

MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES

PHYSIOPATHOLOGIE, CLASSIFICATION

Paul Coppo

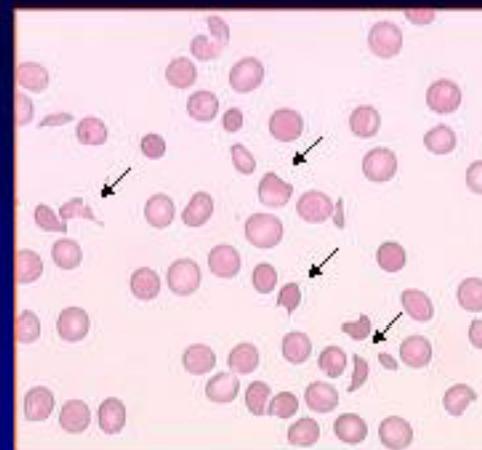
Service d'Hématologie & de Thérapie Cellulaire - Hôpital Saint-Antoine

AVIGNON – 10 septembre 2005

MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES



- **Anémie hémolytique mécanique** (< 12 à 13 g/dL)
- **Thrombopénie périphérique** (< $150 \times 10^9/L$)
- **Défaillances d'organe de sévérité variable**



PTT

- **Héréditaires**
- **Acquis**

secondaires
« idiopathiques »

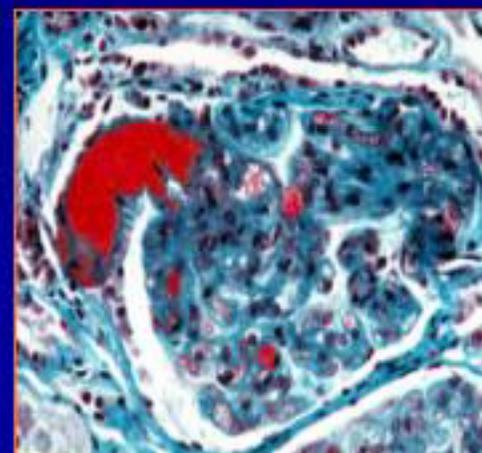
SHU

- **Héréditaires**
- **Acquis**

post-diarrhéiques
secondaires
« idiopathiques »

Autres entités

- **HELLP Sd**
- **MVO**
- **CAPS**
- **TIH type 2**
- **HTA maligne**



- **Purpura thrombotique thrombocytopénique : définition**
- **Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie**
- **Le Purpura thrombotique thrombocytopénique: une maladie autoimmune à part entière**
- **Valeur pronostique de l'anticorps anti-ADAMTS13**
- **Syndrome Hémolytique et Urémique : physiopathologie**
- **Conclusions - Perspectives**

PTT : DESCRIPTION INITIALE

E. Moschowitz, 1924

- Jeune fille de 16 ans
- Fièvre, troubles neurologiques
- Anémie, insuffisance rénale
- Défaillance cardiaque
- Décès au bout de 2 semaines



Autopsie:

thrombi avec dépôts hyalins au niveau des artérioles et capillaires de la majorité des organes

HYALINE THROMBOSIS OF THE TERMINAL ARTERIOLES AND CAPILLARIES: A HITHERTO UNDESCRIBED DISEASE*

ELI MOSCHOWITZ, M.D.

The history of this case is as follows:

A girl aged sixteen with an uneventful previous history and in a state of perfect health was suddenly attacked with a high fever (103° to 104° F.). The only complaint was pain in the arms. Even in the first days of her illness her physician noted an extreme pallor. She was admitted to Beth Israel Hospital a few days after the onset of the illness, where she remained one

* Presented January 10, 1924.

AN ACUTE FERRILE PLEIOCHROMIC ANEMIA WITH HYALINE THROMBOSIS OF THE TERMINAL ARTERIOLES AND CAPILLARIES

AN UNDESCRIBED DISEASE*

ELI MOSCHOWITZ, M.D.

NEW YORK

This case is remarkable, clinically and anatomically.

REPORT OF CASE

History—K. Z., a girl, aged 16 years, was an elementary school graduate, had gone to business school, and had been employed for eight months preceding the illness. There were three other children, two younger and one older; all apparently were perfectly normal. There were no home difficulties, and poverty was not extreme. She had spent September 4 and 5 at Rockaway Beach, where she appeared in perfect health and spirits. She had returned home on the evening of September 5 and slept well. On the morning of September 6, she complained of weakness in the upper extremities and had pain on moving the wrists and elbows; she already had marked pallor and was slightly constipated. The symptoms increased in severity until she was admitted to the Beth Israel Hospital, September 13. While at home, she

PTT → ENTITÉ HÉTÉROGÈNE



• Formes idiopathiques

• Pathologies associées



Sporadiques

Héréditaires

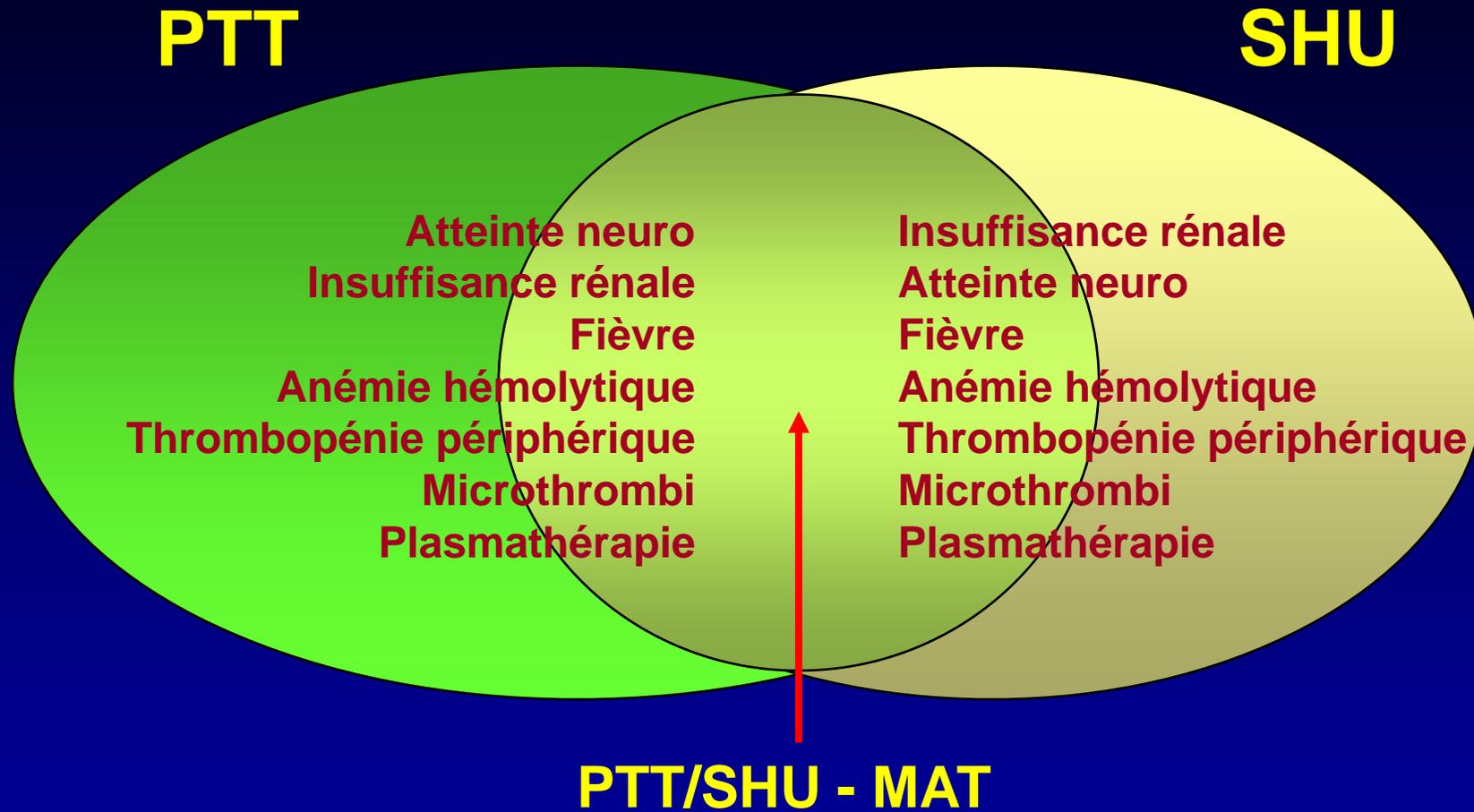
Intermittentes

- Infection VIH
- Greffes
- Pathologies malignes
- Maladies autoimmunes
- Médicaments

Antinéoplasiques
Antiagrégants
Quinine
Cyclosporine A
...

Infections = facteurs déclenchants

PTT, SHU, PTT/SHU, MAT



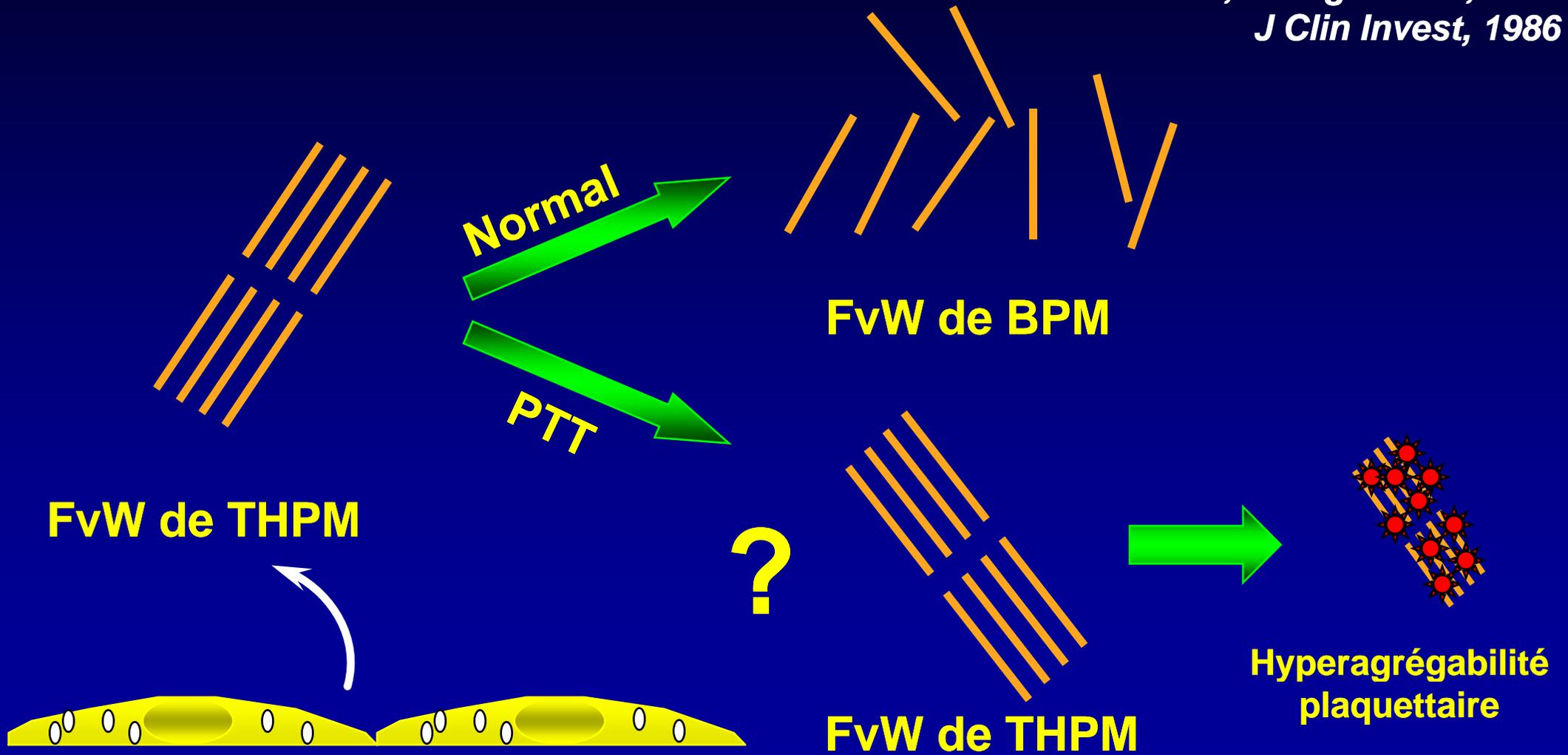
PTT et SHU: même entité à expression clinique variable ?

Symmers, 1952; Remuzzi, 1987

- **Purpura thrombotique thrombocytopénique : définition**
- **Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie**
- **Le Purpura thrombotique thrombocytopénique: une maladie autoimmune à part entière**
- **Valeur pronostique de l'anticorps anti-ADAMTS13**
- **Syndrome Hémolytique et Urémique : physiopathologie**
- **Conclusions - Perspectives**

ROLE du FACTEUR WILLEBRAND dans la PHYSIOPATHOLOGIE du PTT

*Moake et al., N Engl J Med, 1982
J Clin Invest, 1986*



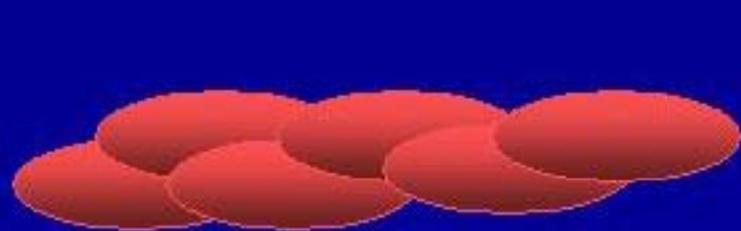
PURIFICATION de la PROTEASE du FW

Furlan et al., Blood, 1996
Tsai et al., Blood, 1996

Plasma humain

Chromatographie
(Gradient de sépharose
et interaction hydrophobe)

Protéase du FvW

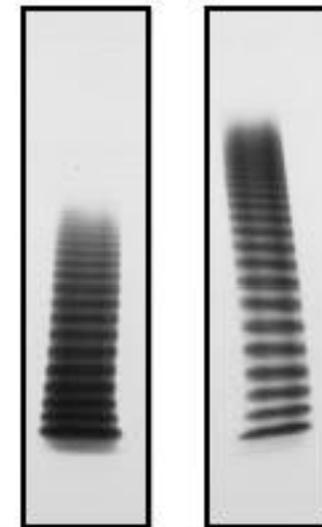


FvW de THPM



FvW de bas poids moléculaire

Multimères de FvW



Témoin

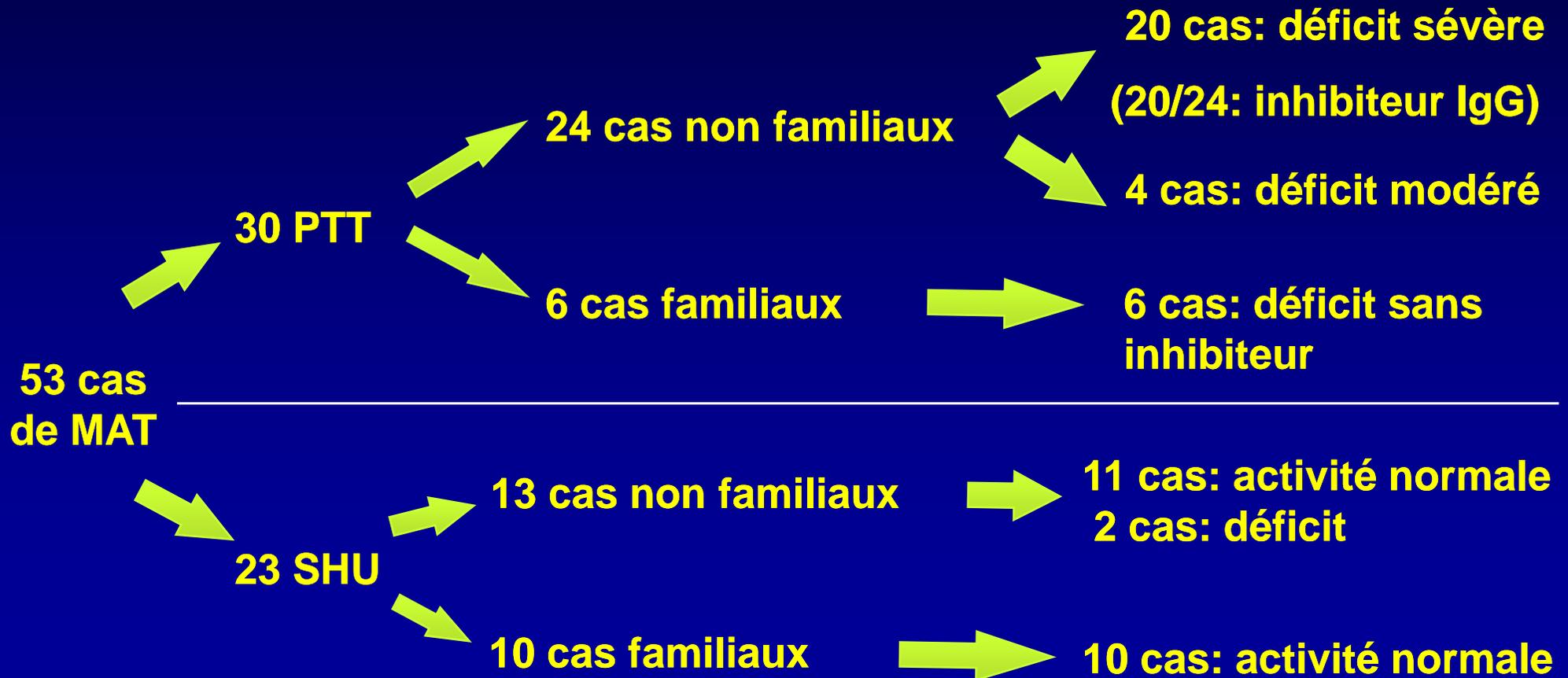
PTT

THPM

PTT et PROTEASE du FW I.

- Le PTT est associé à un déficit sévère en protéase du FvW

Furlan et al., N Engl J Med 1998 - Tsai et al., N Engl J Med 1998 - Veyradier et al., Blood 2001



PTT et PROTEASE du FW II.

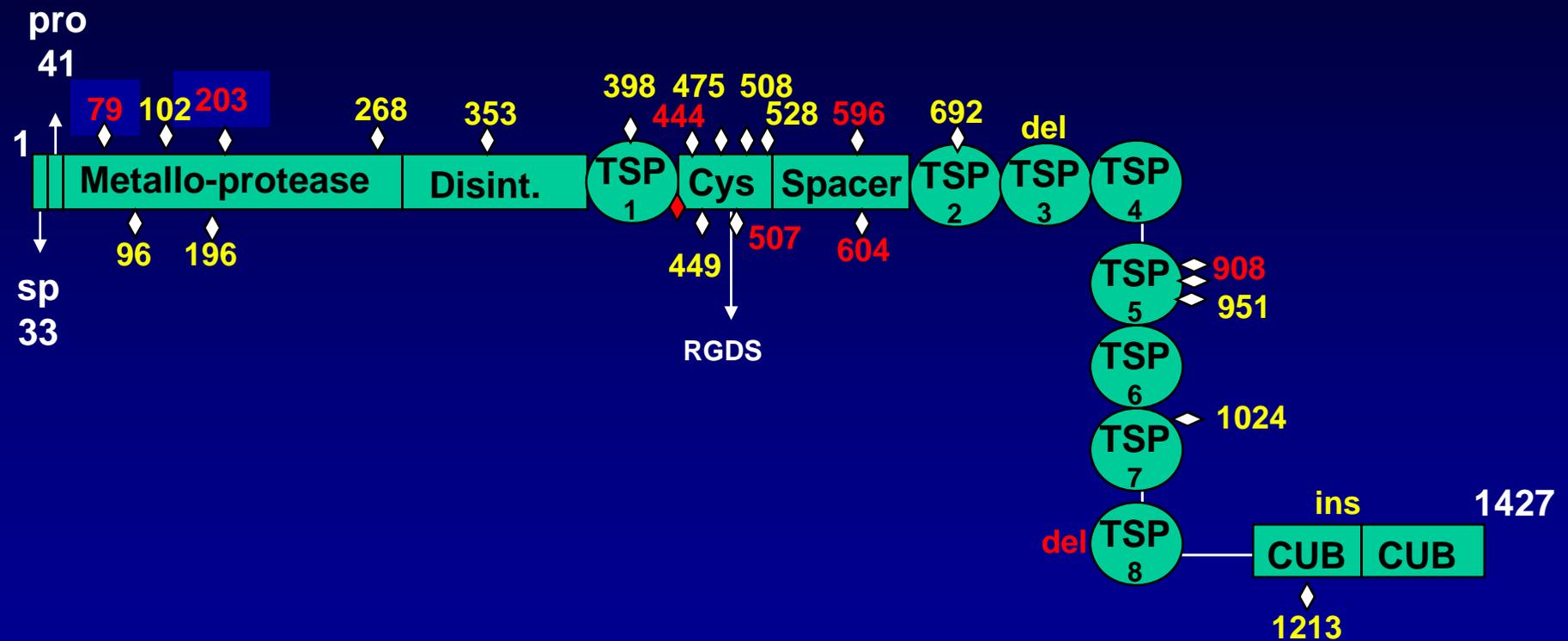
Zheng et al, J Biol Chem 2001 - Fujikawa et al, Blood 2001 - Gerritsen et al, Blood 2001 - Levy et al, Nature 2001

- Purification par chromatographie (plasma humain et concentré de FVIII/FvW)
- Glycoprotéine monochaîne de 150/190 kDa (1427 aa)
- Métalloprotéase, famille ADAMTS : ADAMTS 13



- Gene: chromosome 9q34 / cDNA 4,6 kb (Epissage alternatif : au moins 7 variants)
- Synthèse hépatique; Proenzyme, activation intracellulaire par la furine ?
- Concentration plasmatique = 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Demi-vie = 3 jours
- Clivée par la plasmine et la thrombine

PTT et PROTEASE du FW III.



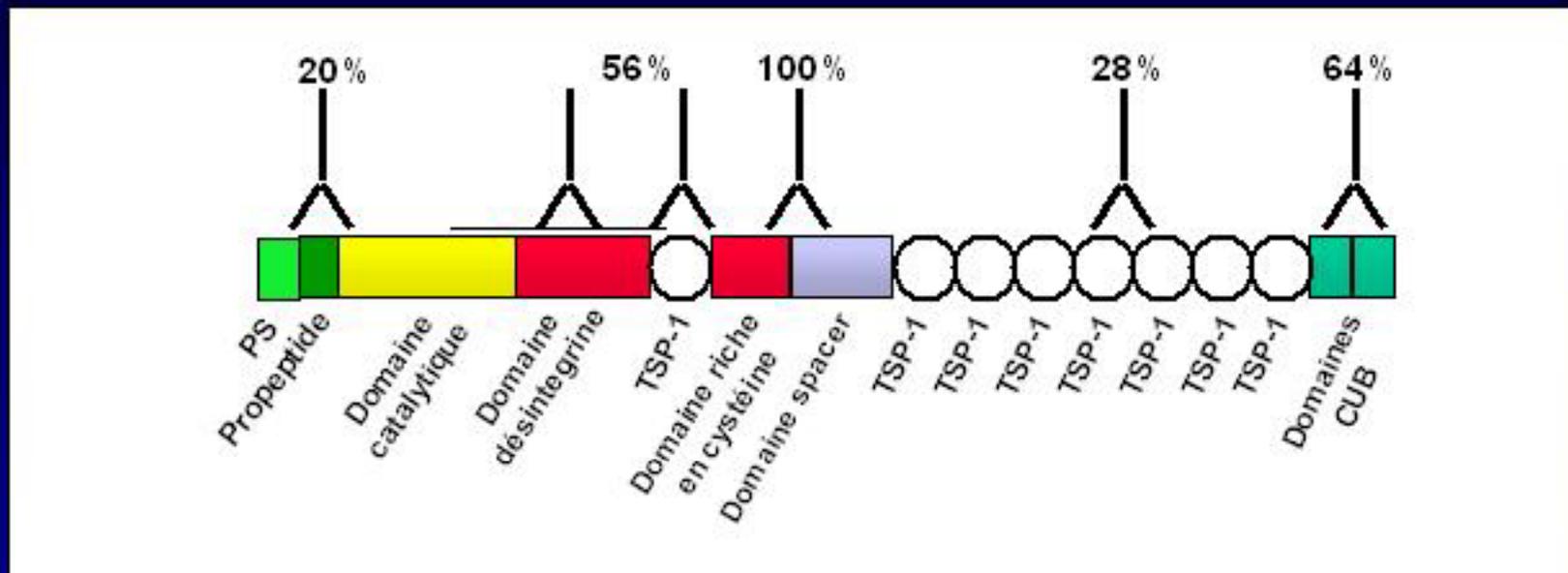
A Disintegrin And Metalloprotease with TSP-1 motifs (ADAMTS13)

- Transmission autosomique récessive
- Mutations en général hétérozygotes

PTT et PROTEASE du FW IV.

Les anticorps anti-ADAMTS13 sont dirigés en majorité contre les domaines riche en Cys et « Spacer » +++

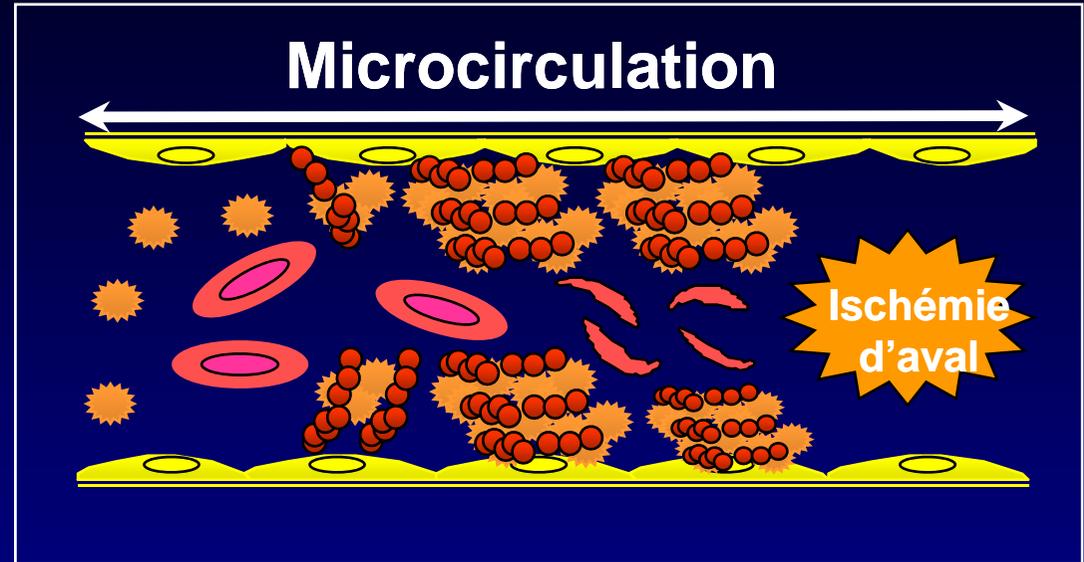
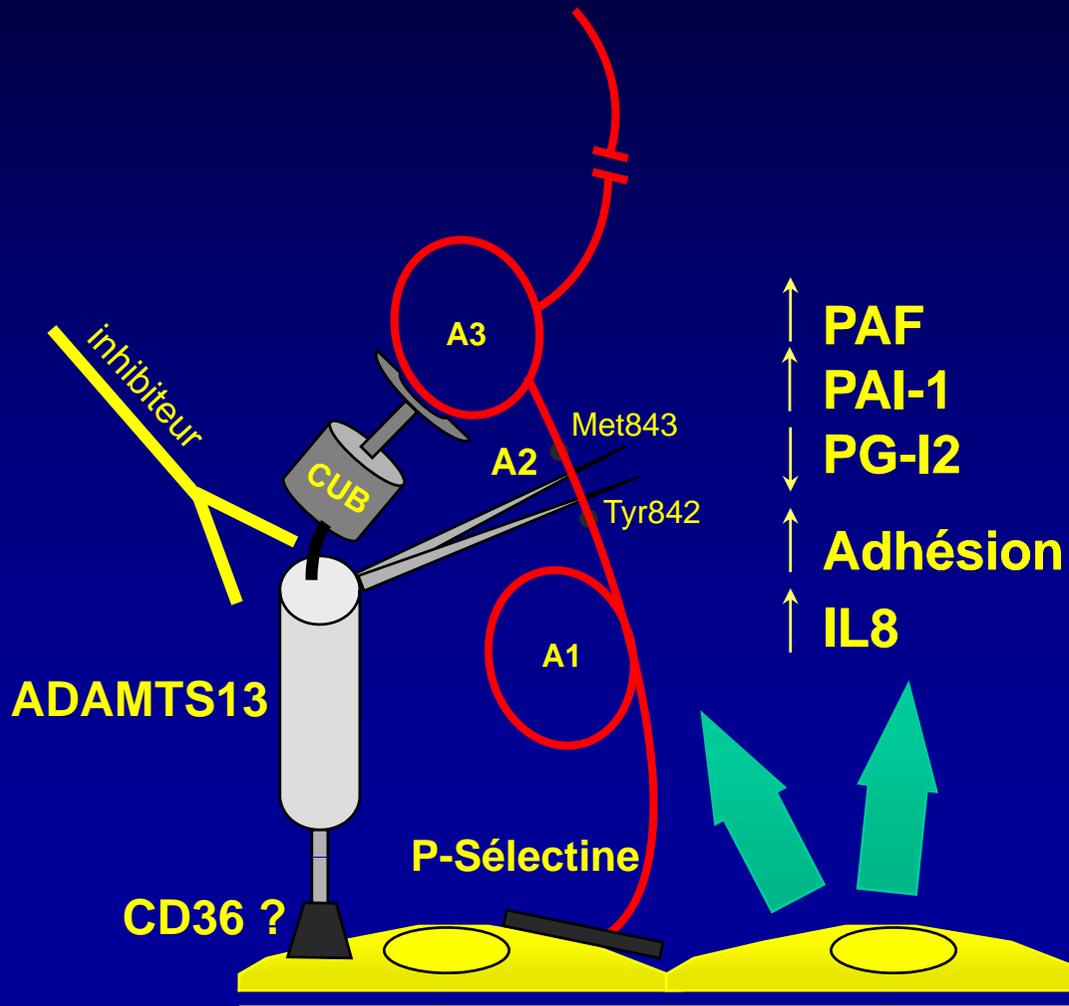
Klaus et al., Blood 2004



Mécanismes : inhibition
autres (opsonisation ? Catalyse ? ...)

PTT et PROTEASE du FW V.

Facteur von Willebrand



Lésion / activation endothéliale

LPS, endotoxines, Fas-L, TNF α , IL1, IL6...

AGE

Endothélium

ADAMTS13 et AUTRES SITUATIONS PATHOLOGIQUES

Kavakli et al., Pediatr Hematol Oncol 2002

Contexte (nombre) :

- Nouveau-né (16)
- Enfant (20)
- Diabète sucré (7)
- Hépatite virale aiguë (10)
- Hépatite virale chronique (10)
- Béta-thalassémie majeure (10)
- Varicelle (11)
- Syndrome néphrotique (11)
- Fièvre méditerranéenne familiale (10)

ADAMTS13

50,5 ± 16,1 %] P=0,0001
83,3 ± 16,3 %	
N] P=0,0001
40,2 ± 27 %	
N	
N	
N	
N	

Déficit sévère en ADAMTS13 = haute valeur prédictive positive pour le diagnostic de PTT

ADAMTS13 dans le PTT: grandes séries

- **Déficit en ADAMTS13 dans les MAT: 13 à 46 p. cent**

Veyradier et al, 2001

Vesely et al, 2003

- **Sensibilité pour le diagnostic de PTT : 89 à 100 p. cent**

Furlan et al, 1998

Veyradier et al, 2001

- **Spécificité pour le diagnostic de PTT : > 91 p. cent**

Furlan et al, 1998

Veyradier et al, 2001

Bianchi et al, 2002

- **Fréquence de la présence d'un inhibiteur: 38 à 95 p. cent**

Mori et al, 2002 ; Veyradier et al, 2001

Vesely et al, 2003 ; Zheng et al, 2004

Peyrandi et al, 2004 ; Böhm et al, 2005

Prévalence des anticorps anti-ADAMTS13 par ELISA dans les MAT

Rieger M, Mannucci PM, Kremer-Hovinga JA, Scheifflinger F, Blood 2005



ADAMTS13 ≤ 10 %

35/36 (97 %): Ac positifs

Titre: 20 à 3200

ADAMTS13 > 10 %

12/15 (80 %): Ac négatifs

3/15: Ac positifs avec
ADAMTS13 basse (PTT)

4 SHU: Ac négatifs

LED: 13 % (spécifiques ?)
APS: 5,5 %
Thrombopénies: 8 %
Sujet normal: 3,6 %
PTT héréditaires: 0 %

- **Purpura thrombotique thrombocytopénique : définition**
- **Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie**
- **Le Purpura thrombotique thrombocytopénique: une maladie autoimmune à part entière**
- **Valeur pronostique de l'anticorps anti-ADAMTS13**
- **Syndrome Hémolytique et Urémique : physiopathologie**
- **Conclusions - Perspectives**

ADAMTS13 DÉFINIT-ELLE des SOUS-GROUPES PARTICULIERS de MALADES ?

Tsai: « YES »

Remuzzi: « NO »

J Thromb Haemost 2003, 4: 625-34.

Méthodologie

Etude rétrospective

Monocentrique (Octobre 1997 – Août 2000), puis multicentrique (Septembre 2000 – Avril 2003)

Critères d'inclusion

Thrombopénie $< 150 \times 10^9/L$

Anémie hémolytique mécanique à Coombs négatif

Pas de pathologie associée

(greffe, cancer, chimio, maladie VIH CDC stade C)

Paramètres étudiés

ATCD, ethnie, présentation clinique, biologie standard

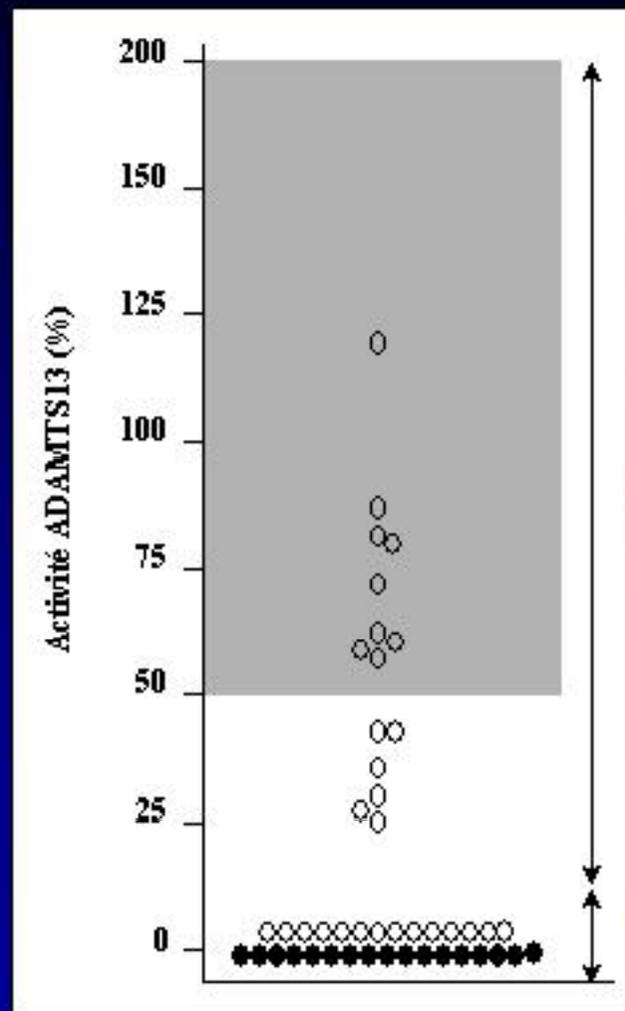
Autoimmunité (FAN, Ac anti-ADN natif, Ac antiphospholipides, complément)

ADAMTS13 + inhibiteur

Réponse au traitement, évolution.

Résultats I.

Clinique.



● Déficit associé à un inhibiteur

ADAMTS13

	<5% (N=31)	>25% (N=15)	p
Age	36 (19-67)	48 (17-78)	NS
Sexe (F/M)	20/11	11/4	NS
Origine afro-caribéenne	15/31	2/15	0.03
ATCD MAT	4/31	1/15	NS
Fièvre	11/31	6/15	NS
GCS	15 (6-15)	15 (5-15)	NS
SNC	23/31	10/15	NS
Céphalées	9/23	5/15	-
Confusion	8/23	3/15	-
Convulsion	2/23	4/15	-
Déficit focal	5/23	4/15	-

Résultats II.

Biologie standard.

	ADAMTS13 <5% (N=31)	ADAMTS13 >25% (N=15)	p
Hémoglobine (g/dL)	7.3 (4.6-13.7)	7.4 (4.6-11.4)	NS
LDH (U/L) (xN)	6 (1.5-26.3)	6 (2.5-16.5)	NS
Plaquettes (x10⁹/L)	12 (2-69)	49.5 (6-103)	0.0004
Urée (mmol/L)	9.7 (3.3-37)	25.8 (12.1-49.8)	< 0.0001
Créatinine (μmol/L)	98 (58-448)	329 (95-1269)	< 0.0001
Débit de filtration glomérulaire (ml/mn)	78 (9-127)	15.8 (5.6-80)	< 0.0001

Résultats III.

Immunologie.

	ADAMTS13 <5% (N=31)	ADAMTS13 >25% (N=15)	p
Polyarthrite	4/31	1/15	-
Lupus discoïde	3/31	0/15	-
Vespertilio	1/31	0/15	-
Endocrinopathies autoimmunes	1/31	0/15	-
Granulomatose	1/31	0/15	-
GN extramembraneuse	1/31	0/15	-
Syndrome de Raynaud	1/31	0/15	-
Ac antinucléaires	22/31	0/15	< 0.0001
Ac anti-ADN natif	3/31	0/15	-
Ac anticardiolipide	1/31	2/15	-
Ac anti-ADAMTS13	17/31	-	-

Résultats IV.

Evolution I.

	ADAMTS13 <5% (N=31)	ADAMTS13 >25% (N=15)	p
Délai de normalisation du taux de plaquettes (jours)	13 (2-162)	11 (3-39)	NS
Délai de normalisation du taux de LDH (jours)	17 (1-73)	13.5 (4-37)	NS
Hémodialyse	3/31	7/15	0.008
Insuffisance rénale terminale	1/31	3/14	0.08
Réévolutivité	11/29	3/14	NS
Rechutes	3/29	1/14	NS
Survie	27/31	15/15	NS

PTT: UNE MALADIE AUTOIMMUNE I.

MAT idiopathiques avec déficit en ADAMTS13 (PTT):

Survient au sein d'un groupe bien particulier (facteur génétique)

Caractérisé par:

- une thrombopénie plus sévère
- une atteinte rénale modérée
- différentes manifestations auto-immunes pouvant se compléter durant l'évolution

Le déficit en protéase s'inscrit dans le cadre d'un processus auto-immun général

PTT: UNE MALADIE AUTOIMMUNE III.

PTT et maladies autoimmunes

Lupus érythémateux disséminé	<i>Jain et al, 1994; Nesher et al, 1994</i>
Syndrome de Sjögren	<i>Campbell et al, 1998</i>
Polyarthrite rhumatoïde	<i>Kfoury et al, 1999</i>
Hépatite autoimmune	<i>Shibuya et al, 2001</i>
Connectivite mixte	<i>Myaoka et al, 1997</i>
Sclérodermie	<i>Cookson et al, 1991</i>
Maladie de Still	<i>Patols et al, 1997</i>
Maladies inflammatoires de l'intestin	<i>Schleinitz et al, 2003</i>
Myasthénie	<i>Sano et al, 1991</i>
Maladie de Behçet	<i>Jabr et al, 2003</i>
Cytopénies autoimmunes	<i>Morgensztern et al, 2002; Baron et al, 2001</i>
Syndrome des antiphospholipides	<i>Trent et al, 1997; Amoura et al, 2004</i>

- **Purpura thrombotique thrombocytopénique : définition**
- **Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie**
- **Le Purpura thrombotique thrombocytopénique: une maladie autoimmune à part entière**
- **Valeur pronostique de l'anticorps anti-ADAMTS13**
- **Syndrome Hémolytique et Urémique : physiopathologie**
- **Conclusions - Perspectives**

PRONOSTIC du PTT I.

Activité ADAMTS13

Inhibiteur d'ADAMTS13



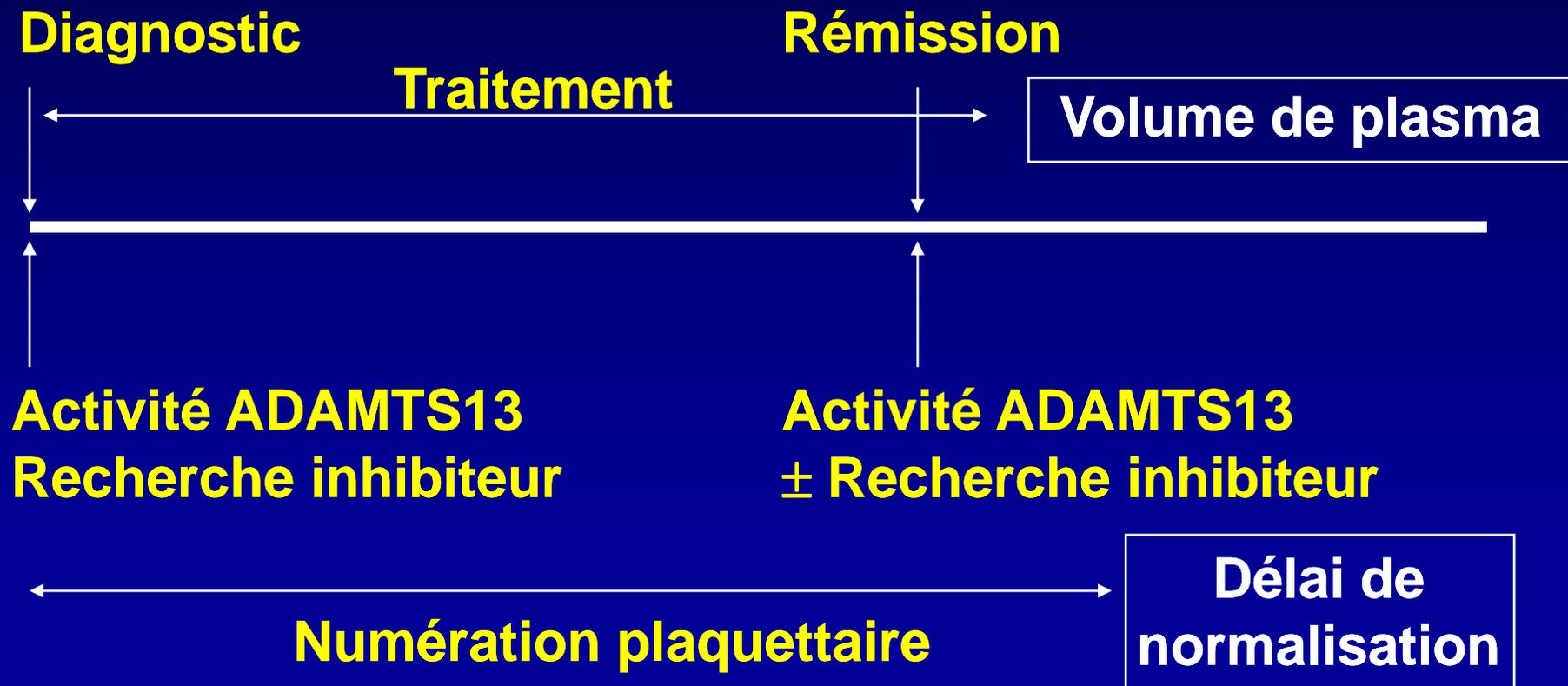
VALEUR PRONOSTIQUE ?

PATIENTS ET METHODE

Inclusion:

PTT (anémie mécanique + thrombopénie) idiopathiques

Traitement par plasmathérapie (HD-PI + TPE)

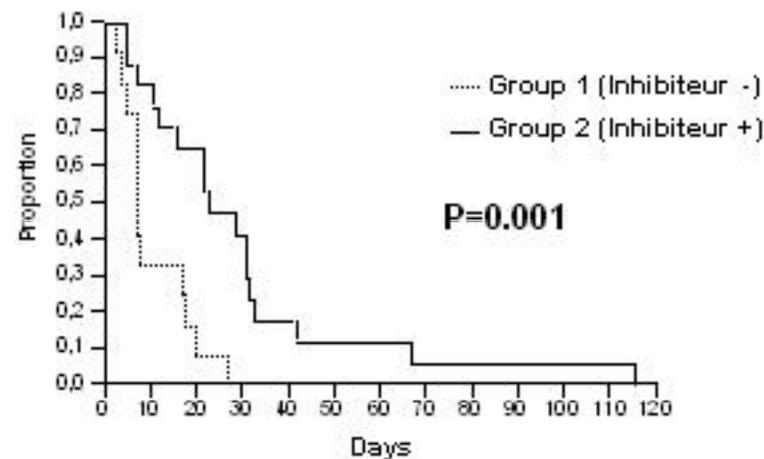


RESULTATS I.

ADAMTS13 Inhibiteur	Indétectable		P-Value
	négatif	positif	
Patients	12	21	
Age	32,5 (19-58)	36 (21-55)	NS
Sexe ratio (F/M)	9/3	10/11	NS
Fièvre	5/12	8/21	NS
Atteinte SNC	9/12	15/21	NS
Hémoglobine (g/dL)	6,4 (4,6-10,5)	7,9 (3,2-13,7)	NS
LDH (xN)	6 (1,5-26,1)	6,3 (1,9-28)	NS
Plaquettes (x10⁹/L)	17 (2-30)	15,5 (6-62)	NS
DFG (mL/mn)	74,6 (40,5-130)	82,6 (9-157)	NS

RESULTATS II.

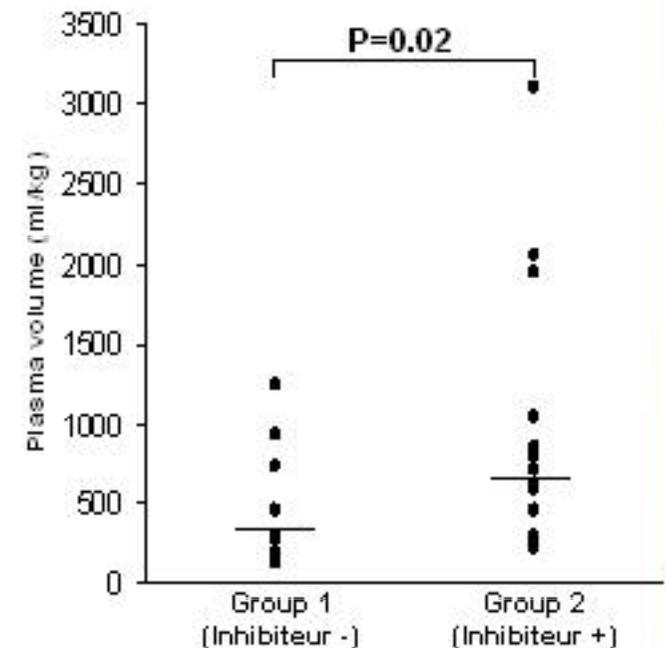
Délai de normalisation des taux de plaquettes



Median time to platelet count recovery in survivals (95 percent CI)

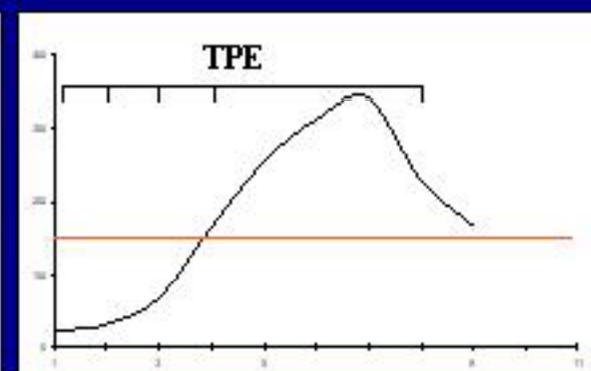
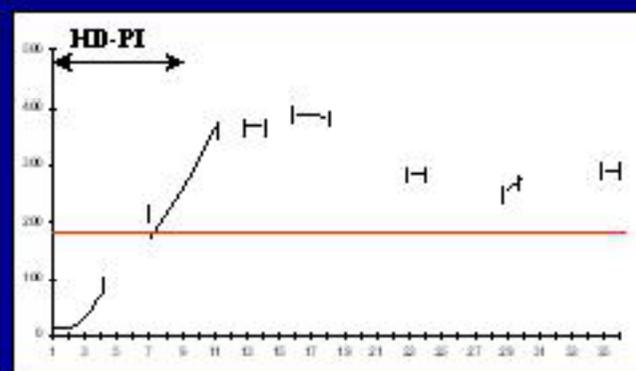
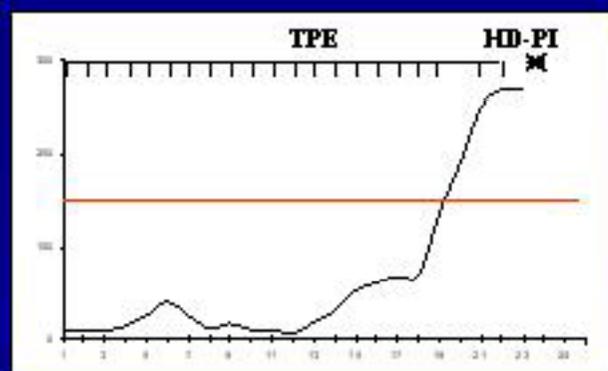
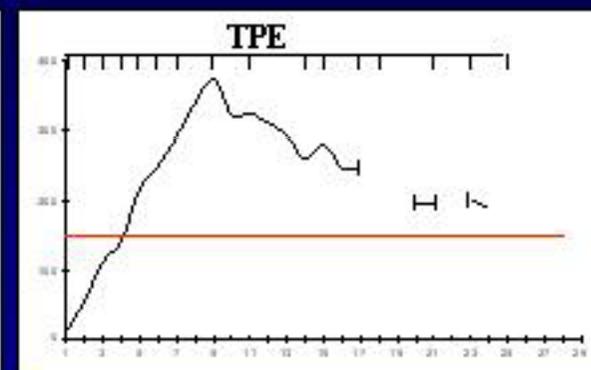
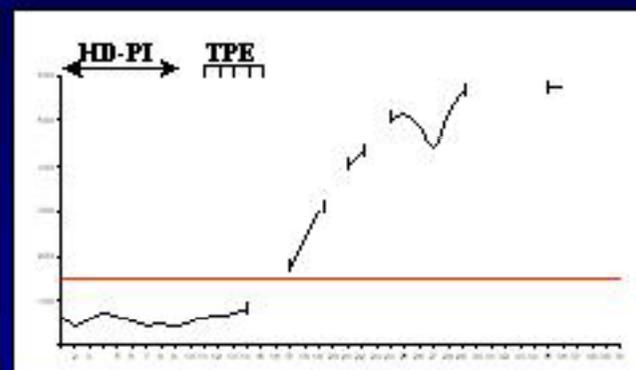
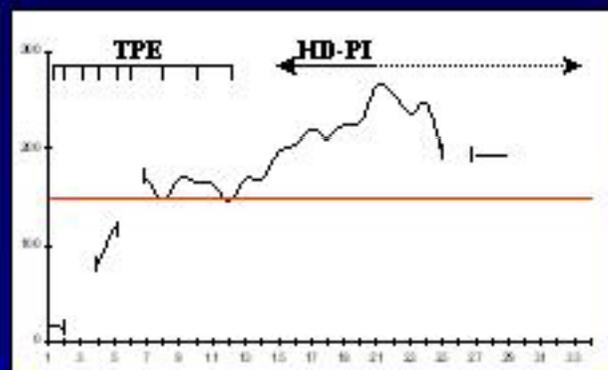
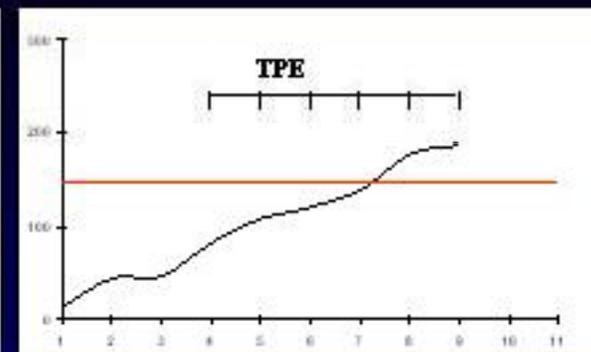
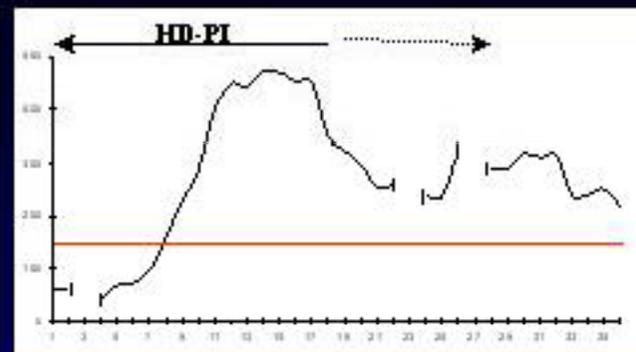
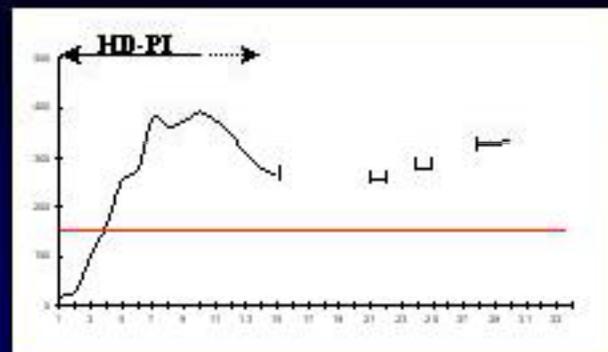
Group 1 7 days (4-18)
Group 2 23 days (11-32)

Volumes de plasma

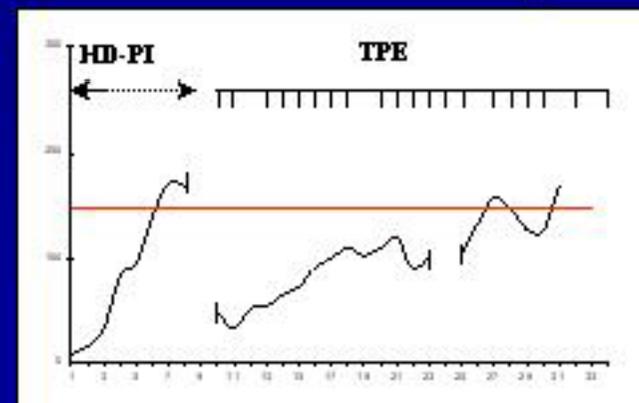
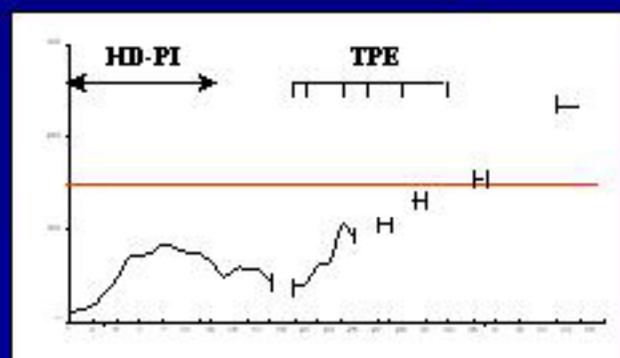
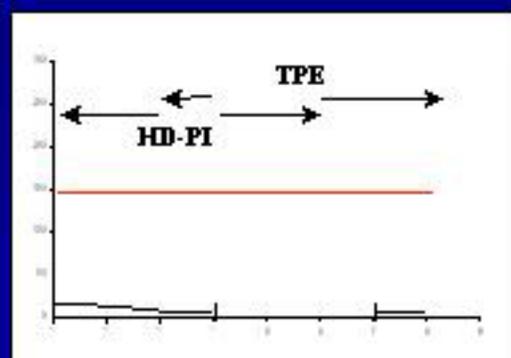
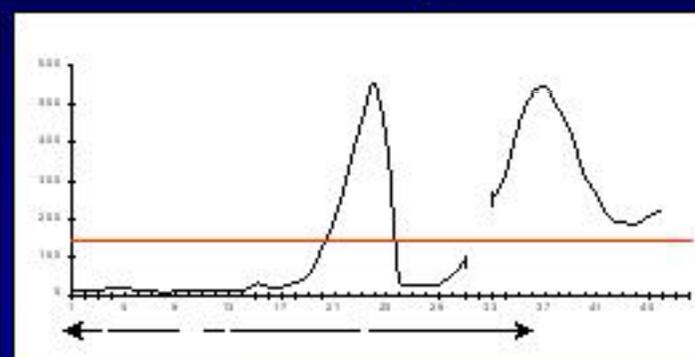
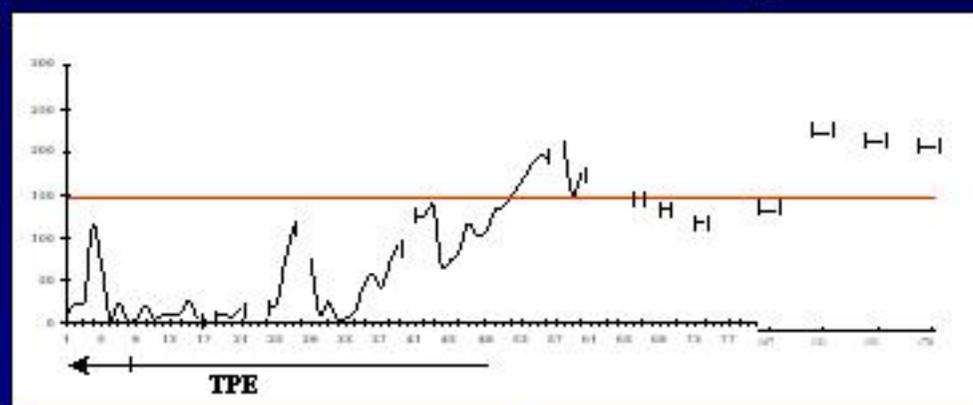
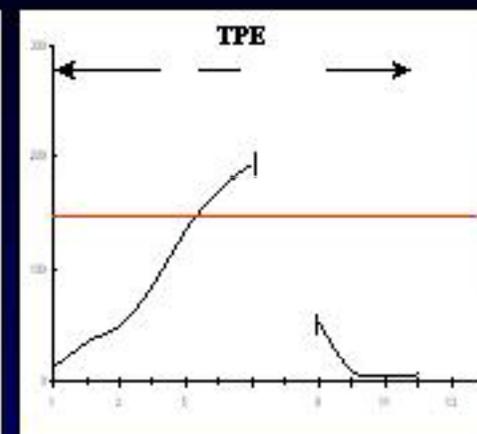
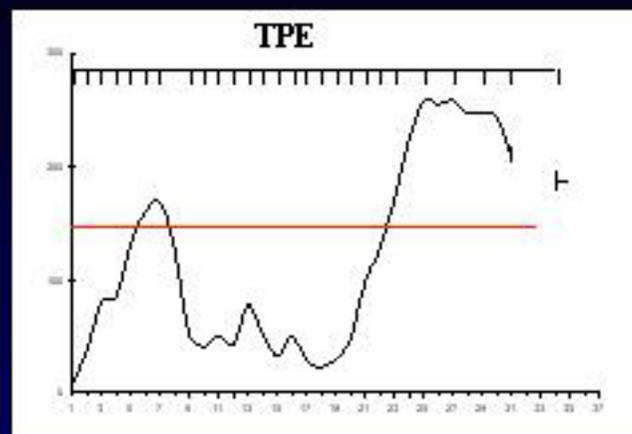
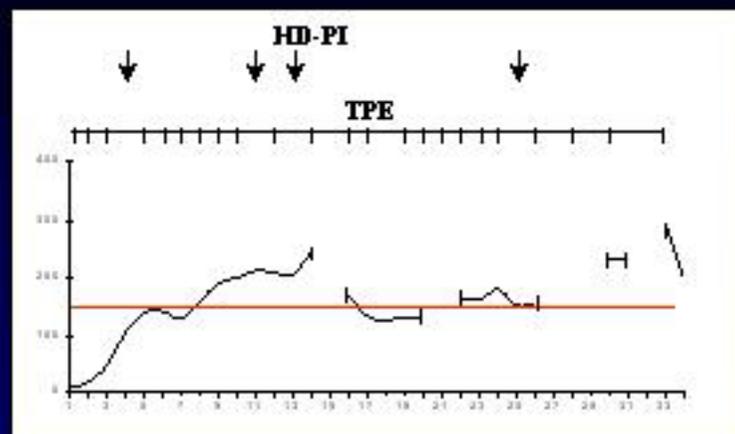


Brit J Haematol, 2005 sous presse

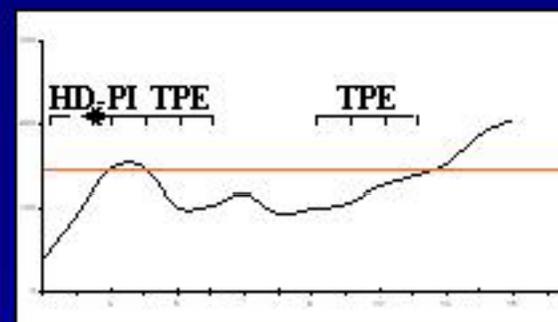
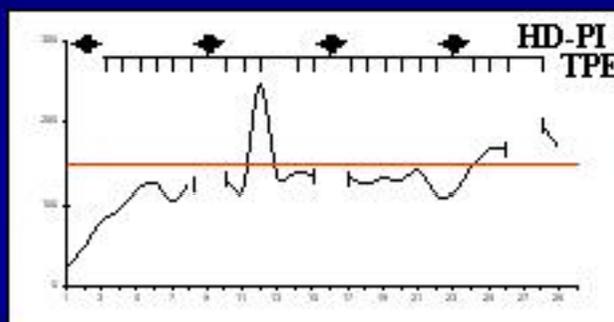
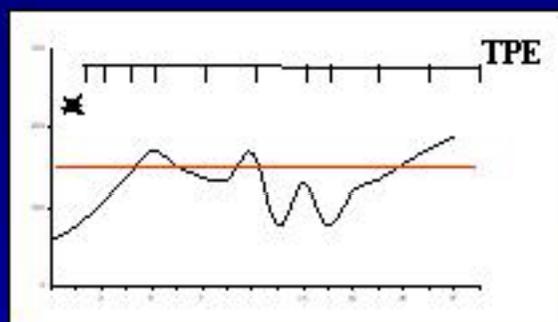
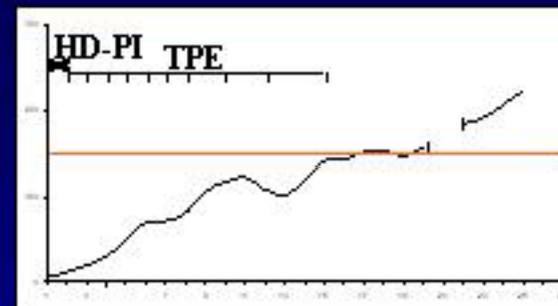
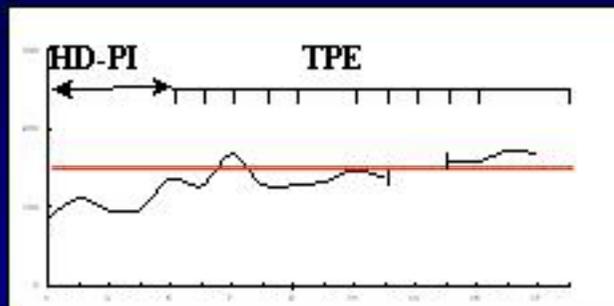
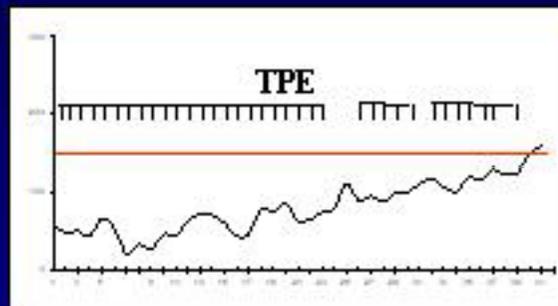
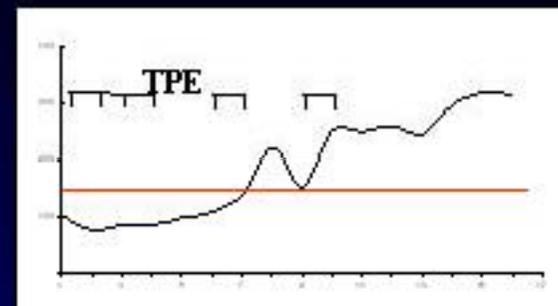
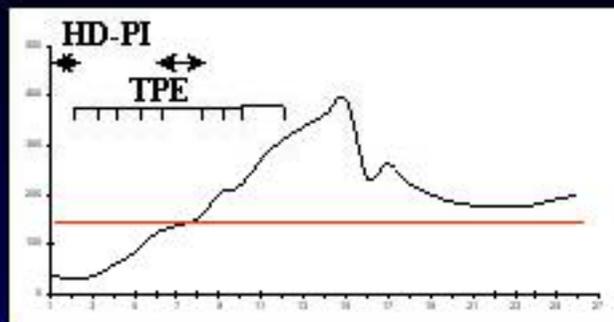
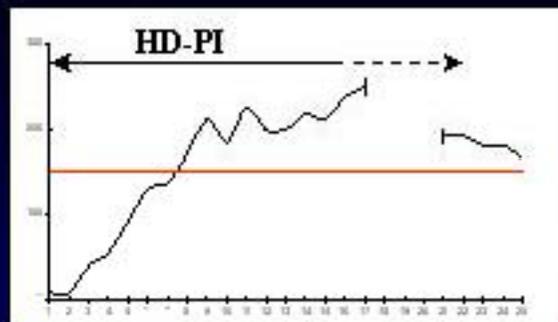
REPONSE AU TRAITEMENT (ADAMTS13 < 5%, inh=0)



REPONSE AU TRAITEMENT (ADAMTS13 < 5%, inh +)



REPONSE AU TRAITEMENT (ADAMTS13 normale)



CONCLUSION I.

Activité ADAMTS13

	Indétectable ($< 5\%$)		Détectable ($> 25\%$)
	Inhibiteur =0	Inhibiteur +	-
Thrombopénie	Sévère	Sévère	$> 50 \times 10^9/L$
Atteinte rénale	Modérée	Modérée	Sévère
Réponse au traitement	Rapide et soutenue	Lente	Variable
Evolution	Bon pronostic	Réévolution sous TTT	Rémission stable

CONCLUSION II.

Valeur pronostique des anticorps anti-ADAMTS13: revue de la littérature.

Tsaï <i>et al.</i>	< 2 U/mL: 33 ≥ 2 U/mL: 8	< 2 U/mL: 8/18 RC ≥ 2 U/mL: 5/5 cas: réponse retardée
Mori <i>et al.</i>	< 2 U/mL: 8 ≥ 2 U/mL: 6	< 2 U/mL: 8/8 RC ≥ 2 U/mL: 2 décès
Vesely <i>et al.</i>	Absent: 1; Trace: 2 Moyen: 2; Modéré: 5 Fort: 8	Inhibiteur modéré: 1 décès Inhibiteur fort: 2 décès
Zheng <i>et al.</i>	Indétectable: 8 Déteçtable: 4	Indétectable: décès = 0 Déteçtable: rechutes (3/4), décès (1/4)
Böhm <i>et al.</i>	Indétectable: 7 Déteçtable: 18	Indétectable : décès = 0 Déteçtable: 2 décès (inhibiteur = 0,6 et 3,6 U/mL)

CONCLUSION III.

Valeur pronostique des Ac inhibiteurs anti-ADAMTS13: revue de la littérature.

- 1. La fréquence d'un inhibiteur varie de 38 à 95 % lors d'un déficit en ADAMTS13 (67 à 87 % si déficit sévère en ADAMTS13)**
- 2. La sensibilité du test de détection de l'inhibiteur varie +++ selon les équipes**
- 3. Rôle des anticorps non-neutralisants ???**

Néanmoins:

- 1. Le titre de l'inhibiteur n'est pas associé pas à une présentation particulière**
- 2. Le titre varie au cours de l'épisode: un point n'est pas représentatif +++**
- 3. A titre identique, un retard diagnostique est de mauvais pronostic +++**
- 4. Un déficit en ADAMTS13 en rémission est un facteur prédictif de rechute**

- **Purpura thrombotique thrombocytopénique : définition**
- **Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie**
- **Le Purpura thrombotique thrombocytopénique: une maladie auto-immune à part entière**
- **Valeur pronostique de l'anticorps anti-ADAMTS13**
- **Syndrome Hémolytique et Urémique : physiopathologie**
- **Conclusions - Perspectives**

SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE

SHU post-diarrhéique = épidémique

(enfant: > 90% des cas)

- **Escherichia coli**
- **Souches** O157:H7 +++
O111:H-
O26:H11
O103:H2
- **Toxines Shiga-like:** Stx-1
Stx-2 +++

SHU sans diarrhée = atypique

● **Adulte**

Pathologies associées:

- Infection VIH
- Cancer
- Lupus érythémateux
- Médicaments
- Greffe...
- Idiopathique

● **Enfant**

(enfant: < 10% des cas)

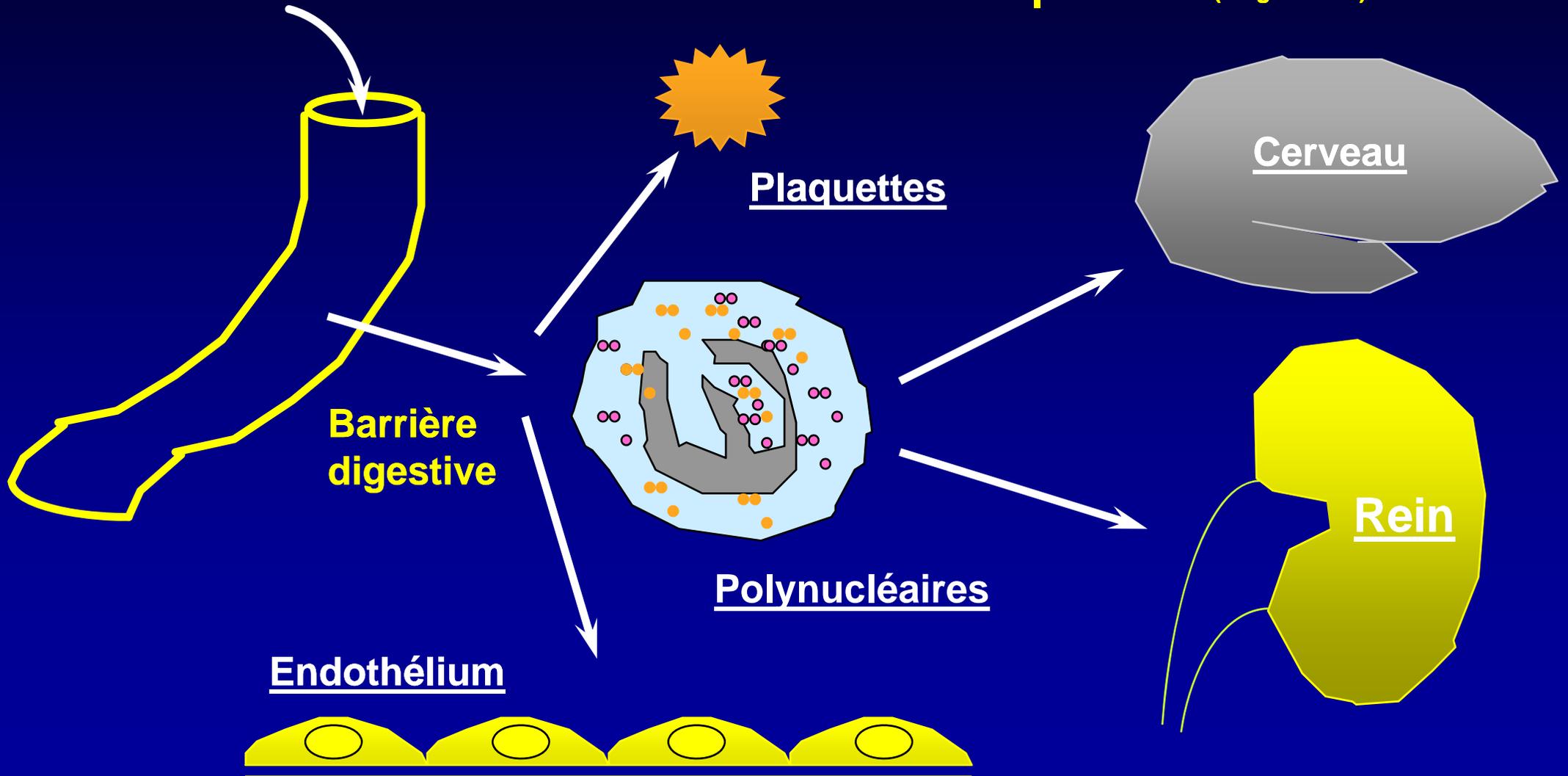
- Déficit en Facteur H
- Déficit en Protéase
du FvW (?)

SHU POST-DIARRRHEIQUE

Shiga-toxines : Stx-1 et Stx-2
(eau souillée, viande de boeuf, lait cru...)



SHU expérimental
chez le primate (Siegler et al.)



SHU atypique et Complément I.

Noris et al. J Am Soc Nephrol 1998

- **Fréquence +++ de l'association à un déficit en C3 :**

15 SHU familiaux:	↓ C3 (73%)	↔	25 témoins:	↓ C3 (16%)
63 apparentés:	↓ C3 (24%)	↔	56 apparentés aux témoins:	↓ C3 (5%)

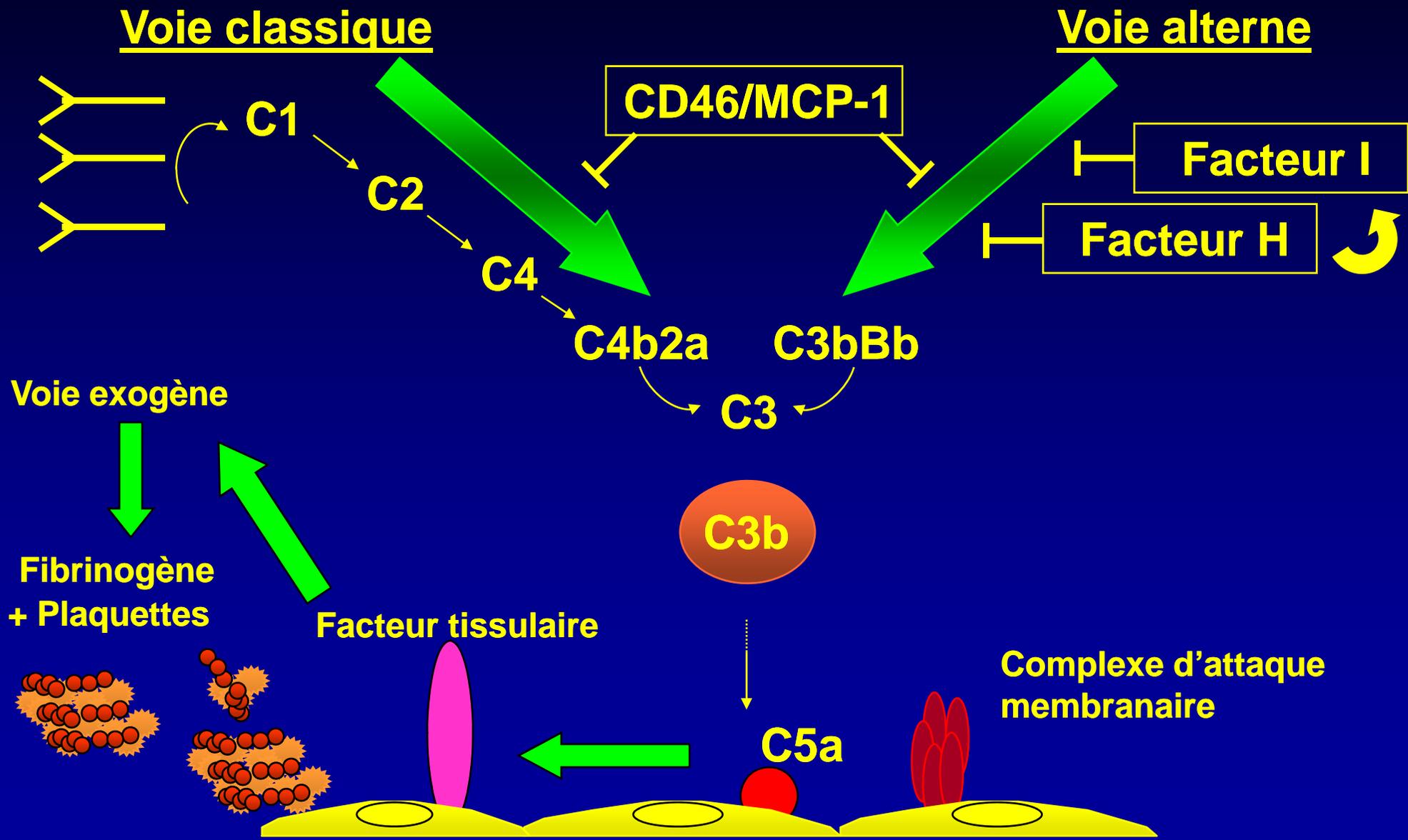


Consommation excessive du complément



défaut d'inhibition de la voie alterne ?

SHU et ANOMALIES du COMPLEMENT



- **Purpura thrombotique thrombocytopénique : définition**
- **Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie**
- **Le Purpura thrombotique thrombocytopénique: une maladie autoimmune à part entière**
- **Valeur pronostique de l'anticorps anti-ADAMTS13**
- **Syndrome Hémolytique et Urémique : physiopathologie**
- **Conclusions - Perspectives**

VERS UNE MEILLEURE CLASSIFICATION des SYNDROMES DE MAT

Déficit sévère en ADAMTS13
(PTT)

PTT + mutations d'ADAMTS13

PTT autoimmun + VIH
+ médicaments
(anti-agrégants)
+ cancers
« Idiopathique »

ADAMTS13 déTECTABLE
(SHU ou autres)

SHU + mutation du facteur H
mutation du facteur I
mutation de MCP-1/CD46

SHU post-diarrhéique

SHU sporadique + VIH
+ lupus, autres
+ médicaments
Idiopathique

HELLP Sd, HTA maligne, CAPS,
TIH II, MVO...

PERSPECTIVES I.

- **Modèles animaux: souris inactivées pour ADAMTS13**

Confirmer le rôle de la protéase dans la physiopathologie du PTT
Rôle des différents facteurs déclenchants

- **Thérapeutiques ciblées : ADAMTS13 purifiée
recombinante**

PERSPECTIVES II.

Réseau d'Etude des MAT de l'ADULTE

OBJECTIFS



Préciser la valeur pronostique
des Ac anti-ADAMTS13
Préciser la spécificité des Ac

Intérêt de l'association Echanges
plasmatiques + Rituximab à la
phase aiguë

Etude du devenir à long terme des patients atteints de MAT

Labellisation du Réseau (Plan National Maladies Rares 2005-2008)

Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques de l'Adulte

Coordinateur: P. Coppo (CHU Saint-Antoine, Paris paulcoppo@aol.com)

Etude ADAMTS13:

A. Veyradier, M. Wolf, D. Meyer (CHU Antoine Bécclère, Clamart)

Etude Autoimmunité:

D. Bengoufa (CHU Saint-Louis, Paris)

Etude Facteur H:

M.A. Durey-Dragon

V. Fremeaux-Bacchi (HEGP, Paris)

Cliniciens participants:

E. Boulanger, L. Galicier, E. Azoulay, B. Schlemmer (CHU Saint-Louis, Paris)

J.P. Mira, F. Heshmati, A. Bussel, L. Guillevin (CHU Cochin, Paris)

A. Pruna (CHR Meaux) **P. Hazera** (CHR Saint-Lô) , **M. Ramakers** (CHR Caen)

E. Rondeau (CHU Tenon, Paris) ; **B. Guidet** (CHU Saint-Antoine, Paris)

J.P. Vernant (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris), **D. Bordessoule** (CHU Limoge).

Assistance technique:

S. Malot

Etablissement Français du Sang (Bourse CS200209)

GIS-Maladies rares (05/GIS/PB/SJ/12)