

UNE RECHERCHE SUBSIDIÉE PAR LE FONDS



# Agrégation plaquettaire : un nouveau champ de recherche

| par Jean-Paul Vankeerberghen, journaliste scientifique

Grâce à la technologie holographique, il est désormais possible d'examiner le comportement des plaquettes sanguines dans des phases de formation d'un caillot qui étaient jusqu'ici inaccessibles aux tests de la fonction plaquettaire.

**N**ouvelle étape dans les recherches menées à l'ULB par l'équipe du Professeur Karim Zouaoui Boudjeltia) sur les mécanismes à la base de la coagulation sanguine, en particulier sur l'agrégation plaquettaire. *Objectif Cœur* avait déjà présenté les premiers résultats de ces recherches il y a trois ans<sup>1</sup>. "Il s'agit cette fois d'analyser le comportement individuel des plaquettes, en fonction du substrat et des facteurs de risque du patient, alors qu'auparavant nous travaillions sur le sang total", précise le Pr Zouaoui Boudjeltia.

La technique privilégiée pour y arriver reste la microscopie holographique digitale (MHD), qui donne des informations en trois dimensions sur l'objet étudié, alors que la microscopie classique a une profondeur de champ limitée et éprouve des difficultés à mesurer

<sup>1</sup> La 3D pour mieux comprendre l'agrégation plaquettaire. *Objectif Cœur*, n° 60, mars 2019.

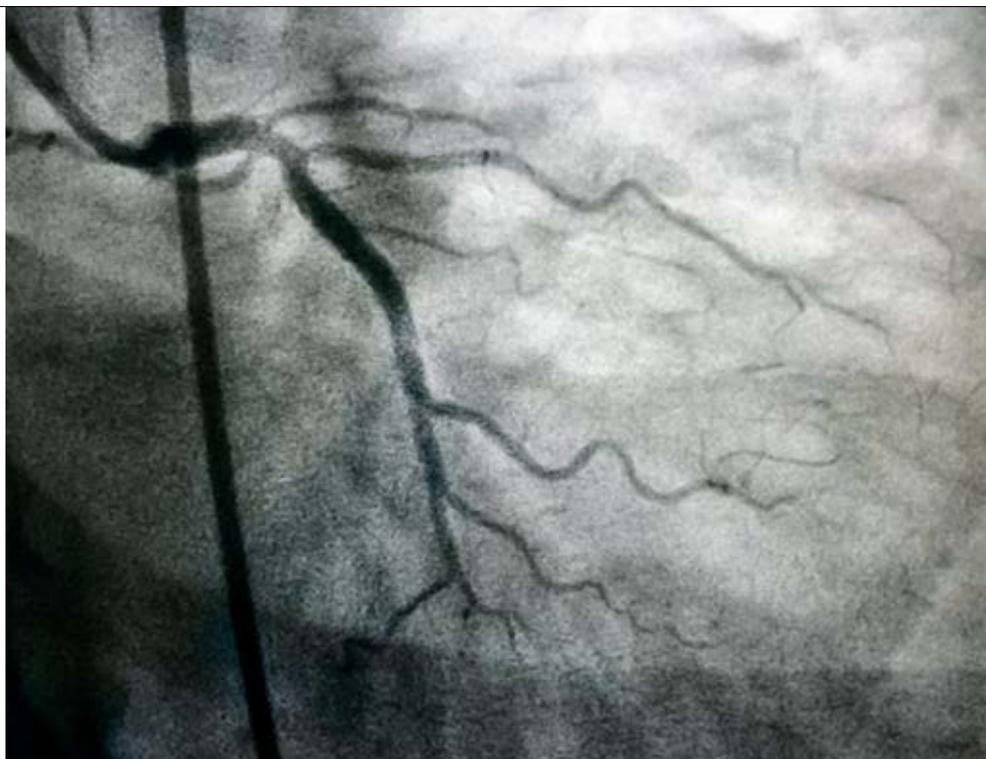
ces objets transparents que sont les plaquettes.

## Clou plaquettaire

Les plaquettes (ou thrombocytes) jouent un rôle fondamental dans la coagulation sanguine. Ce sont des petits fragments de cellule, produits dans la moelle osseuse, qui circulent dans le sang. En cas de lésion d'un vaisseau sanguin, les plaquettes contribuent à arrêter le saignement en se fixant sur l'endroit de la blessure et sur les cellules endothéliales avoisinantes, en s'agrégeant entre elles.

L'activation du processus déclenche des modifications morphologiques des plaquettes. Après adhésion, elles perdent leur forme ronde et s'aplatissent sur la surface; elles émettent également, dans certaines conditions, des filaments (filopodes) qui s'entremêlent et enserrant l'agrégat plaquettaire. Elles forment ainsi une sorte de bouchon, un "clou plaquettaire".

Occlusion totale de l'artère descendante antérieure gauche



Parallèlement à ce processus, les facteurs de coagulation du plasma, activés par l'adhésion des plaquettes à la surface endothéliale (la paroi interne du vaisseau), forment un réseau de brins réticulés de fibrine qui rétractent le caillot et assurent sa stabilité jusqu'à ce que la blessure soit guérie.

Les mêmes mécanismes d'agrégation plaquettaire sont à l'œuvre dans des situations pathologiques, notamment dans la formation d'un caillot (thrombus) dans un vaisseau sanguin, ce qui provoque son occlusion. Ce thrombus peut ensuite se détacher et migrer vers d'autres organes où il provoque une obstruction et une ischémie, notamment une embolie pulmonaire ou un accident vasculaire cérébral.

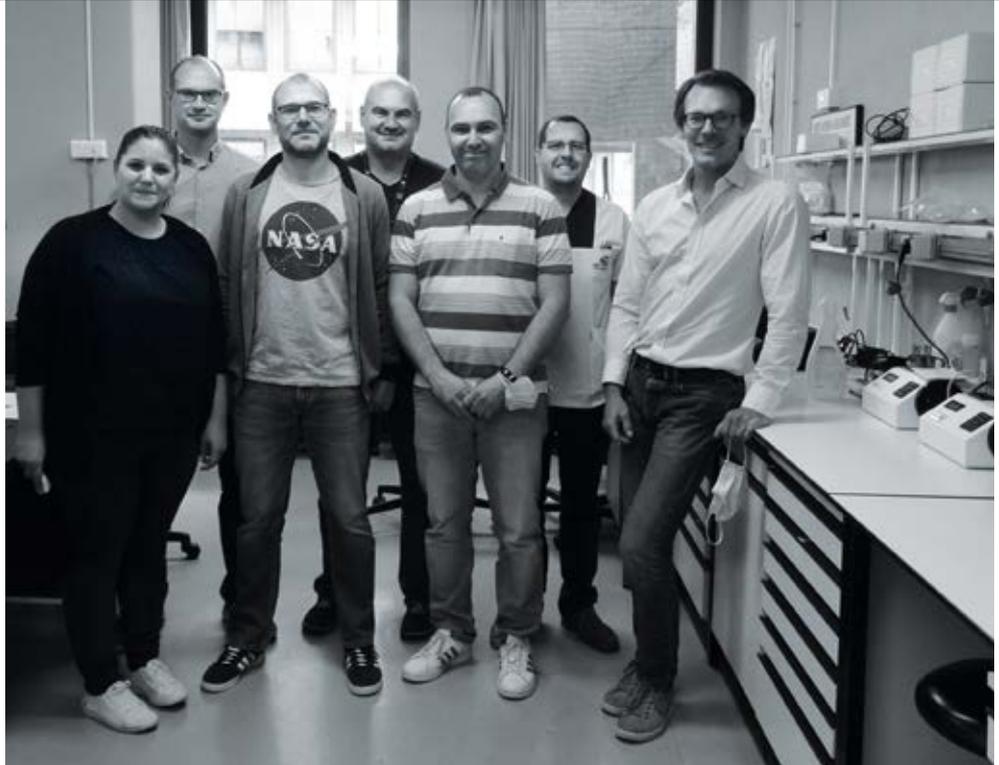
### Holographie

Le microscope holographique utilisé dans ce projet de recherche a été mis au point il y a quelques années par l'équipe du Pr Karim Zouaoui Boudjeltia, directeur du Laboratoire de médecine expérimentale (Unité ULB 222), au sein de la Faculté de médecine de l'ULB, installé au CHU de Charleroi, hôpital André Vésale, et par celle du Pr Frank Dubois, directeur du Microgravity Research

Center (MRC), de la Faculté polytechnique de l'ULB. Traditionnellement, l'agrégation plaquettaire était décrite selon un schéma assez simple, où les facteurs en jeu semblaient connus. « Cependant, note Karim Zouaoui Boudjeltia, des progrès techniques récents, qui permettent une analyse en temps réel de l'agrégation plaquettaire in vitro et chez l'animal, ont mis en évidence des processus dynamiques beaucoup plus complexes que prévu. En particulier, les mécanismes par lesquels les conditions hémodynamiques mènent à l'adhésion des plaquettes et à leur agrégation sont encore mal compris.»

Dans la pratique clinique, il existe plusieurs tests de la fonction plaquettaire, destinés à évaluer la capacité des plaquettes d'un patient à s'agréger et à former un caillot. Mais ils ont leurs limites. «Avec ces tests, qui livrent des informations importantes sur le rôle des récepteurs présents à la surface des plaquettes, il est impossible d'analyser les processus qui suivent l'adhésion plaquettaire, à savoir l'étalement et la rétraction bien qu'ils jouent tous deux un rôle central dans l'adhésion plaquettaire et la formation du thrombus» explique Karim Zouaoui

L'équipe de recherche du Laboratoire de Médecine Expérimentale (ULB 222). De gauche à droite, Annaelle Taquin, Pierrick Uzureau, Kamil Chodzynski, Karim Zouaoui Boudjeltia, Daniel Ribeiro de Sousa, Alexandre Rousseau, Vincent Nuyens



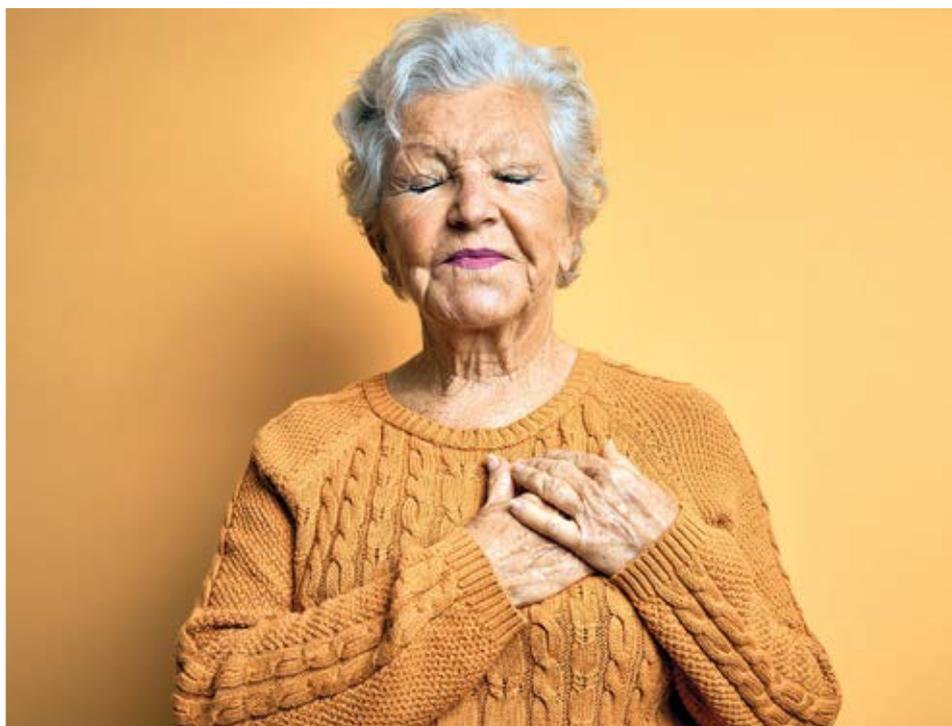
Le microscope holographique permet d'observer toutes les étapes de l'agrégation plaquettaire.

Boudjeltia. “Aujourd’hui, ces limitations peuvent être surmontées en utilisant la technologie holographique. La microscopie holographique digitale donne des informations sur l’objet étudié en trois dimensions. Nous avons développé une méthode nouvelle pour mesurer avec précision les caractéristiques des agrégats, notamment leur surface, leur hauteur et leur volume. Nous y ajoutons une quatrième dimension, le temps. En utilisant les capacités d’imagerie à haute vitesse du système, nous pouvons suivre chaque plaquette et observer, depuis son étape initiale, son adhésion et sa fixation aux plaquettes précédemment agrégées.”

L’objectif du nouveau projet de recherche, qui a reçu le soutien du Fonds pour la Chirurgie Cardiaque, est de développer une méthode de mesure de l’étalement des plaquettes, en trois dimensions et en temps réel, par microscopie holographique numérique. Le comportement des plaquettes sera étudié sur différentes surfaces. Les plaquettes de volontaires sains seront comparées à celles de patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, hypertension, bronchopneumopathie chronique obstructive...).

L’équipe de recherche a déjà publié récemment un article qui, pour la première fois, expose une analyse statistique détaillée, en trois dimensions, de l’étalement des plaquettes, et montre une différence significative dans cet étalement entre des volontaires en bonne santé et des patients en dialyse. Le microscope holographique étudiait les plaquettes individuelles et non les agrégats plaquettaires. Cette étude montre que la hauteur moyenne des plaquettes était significativement plus basse chez les volontaires en bonne santé que chez les patients en dialyse, ce qui indique un meilleur étalement chez les premiers.

“Dans ce projet de recherche, nous analyserons aussi la morphologie des plaquettes et la formation des filopodes. Le fait d’étudier l’étalement des plaquettes sur différentes surfaces et dans différentes pathologies cardiovasculaires est une démarche originale en soi. L’ajout de la dimension dynamique dans l’holographie est un complément technologique innovant. Enfin, notre but ultime est d’évaluer l’effet des médicaments anti-agrégants sur ce phénomène d’étalement, ce qui est totalement inconnu.” ■



## L'aide précieuse du Fonds

**Le Pr Karim Zouaoui Boudjeltia apprécie beaucoup le soutien que lui apporte le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque. Certes, à lui seul, celui-ci ne peut financer tout ce projet de recherche, d'une grande ampleur. " Mais, dit-il, le Fonds nous aide à financer des recherches exploratoires, qui nous permettent d'engranger des premiers résultats et ensuite, d'obtenir des financements plus conséquents. C'est le point de départ d'une recherche à long terme. „**

“ Grâce au soutien du Fonds, nous avons pu postuler auprès d'*Eureka/Eurostars*, un organisme financé par les gouvernements de l'Union européenne et la Commission européenne qui soutient des projets de collaboration internationale. Notre objectif est de développer une nouvelle génération d'agrégomètres plaquettaires fondés sur la technologie holographique. Nous sommes associés avec des laboratoires de l'Université de Genève et, en Allemagne, avec les centres de recherche GESIM et Fraunhofer.

En Belgique, nous coopérons avec des laboratoires de l'ULB et avec la société Multitel à Mons. „

“ Nous avons reçu récemment l'accord du Fonds pour mener des recherches exploratoires pendant quelques mois, jusqu'au prochain dépôt de projet au niveau européen. Il s'agira alors d'obtenir un financement sur trois ans, pour des montants très importants. Le Fonds nous permet ainsi d'ouvrir des pistes. C'est une philosophie précieuse, qui nous apporte une sorte de chaînon manquant, une possibilité de fonctionner sans une charge administrative trop lourde et d'aller directement à l'essentiel. „

Au-delà du projet de recherche lui-même, ses promoteurs espèrent que ces nouvelles analyses de la fonction plaquettaire apporteront d'autres informations cliniques aux médecins, ouvriront de nouvelles voies moléculaires et déboucheront peut-être sur des médicaments innovants. ■