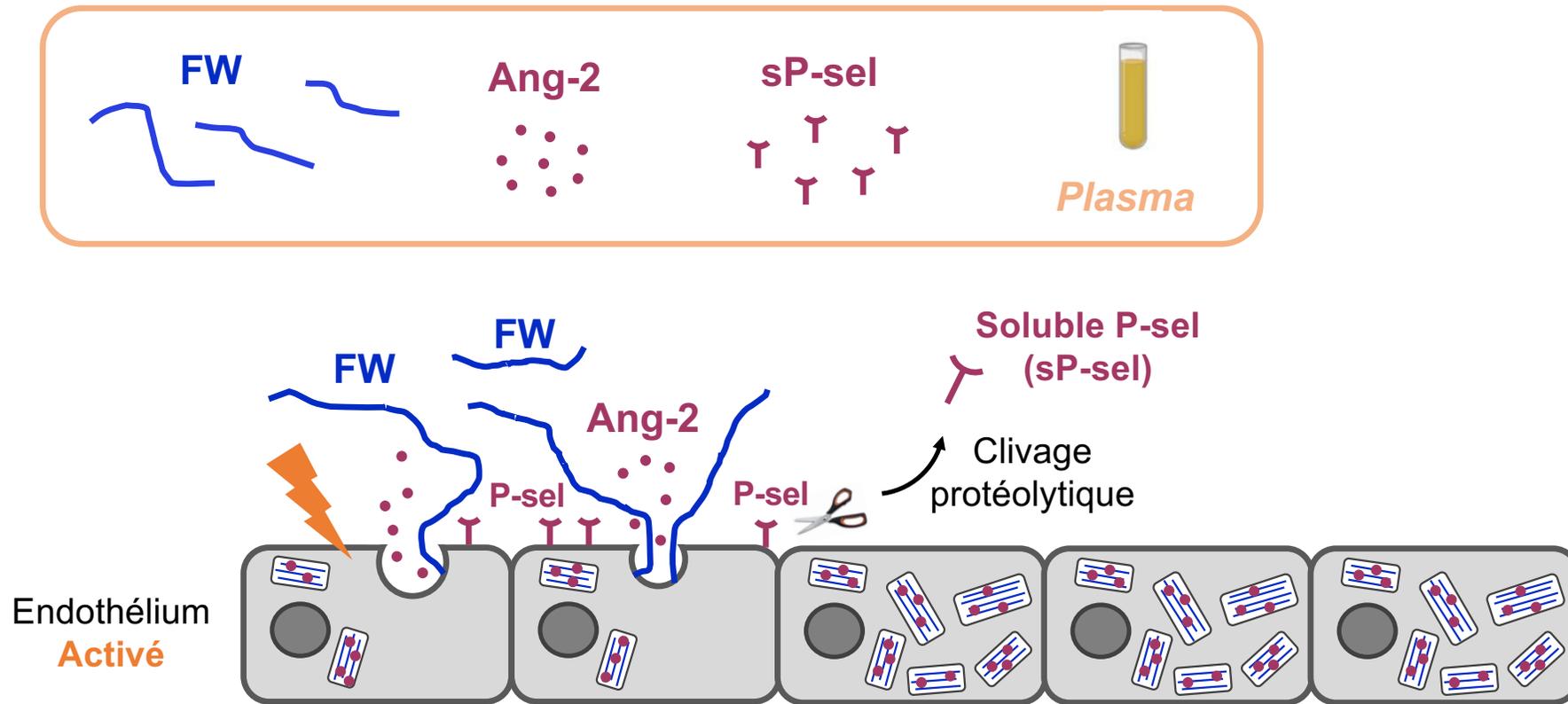
Biomarqueurs de l'exocytose des corps de Weibel-Palade



Biomarqueurs de l'exocytose des corps de Weibel-Palade



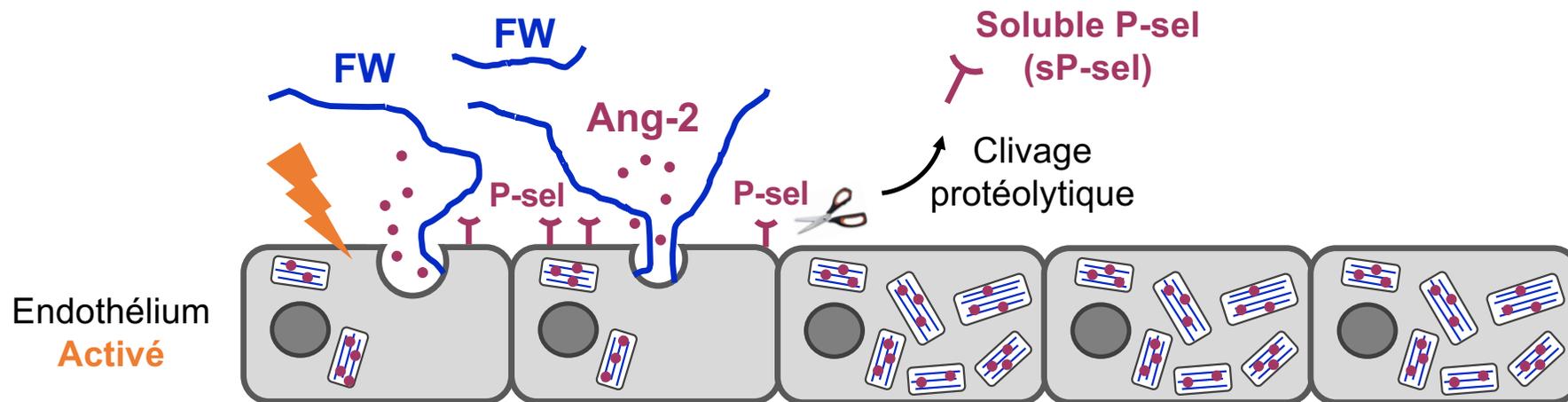
Biomarqueurs de l'exocytose des corps de Weibel-Palade



Biomarqueurs de l'exocytose des corps de Weibel-Palade



Les concentrations plasmatiques de ces biomarqueurs **augmentent** en cas d'activation endothéliale



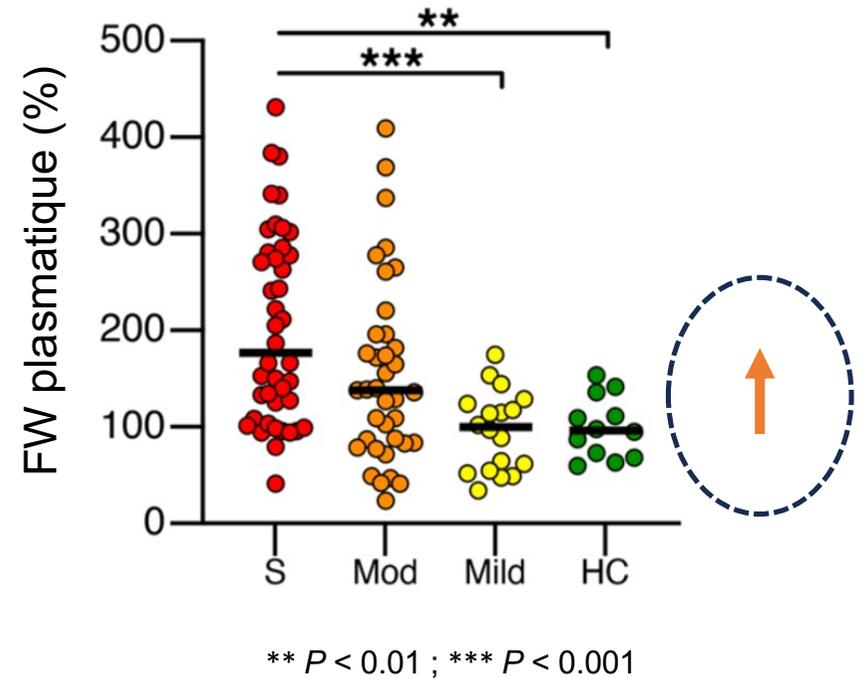
Activation endothéliale chez les patients COVID+ ?



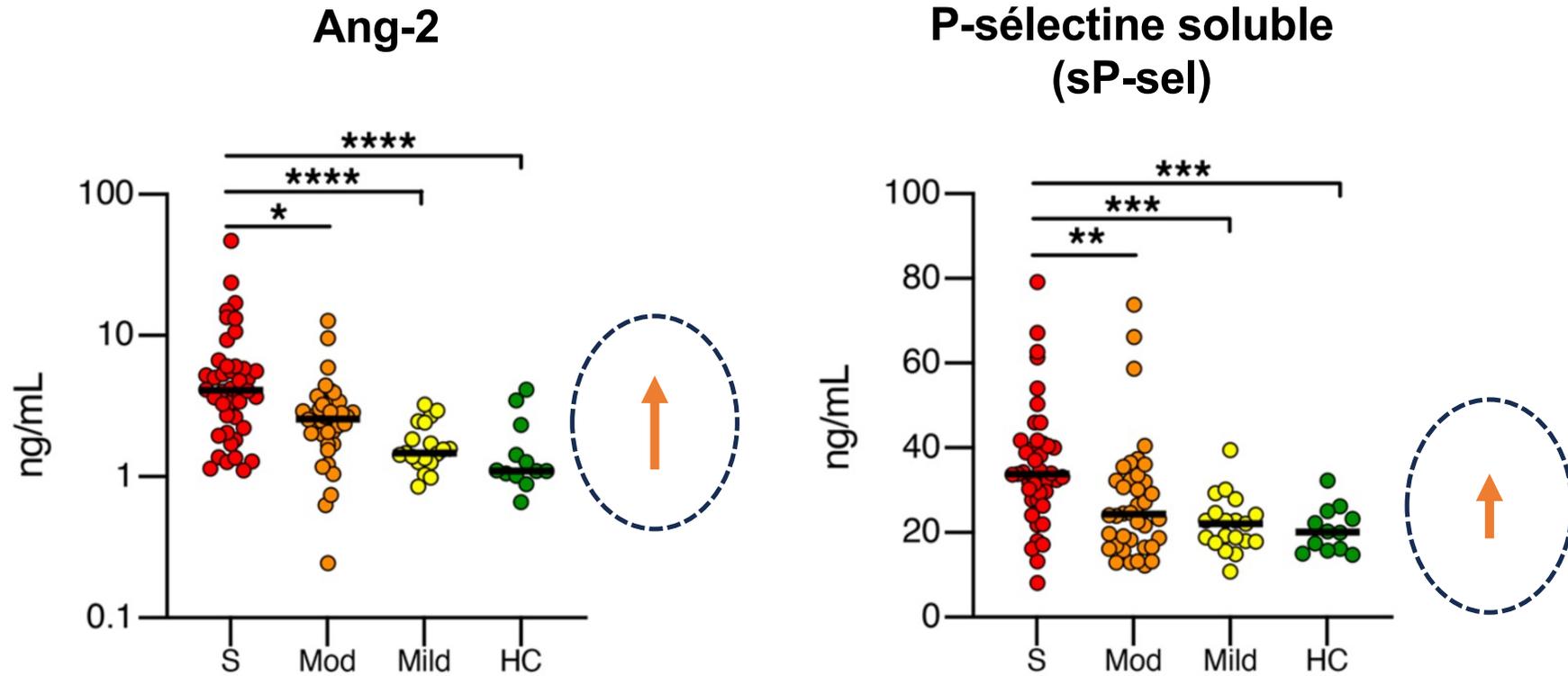
Plasma de
patients
COVID+

Cohorte de 98 patients COVID-19

- 42 en soins intensifs (12 décès) = malades graves (**S**)
- 37 hospitalisés = malades modérés (**Mod**)
- 19 en ambulatoire = malades bénins (**Mild**)
- 12 contrôles sains (**HC**)



Activation endothéliale chez les patients COVID+ ?



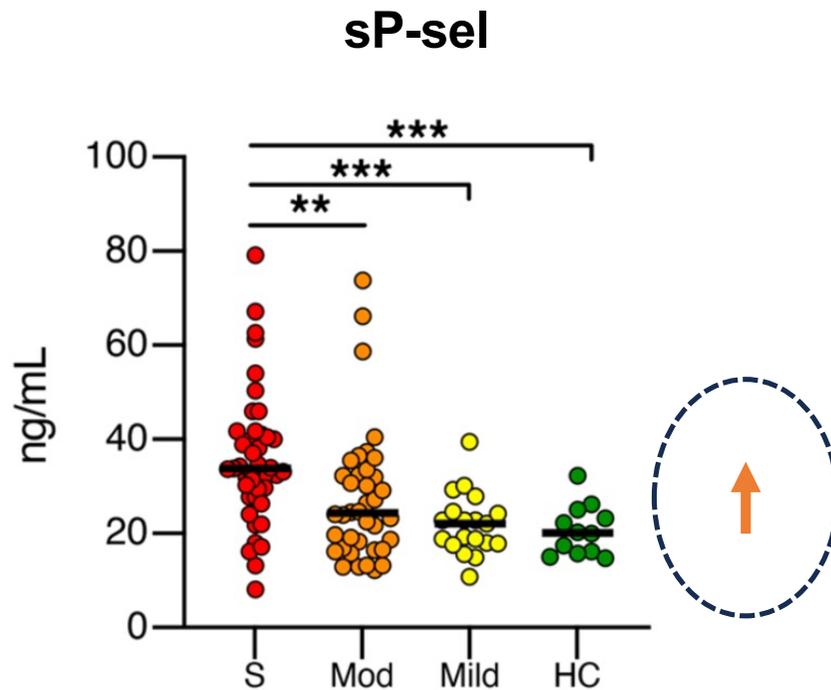
* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$

Spécificité de la P-sélectine soluble (sP-sel) ?

Cours de Vanessa Granger



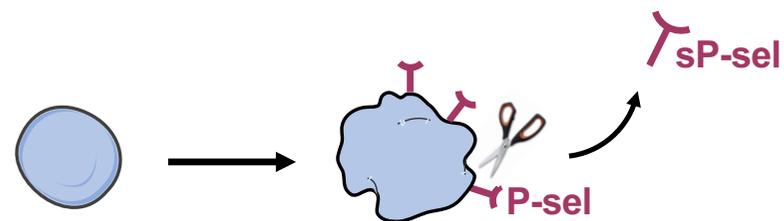
- biomarqueur idéal :
 - sensible, spécifique, reproductible
 - non influencé par d'autres facteurs
 - en vue d'une application en routine clinique :
 - valeurs seuils clairement définies
 - technique simple et relativement peu onéreuse à partir des prélèvements les moins invasifs possibles.



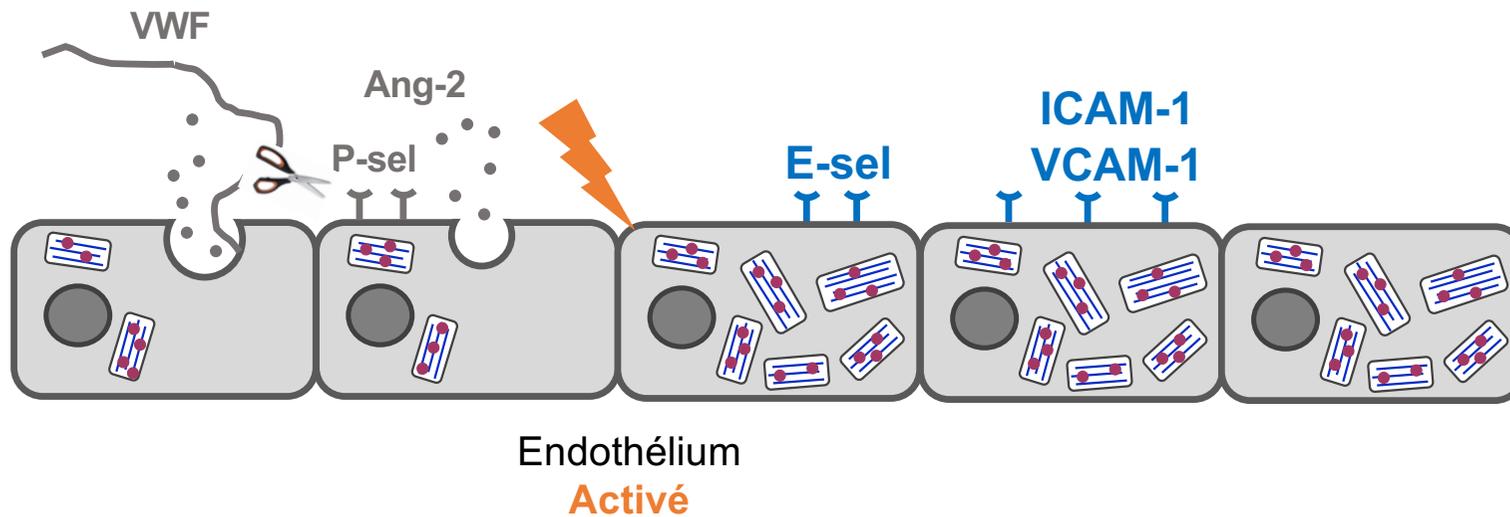
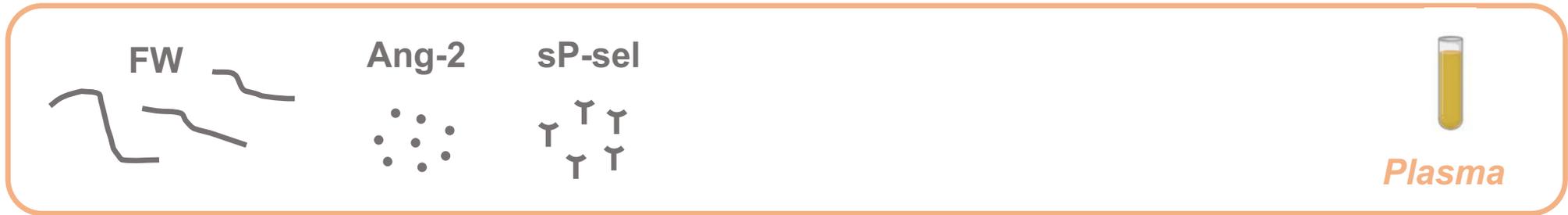
* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$

Plaquettes
au repos

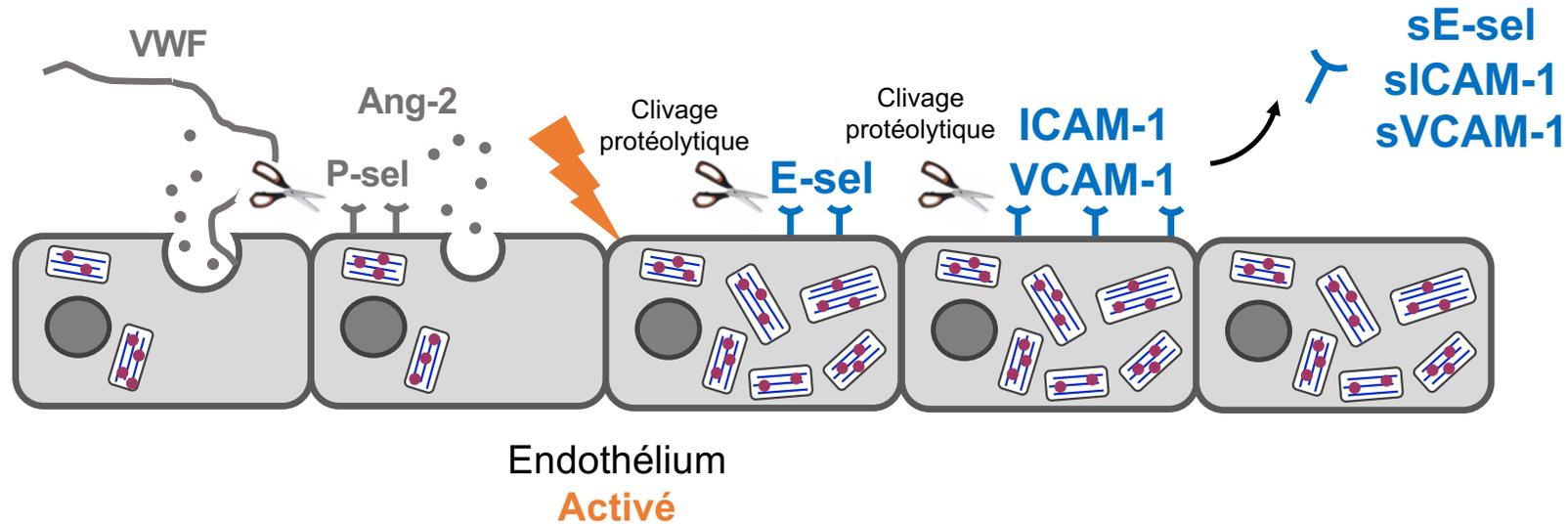
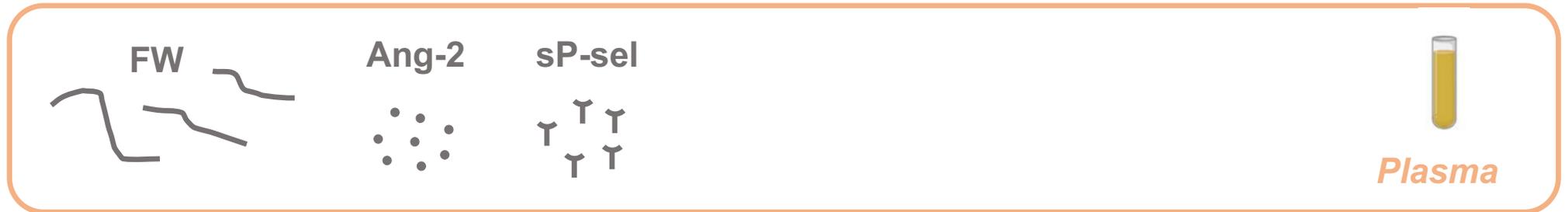
Plaquettes
activées



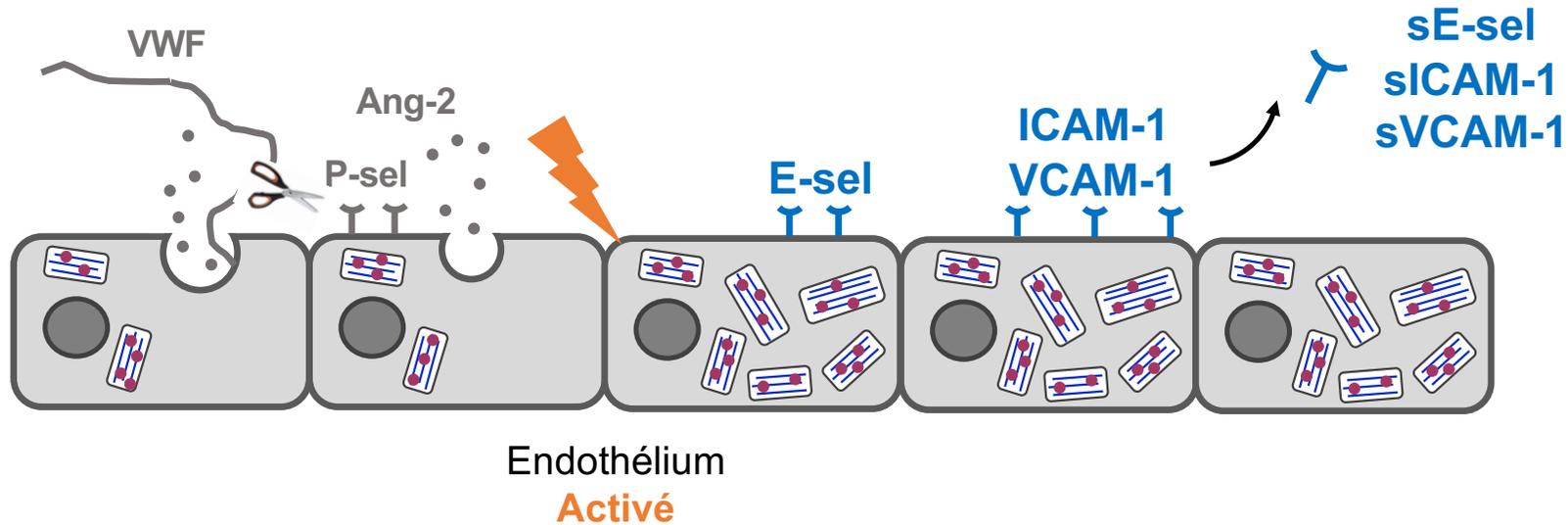
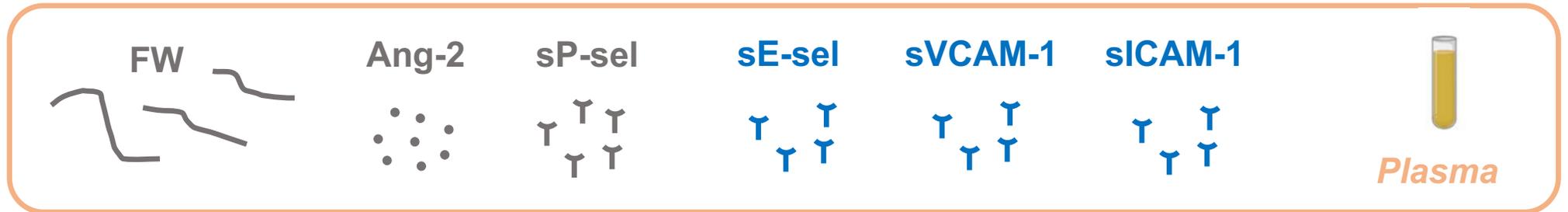
Biomarqueurs **plasmatiques** de l'activation endothéliale



Biomarqueurs **plasmatiques** de l'activation endothéliale



Biomarqueurs **plasmatiques** de l'activation endothéliale



Activation endothéliale chez les patients COVID+

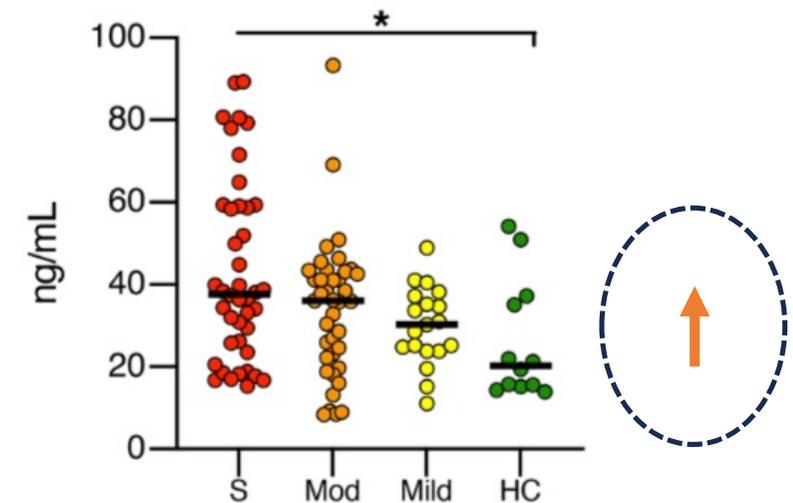


Plasma de patients COVID+

Cohorte de 98 patients COVID-19

- 42 en soins intensifs (12 décès) = malades graves (**S**)
- 37 hospitalisés = malades modérés (**Mod**)
- 19 en ambulatoire = malades bénins (**Mild**)
- 12 contrôles sains (**HC**)

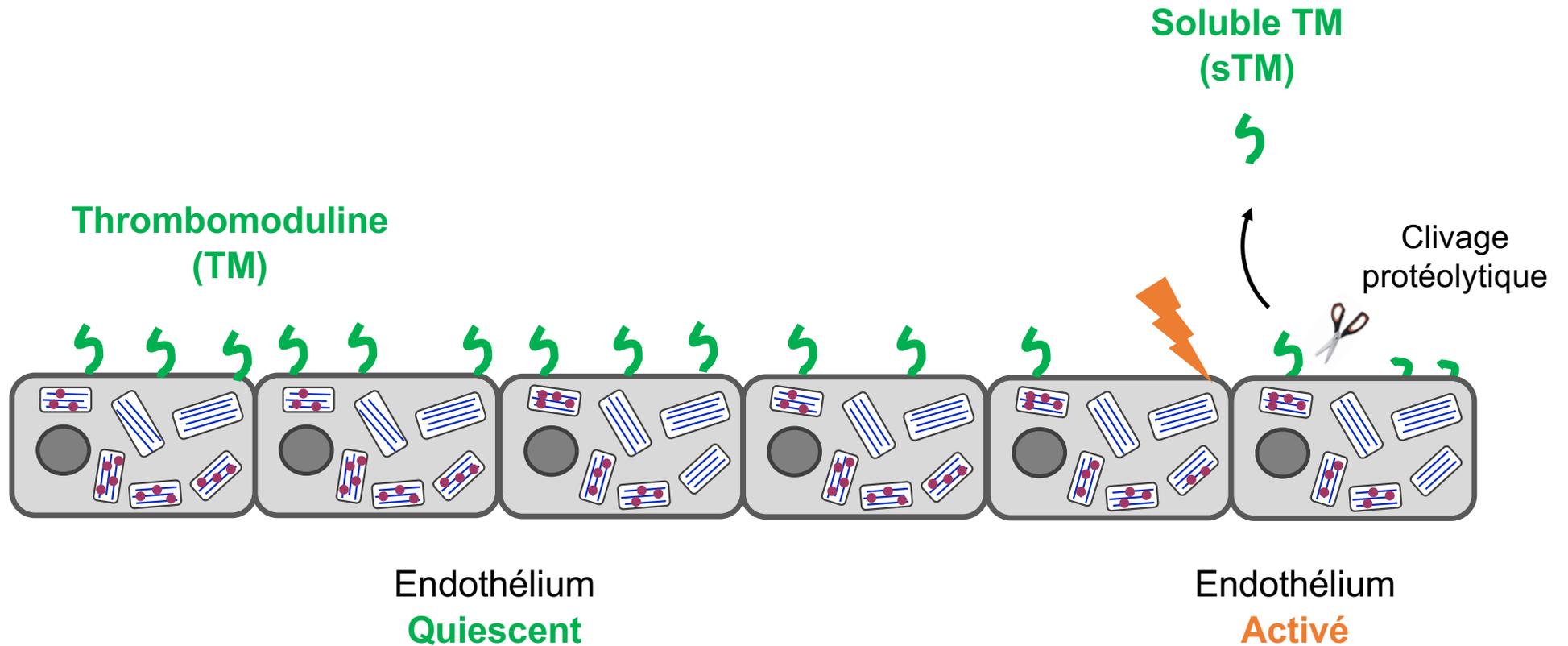
E-sélectine soluble (sE-sel)



* $P < 0.05$

Schmaier *et al.* JCI Insight 2021

Biomarqueurs **plasmatiques** de l'activation endothéliale



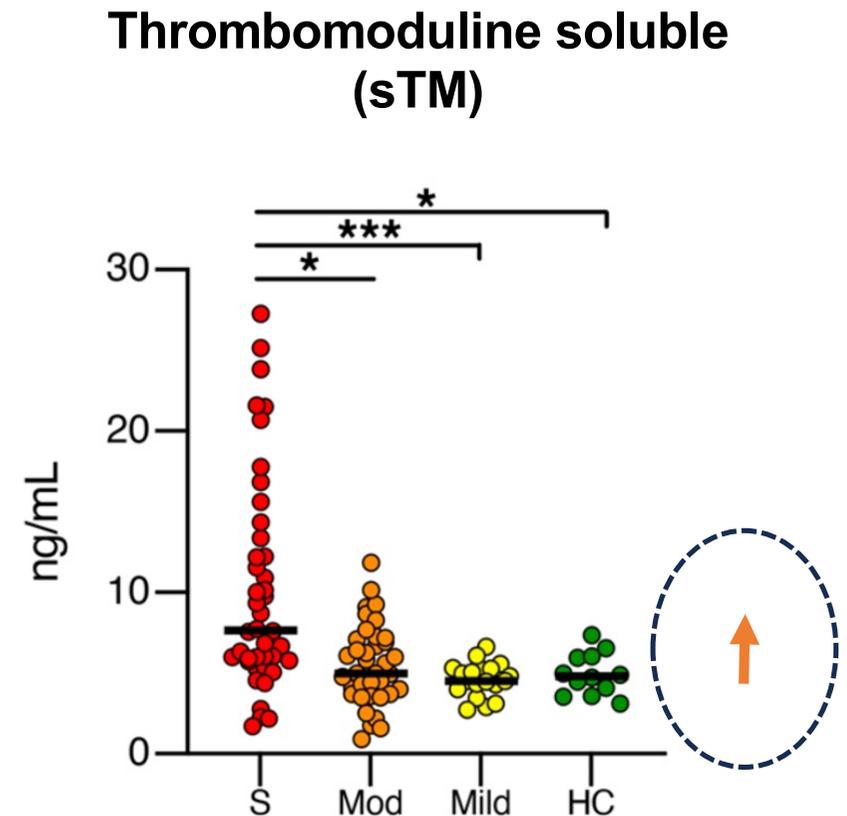
Activation endothéliale chez les patients COVID+



Plasma de
patients
COVID+

Cohorte de 98 patients COVID-19

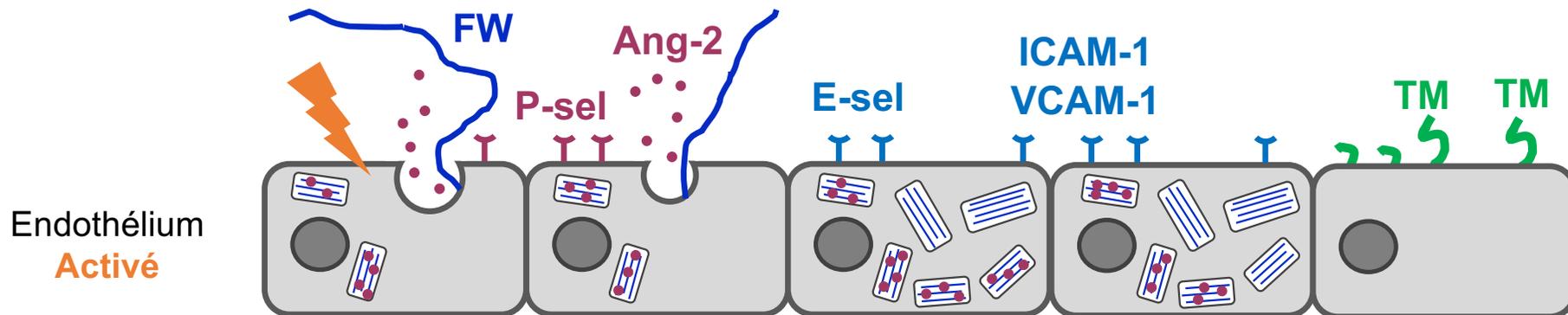
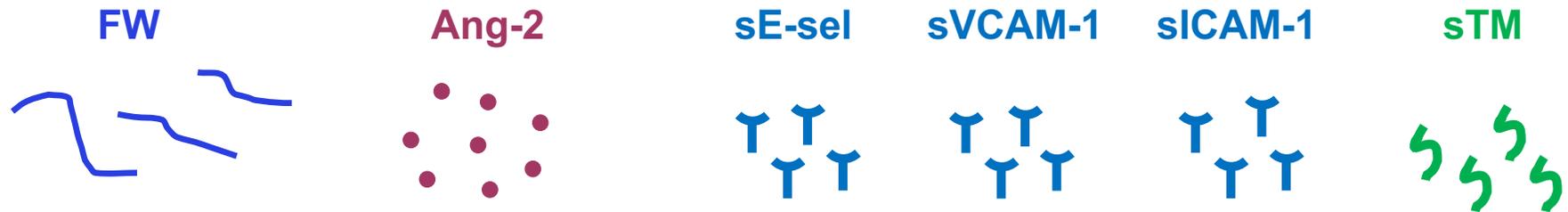
- 42 en soins intensifs (12 décès) = malades graves (**S**)
- 37 hospitalisés = malades modérés (**Mod**)
- 19 en ambulatoire = malades bénins (**Mild**)
- 12 contrôles sains (**HC**)



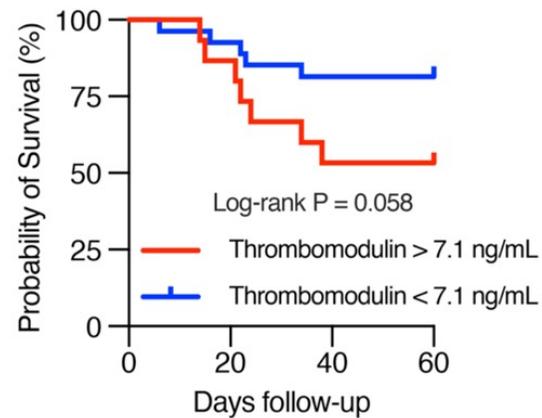
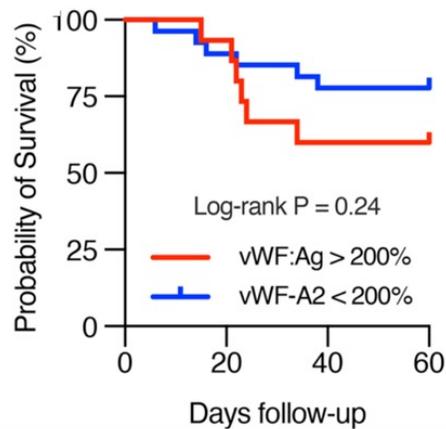
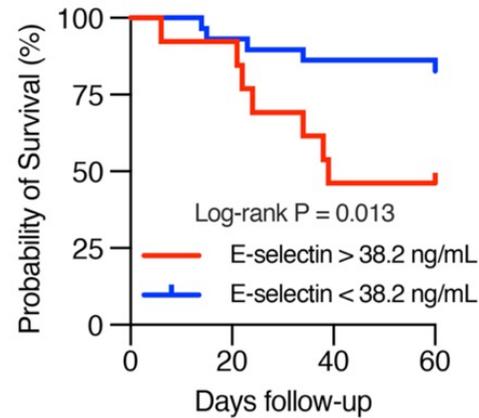
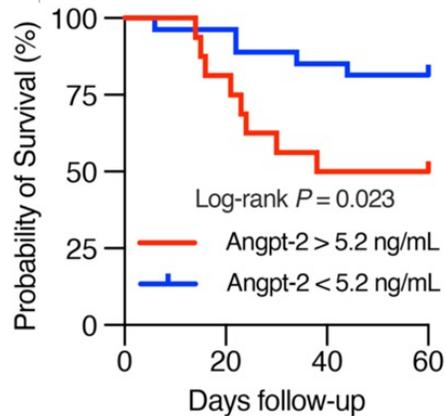
Biomarqueurs **plasmatiques** de l'activation endothéliale



Biomarqueurs **Plasmatiques** → **Augmentent** en cas d'activation endothéliale

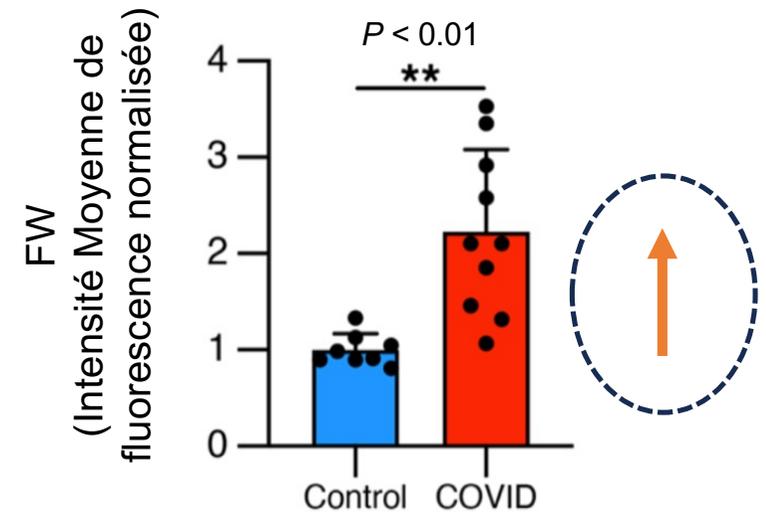
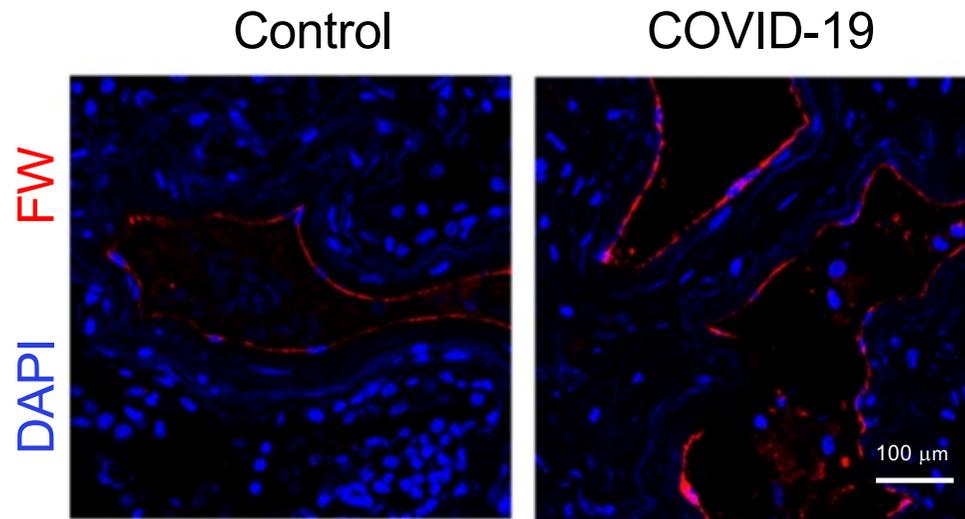


Biomarqueurs **plasmatiques** de l'activation endothéliale



Marqueurs **pronostiques** dans les formes sévères de COVID-19

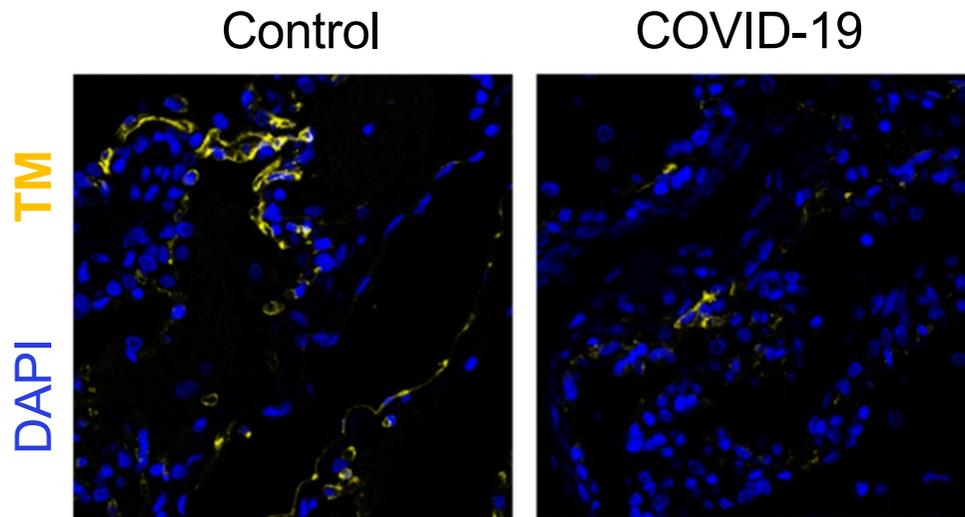
Détection de FW dans les vaisseaux de patients COVID+



Coupes de poumons obtenues après autopsie de patients morts d'une forme sévère de COVID-19 (COVID, $n = 5$).

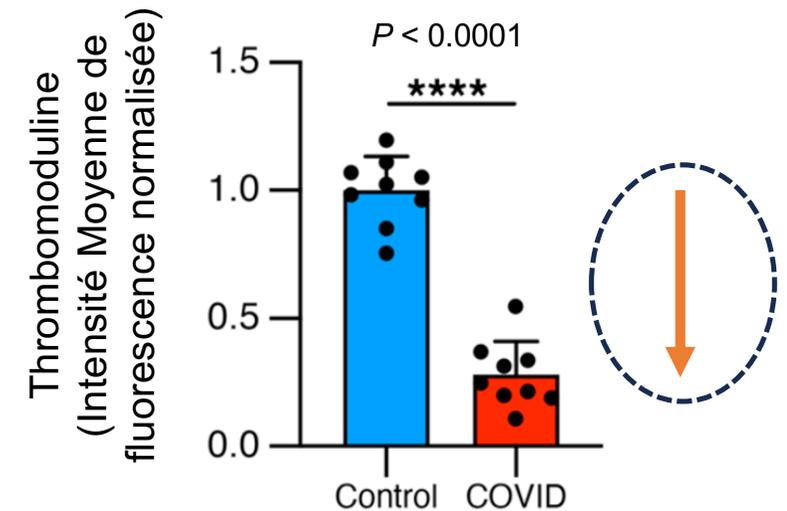
Echantillons contrôles obtenus à partir de marges saines de résections pulmonaires (cancer) (Control, $n = 4$)

Détection de TM dans les vaisseaux de patients COVID+



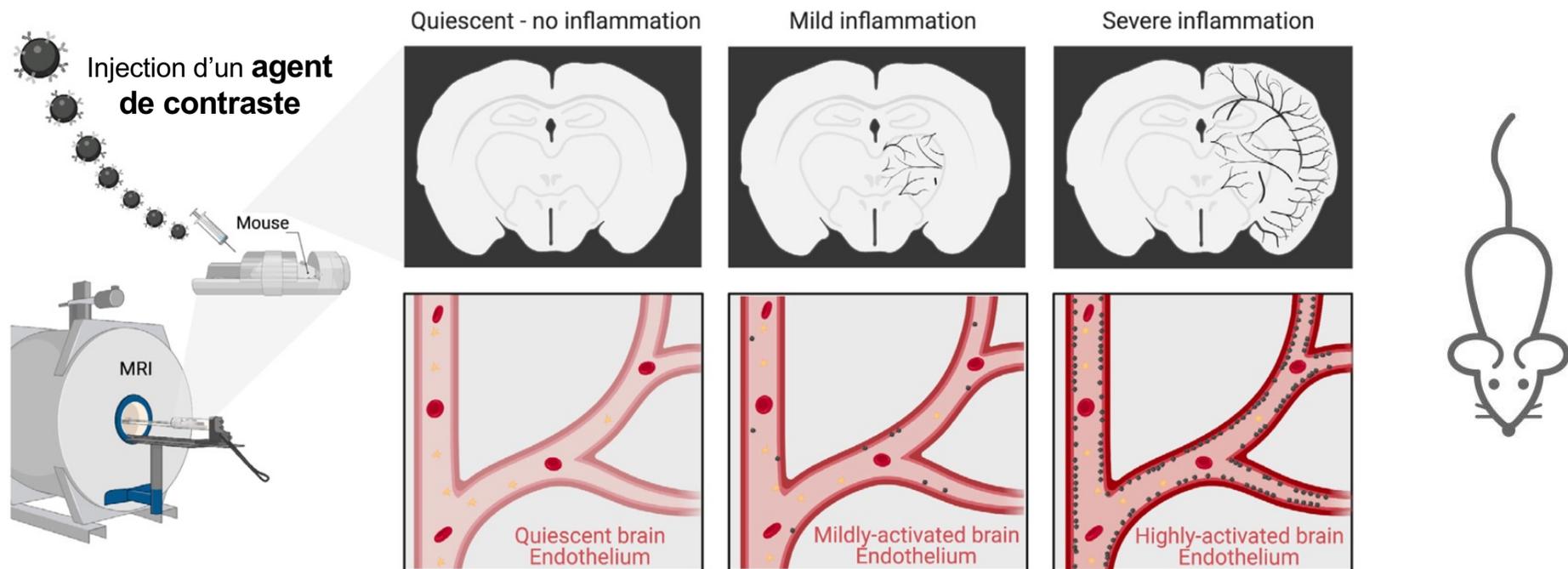
Coupes de poumons obtenues après autopsie de patients morts d'une forme sévère de COVID-19 (COVID, $n = 5$).

Echantillons contrôles obtenus à partir de marges saines de résections pulmonaires (cancer) (Control, $n = 4$)



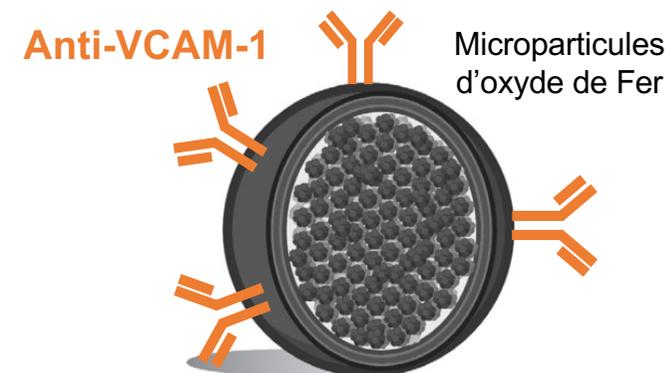
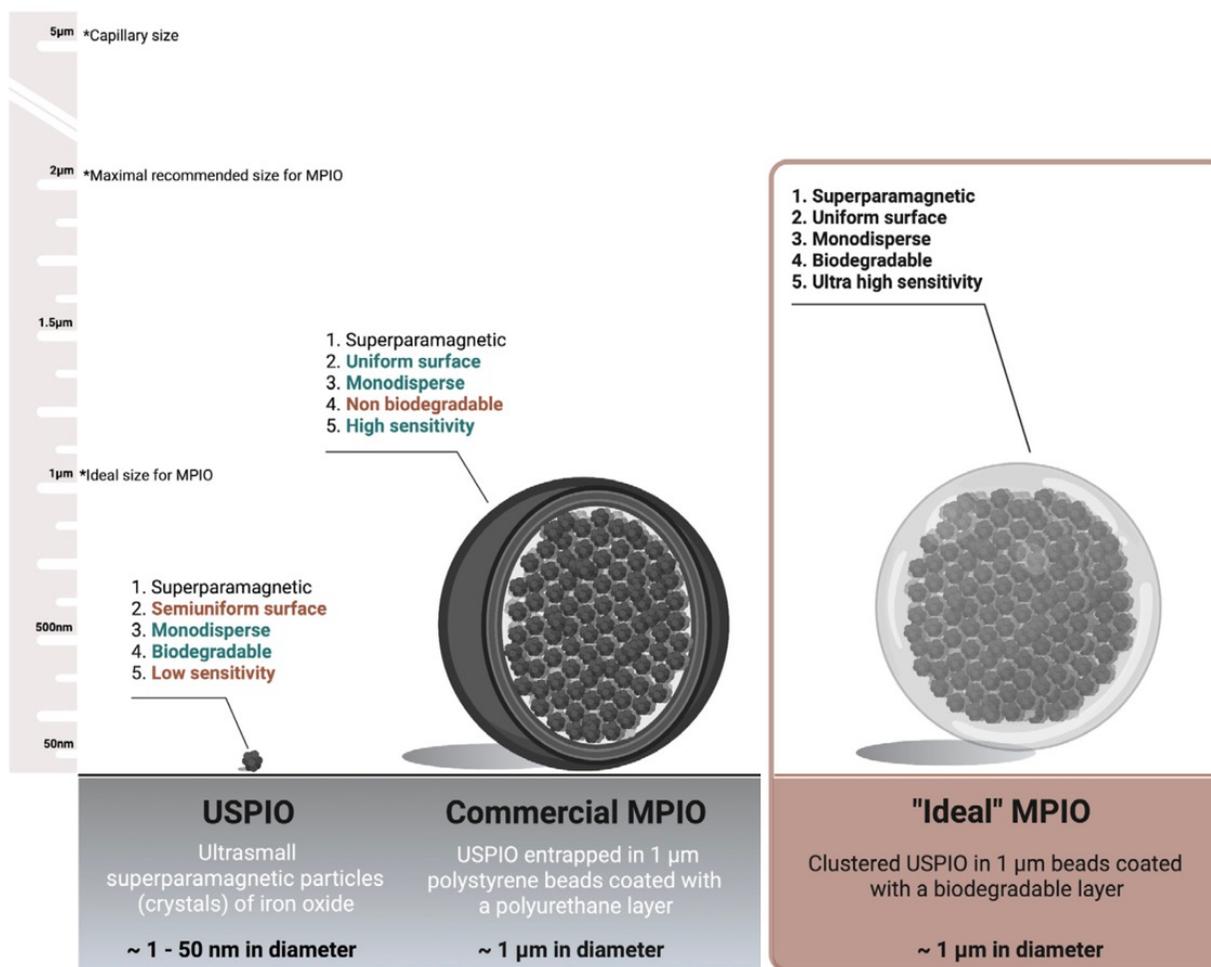
Biomarqueurs d'imagerie de l'activation endothéliale

Exemple : Détecter l'activation endothéliale observée dans les maladies neuro-inflammatoires



Détection de vides de signaux (noirs)

Agents de contraste pour l'imagerie de l'activation endothéliale

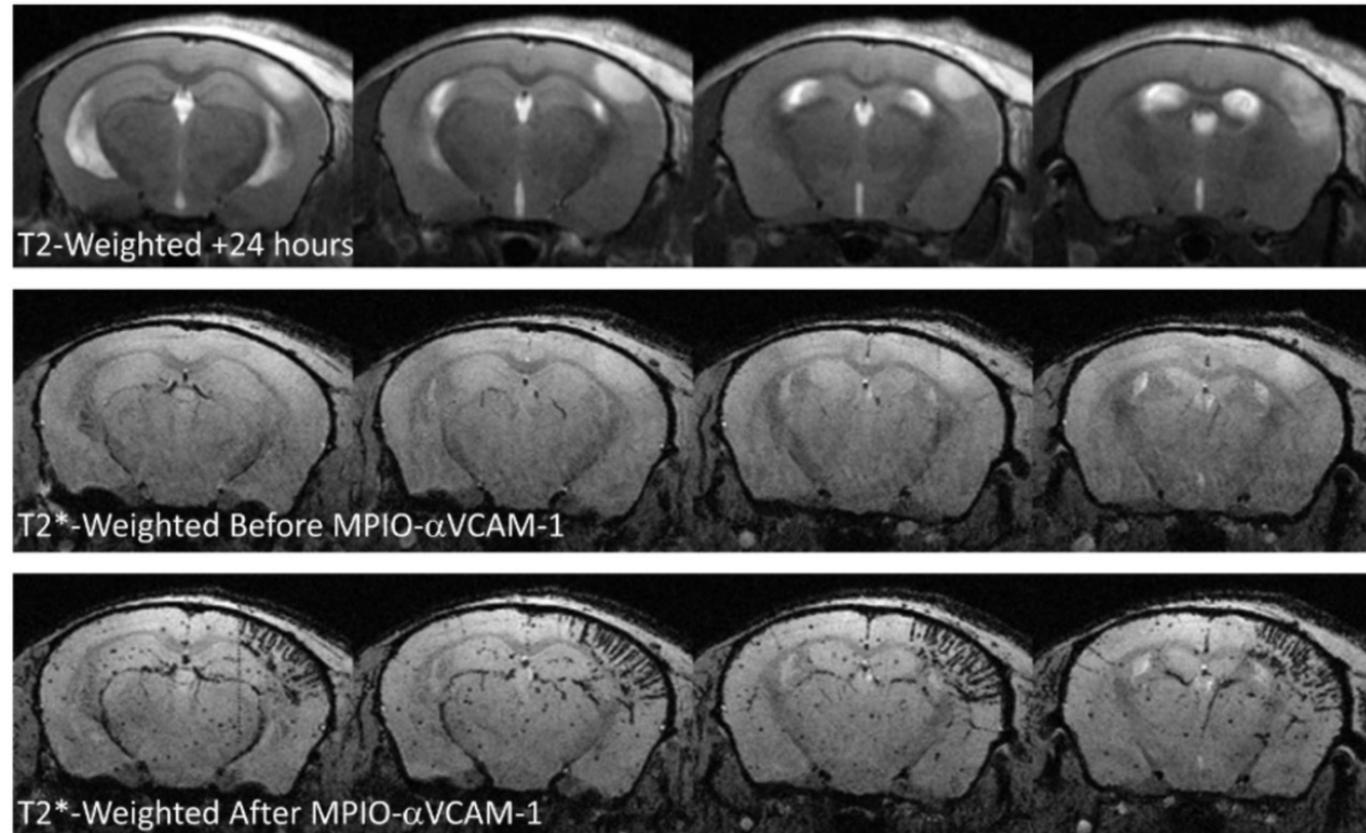
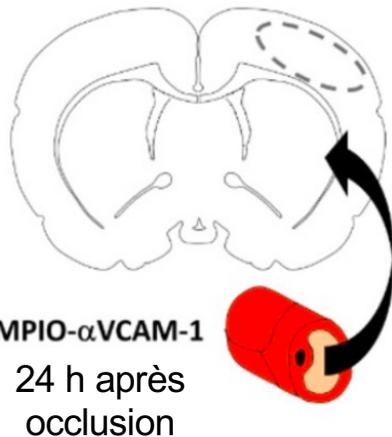


MPIO- α VCAM-1

Agent de contraste (MPIO) ciblant l'endothélium activé (α VCAM-1)

Biomarqueurs d'imagerie de l'activation endothéliale

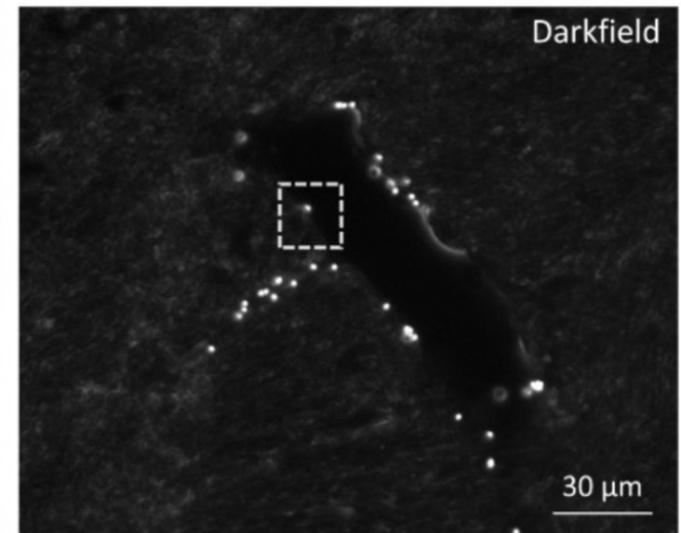
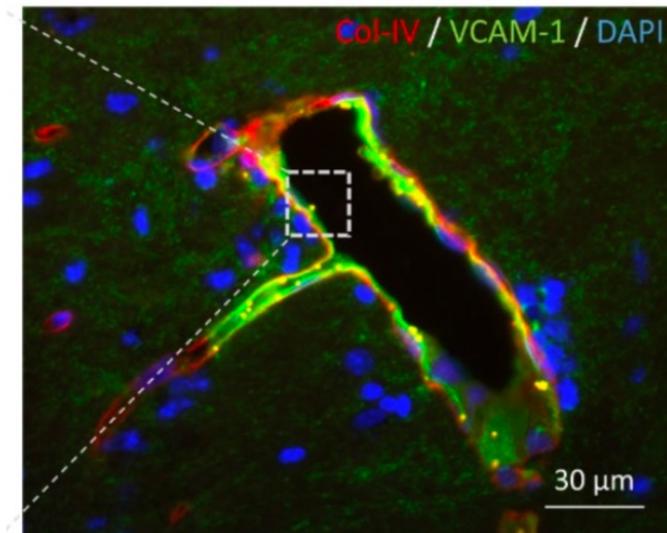
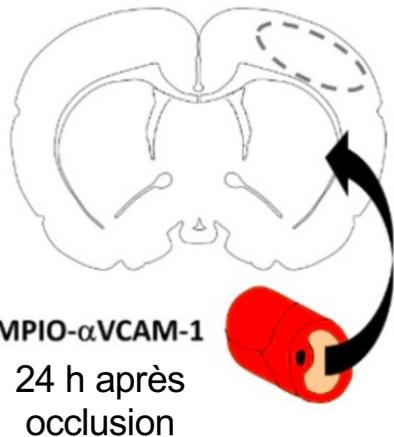
Modèle d'**AVC** ischémique
chez la souris



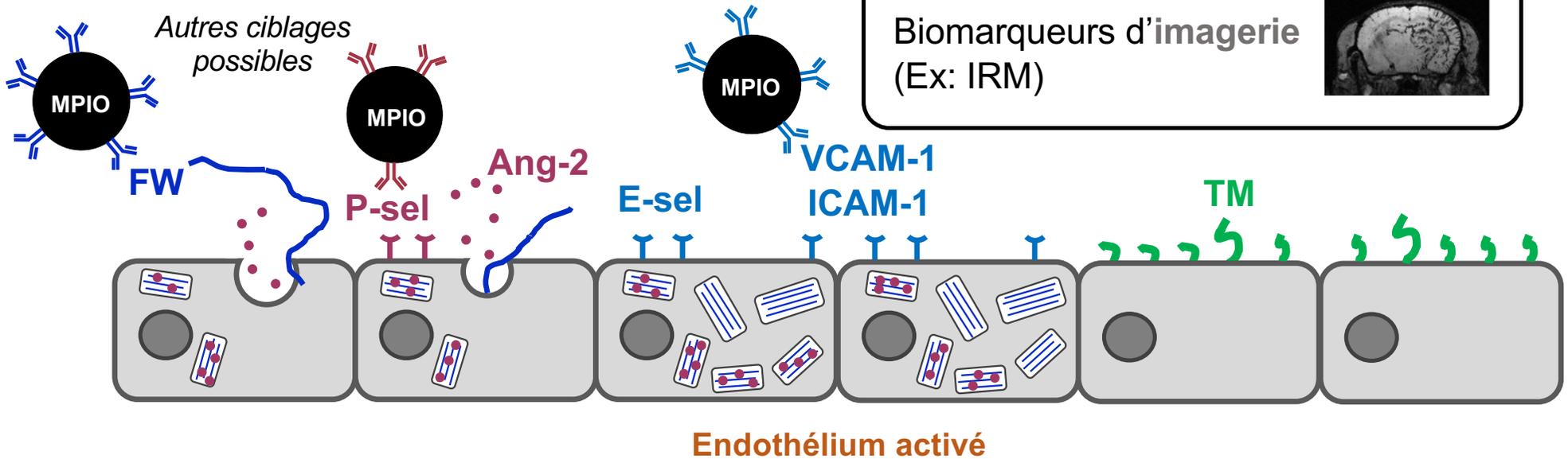
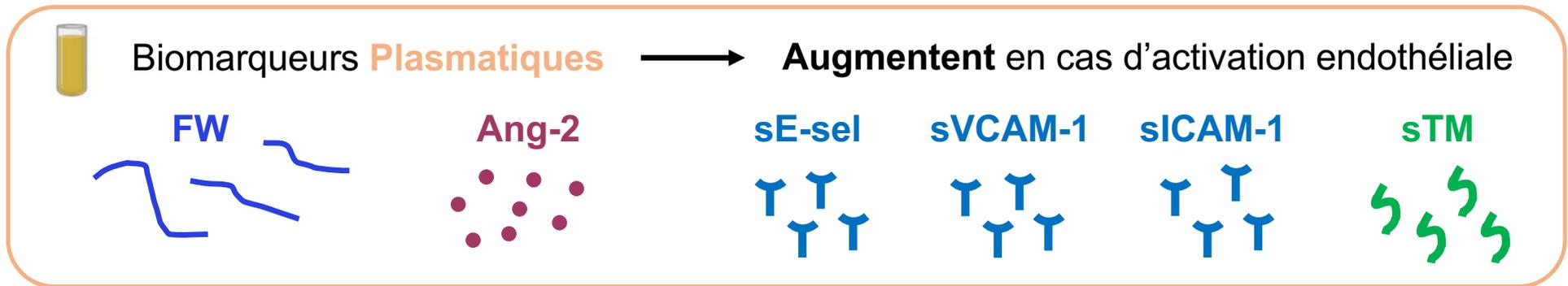
Biomarqueurs d'imagerie de l'activation endothéliale

Modèle d'**AVC** ischémique

chez la souris



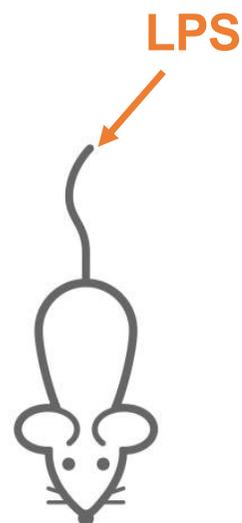
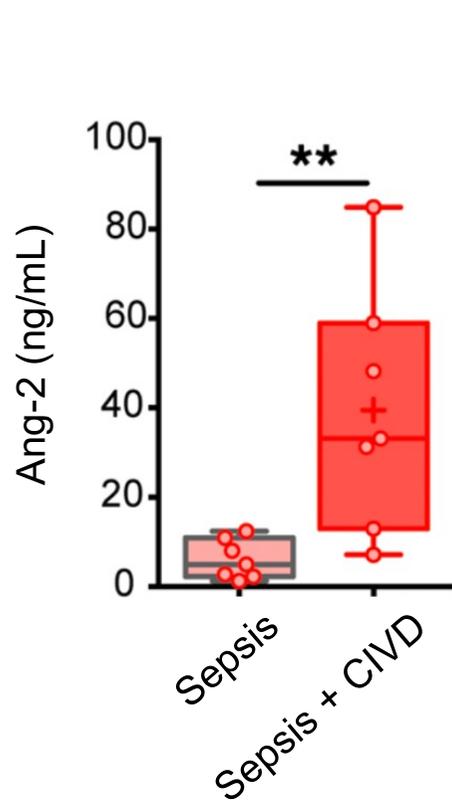
Biomarqueurs de l'activation endothéliale



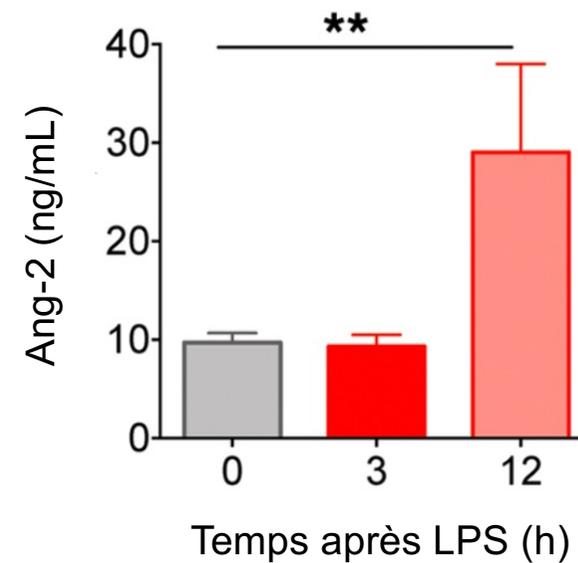
Exemple de figures à savoir interpréter



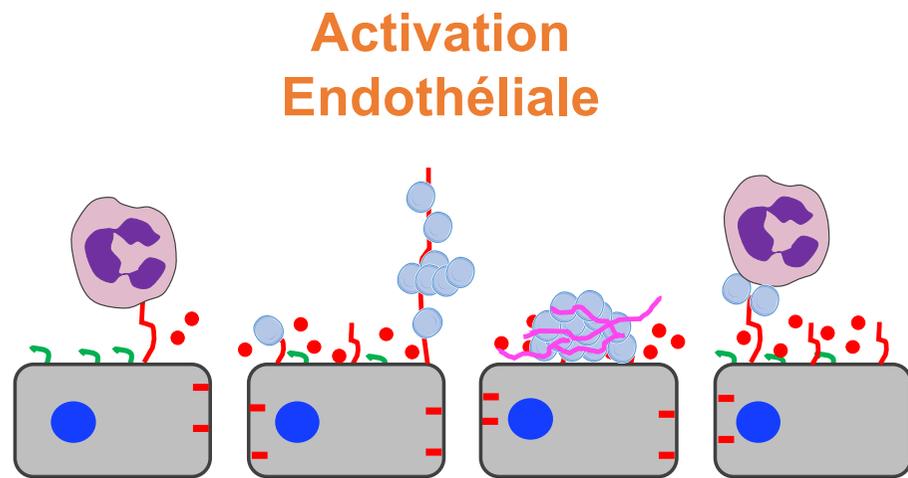
Patients en soins intensifs



Modèle murin de sepsis



Intérêt des biomarqueurs de l'activation endothéliale



Déclenche ou aggrave
de nombreuses
maladies

Biomarqueurs de
l'activation endothéliale



Sepsis
AVC ischémique
Drépanocytose
Athérosclérose
COVID et COVID long
Dengue
Méningococcémie
Vascularites autoimmunes
Etc...