

18^{ème} Congrès de la Société Française d'Hémaphérèse

Session Microangiopathies Thrombotiques

Mercredi 10 novembre 2021 – Espace Saint-Martin, Paris

Physiopathologie du purpura thrombotique thrombocytopénique

Dr Nicolas Béranger

Service d'hématologie biologique, laboratoire national ADAMTS13, hôpital Lariboisière

EA3518, Institut de Recherche Saint-Louis, hôpital Saint-Louis

AP-HP.Nord, Université de Paris

Centre National de Référence des Microangiopathies Thrombotiques (CNR-MAT)

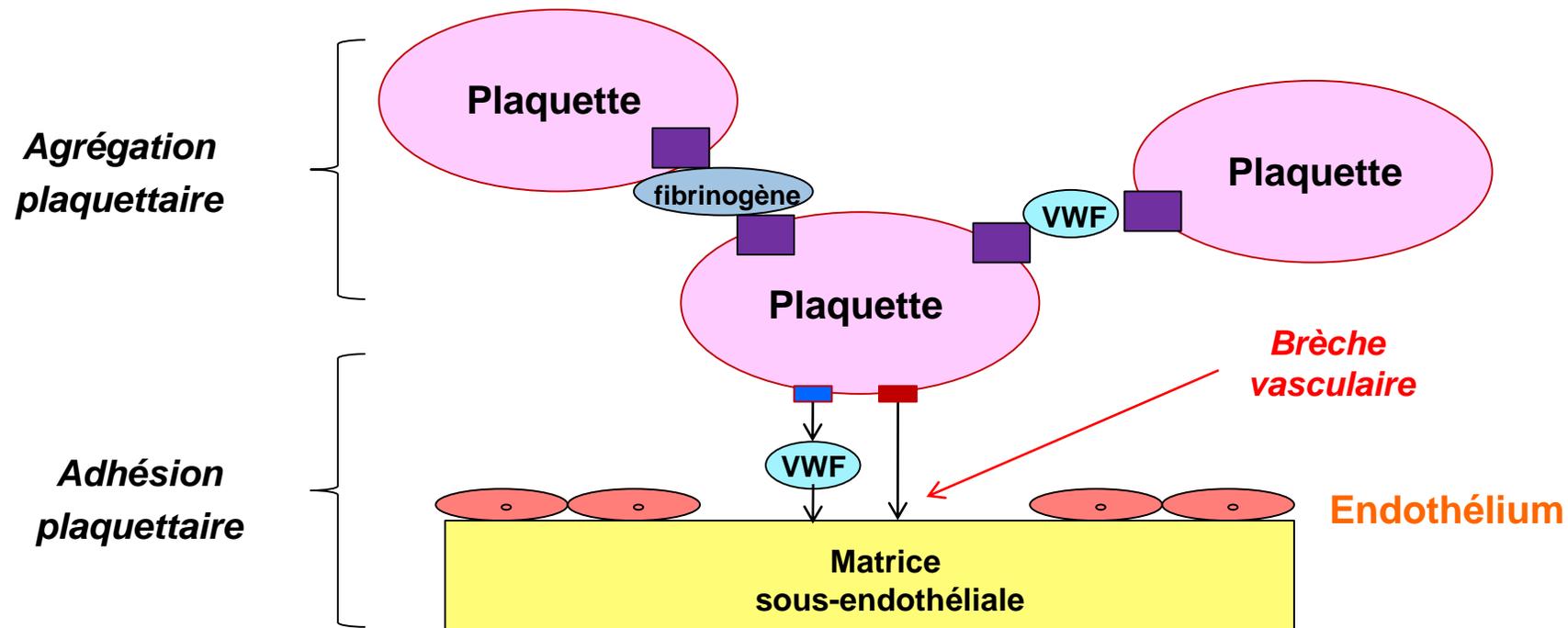
Filière Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MaRIH)



Facteur Willebrand

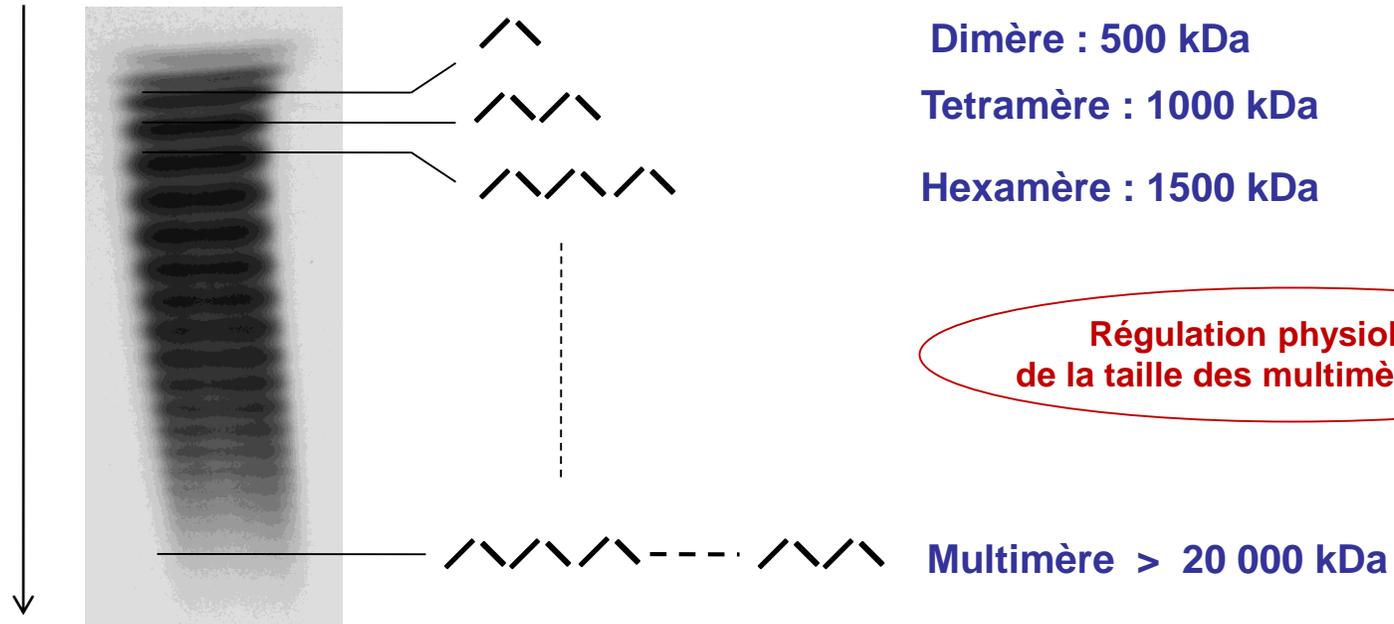
Etudes hémorhéologiques des années 1980

- Le facteur Willebrand (VWF) est la protéine indispensable à l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium et à l'agrégation plaquettaire dans la microcirculation sanguine

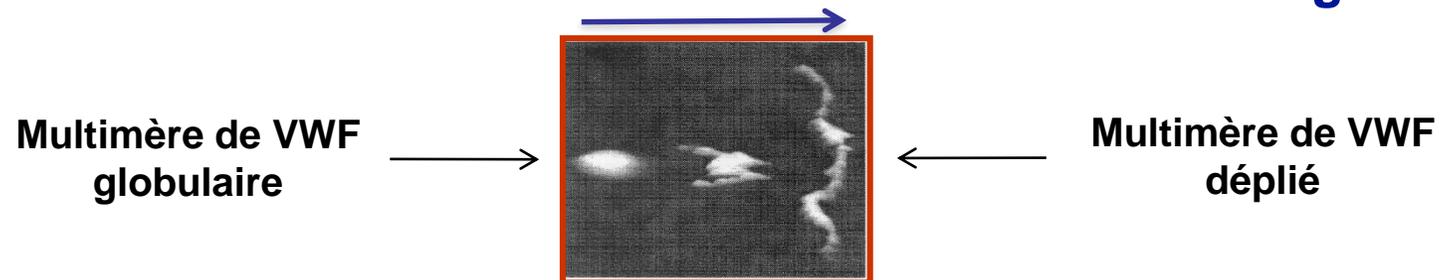


Facteur Willebrand

Structure multimérique



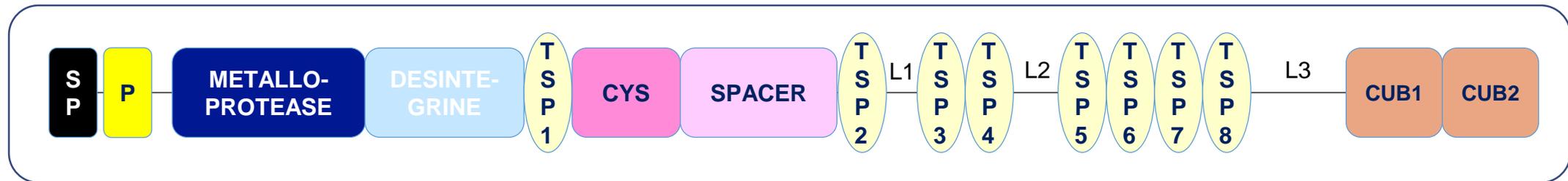
Sensibilité conformationnelle aux taux de cisaillement du flux sanguin



ADAMTS13

(A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats)

- **Métalloprotéase, famille ADAMTS**
- **Synthèse** hépatique et endothéliale
- **Gène** (cloné en 2001) : *ADAMTS13*, Chr 9q34, 29 exons, 37 kb
- **Concentration plasmatique** : 1 µg/mL, $t_{1/2}$: 2-3 jours
- **Structure** : glycoprotéine monomérique, 1427 aa (190 kDa)



- **Substrat** : facteur Willebrand (VWF)
- **Fonction** : protéase spécifique du VWF → régulation de la distribution des multimères de VWF
- **Pathologie humaine** : **Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)**

Furlan et al, NEJM 1998

Tsai et al, NEJM 1998

Zheng et al, J Biol Chem 2001

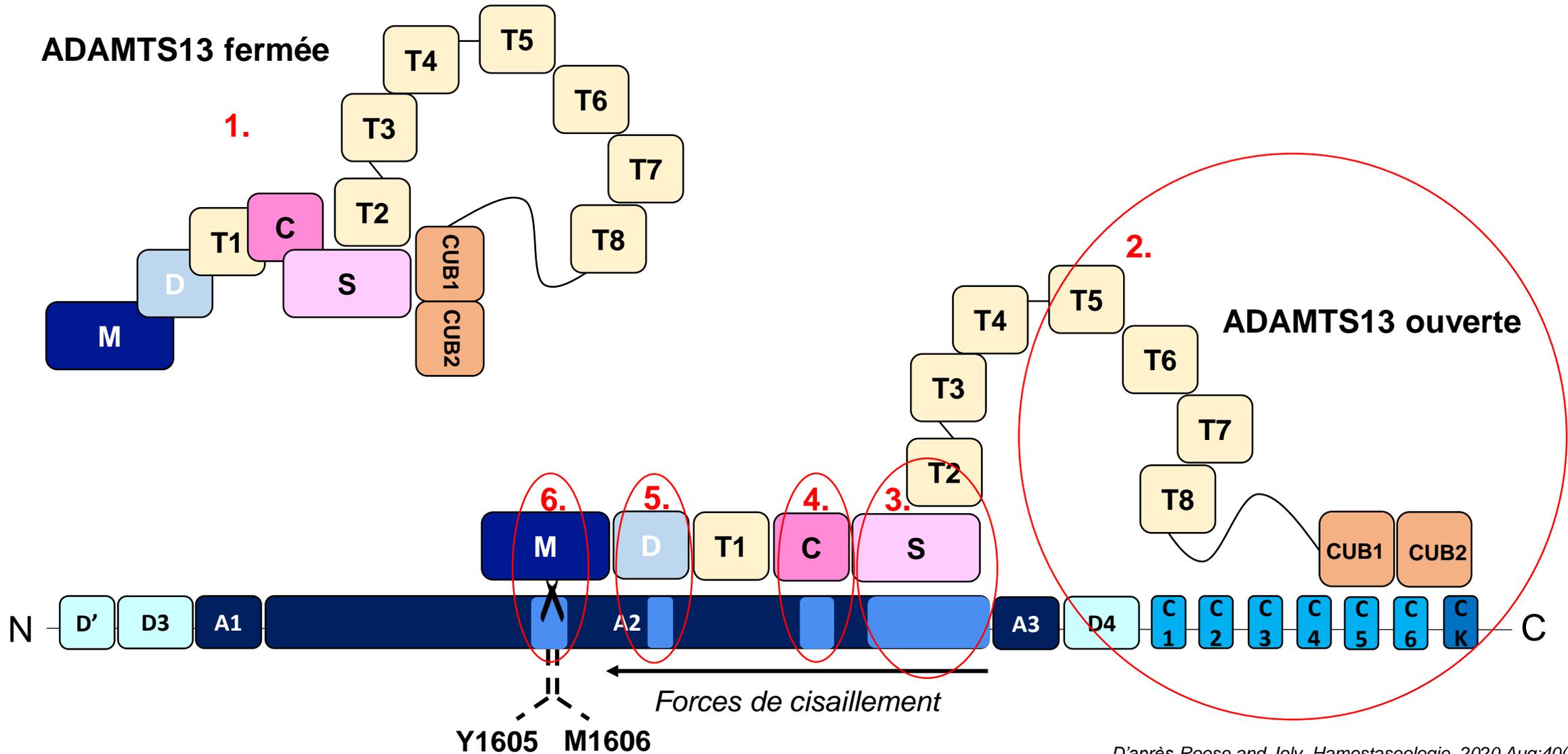
Fujikawa et al, Blood 2001

Gerritsen et al, Blood 2001

Levy et al, Nature 2001

Roose and Joly, Hamostaseologie. 2020 Aug;40(3):322-336

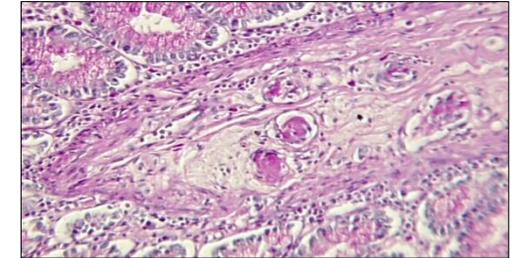
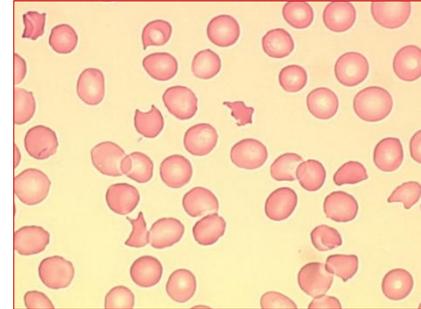
Domaines d'interaction entre ADAMTS13 et le VWF



MAT = un syndrome

Microangiopathies thrombotiques (MAT)

- Anémie hémolytique mécanique (<12-13 g/dL)
- Thrombopénie périphérique (< 30 x10⁹ /L)
- Défaillances d'organes de sévérité variable



PTT

Déficit sévère en ADAMTS13

Héréditaire

Acquis

Cerveau

1-2 cas /10⁶ habitants / an

SHU

SHU typique – infection, STEC+

SHU atypique – héréditaire /
acquis lié au complément

Rein

1-3 cas /10⁶ habitants / an

Autres entités

HELLP syndrome

CAPS

HTA malignes

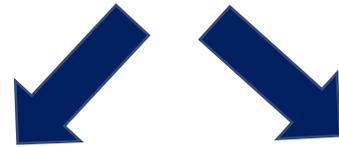
Cancers

Greffes

PTT : définition et présentation clinique

Microangiopathies thrombotiques (MAT)

- Déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13 : **activité ADAMTS13 < 10 %**



Congénital

(syndrome d'Upshaw-Schulman)

Mutations du gène **ADAMTS13**

< 5 % de l'ensemble des PTT

Période néonatale / post-néonatale

Femme en âge de procréer

< 1 cas /10⁶ habitants / an

Acquis

Autoanticorps anti-ADAMTS13

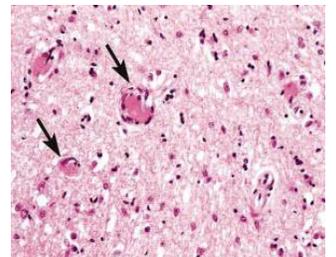
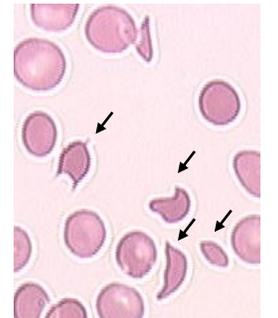
Autres mécanismes

~95 % de l'ensemble des PTT

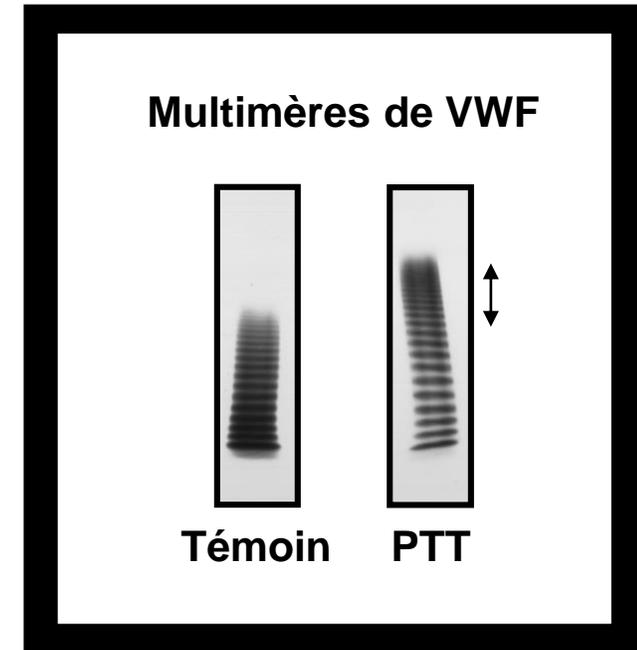
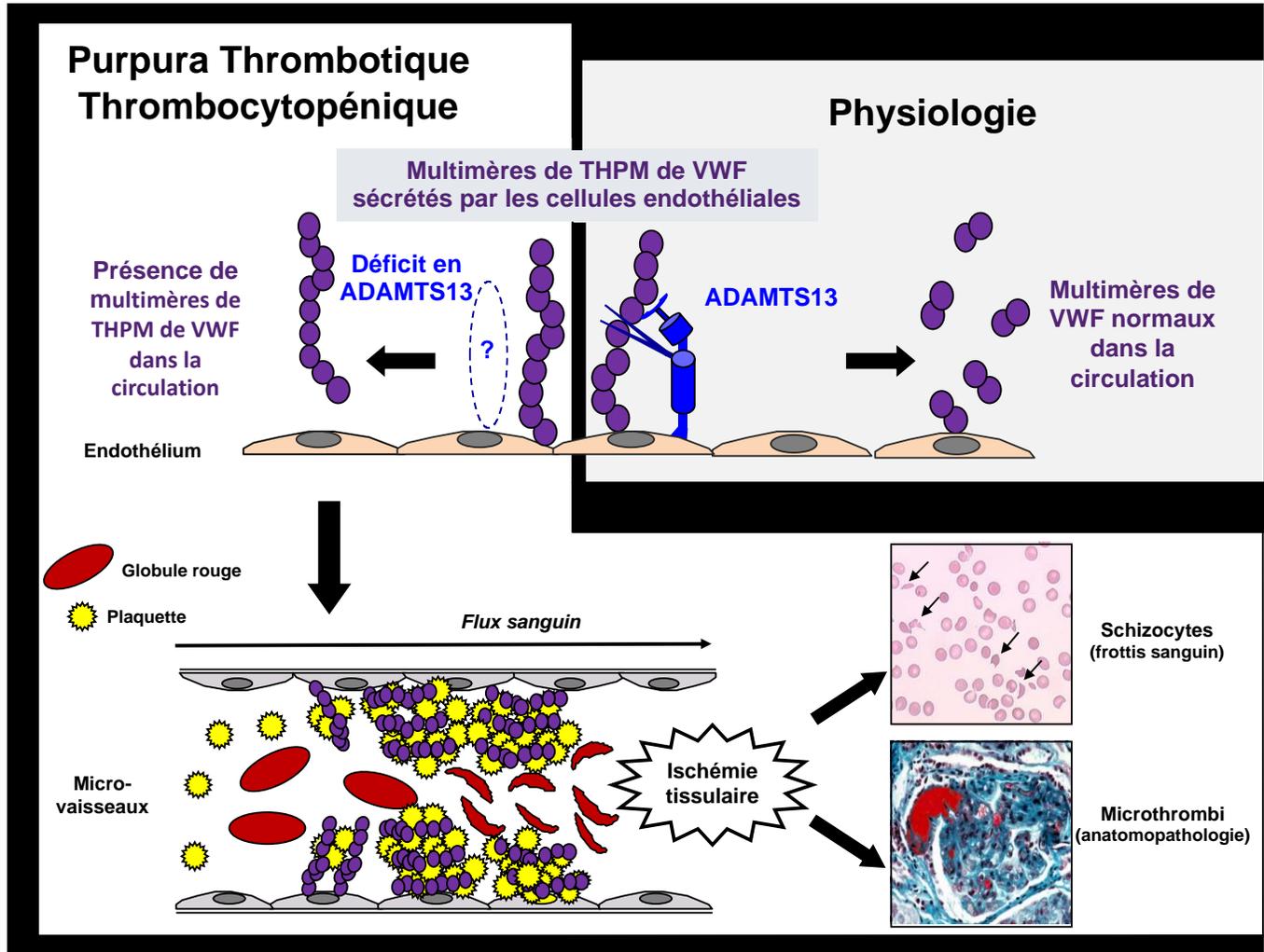
Idiopathique ou secondaire

2-3 cas /10⁶ habitants / an

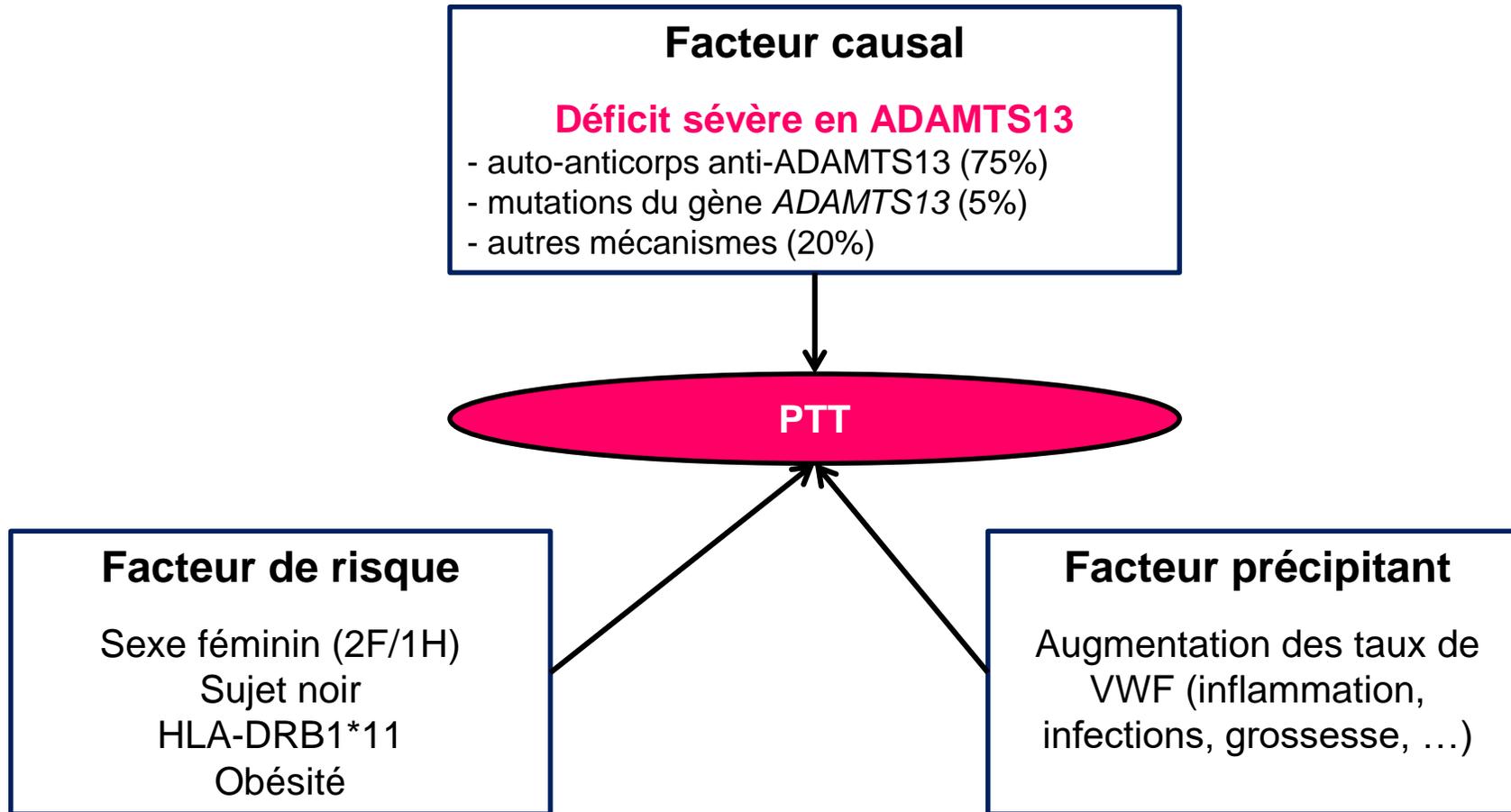
E. Moschcowitz, 1924



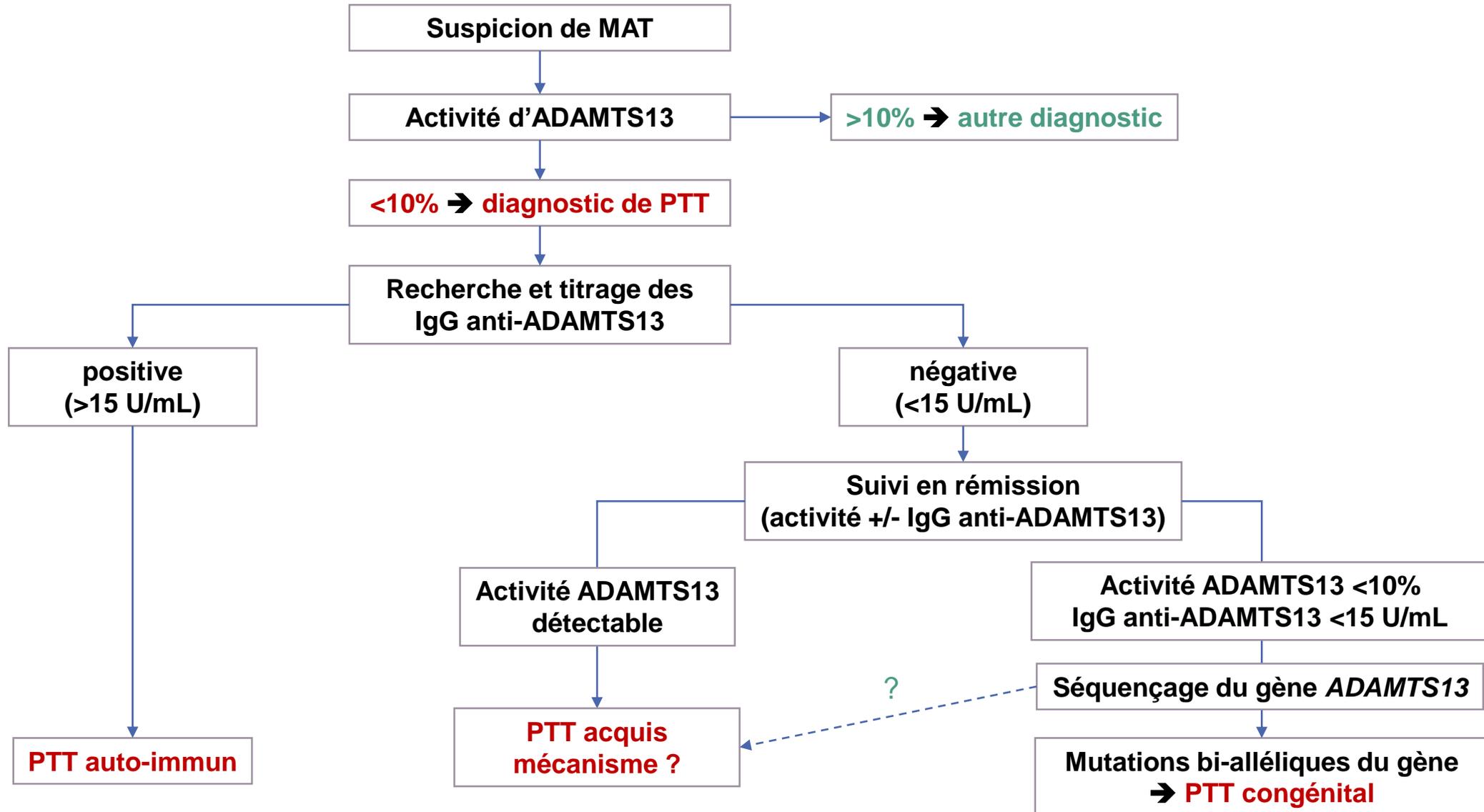
Physiopathologie du PTT



Physiopathologie du PTT

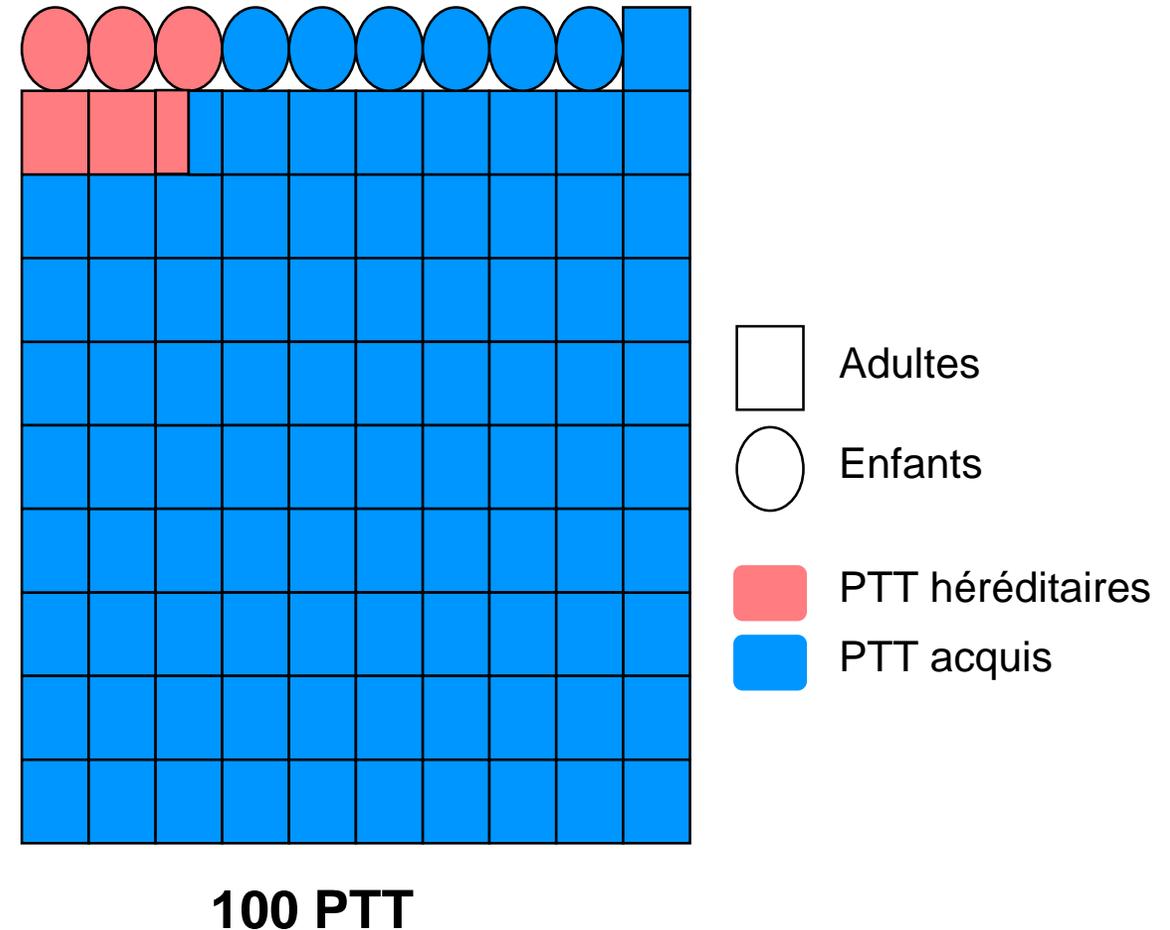


Exploration biologique d'ADAMTS13

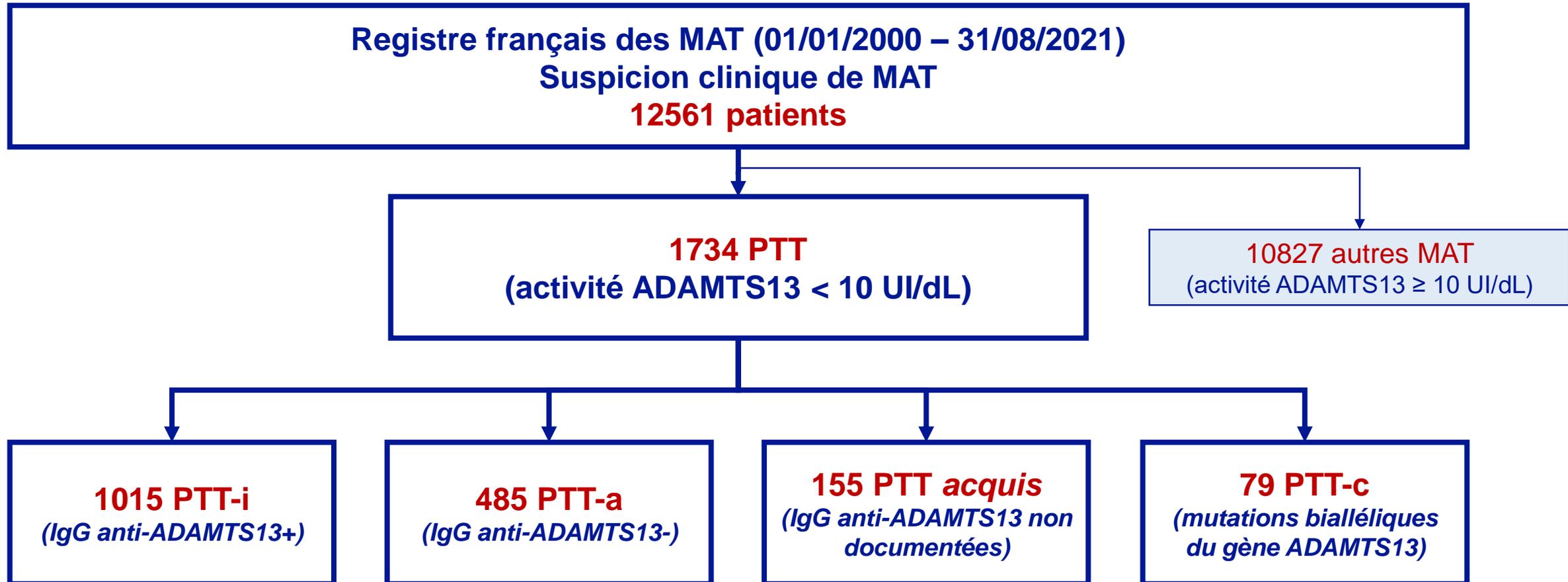


Epidémiologie du PTT

- **Historique :**
 - Adulte : syndrome de Moschcowitz (1924)
 - Enfant : syndrome d'Usphaw-Schulman (1960)
- **Maladie rare et grave** en l'absence de traitement immédiat et spécifique (plasmathérapie ± immunomodulateurs)
- **Maladie évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission**
- **Prévalence** : 10 cas /10⁶ habitants /an en France
- **Incidence** : 1,5 nouveau cas /10⁶ habitants /an
- **Sexe ratio** : 2 à 3,5 F / 1 H
- **Mortalité** : jusqu'à 90 % en l'absence de traitement, réduit à 10-20 % après traitement

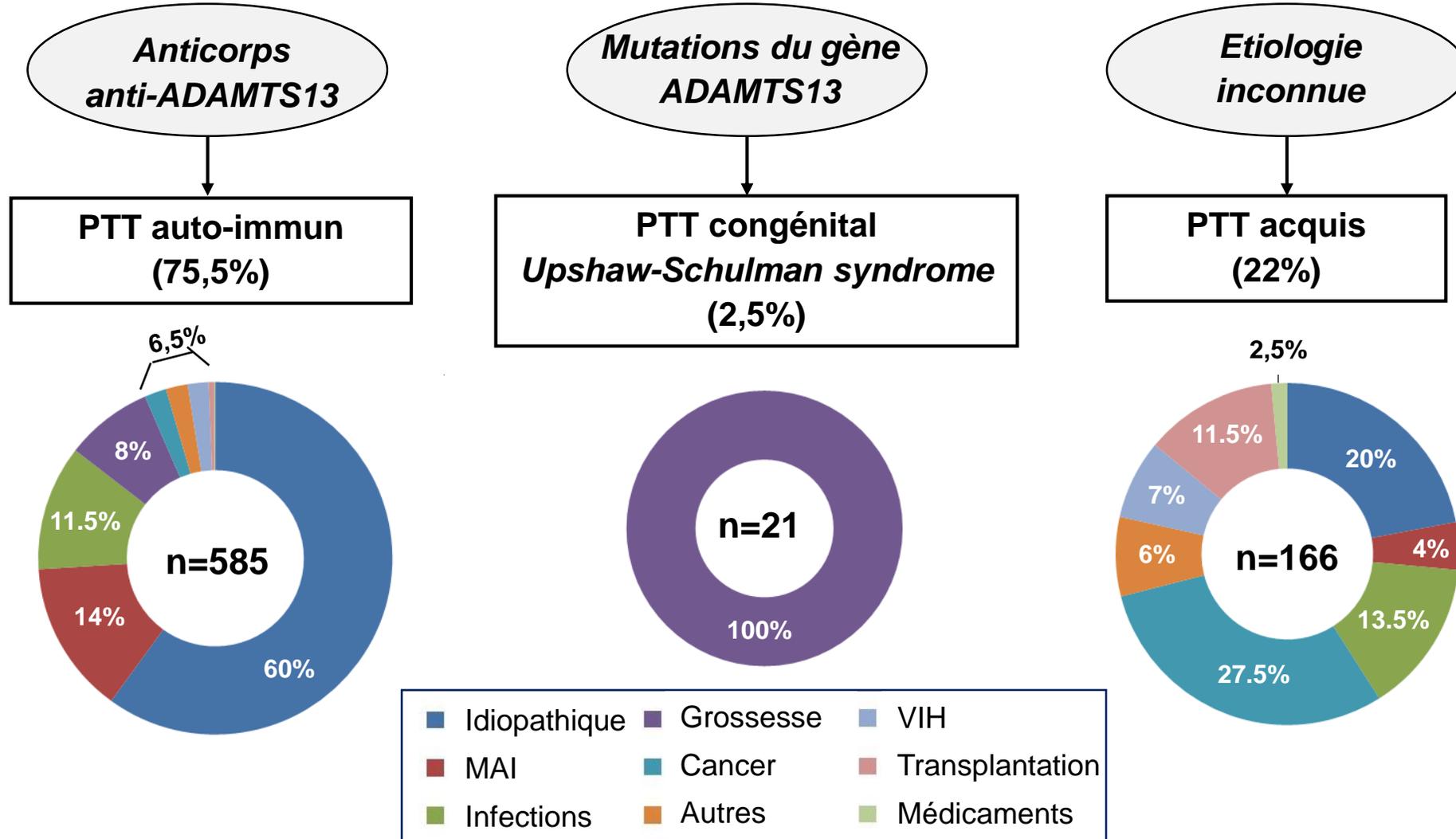


Registre français des MAT au 31/08/2021



Présentation de la phase inaugurale du PTT

Chez l'adulte (cohorte française au 31/12/2013)



PTT héréditaire (syndrome d'Upshaw-Schulman)

Epidémiologie

- **Maladie orpheline** (<10% de tous les cas de PTT, prévalence estimée à <0,5 cas /10⁶ habitants)
- ~200 cas dans la littérature internationale
- Répartition mondiale ubiquitaire
- Peu de mutations d'*ADAMTS13* communes entre les différents pays

Phénotype clinique variable

- **Âge de révélation** : de la naissance +++ à l'âge adulte (contexte obstétrical++)
- **Sévérité des poussées** : de la bicytopénie hématologique à l'ischémie multiviscérale parfois irréversible (IR terminale, séquelles d'AVC, IDM, ...)
- **Fréquence des poussées** : périodes de rémission de durée variable (mois, années) ou maladie chronique (rémission <1 mois)
- **Exigences thérapeutiques** : plasmathérapie à la demande ou prophylactique

PTT héréditaire (syndrome d'Upshaw-Schulman)

Phénotype biologique invariable

- **Activité d'ADAMTS13 <10%** (plasma ou sérum)
- **Antigène ADAMTS13 le plus souvent indétectable** (<65 ng/mL)
- **Absence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13**

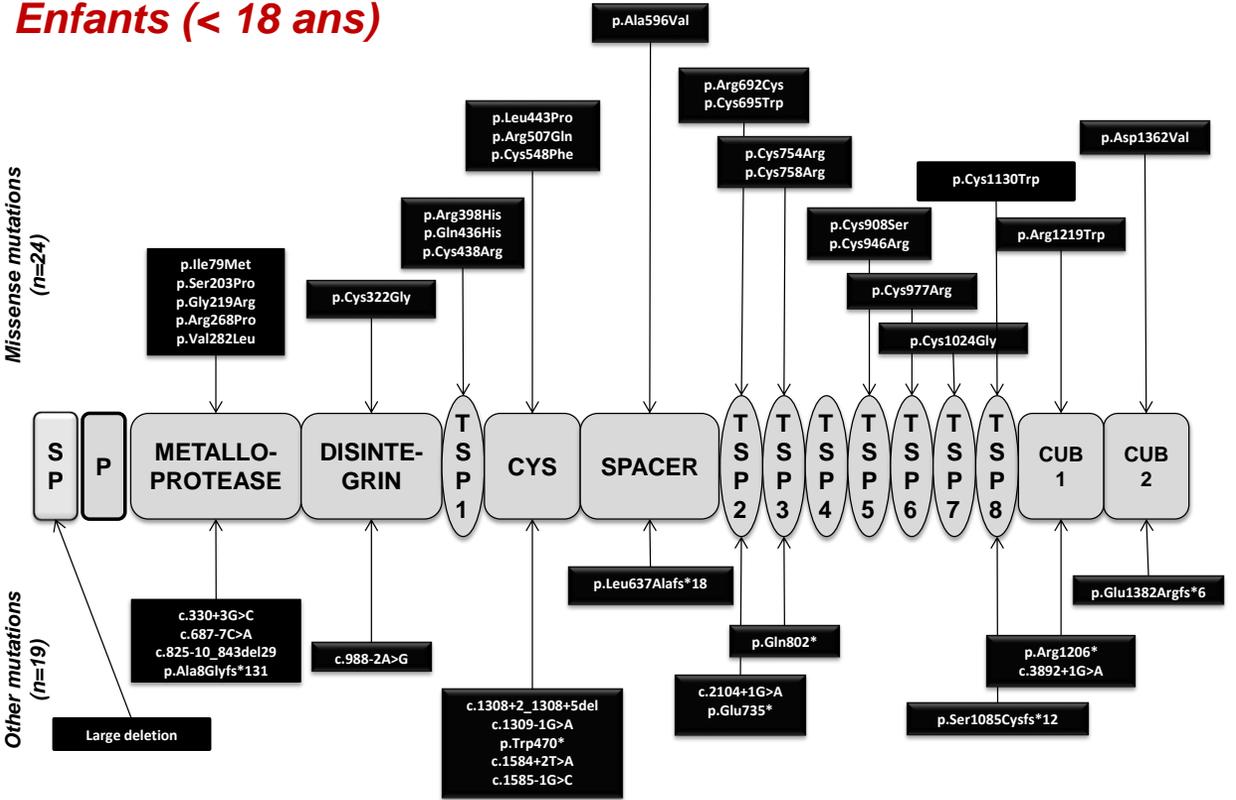
Génotype (~180 mutations distinctes du gène *ADAMTS13*)

- **Transmission autosomique récessive** (maladie orpheline)
- **Mutations réparties sur toute la longueur du gène**
- 70% de mutations faux-sens
- 30% de mutations de terminaison (*10% de codons stop, 15% d'anomalies de site d'épissage, 5% d'insertions/délétions*)
- **Pas de délétion totale du gène** (létal)
- **Mécanisme** : déficit quantitatif ou qualitatif d'ADAMTS13

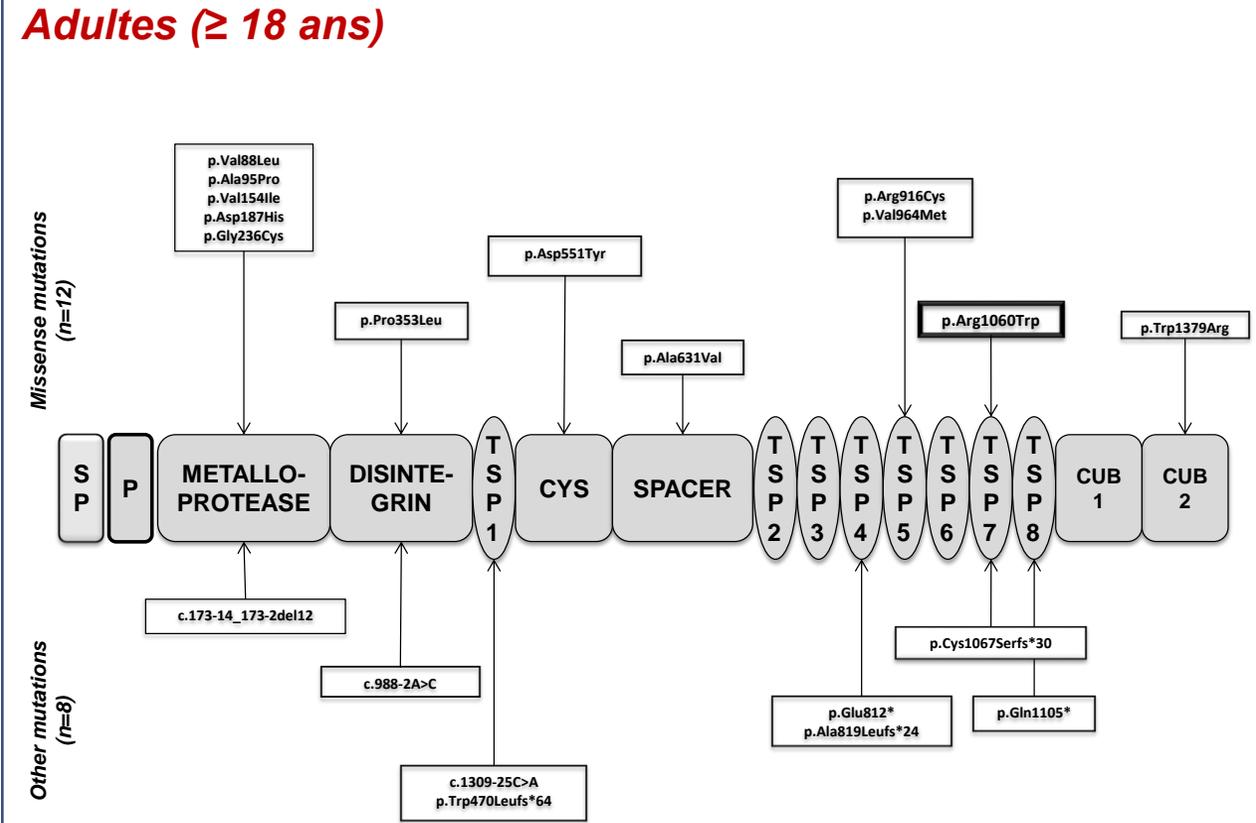
PTT héréditaire (syndrome d'Upshaw-Schulman)

Cohorte française de PTT héréditaire

Enfants (< 18 ans)



Adultes (≥ 18 ans)



PTT acquis

Epidémiologie

- **Prévalence** : 4 à 10 cas /10⁶ habitants /an
- **Âge de révélation** : adultes +++ (30-40 ans)
- **Sex ratio** : 2 à 3,5F/1H

Phénotype clinique variable

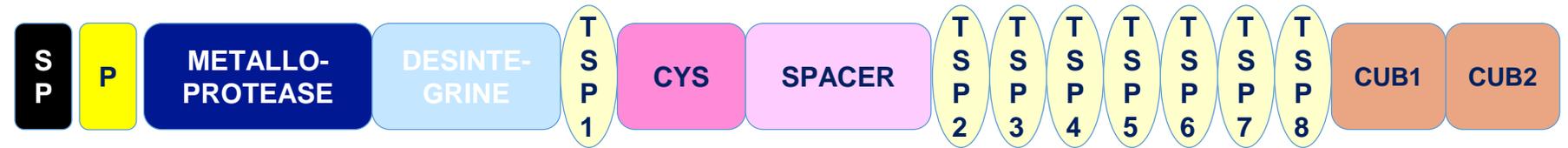
- **Âge de révélation** : adultes (90% des cas) >> enfants
- **Caractère idiopathique / contexte clinique associé** (maladie auto-immune, grossesse, infection...)
- **Degré de l'atteinte ischémique** : de la thrombopénie aux signes d'ischémie multiviscérale
- **Fréquence des poussées** : récurrentes et sporadiques / chroniques
- **Exigences thérapeutiques** (plasmathérapie ± immunomodulation)

PTT acquis

Phénotype biologique variable

- **Activité d'ADAMTS13 <10%** (plasma ou sérum)
- **Auto-anticorps anti-ADAMTS13** : ~80% des cas → PTT auto-immun (PTT-i)
 - le plus souvent IgG anti-ADAMTS13
 - titre IgG anti-ADAMTS13 >15 U/mL
 - IgG anti-ADAMTS13 combinant une activité inhibitrice et une complexation de l'antigène
 - rarement IgM et/ou IgA anti-ADAMTS13
 - associés d'emblée ou précédant l'apparition d'autres auto-anticorps (FAN)
- **Autres mécanismes** : défaut de synthèse/sécrétion, dégradation, inhibition d'ADAMTS13 : ~20% des cas

IgG anti-ADAMTS13

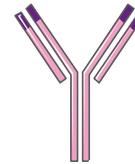


Inhibition de l'activité d'ADAMTS13



14 % patients
Ac fortement inhibiteurs

Augmentation de la clairance d'ADAMTS13

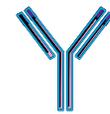


95 % patients
Ac exclusifs
chez 40 % des patients PTT

Réponse polyclonale



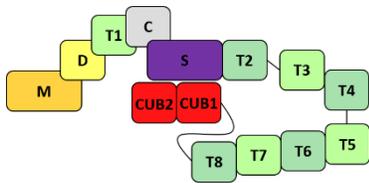
30-45 % patients
Ac non inhibiteurs



Conformation ADAMTS13

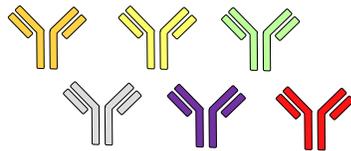
PTT-i idiopathique

Déficit sévère en
ADAMTS13

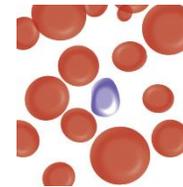


Activité ADAMTS13
< 10 UI/dL

IgG anti-
ADAMTS13



Autres facteurs

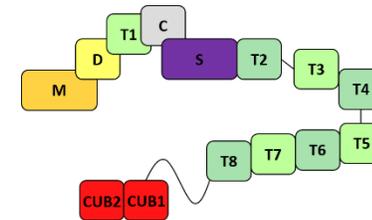


Thrombopénie
sévère



Anémie
hémolytique

Changement de la
conformation
d'ADAMTS13

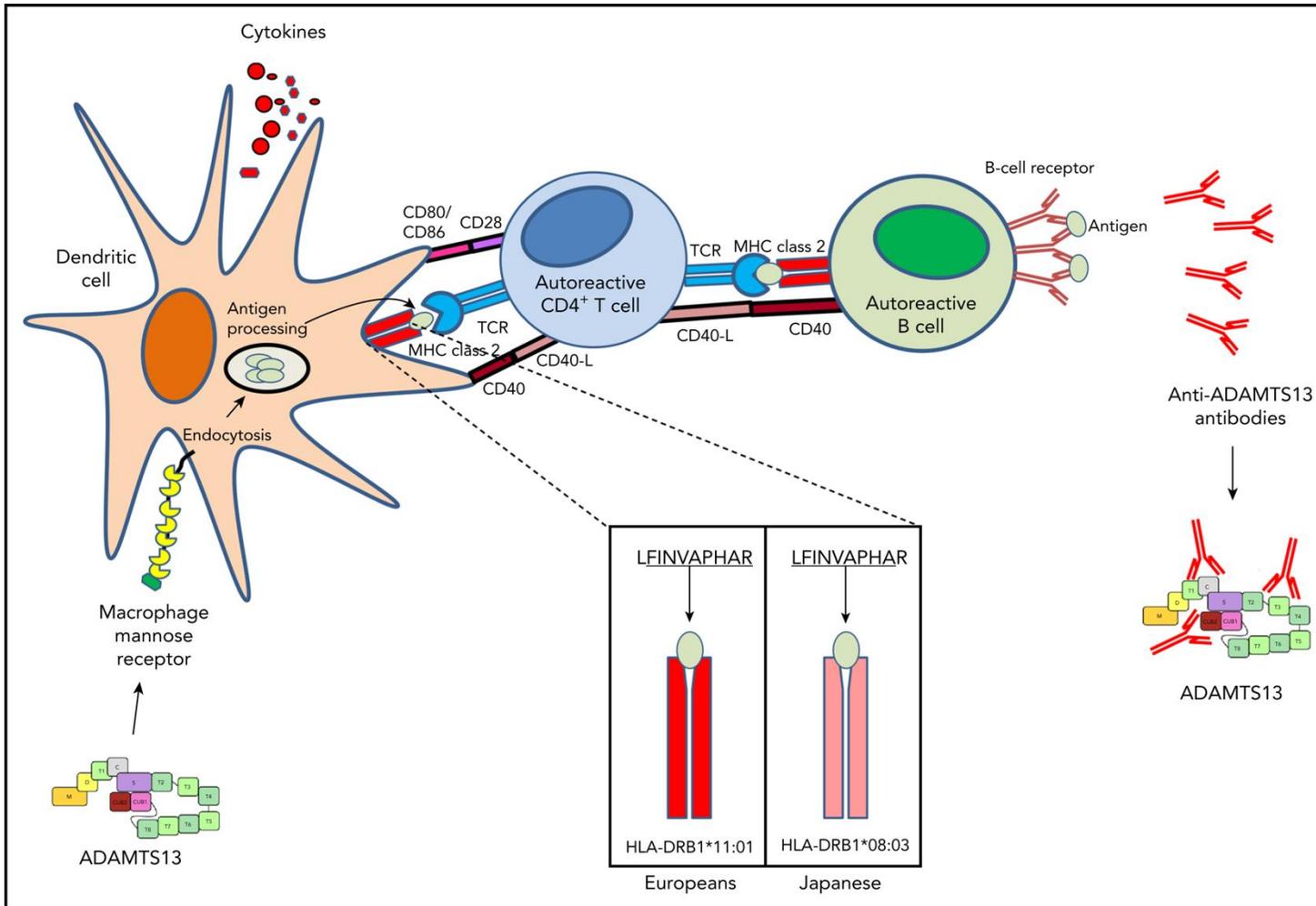


Conformation ouverte
d'ADAMTS13



Autres facteurs

HLA-DRB1*11 : facteur de risque fort de PTT-i



- **Allèle HLA-DRB1*11** : facteur de susceptibilité pour le PTT-i dans la population caucasienne (*Odd ratio* ≈8)
- **Allèle HLA-DQB1*03** : facteur de susceptibilité pour le PTT-i
- **Allèle HLA-DRB1*04** : facteur protecteur vis-à-vis du PTT-i

ADAMTS13 dans l'investigation biologique du PTT en 2020

Phase aiguë

Au diagnostic
(avant tout traitement)

1 prélèvement
unique
à J0



ADAMTS13 < 10%
→ Confirmation du
diagnostic de PTT

*Monitoring après arrêt des EP,
ssi caplacizumab*

1 prélèvement /
semaine jusqu'à J30
ou J45



ADAMTS13 > 20%
→ Arrêt du caplacizumab ?

Rémission clinique

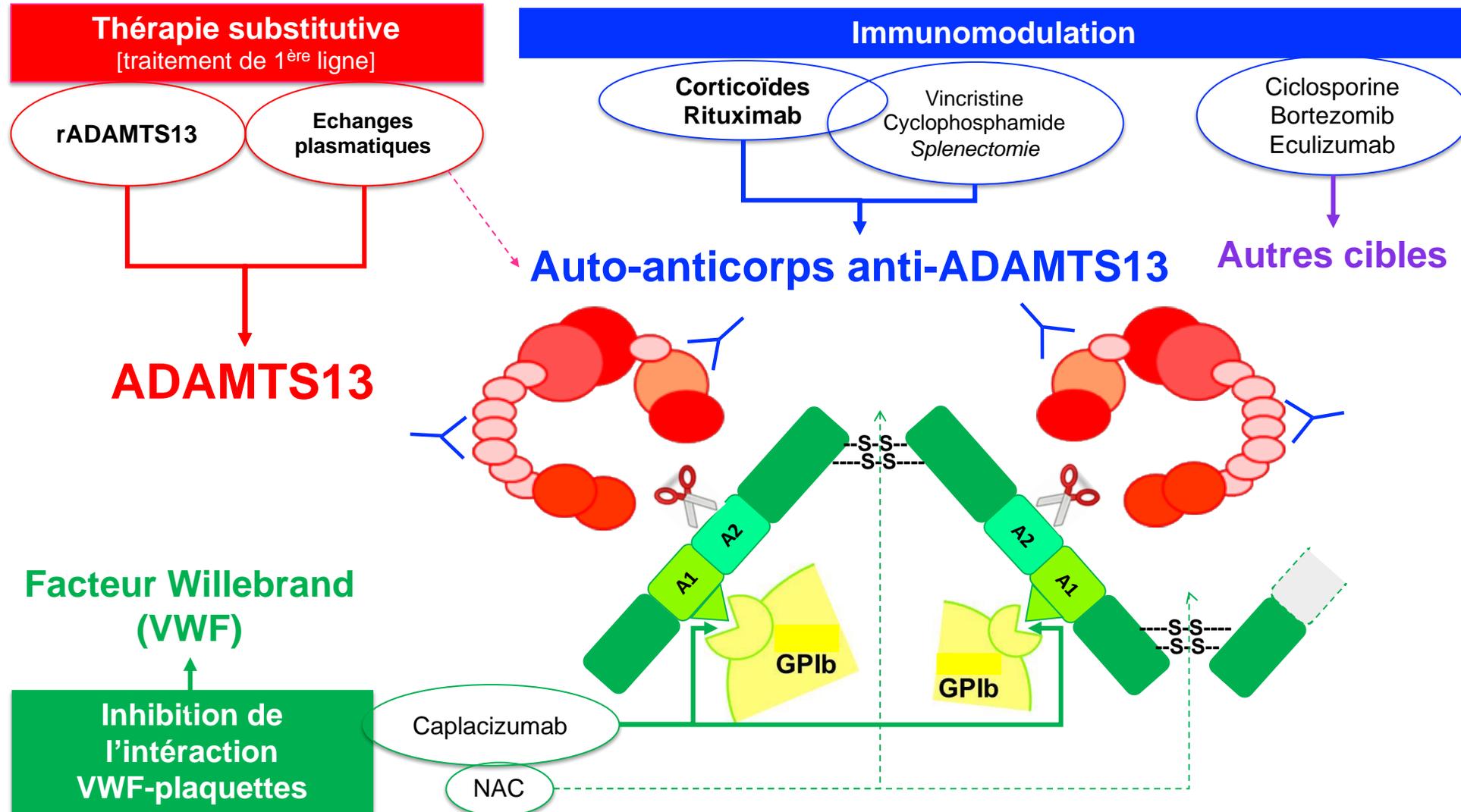
- Cinétique de normalisation
- Surveillance de décroissance

1 prélèvement / 3 mois
pendant 1 à 2 ans minimum



ADAMTS13 < 10-20%
→ Rituximab préemptif

Cibles thérapeutiques



Conclusion

- **ADAMTS13** : métalloprotéase jouant un rôle essentiel dans la régulation de l'activité du VWF
- **Facteur Willebrand** : unique substrat connu d'ADAMTS13
- **Couple VWF-ADAMTS13** assez unique car l'enzyme est toujours active et le substrat doit être « activé » en exposant son site de clivage
- **PTT défini par un déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13**
- **Mesure de l'activité d'ADAMTS13** : seul marqueur biologique permettant un diagnostic de certitude
- **Les connaissances sur la physiopathologie du PTT ont considérablement évolué ces dix dernières années.**
- Un nombre croissant de **nouvelles thérapies prometteuses** sont maintenant disponibles (ou bientôt) dans le domaine du PTT, comme le **caplacizumab** et la **protéine ADAMTS13 recombinante**
- Ces nouvelles thérapies ont été développées grâce à une **meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques du PTT**, traduisant une évolution du traitement initialement empirique vers les thérapies ciblées
- **Le PTT entre ainsi dans l'ère de la médecine personnalisée**

→ Vers une médecine de précision pour améliorer le pronostic du PTT