

Avancées dans la prise en charge du purpura thrombotique thrombocytopénique congénital

Dr Bérangère JOLY

Service d'hématologie biologique, laboratoire national ADAMTS13, hôpital Lariboisière
AP-HP.Nord, Université Paris Cité

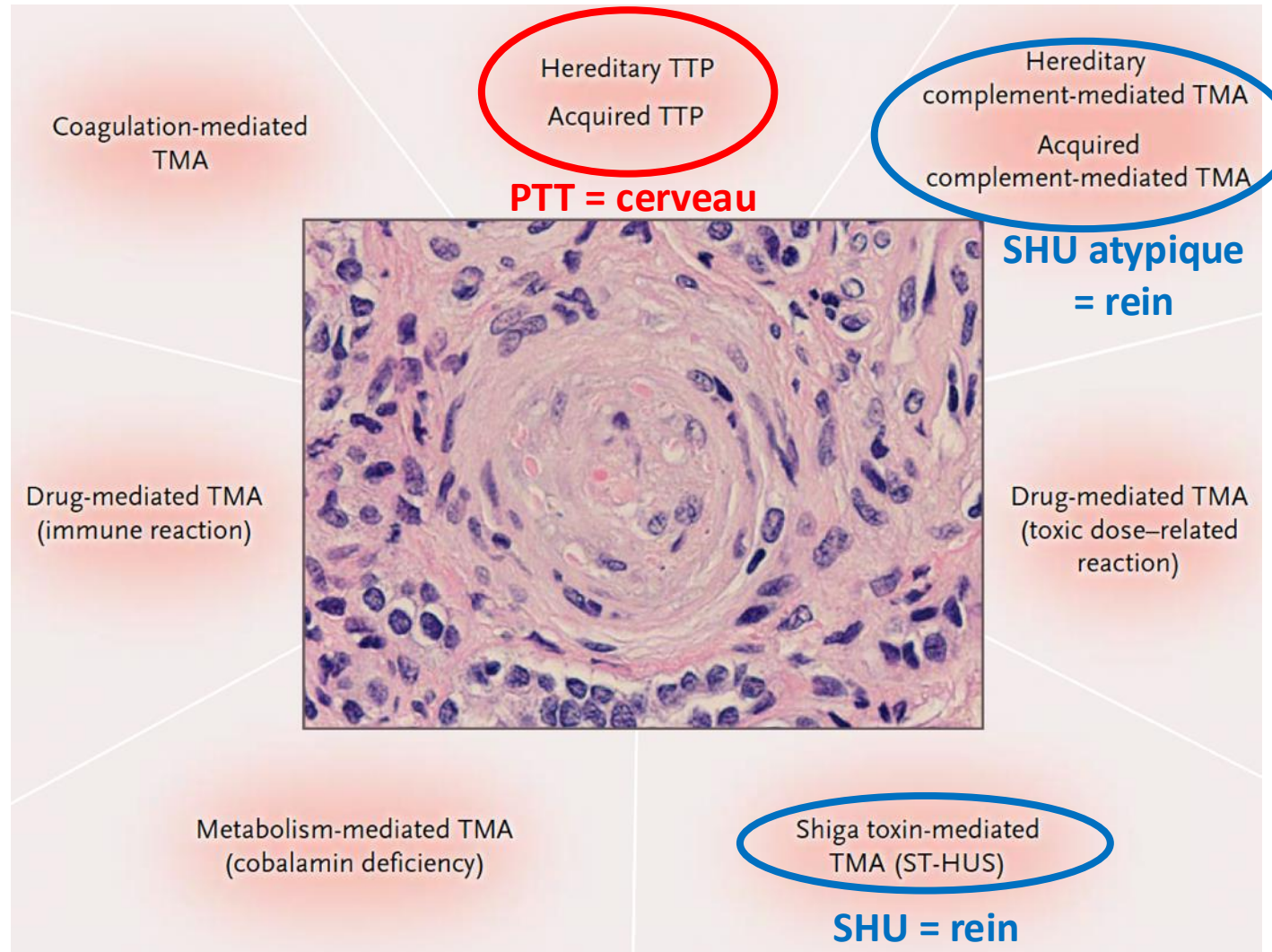
Centre National de Référence des Microangiopathies Thrombotiques (CNR-MAT)

Filière Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MaRIH)

INSERM UMRS-1138, Equipe 10, Centre de Recherche des Cordeliers

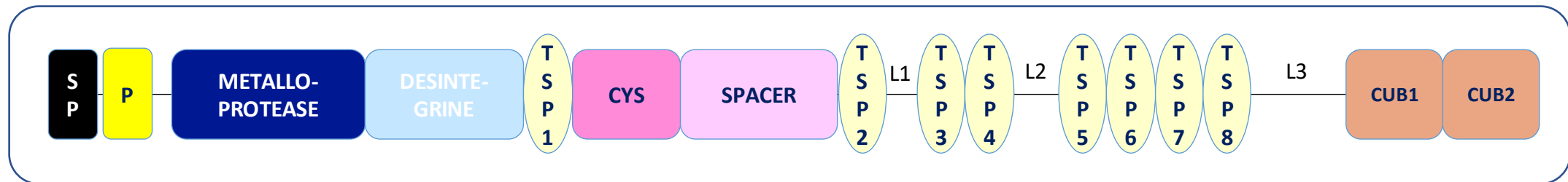
Syndromes de MAT

- **Syndromes de MAT = thrombose microvasculaire**
- Anémie hémolytique mécanique, thrombopénie périphérique et défaillances d'organes de sévérité variable



ADAMTS13

- **ADAMTS13** (*A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats*)
- **Métalloprotéase, famille ADAMTS**
- **Synthèse** hépatique et endothéliale
- **Gène** (cloné en 2001) : 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)**

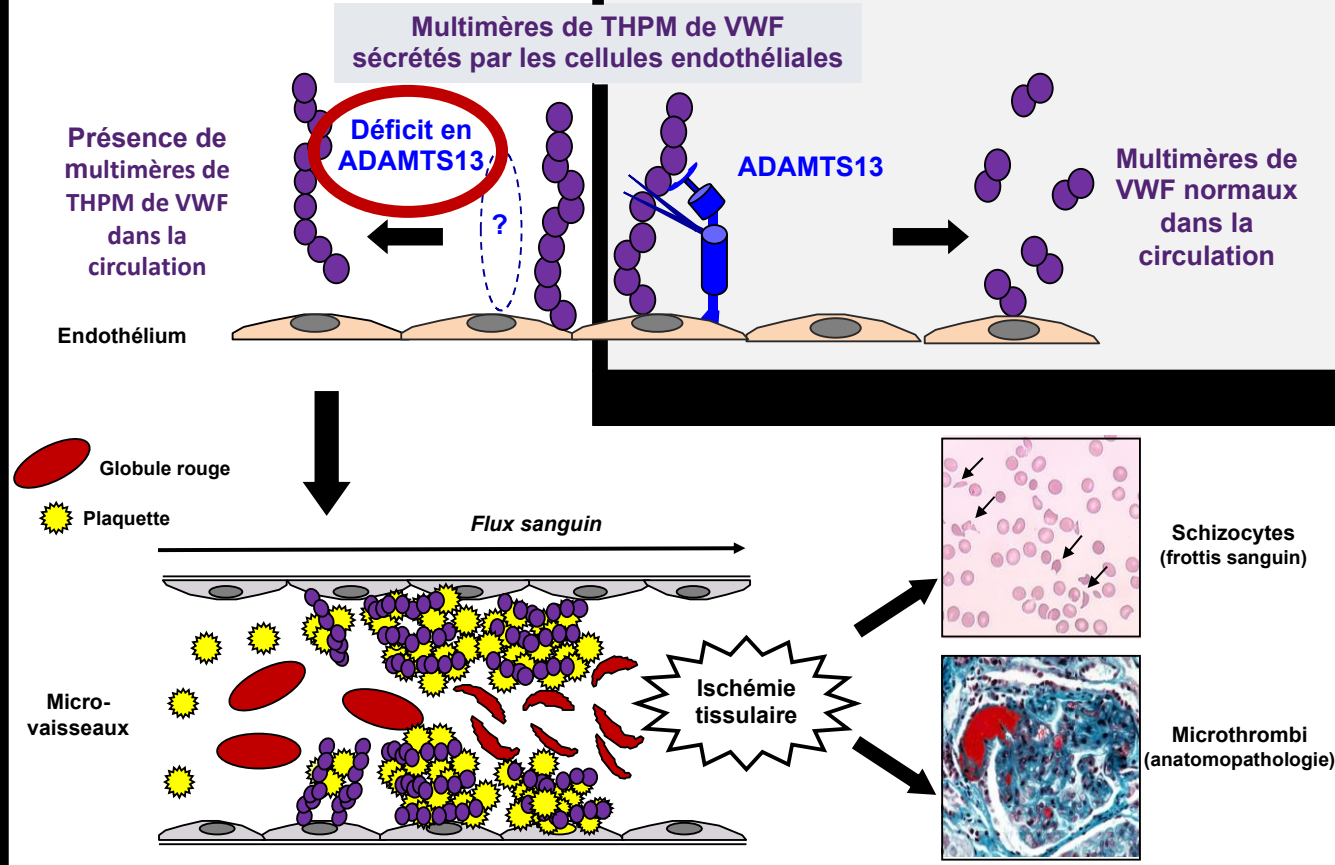
*Furlan et al, NEJM 1998
Tsai et al, NEJM 1998
Zheng et al, J Biol Chem 2001
Fujikawa et al, Blood 2001
Gerritsen et al, Blood 2001
Levy et al, Nature 2001*

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

Physiopathologie du PTT

Purpura Thrombotique Thrombocytopénique

Physiologie



Syndrome de MAT

- Anémie hémolytique mécanique
- Thrombopénie de consommation
- Ischémie d'organe de sévérité variable

Déficit sévère en ADAMTS13

- Auto-immun (PTTi)
- Congénital (PTTc, syndrome d'Upshaw-Schulman)

Facteur de risque du PTT

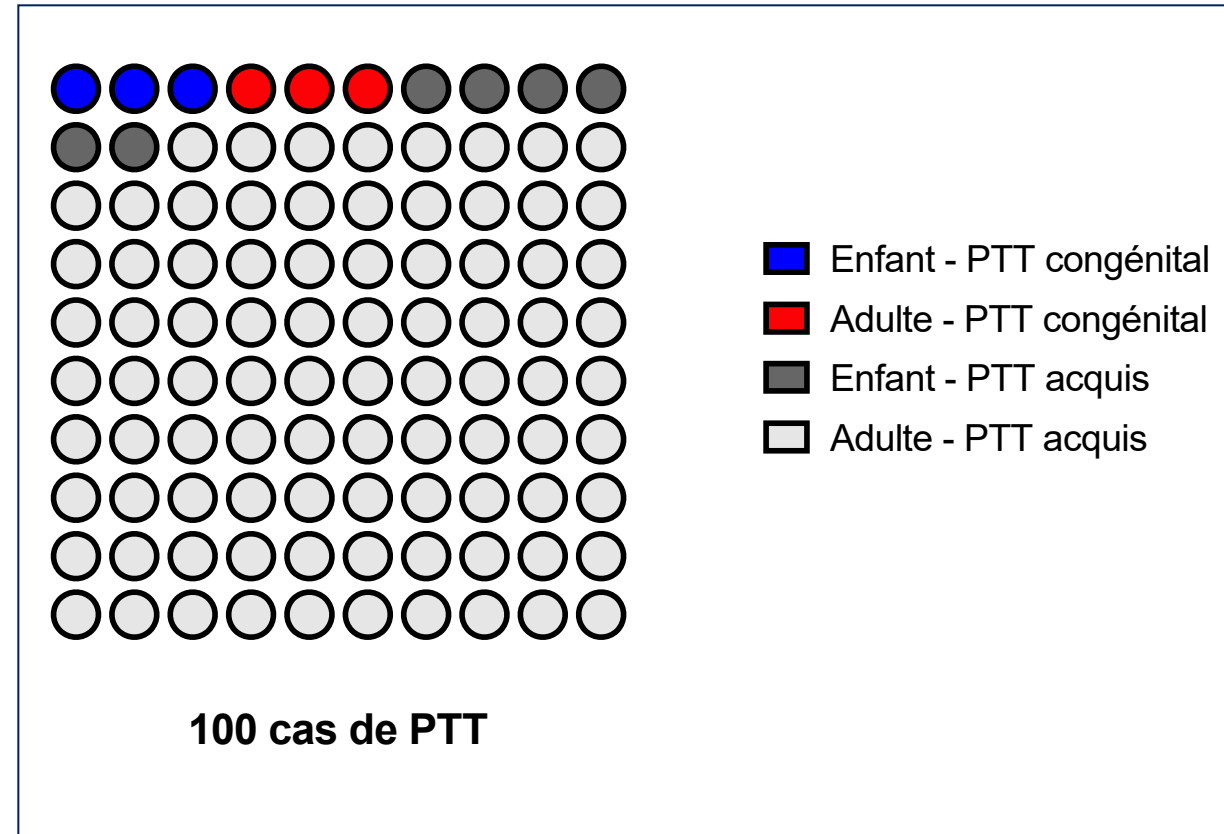
- Sexe féminin (2,5F/1H)
- Origine ethnique afro-américaine ou afro-caribéenne
- HLA-DRB1*11
- Obésité

Facteur précipitant

Augmentation des taux de facteur Willebrand (infection, inflammation, grossesse)

Épidémiologie 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 3,5F/1H
- **Mortalité** : jusqu'à 90% en l'absence de traitement, réduit à 10-20% après traitement



Mariotte et al, Lancet Haematol. 2016;3(5):e237-45

Joly et al, Lancet Haem 2016;3(11):e537-e546

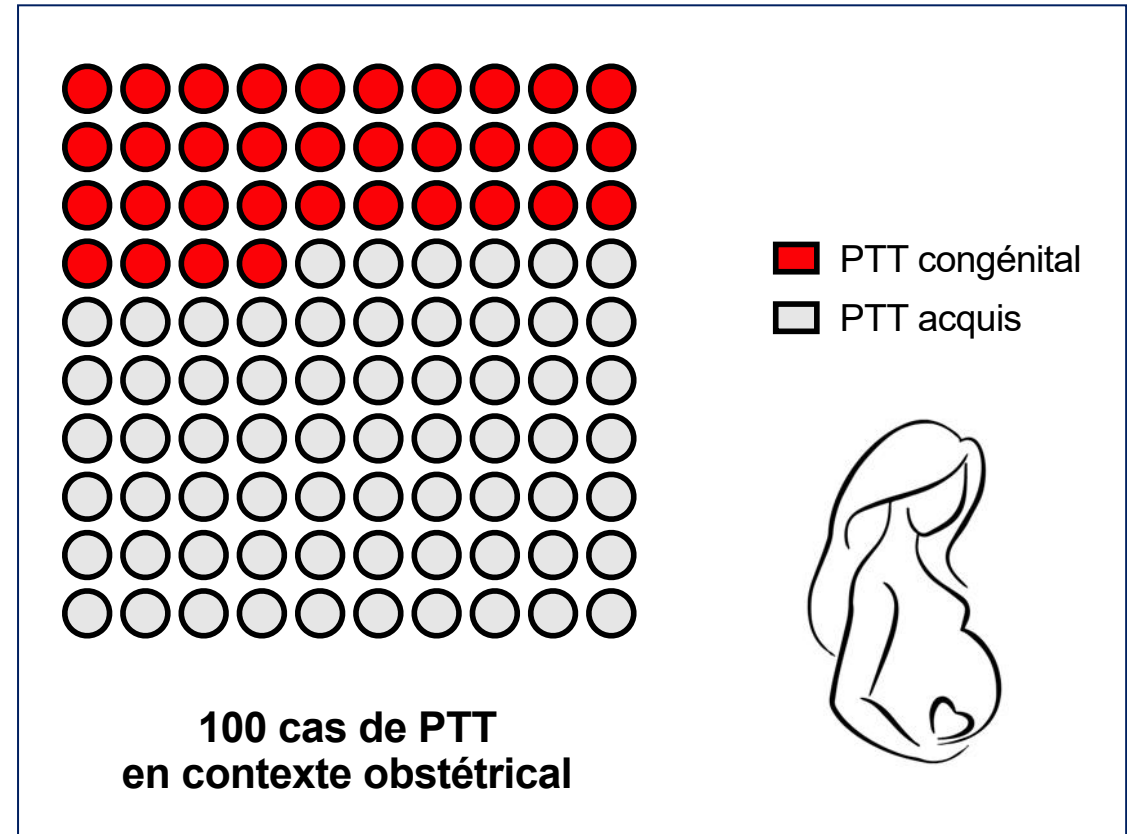
Joly et al, Blood. 2017;129(21):2836-2846

Béranger et al, Blood Adv 2024;8(1):183-193

Joly et al, Blood Adv 2025 Aug 28:bloodadvances.2025017638

Épidémiologie 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 3,5F/1H
- **Mortalité** : jusqu'à 90% en l'absence de traitement, réduit à 10-20% après traitement



Mariotte et al, Lancet Haematol. 2016;3(5):e237-45

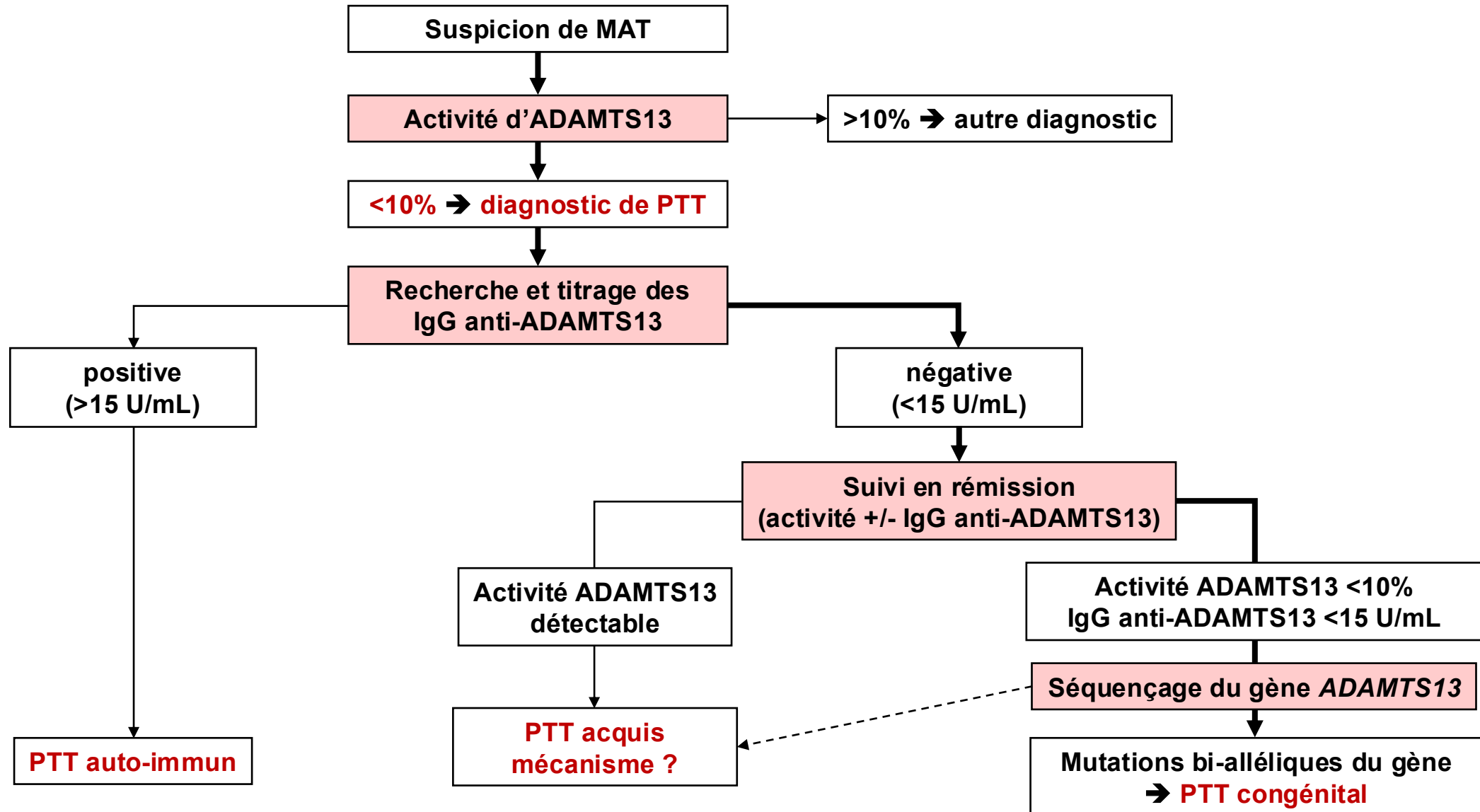
Joly et al, Lancet Haem 2016;3(11):e537-e546

Joly et al, Blood. 2017;129(21):2836-2846

Béranger et al, Blood Adv 2024;8(1):183-193

Joly et al, Blood Adv 2025 Aug 28:bloodadvances.2025017638

Diagnostic du PTT



Le PTTc, une maladie orpheline monogénique



Maladie monogénique
Transmission autosomique récessive

Gène ***ADAMTS13***

(OMIM 274150, syndrome d'Upshaw-Schulman)
Chromosome 9q34.2, 29 exons, 37 kb
Codant pour une protéine de 1417 acides aminés

~ 200 variants distincts du gène *ADAMTS13*



Maladie orpheline
Prévalence dans le Monde
0,5 à 4 cas / 10⁶ habitants

Répartition mondiale ubiquitaire ~ 250 patients

Peu de variants du gène *ADAMTS13*
communs entre les différents pays



Facteurs déclenchants des poussées :
infection, vaccin, grossesse, ...

Éléments modulateurs

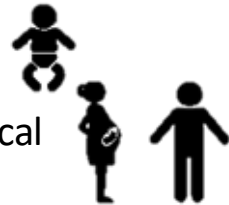
(génétiques, environnementaux ?)

Présentation clinico-biologique du PTTc

Phénotype clinique variable

- **Âge de révélation**

- Période néonatale +++
- Petite enfance ++
- Adulte, contexte obstétrical



- **Sévérité des poussées**

- De la bicytopenie hématologique ...
- ... à l'ischémie d'organe parfois irréversible

- **Fréquence des poussées**

- Périodes de rémission de durée variable
- Maladie chronique (rémission <1 mois)

- **Exigences thérapeutiques**

(à la demande ou prophylaxie)

Phénotype biologique invariable

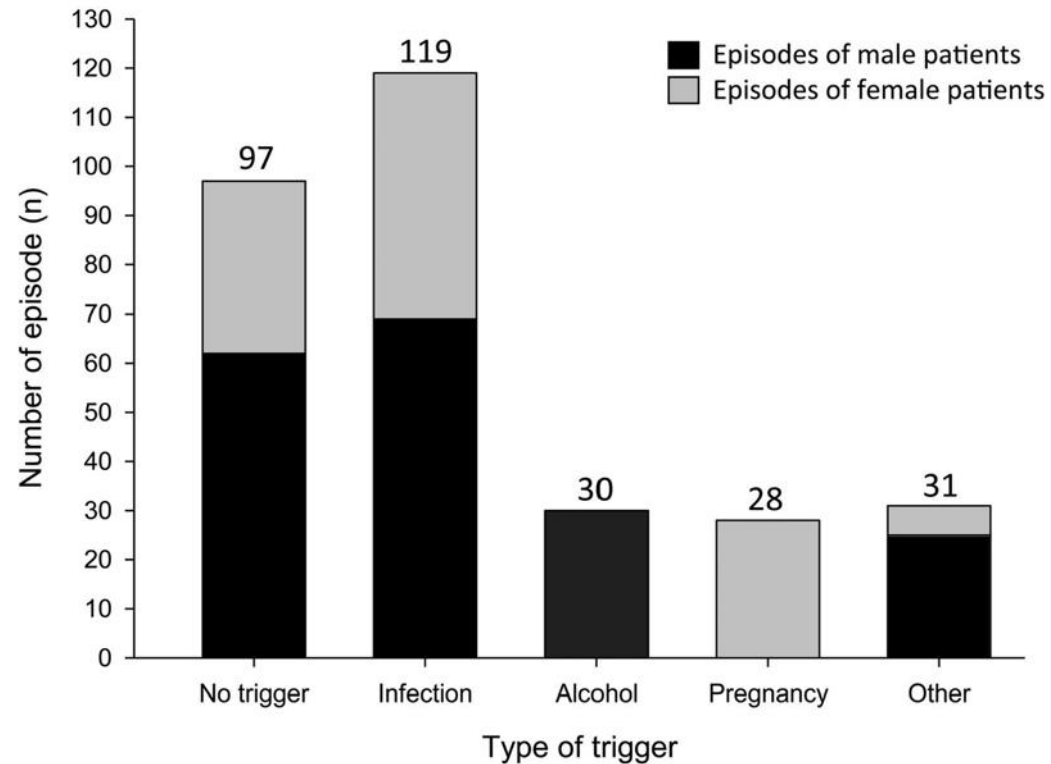
- Anémie hémolytique mécanique
- Thrombopénie sévère
- Activité ADAMTS13 <10 UI/dL
- Antigène ADAMTS13 souvent <0,02 UI/mL
- Absence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13
- Mutations bi-alléliques du gène *ADAMTS13*



Présentation clinico-biologique du PTTc

Facteurs déclenchants des poussées de PTT

(n=291 épisodes)



- Principaux facteurs déclenchants des épisodes aigus de PTT : infections, alcool, grossesse
- Mais certains épisodes restent spontanés

Cohorte française de PTT



Registre français des MAT
(du 01-01-2000 au 01-10-2024)
14735 MAT (*adultes et enfants*)



2046 PTT
(activité ADAMTS13 <10 UI/dL en poussée)

1958 PTT auto-immun (PTTi)
(dont 47 enfants)
(IgG anti-ADAMTS13 positives en poussée
et/ou activité ADAMTS13 normale en rémission)

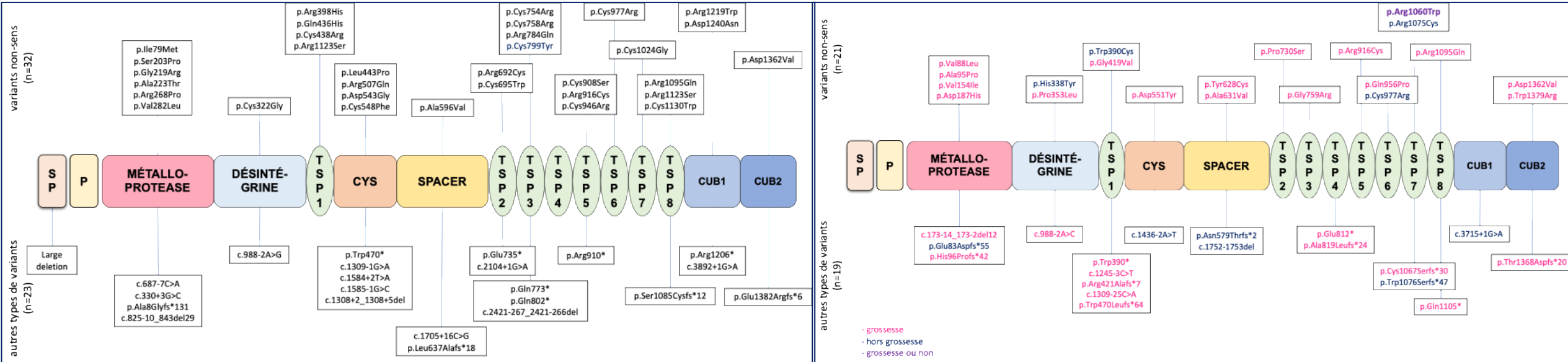
88 PTT congénital (PTTc)
(confirmés par génotypage ADAMTS13)


42 révélés dans l'enfance
(19 homozygous variants,
23 compound heterozygous variants,
and no single variant of ADAMTS13)


**33 révélés au cours d'une
grossesse**
(7 homozygous variants,
20 compound heterozygous variants,
and 6 single variants of ADAMTS13)


13 révélés à l'âge adulte
(1 homozygous variant,
8 compound heterozygous variants,
and 4 single variants of ADAMTS13)

Génotype du PTTc



Pas de hotspot de mutation
Pas de chevauchement avec les mutations retrouvées chez l'adulte (hors c.4143insA)



Fréquence ++ variant **p.Arg1060Trp**
Pas de chevauchement avec les mutations retrouvées chez l'enfant (hors c.4143insA)

Spécificités du PTTc en fonction de l'âge à la 1ère poussée



Pédiatrie (<18 ans)

~50% des cas de PTT-c

Ictère néonatal

Premier épisode de PTT <5 ans

- **Traitement des poussées** (à la demande)
- **Traitement prophylactique au long cours quasi systématique**
(et **renforcé si situations à risque de poussées** :
vaccinations, chirurgie, infections, grossesses ultérieures lors de la transition enfant/adulte)



Adulte, contexte obstétrical

~40% des cas de PTT-c

Premier épisode de PTT au cours
de la **première grossesse**

- **Traitement des poussées** (à la demande)
- **Traitement prophylactique temporaire**
(encadrement des situations à risque de
poussées : vaccinations, chirurgie, infections ...
et notamment grossesses ultérieures)



Adulte, hors contexte obstétrical

~10% des cas de PTT-c

AVC ischémiques à répétition
Thrombopénie / hémolyse

- **Traitement des poussées** (à la demande)
- **Traitement prophylactique temporaire**
(encadrement des situations à risque de
poussées : vaccinations, chirurgie, infections ...)
- **Traitement prophylactique au long cours à discuter « à la carte »**

Diagnostics différentiels : autres MAT (SHU-STEC+, SHUa, CAPS ; MAT spécifiques de la grossesse : PE/E, HELLP syndrome), cytopénies auto-immunes, maladies auto-immunes

van Dorland et al, Haematologica. 2019;104(10):2107-2115

Joly et al, Thromb Haemost. 2018;118(11):1902-1917

Joly et al, Rev Med Interne. 2024;S0248-8663(24)01277-3

Joly et al, Blood Adv 2025 Aug 28;bloodadvances.2025017638

Spécificités du PTTc en fonction de l'âge à la 1ère poussée



	 Enfants	 Adultes : contexte obstétrical	 Adultes : hors contexte obstétrical
	n=42	n=33	n=13
Démographie			
Femmes (n,%)	22 (52)	33 (100)	6 (46)
Ethnie			
- Caucasien/Nord Africain	29 (69)	32 (97)	13 (100)
- Africain/Antillais	6 (14)	1 (3)	0 (0)
- Autres	7 (17)	0 (0)	0 (0)
Consanguinité	14 (33)	1 (3)	1 (8)
Épisode index : démographie et comorbidités			
Age (années)	2 (0, 13)	27 (24, 31)	55 (35, 65)
IMC (kg/m ²)	19 (14, 25)	26 (21, 27)	28 (23, 29)
Antécédents de PTT	21 (50)	7 (21)	4 (31)
Atteintes cardiovasculaires	2 (5)	0 (0)	5 (38)
- Hypertension	3 (7)	0 (0)	7 (54)
- AVC	2 (5)	0 (0)	5 (38)
- Dyslipidémie	0 (0)	1 (3)	5 (38)
Atteintes rénales	7 (17)	0 (0)	1 (8)
- Maladie rénale chronique	3 (7)	0 (0)	0 (0)
- Dialyse ou greffe	2 (5)	0 (0)	1 (8)
Comorbidité en santé mentale	3 (7)	2 (6)	1 (8)

Spécificités du PTTc en fonction de l'âge à la 1ère poussée

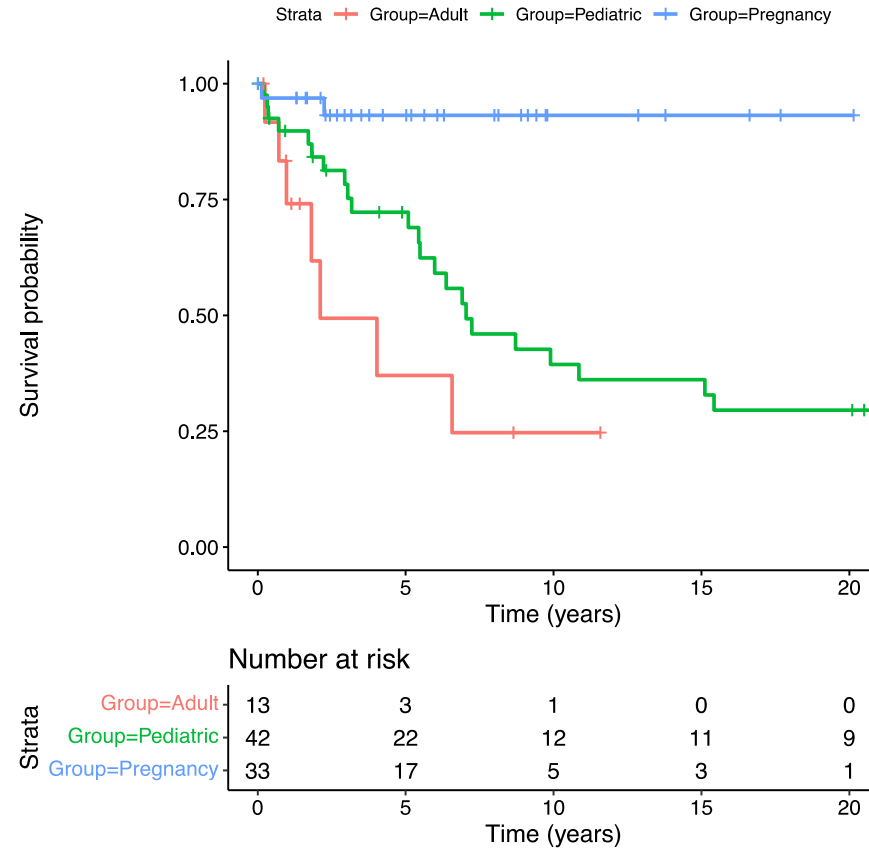


Épisode index	 Enfants	 Adultes : contexte obstétrical	 Adultes : hors contexte obstétrical
	n=42	n=33	n=13
Caractéristiques cliniques à l'épisode index			
Facteur déclenchant initial	24 (57)	33 (100)	6 (46)
- Grossesse	2 (5)	33 (100)	0 (0)
- Infection	21 (50)	4 (12)	4 (31)
Atteinte digestive	4 (10)	10 (30)	6 (46)
Atteinte neurologique	12 (29)	16 (48)	7 (54)
- AVC ou AIT	2 (5)	0 (0)	6 (46)
- Céphalées	5 (12)	10 (30)	1 (8)
- Confusion	2 (5)	3 (9)	2 (15)
- Épilepsie	2 (5)	1 (3)	1 (8)
- Coma	3 (7)	0 (0)	1 (8)
Atteinte cardiaque	5 (12)	0 (0)	1 (8)
Caractéristiques biologiques			
Plaquettes (x10 ⁹ /L)	21 (13, 33)	21 (16, 33)	14 (13, 35)
Hémoglobine (g/dL)	9.00 (6.90, 10.90)	8.10 (6.90, 90)	8.40 (7.60, 12.45)
Réticulocytes (10 ³ /mm ³)	124 (48, 197)	132 (94, 182)	206 (179, 248)
Présence de schizocytes	23 (55)	23 (70)	10 (77)
LDH (xN)	2.6 (1.6, 7.6)	3.2 (2.0, 5.2)	2.5 (1.4, 3.4)
Créatinine (μmol/L)	91 (58, 221)	65 (54, 88)	148 (116, 297)

PTTc et risque de rechute



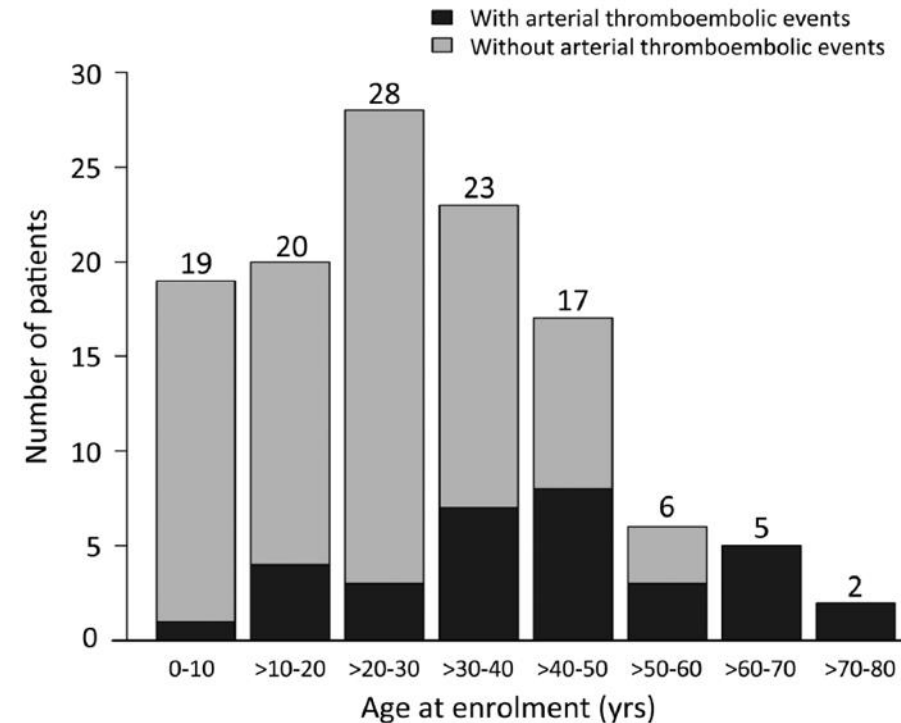
Survie sans rechute chez les patients PTTc (événements aigus) (n=88)



- Groupe pédiatrique et groupe adulte : risque plus élevé de rechute au cours du suivi
- Risque de rechute persistant dans le groupe pédiatrique

PTTc et événements thromboemboliques artériels

Nombre de patients avec ou sans antécédent d'événements thromboemboliques artériels selon l'âge à l'inclusion (n=120)

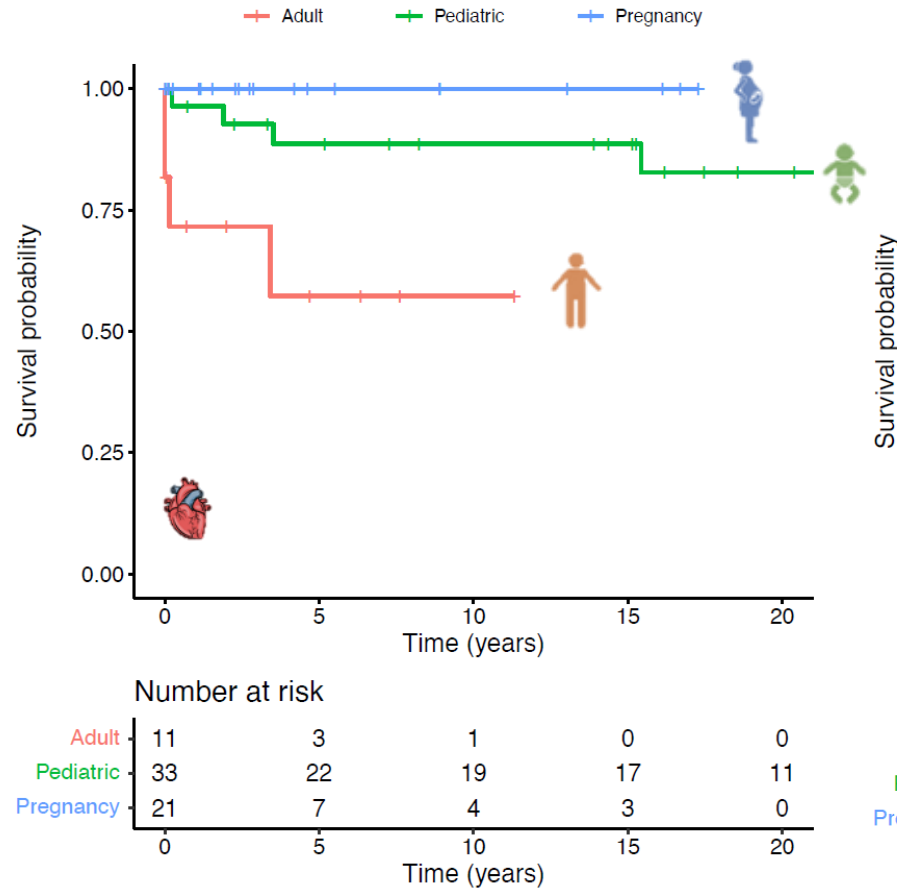


Événements thromboemboliques artériels observés à tous les âges
Et ≥50 % des patients PTTc de plus de 40 ans

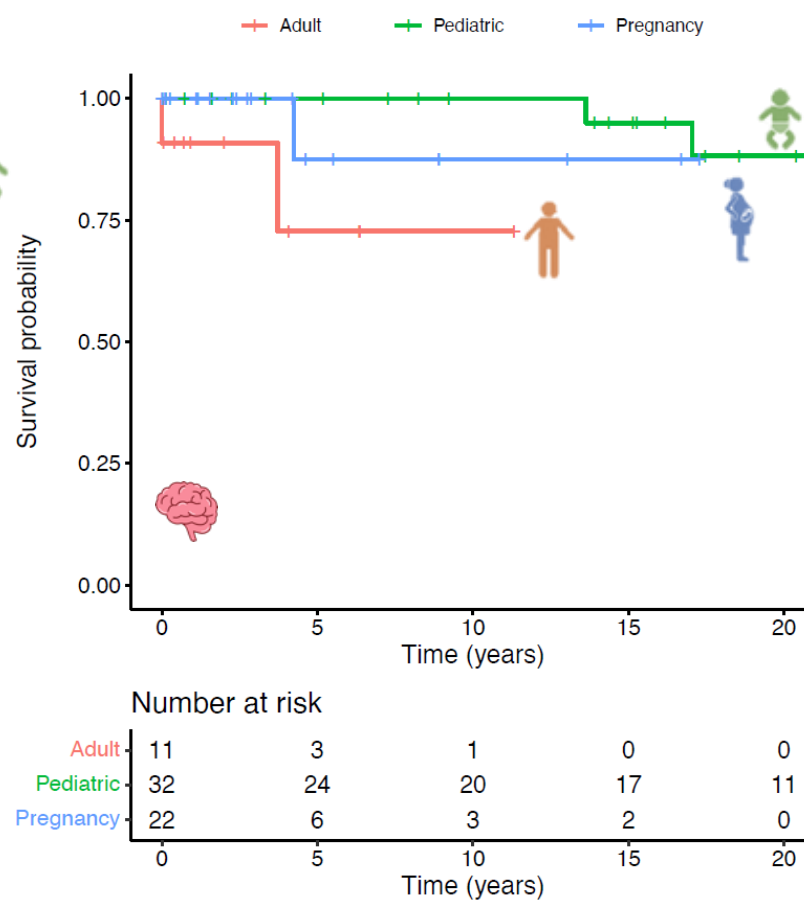
PTTc et complications à long terme



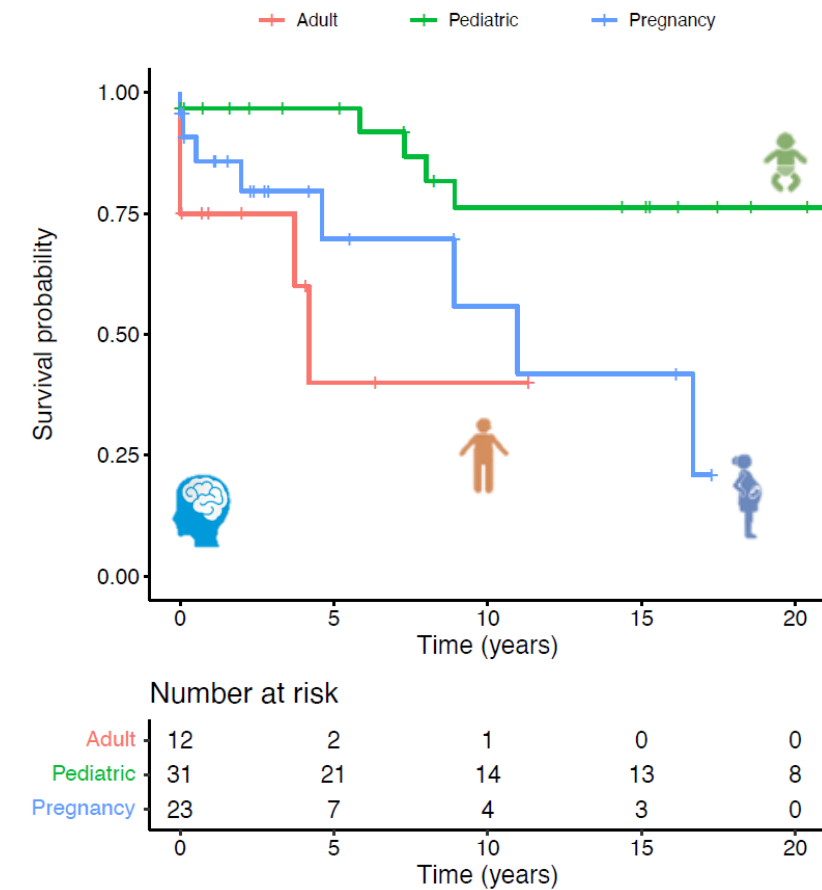
Complications cardiovasculaires



AVC

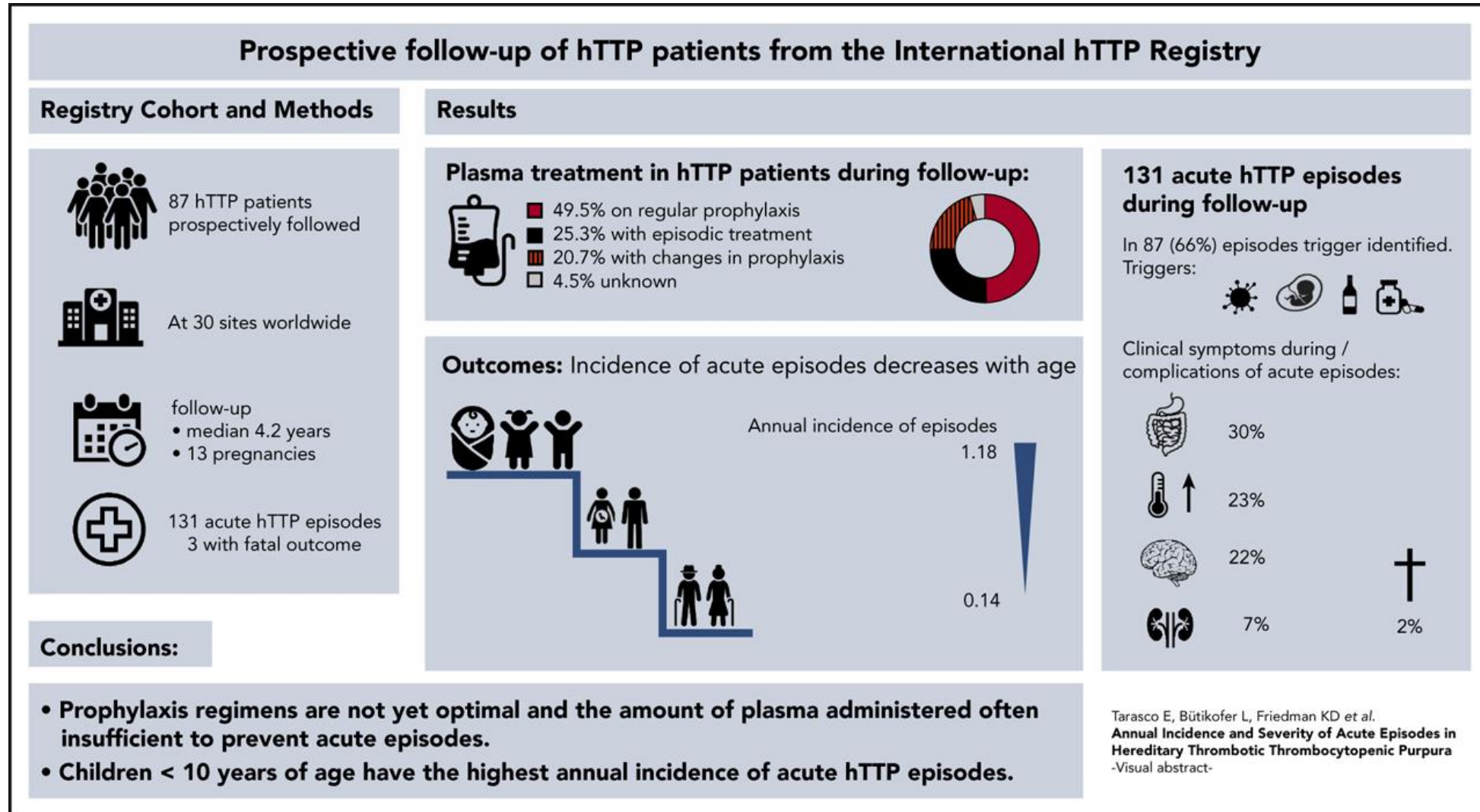


Complications en santé mentale

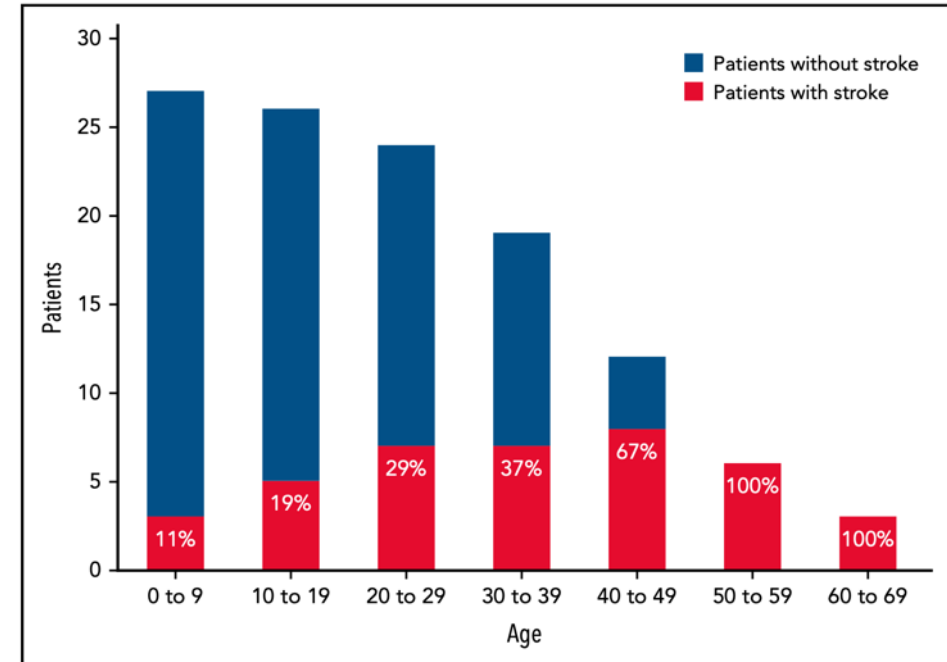
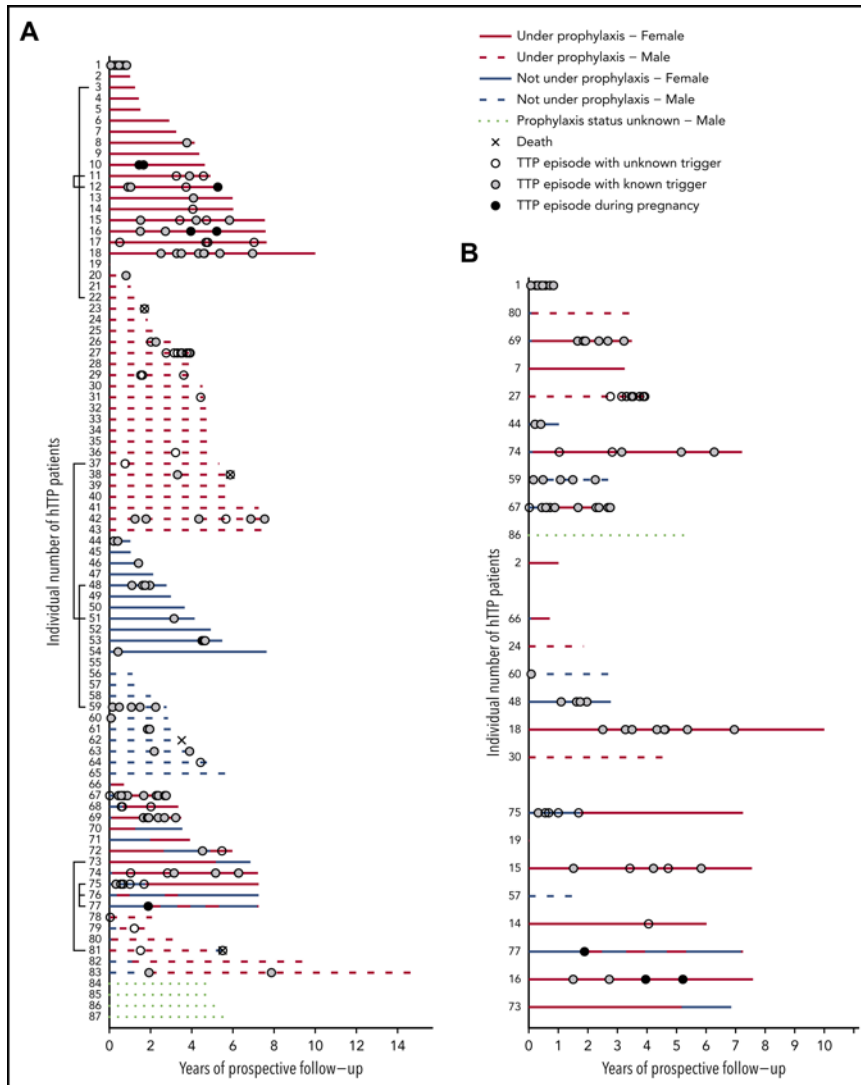


- Complications persistantes malgré une prophylaxie bien conduite
- Sévérité et distribution hétérogènes des comorbidités entre groupes

Une plasmathérapie prophylactique insuffisante ?



Une plasmathérapie prophylactique insuffisante ?



Fréquence du premier épisode d'AVC en fonction de l'âge (par décennie)

→ AVC ischémiques chez 16 patients (âge médian : 26 ans)

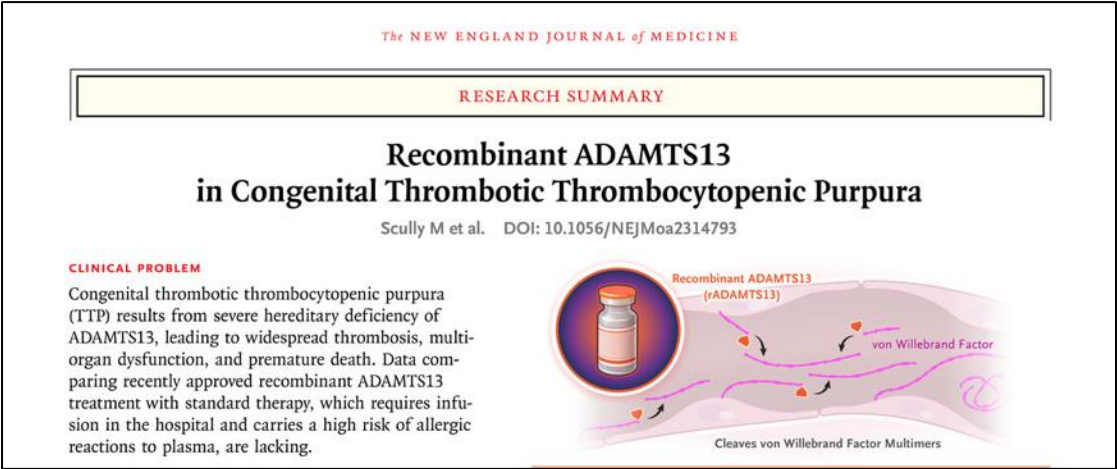
Incidence annuelle et gravité des épisodes aigus de PTTc

Sakai et al. Br J Haematol. 2021;194(2):444-452

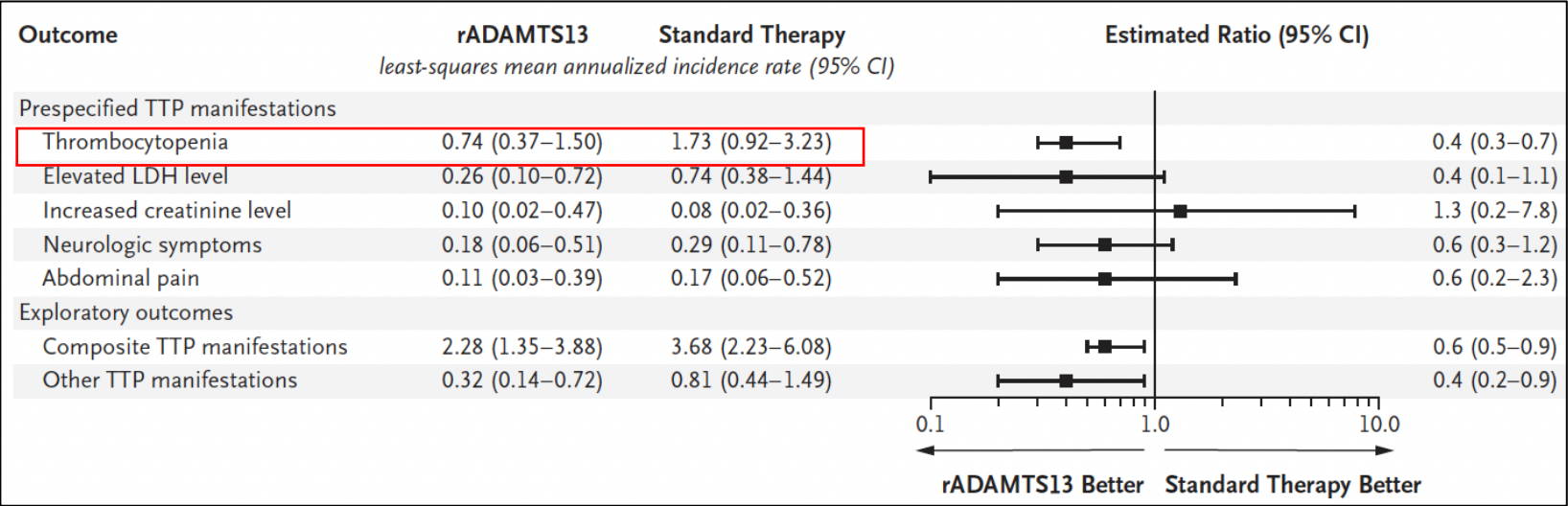
Tarasco et al, Blood 2021;137(25):3563-3575

Borogovac et al. Blood. 2022;140(7):785-789

Place de la rhADAMTS13 dans le PTTc

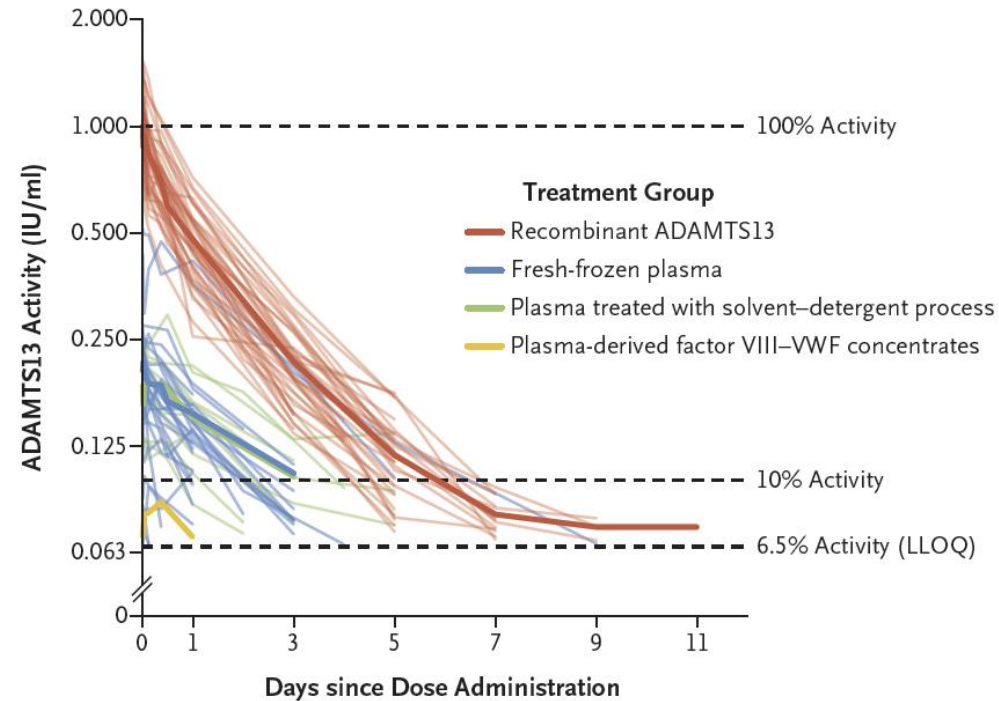


↗ 60% thrombopénies



Incidence des événements en lien avec le PTT

Place de la rhADAMTS13 dans le PTTc



No. of Patients

Recombinant ADAMTS13	36	39	34	31	13	3
Fresh-frozen plasma	23	27	11	2		1
Plasma treated with solvent-detergent process	7	9	5	3		
Plasma-derived factor VIII-VWF concentrates	2	1				

→ Temps d'exposition à l'ADAMTS13 x5 en concentration et en durée avec la rhADAMTS13 vs plasma

Place de la rhADAMTS13 dans le PTTc en France



01/01/2026

08/02/2024

12/12/2024

15/01/2025

Autorisation d'accès précoce rhADAMTS13

Indication : traitement
enzymatique substitutif
chez les **patients** atteints de **PTTc**
âgés de 12 ans et plus

Autorisation d'accès précoce rhADAMTS13

Indication : traitement
enzymatique substitutif
chez les **enfants** atteints de **PTTc**
de moins de 12 ans

Avis favorable au remboursement de rhADAMTS13 (ASMR III)

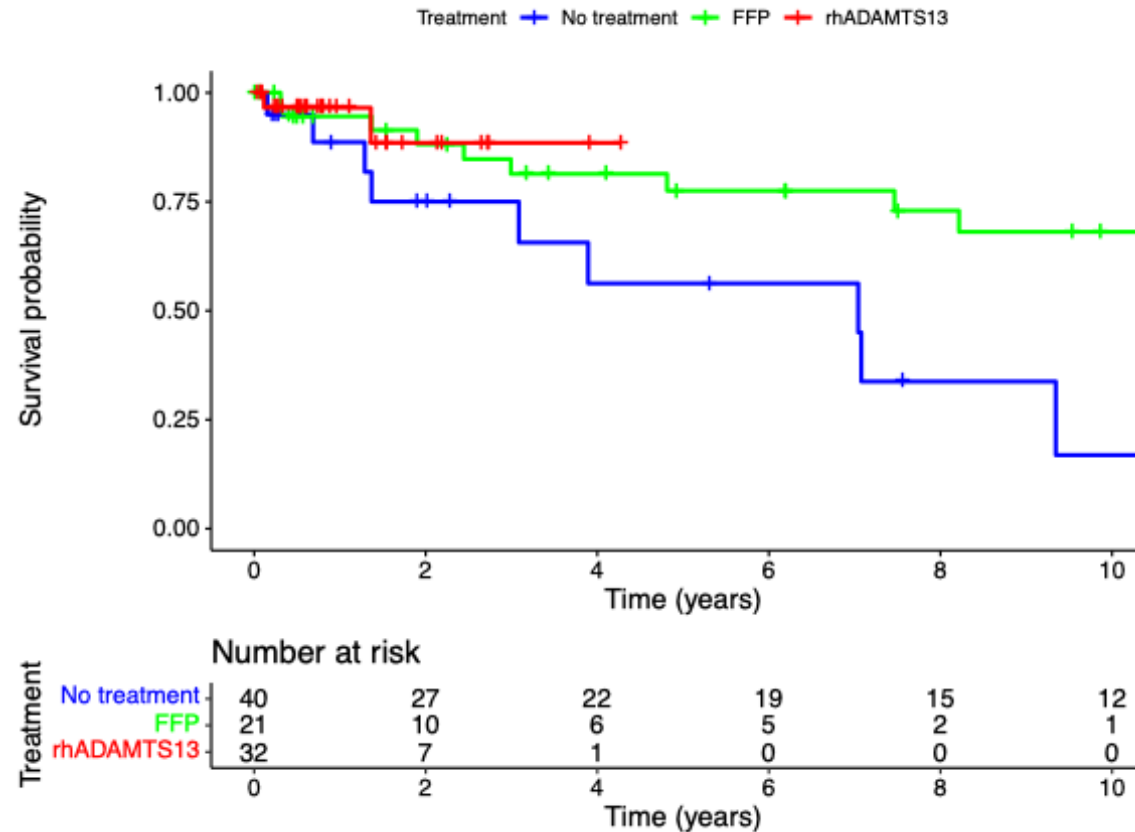
Indication : traitement
enzymatique substitutif
chez les patients **adultes et**
enfants atteints de PTTc

En France :
90 patients
PTTc dont
42 traités par
rhADAMTS13

Prise en charge thérapeutique du PTTc



Risque de rechute chez les patients PTTc de la cohorte pédiatrique en fonction de la prophylaxie



- Sans prophylaxie : risque de rechute +++
- PFC et rhADAMTS13 : amélioration de la survie sans rechute

Prise en charge thérapeutique du PTTc

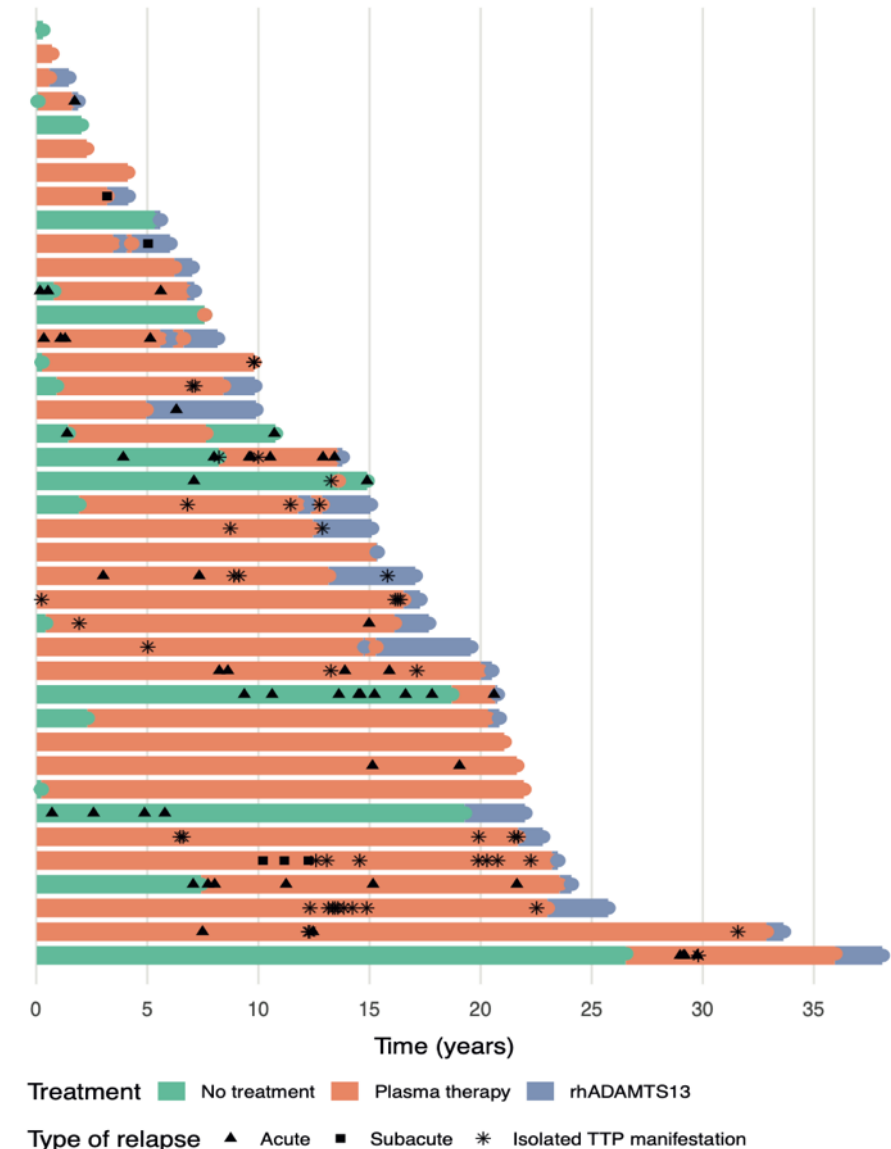


39 patients traités par rhADAMTS13

- 36 patients en prophylaxie au long cours toutes les 1-2 semaines
 - 28 patients de la cohorte pédiatrique
 - 8 patients de la cohorte adulte
- 3 patients en prophylaxie à court ou moyen terme
- Suivi médian de 5 mois [6-17]

État des lieux en France en Juin 2025 :

- **Prophylaxie au long cours (n=36)**
 - âge <12 ans, n=4
 - âge : 12-18 ans, n=3
 - âge : 18-85 ans, n=29
- **3 grossesses menées sous rhADAMTS13**
 - 1 patiente de la cohorte pédiatrique
 - 2 patientes de la cohorte adulte contexte obstétrical



Recommandations du CNR-MAT



Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EMconsulte

www.em-consulte.com



Mise au point

Prise en charge du purpura thrombotique thrombocytopénique congénital à l'ère de la protéine ADAMTS13 recombinante : recommandations du Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT)

Management of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in the era of recombinant ADAMTS13 protein: Recommendations from the Reference Center for Thrombotic Microangiopathies (CNR-MAT)

Bérangère S. Joly^{a,*,b,c}, Adrien Joseph^{c,d,e}, Claire Dossier^{c,f}, Theresa Kwon^{c,f}, Nathalie Gouge-Biebuyck^{c,g}, Olivia Boyer^{c,g}, Vassilis Tsatsaris^{h,i}, Agnès Veyradier^{a,b,c}, Paul Coppo^{b,c,j,*}, Centre national de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) Société de néphrologie pédiatrique (SNP),

Joly et al, Rev Med Interne. 2024:S0248-8663(24)01277-3

Demande d'avis d'expertise RCP MAT

(Pr P. Coppo)

Le 1^{er} jeudi du mois à 14h



✉ rmp@marih.fr

Demande d'avis d'expertise RCP MAT et grossesse

(Pr A. Hertig)

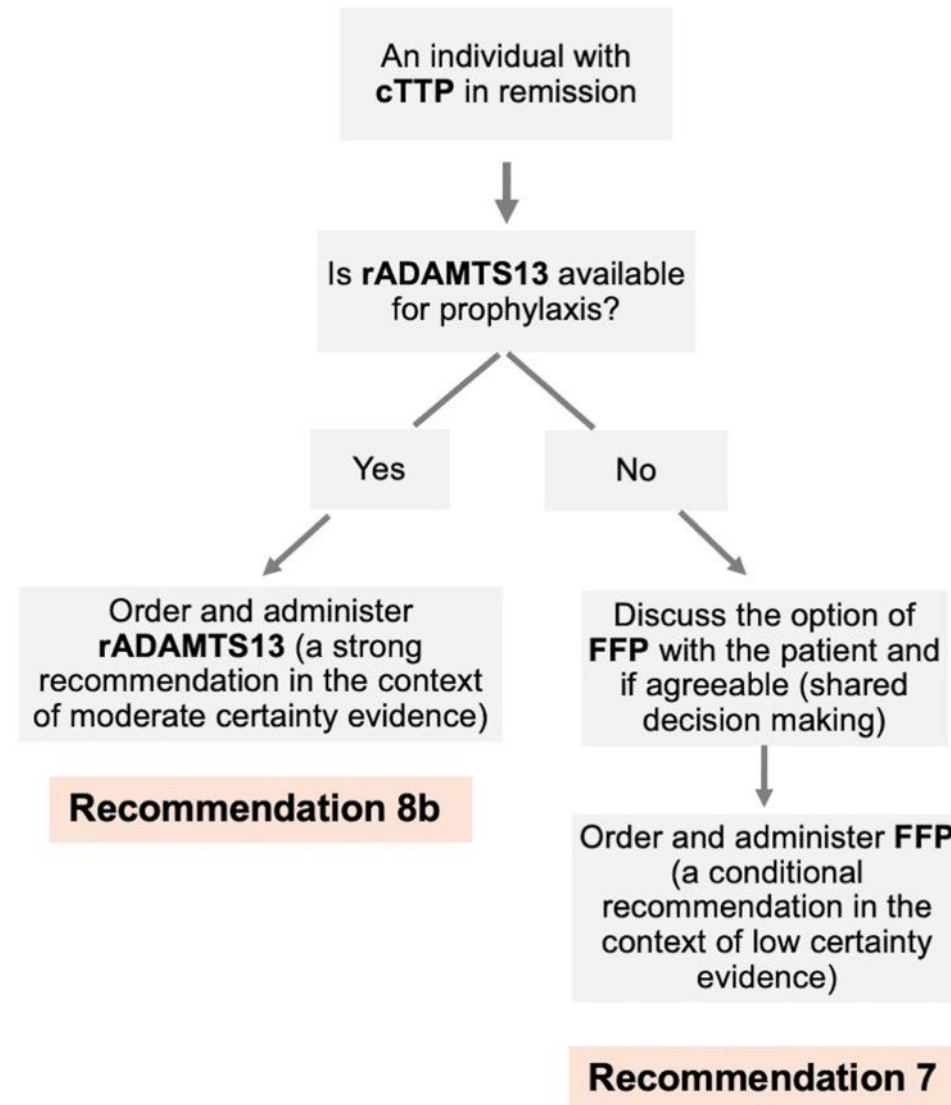
à la demande 24/7



✉ rmpmatgrossesse@gmail.com

pour déclencher la RCP

Recommendations ISTH 2025



Recommendations ISTH 2025

2020 ISTH Guidelines for treatment of cTTP

Recommendation 7.

For patients with cTTP who are in remission, the panel suggests either plasma infusion or a watch-and-wait strategy. (A conditional recommendation in the context of very low certainty evidence).

Recommendation 8.

For patients with cTTP who are in remission, the panel suggests against the use of factor VIII (FVIII) concentrate vs a watch-and-wait strategy. (A conditional recommendation in the context of very low certainty evidence).

Recommendation 10a (no change)

For patients with cTTP who are pregnant, the panel recommends prophylactic treatment over no prophylactic treatment. (A strong recommendation in the context of very low certainty evidence).

Recommendation 10b (no change)

For patients with cTTP who are pregnant, the panel suggests prophylactic treatment with plasma infusion over FVIII products. (A conditional recommendation in the context of very low certainty evidence).

2025 ISTH Guidelines for treatment of cTTP

Recommendation 7.

For patients with cTTP who are in remission, **the panel suggests prophylaxis with plasma infusion over a watch-and-wait strategy.** (A conditional recommendation in the context of very low certainty evidence).

Update: Change in direction from neutral to in favor of plasma infusion.

NEW Recommendation 8b: For patients with cTTP who are in remission, the panel recommends **using recombinant ADAMTS-13 over plasma infusion** to prevent acute episodes. (A strong recommendation in the context of moderate certainty evidence).

Conclusion

- Le PTTc est une entité très rare au sein d'une maladie rare
 - Importance d'une caractérisation exhaustive (phénotype, génotype) de la cohorte française de PTTc à l'ère des thérapies innovantes (rhADAMTS13)
 - 90 patients en France, 99 variations de séquence délétères distinctes du gène *ADAMTS13*
- 3 entités différentes en fonction de l'âge de survenue de la maladie en termes de rechutes et d'atteintes d'organe au cours du suivi
 - Répercussion sur la santé mentale dans les 3 groupes
- En France, stratégie d'une prophylaxie par plasmathérapie probablement plus « agressive » permettant de limiter les rechutes et les atteintes d'organe
 - Encourager les cliniciens suivant des patients PTTc à privilégier une stratégie de prophylaxie par rhADAMTS13 afin de limiter les complications ischémiques à long terme et d'améliorer la qualité de vie des patients

Remerciements



- 19ème congrès de la Société Française d'Hémathèse



- Pr Agnès VEYRADIER
- Dr Laurie GOUBEAU
- Mme Adeline BROUILLARD
- Mme Chloé DOINEL
- Mme Chloé FERNANDES
- Mme Céline HUE
- Mme Manon MARATRA
- Mme Sylvie LAVARDE
- Mme Marie RADIONOVA



- Pr Paul COPPO
- Mme Raïda BOUZID
- Mme Lise JOURDAIN
- Mme Alia FOFANA
- Mme Farida BOUKENNA



- Dr Pierre BOISSEAU
- Pr Stéphane BEZIAU



- Les patients
- Leur famille