

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 25 Juil 2023

Maladie thrombo-embolique : quel lien avec les ours ?

Dr. Alessandro Casini, Hémostase

La MTEV atteint 900 000 personnes par an aux USA, avec 60k à 100k décès par an et représente 10 mia de dollars par année en coûts directs et indirects.

Les facteurs de risques comprennent hospitalisation, grossesse, antécédents familiaux, cancer..

Un des paradoxe de la MTEV, c'est qu'une immobilisation en phase aiguë augmente le risque de MTEV, alors qu'une immobilisation en phase chronique ne change pas le risque.

C'est ce paradoxe que reprend [l'article du jour](#), en l'appliquant à l'absence de thrombose chez les ours en hibernation.

Méthode

Sujets de l'investigation

- Ours bruns en suède pendant la période d'hibernation et la période active
- Ours bruns décédés qui avaient une autopsie
- Individus avec paralysie post AVC vs individus sains non immobilisés
- Volontaires sains alités pendant 28 jours (NASA)
- Souris "knockout" vs souris "wild type"

Dans la cohorte Suédoise, une prise de sang est effectuée durant la période active et durant la période d'hibernation chez chaque sujet, retrouvé grâce à une puce GPS. L'échantillon est analysé sur place dans les 2h puis conservé en Allemagne.

Est-ce que les ours souffrent de MTEV?

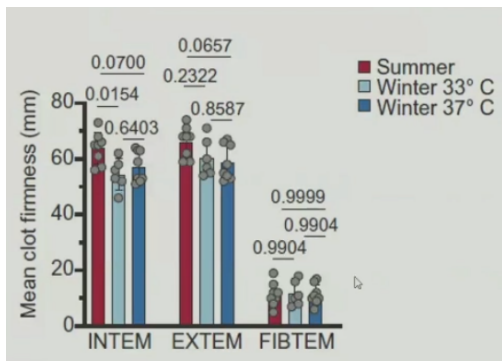
Un registre scandinave de 952 ours montre que sur les 560 fatalités, la plupart sont décédés durant la période active, et seuls 4 durant l'hibernation.

La plupart des décès en période active sont dus à des causes accidentelles (508). 48 sont dus à des causes naturelles. 11 autopsies sont effectuées chez ces derniers, dont 3 montrent un décès par embolie pulmonaire. Les ours peuvent donc avoir une MTEV.

Est-ce que le thrombus pulmonaire de l'ours est similaire au thrombus humain?

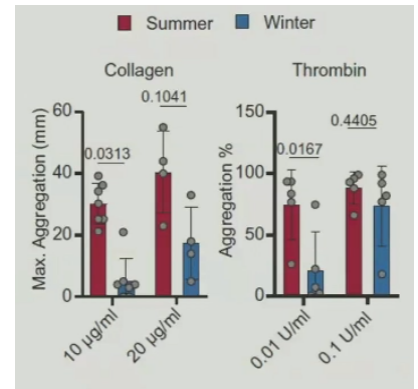
Les analyses par spectrométrie spatiale montrent que la composition de ces thrombus est similaire.

Est-ce que la différence de prévalence entre la période active et la période d'hibernation est liée à un problème de l'hémostase?



Un test par ROTEM permet d'évaluer les facteurs de la coagulation. Il montre que les voies intrinsèques (INTEM), extrinsèques (EXTEM) et le fibrinogène (FIBTEM) restent similaires en été comme en hiver.

Par contre, la fonction plaquettaire est altérée en période d'hibernation, comme démontré par le test d'agrégation.

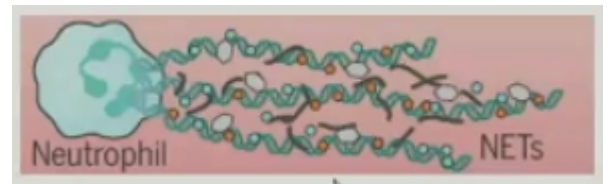


Les auteurs en recherche la cause en comparant le protéome durant les deux périodes et trouvent que l'expression de la protéine HSP47 est diminuée de 55% pendant l'hibernation.

L'effet de cette protéine est ensuite analysée à travers le modèle murin, avec des souris modifiées pour ne plus la produire. L'HSP47:

- ↑ la liaison plaquettaire au collagène
- ↑ la liaison de la thrombine sur les plaquettes
- se lie au neutrophiles via le TLR2 et favorise la liaison neutrophile-plaquette, ↑ ROS, ↑ expression du CD11 et ↑ l'expression de NETs par les neutrophiles.

Les NETs sont des pièges extracellulaires, de long brins d'ADN et de protéines qui ont des propriétés bactéricides et pro-thrombogènes.



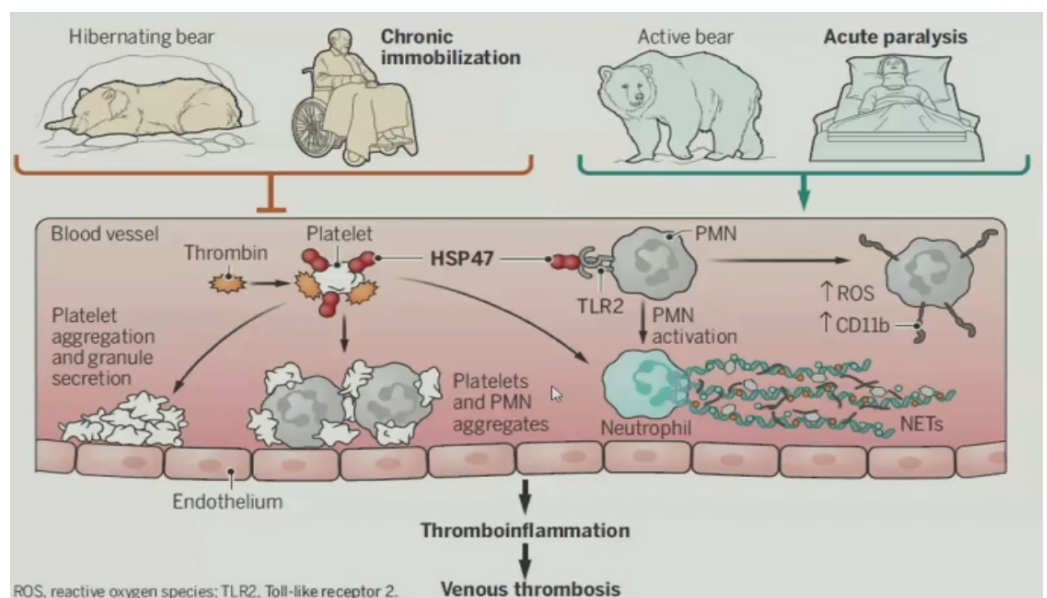
HSP47 régule donc la thrombo-inflammation.

Dans la deuxième partie de l'étude, l'HSP47 est observée chez l'homme. Son expression est diminuée chez les personnes immobilisées après un AVC comparées au groupe contrôle.

Avec une collaboration de la NASA, les auteurs confirment la baisse significative de l'expression de HSP47 chez des personnes saines immobilisées pendant 27 jours.

Cette diminution est également observée chez les truies en période de grossesse, qui sont longuement immobilisées.

HSP47 est prothrombotique et son axe est inhibé durant une immobilisation chronique chez l'homme comme chez l'ours, alors qu'il est surexprimé lors d'immobilisation aiguë.



Perspectives

- L'inhibition de l'axe HSP47-TLR2 pourrait être une cible pour prévenir la thrombo-inflammation lors d'une inflammation aiguë?
- l'expression de HSP47 est-elle compensée par d'autres facteurs lors d'immobilisation prolongée?
- l'expression de HSP47 est-elle augmentée lors d'exercice intense?
- HSP47 pourrait-elle être un biomarqueur pour la survenue ou la récurrence de MTEV?

En conclusion

- La diminution de l'expression de l'HSP47 atténue la fonction plaquettaire, l'activation de neutrophiles et la formation des NETs contribuant à la thrombo-protection lors de l'immobilisation.
- "looking at nature is the best way to learn about human biology"

