

UNE RECHERCHE
SUBSIDIÉE PAR LE FONDS

ECMO, trouver l'équilibre entre coagulation et saignement

| par le Docteur Jean-Marie SEGERS, journaliste médical

Le soutien mécanique et l'oxygénation de la circulation sanguine par membrane accroissent le risque de saignement et de thrombose.

Afin d'optimiser en toute sécurité l'anticoagulation chez les patients sous ECMO, sans augmenter le risque de saignement, le docteur Christophe Vandembrielle concentre ses recherches à la KU Leuven sur le rôle spécifique des facteurs XI et XII dans les circuits ECMO et ce, avec le soutien du Fonds pour la Chirurgie Cardiaque.

Pour le traitement des décompensations pulmonaires et cardiaques graves, l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) a fait son apparition en clinique au début des années 80 du siècle dernier. Depuis lors, la technique de support mécanique a fortement évolué et est appliquée de plus en plus souvent, grâce aussi aux meilleurs traitements et à la plus longue survie des patients atteints d'affection cardiaque aiguë. L'ECMO a pour but de pallier temporairement la déficience d'organes vitaux, dans l'attente d'une récupération fonctionnelle, d'une transplantation ou d'un LVAD (Left Ventricle Assist Device).

OBJECTIF CŒUR Docteur Vandembrielle, quelles sont actuellement les indications principales de l'ECMO?

→ Dr Christophe Vandembrielle. Cette technique est appliquée tout autant pour la décompensation pulmonaire que cardiaque. Dans le premier cas il s'agit d'insuffisance respiratoire grave, ne répondant pas suffisamment à la respiration artificielle. L'oxygénation est alors assurée par une configuration veino-veineuse (VV).

En cas d'assistance cardiaque ou cardiopulmonaire cela se fait par voie veino-artérielle (VA). Les indications principales de l'ECMO-VA sont les complications après chirurgie cardiaque, ainsi que la décompensation cardiaque grave suite à une myocardite, un syndrome coronarien aigu avec choc cardiogène, une cardiomyopathie décompensée ou une dépression cardiaque après septicémie.

L'ECMO est par essence une solution provisoire, mais elle peut être appliquée pendant quelques semaines, voire même plusieurs mois. En moyenne ces patients requièrent quelques semaines de soins intensifs dans une unité cardiologique spécialisée.

O.C. Quelles en sont les complications les plus fréquentes?

→ Dr Vandembrielle. En dehors des infections, ce sont les troubles de la coagulation sanguine qui constituent le problème majeur de l'ECMO. Il s'agit alors souvent de saignements et/ou de thromboses d'importance vitale.

Le contact du sang avec des surfaces

artificielles non-biologiques, telles que les conduites en plastique ou en verre, qui ont une charge électrique négative, provoque une activation du processus de coagulation intrinsèque et des plaquettes sanguines. Celle-ci est d'ailleurs un phénomène complexe, impliquant un grand nombre de facteurs dans une succession de réactions physico-chimiques.

.....

« Apparue en clinique dans les années 1980, l'oxygénation extracorporelle est de plus en plus souvent appliquée pour pallier temporairement la déficience d'organes vitaux. »

.....

Le contrôle de la coagulation requiert une analyse très régulière des paramètres biologiques concernés, afin d'adapter le traitement anticoagulant. Il s'agit de trouver un équilibre entre les risques de saignement et de coagulation. C'est un exercice délicat qui constitue un défi permanent pour l'équipe soignante.

o.c. Comment éviter la coagulation?

→ Dr Vandembrielle. Actuellement, c'est l'héparine non-fractionnée (HNF) qui constitue le traitement de base. Ce produit présente l'avantage d'avoir une demi-vie assez courte (2 h environ). La plupart des centres ont d'ailleurs une longue expérience avec l'usage de cette molécule. Par contre, l'HNF est peu spécifique et bloque entièrement le mécanisme de la coagulation, avec les risques de saignement bien connus.

Malheureusement on ne dispose pas encore d'études randomisées comparatives entre l'HNF et d'autres anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires. Quel est le mécanisme de coagulation qui prévaut lors de l'ECMO, telle est la question primordiale qui se pose. S'agit-il d'une activation de contact intrinsèque ou de facteurs tissulaires extrinsèques ou encore, d'une combinaison équivalente des deux? Voilà l'objet précis de notre étude.

o.c. Et en quoi consiste votre étude?

→ Dr Vandembrielle. La première question qui se pose est de savoir quel est le rôle précis des facteurs XI et XII dans la pathogénèse de la thrombose chez les patients sous ECMO-VV ou VA. Nous voulons savoir quel est le rôle du processus de coagulation tant intrinsèque qu'extrinsèque chez les patients sous ECMO. Cela devrait nous permettre d'élaborer dans le futur de nouvelles possibilités thérapeutiques ayant ces deux facteurs pour cible et qui sont actuellement en pleine évolution.

o.c. Quelle est l'action de ces deux facteurs dans la coagulation sanguine?

→ Dr Vandembrielle. Les facteurs XI et XII jouent un rôle prépondérant dans la coagulation intrinsèque activée par le contact. Une déficience congénitale du facteur XI et XII diminue le risque de thrombo-embolie veineuse et d'infarctus, sans qu'ils ne présentent pour autant un phénotype de saignement important.

.....

« Les risques de saignement et de coagulation sanguine figurent parmi les problèmes majeurs de l'ECMO. »

.....

Une étude récente, à laquelle notre laboratoire a collaboré, a démontré que l'inhibition du facteur XI chez les patients ayant subi une intervention de prothèse de genou, ne présente aucun danger et comporte moins de risque de thrombose veineuse profonde péri-opératoire comparativement au traitement à l'héparine de bas poids moléculaire.

Le contact du facteur XII avec des surfaces de charge électrique négative enclenche le processus de coagulation intrinsèque, appelé activation par contact. Cette activation se présente également après contact avec des matériaux non-physiologiques, tels que le verre et différents types de matière plastique, une méthode que nous employons d'ailleurs au labo pour mesurer l'APTT (test de coagulation sanguine). Nous observons le même phénomène chez les patients traités par ECMO.

o.c. Comment allez-vous procéder dans cette étude?

→ Dr Vandembrielle. L'étude se passe chez des patients hospitalisés au Royal Brompton Hospital à Londres (Imperial College), où je serai moi-même en fonction au service de soins intensifs pendant un an, à partir du mois d'août 2017, et à la clinique universitaire de Leuven (Gasthuisberg). Pour cette étude nous ferons pendant un an des analyses sanguines, tant avant que pendant le traitement d'ECMO. Outre les analyses de routine concernant plusieurs facteurs de coagulation sanguine qui se feront dans les laboratoires des deux cliniques, des analyses spécialisées concernant l'activation des facteurs XI et XII seront exécutées au Centre de Biologie moléculaire et vasculaire de la KU Leuven, en étroite collaboration avec le Centre for Haematology de l'Imperial College de Londres. Actuellement nous mettons encore au point les méthodes d'analyse des facteurs XI et XII, pour lesquelles les réactifs sont très coûteux. L'étude débute en septembre et durera une année, après quoi les résultats seront évalués et interprétés.

o.c. Quels résultats attendez-vous?

→ Dr Vandembrielle. L'analyse des différents facteurs jouant un rôle dans la coagulation devrait nous donner des éclaircissements sur le rôle des facteurs XI et XII dans la thrombose liée au contact et observée chez les patients sous ECMO. Nous espérons que ces résultats nous permettront de conclure que seule l'inhibition de la coagulation intrinsèque suffirait à prévenir la thrombose chez les patients sous ECMO. Ce blocage sélectif serait sans doute plus sûr que le traitement par héparine pour empêcher la coagulation sanguine dans les conduites de l'ECMO.

o.c. Qu'en est-il de la deuxième partie de votre étude?

→ Dr Vandembrielle. Chez les patients souffrant de choc cardiogène ou ayant subi une réanimation cardiopulmonaire on pratique souvent une angiographie



➤ Réalisée en collaboration avec le Royal Brompton Hospital de Londres, notre étude devrait contribuer à une meilleure connaissance des facteurs de coagulation sanguine observés chez les patients sous ECMO

coronarienne et, si nécessaire, une intervention percutanée. Ces patients sont alors candidats pour une bi-thérapie plaquettaire antiagrégante (BTPA). Ce traitement combine une cardio-aspirine à un inhibiteur du P2Y₁₂. Des données de patients sans ECMO montrent qu'une combinaison de BTPA avec des anticoagulants oraux augmente le risque de saignement, comparé aux patients qui ne reçoivent qu'un seul de ces traitements.

Nous voulons savoir si le BTPA est sans danger ou s'il augmente le risque de saignement chez les patients sous ECMO. Il s'agit d'une étude prospective rétrograde à l'aide de données des "Brompton Hospitals". Les deux groupes sont soumis à un évaluation des saignements importants et des transfusions érythrocytaires, plaquettaires et/ou de plasma.

O.C. Votre étude a-t-elle encore d'autres implications ?

➤ **Dr Vandembrielle.** Une meilleure connaissance des différents facteurs de la coagulation sanguine dans la circulation extracorporelle n'est pas seulement utile pour les patients sous ECMO, mais peut aussi avoir des effets

bénéfiques pour d'autres techniques comme la dialyse rénale, des soutiens mécaniques en cas de décompensation cardiaque (LVAD) et autres cathéters veineux. Si nous parvenons à élaborer des médicaments ciblés, qui touchent de manière spécifique l'un ou l'autre facteur dans la cascade des réactions coagulatoires, ayant à la fois un effet anti-thrombotique maximal et un risque minimal de saignement, nous aurions sans aucun doute fait un grand pas en avant pour le traitement de ces patients à haut risque.

O.C. Avez-vous reçu le soutien financier nécessaire pour vos recherches ?

➤ **Dr Vandembrielle.** Selon notre estimation, l'étude coûtera de 30 à 40.000 €. Je profite de l'occasion pour remercier le Fonds pour la Chirurgie cardiaque pour son soutien financier qui nous permettra de réaliser cette étude. J'espère que les résultats profiteront au traitement des patients sous ECMO et qu'ils contribueront à une meilleure compréhension de la coagulation sanguine en cas de support mécanique de la circulation du sang. ■



© Kevin Faingnaert

Médecine et physique, un mariage réussi

| par le Docteur Jean-Marie SEGERS, journaliste médical

* Christophe Vandembriele, 32 ans, est originaire de Lierre, la ville de l'écrivain Félix Timmermans et de l'horloger Louis Zimmer, et a suivi les humanités Latin-Math au collège Saint-Rombaut de Malines.

Il n'a aucun antécédent familial en médecine et il hésite entre des études de physique et une carrière médicale.

Esquisse du parcours de ce jeune chercheur de la KUL dont les travaux sont actuellement financés par notre Fonds.

“ J'étais fort attiré et intéressé par les sciences exactes et par la physique en particulier, ce qui explique probablement mon choix ultérieur pour la cardiologie, une spécialité dans laquelle les paramètres physiques ont une grande importance”, nous explique le docteur Vandembriele.

L'art de guérir a donc pris le dessus, et en 2009, après sept années d'études fructueuses, Christophe décroche son diplôme de médecine à la KU Leuven, magna cum laude.

Son choix pour la cardiologie lui paraît évident, mais auparavant cette spécialité exige deux années de formation en médecine interne, passées en partie à l'UZ Gasthuisberg de Louvain et à la Clinique Saint-Martin à Malines. Il termine sa formation en juillet 2017 et sera donc reconnu comme spécialiste en cardiologie.

Pendant son parcours académique, il a passé quatre années au Centre de Biologie moléculaire et vasculaire pour une thèse de doctorat, soutenue par le Fonds

pour la Recherche Scientifique. Le sujet de la thèse traite du rôle de PEAR1 dans les plaquettes sanguines et dans la biologie cellulaire endothéliale. “PEAR1 est l'acronyme de Platelet Endothelial Aggregation Receptor 1, découvert en 2005. Il s'agit d'un nouveau récepteur se trouvant à la surface des plaquettes sanguines et des cellules endothéliales”, nous explique Christophe Vandembriele.

Mais notre cardiologue a plus d'une corde à son arc et ses activités ne se limitent pas au domaine médical. A deux reprises il fut élu à la KU Leuven comme représentant pour les études biomédicales des étudiants PhD en formation. C'est ainsi qu'il devint membre de plusieurs Conseils et Organisations, tant au sein de son Alma Mater qu'à la Clinique Universitaire de Gasthuisberg.

“Ces fonctions nécessitent évidemment ma présence à nombre de réunions, qui se tiennent aussi bien durant la journée que le soir, et qui demandent en outre pas mal de préparation. Si l'on veut y faire entendre sa voix et faire part de ses opinions, il est indispensable de bien



Plaquette sanguine.

Petite cellule dépourvue de noyau qui circule dans notre sang à la concentration de plusieurs centaines de milliers par microlitre et joue un rôle essentiel dans la coagulation sanguine (x 20.000).

©Inserm/Breton-Gorius, Janine

étudier les dossiers, afin de pouvoir défendre les intérêts de ses 'électeurs' en connaissance de cause", ajoute le cardiologue.

Le docteur Vandembrielle est un homme socialement actif et engagé. Preuve en est ses nombreuses années de leadership au sein du mouvement de jeunesse des Scouts et Guides de Flandres. Par ailleurs, sa thèse de doctorat lui a valu l'obtention du Prix de la Communauté Flamande, grâce auquel il a pu suivre un cours de formation médiatique, sous la direction de journalistes bien connus de la télévision flamande, tels que Wim De Vilder et Ivan De Vadder. Cette formation lui sera certainement bien utile lors de sa future carrière scientifique et médicale, au cours de laquelle il devra prendre la parole en public.

Mais comment notre spécialiste en cardiologie envisage-t-il l'avenir?

"Comme la plupart des autres branches de la médecine et de la chirurgie, la cardiologie s'est fragmentée en diverses sous-spécialités. La cardiologie invasive et interventionnelle, la pathologie coronarienne, les troubles du rythme cardiaque, les soins intensifs, la cardiologie pédiatrique, la révalidation cardiaque,

l'échocardiographie, la décompensation cardiaque, la transplantation, etc., toutes ces sous-spécialités requièrent un savoir et une expérience bien spécifiques.

En ce qui me concerne, j'ai choisi de concentrer mon activité sur les soins intensifs et les troubles de coagulation sanguine, domaines dans lesquels, tel que je l'ai spécifié, les paramètres physiques prennent une grande importance. Mais je tiens à souligner que ce choix ne m'empêche pas de garder une vue d'ensemble sur la cardiologie et sur le traitement des affections cardiaques en général.

Quant à l'avenir proche, au mois d'août je pars pour une année à Londres, au Royal Brompton Hospital, où je vais non seulement parfaire ma formation de cardiologue-intensiviste, mais également récolter les données nécessaires pour mes recherches sur la coagulation sanguine et l'hémostase chez les patients sous oxygénation par membrane extracorporelle. Après quoi je reviens à Louvain pour terminer ma formation d'intensiviste. Ensuite, je verrai bien ce que l'avenir me réserve».

En tous cas, nous souhaitons au docteur Christophe Vandembrielle beaucoup de succès dans sa carrière cardiologique. ■