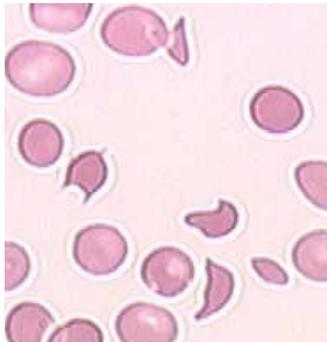


# **Microangiopathies thrombotiques: De la physiopathologie aux thérapeutiques ciblées**



***Paul Coppo***

***paul.coppo@sat.aphp.fr***

***Département d'Hématologie - Hôpital Saint-Antoine  
AP-HP et Université Pierre & Marie Curie***



***Centre de Référence des Microangiopathies Thrombotiques***

***Journées de l'Association des Internes en Hématologie - Lille – 23 au 25 septembre 2011***

# MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES

---



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

## PTT

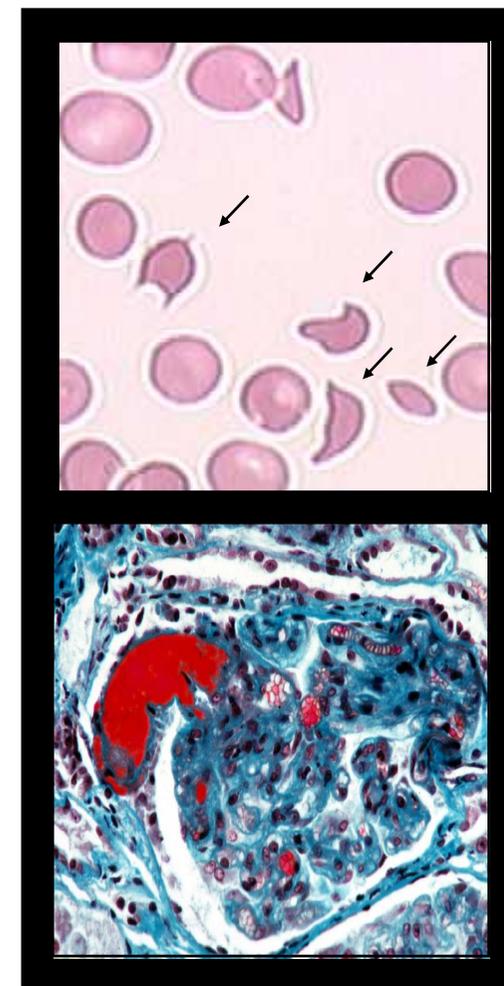
- **Héréditaires**
- **Acquis**  
secondaires  
« idiopathiques »  
4 cas / million hab /an

## SHU

- **Post-diarrhéique**
- **Atypique**  
2-4 cas / million hab /an

## Autres entités

- HELLP Sd
- CAPS
- HTA malignes
- Cancers
- Greffes



**Physiopathologie**

**du PTT**

# PTT : DESCRIPTION INITIALE

*E. Moschcowitz, 1924*

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

ELI MOSCHCOWITZ, 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 FEBRILE PLEIOCHROMIC ANEMIA WITH HYALINE THROMBOSIS OF THE TERMINAL ARTERIOLES AND CAPILLARIES

AN UNDESCRIBED DISEASE\*

ELI MOSCHCOWITZ, M.D.  
NEW YORK

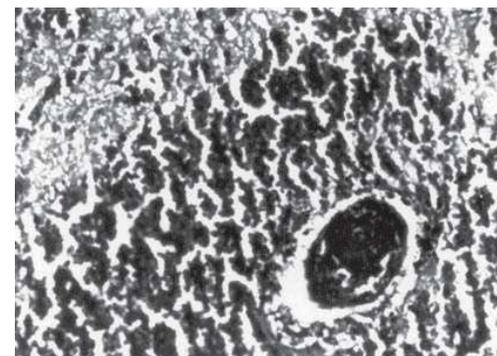
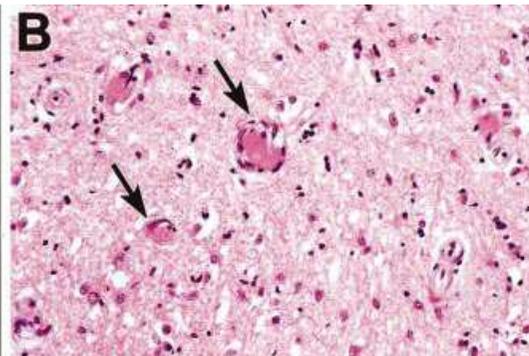
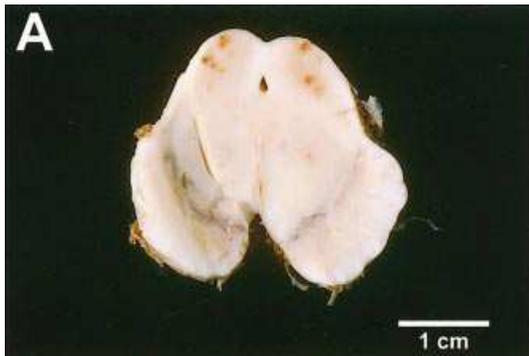
This case is remarkable, clinically and anatomically.

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

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

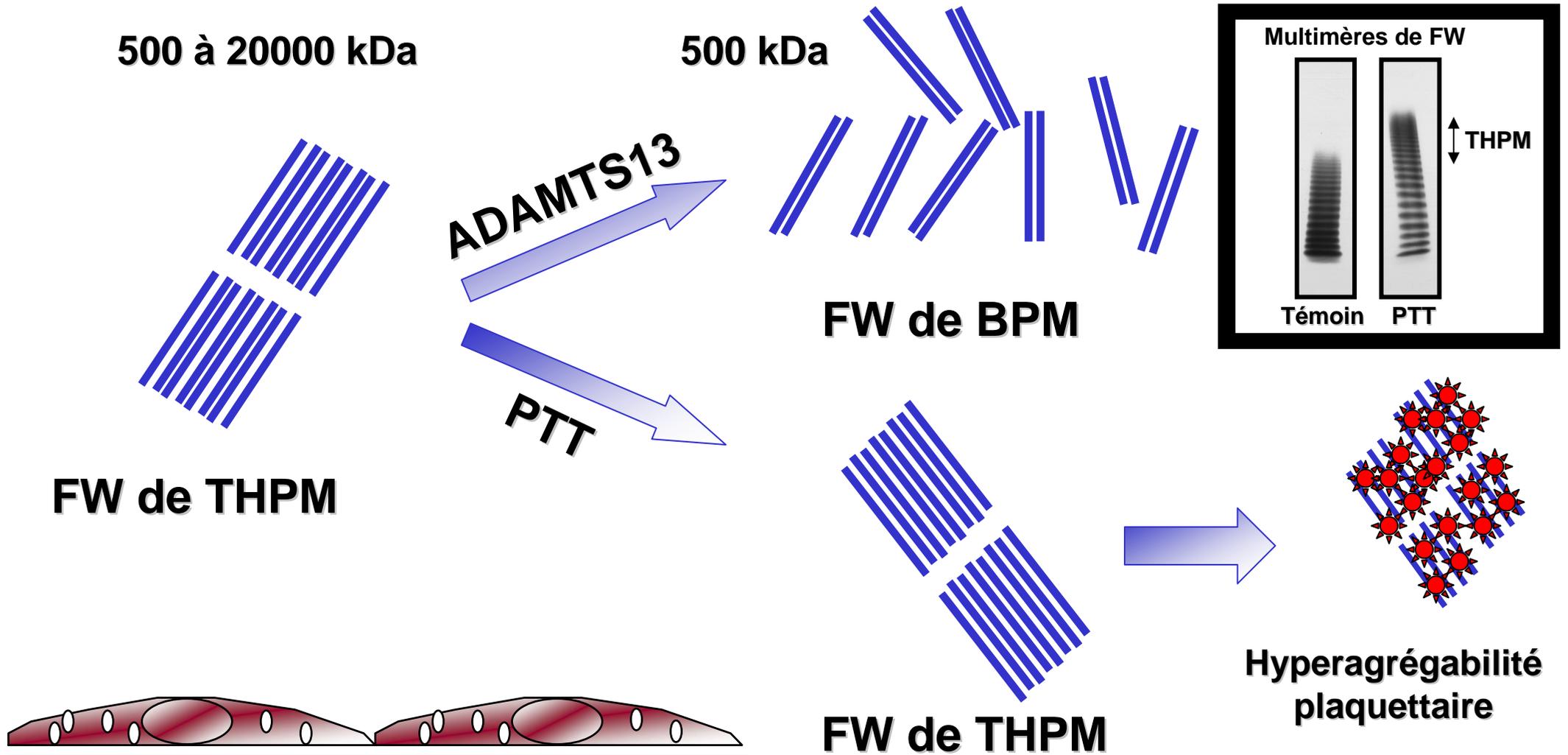
**Thrombi au niveau des artérioles et capillaires de la majorité des organes**



*Vinaya et al.,  
Bombay Hosp J 2008*

# FACTEUR WILLEBRAND et PTT

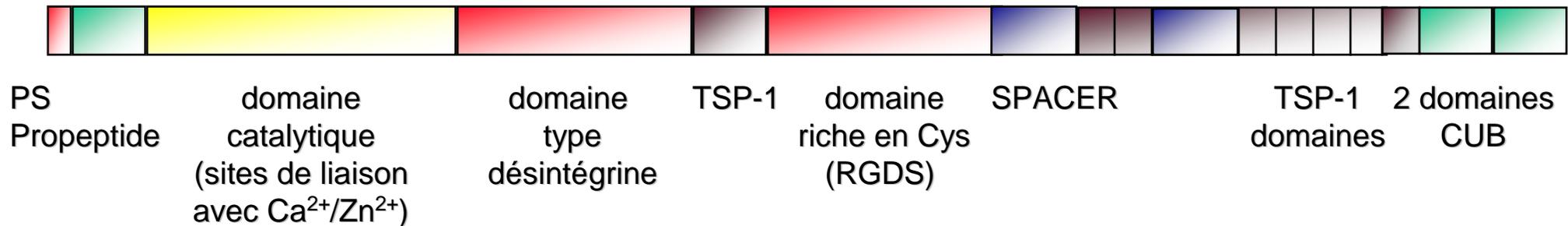
*Moake et al., 1982 - 1986 - Furlan et al., 1998 - Tsai et al., 1998 - Veyradier et al., 2001*



# PTT et ADAMTS13

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

- Glycoprotéine monochaîne de 150/190 kDa (1427 aa)
- Métalloprotéase, famille ADAMTS : ADAMTS13



- **Gene: chromosome 9q34**
- **Synthèse hépatique et endothéliale**
- **Concentration plasmatique = 1 µg/ml. Demi-vie = 3 jours**

↓  
**Mutations (forme congénitale)**

↓  
**Autoanticorps (forme acquise)**

# APPORT des MODÈLES ANIMAUX

*Motto et al, J Clin Invest 2005*

## Délétion du gène d'ADAMTS13 chez la souris C57BL/6 et 129X1/SV:



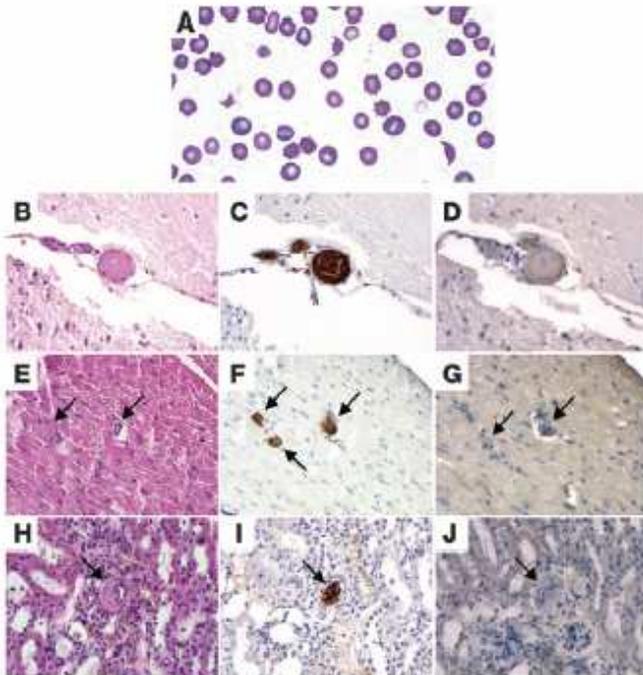
pas de phénotype, souris viables



## Introduction de la mutation d'ADAMTS13 dans le fond génétique CASA/Rk:

(FW x5 à x10)

- Souris viables, mais survie diminuée
- Thrombopénie : 4 % (génération 1) à 21 % (génération 2), anémie
- Microthrombi riches en FW, multimères de FW de THPM
- ↗ Durée d'interaction endothélium/plaquettes, ↗ taille thrombus
- Stx IV : thrombopénie sévère, anémie hémolytique mécanique



# APPORT des MODÈLES ANIMAUX

Feys et al., Blood 2010

Modèle de PTT acquis chez le primate non humain: rôle majeur des l'immunité humorale



Souris Balb/c

ADAMTS13



Anticorps monoclonaux anti-ADAMTS13 (3H9)

(Domaine metalloprotéase)

Versus 5C11

(AcMo anti-ADAMTS13 non inhibiteurs)

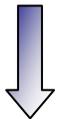


Babouin (*Papio ursinus*)

2 injections (600 µg/kg) / jour 2 jours

6 babouins (3H9)  
5 babouins (5C11)

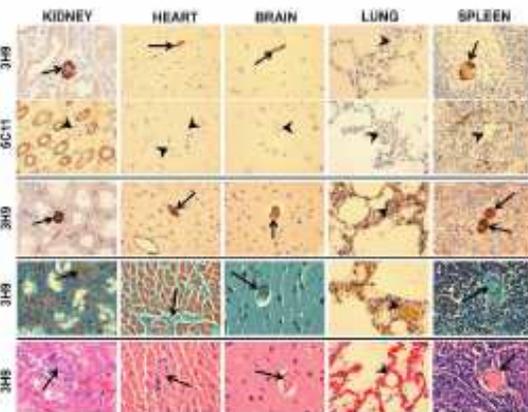
Injection prolongée (12 jours)



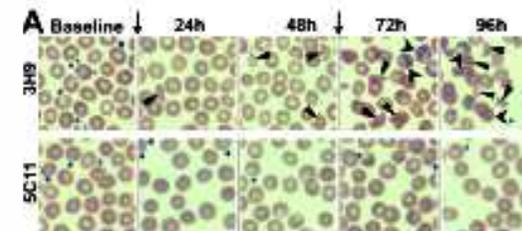
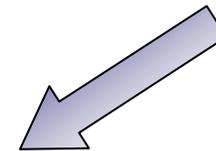
Souffrance myocardique

Troponine T à J6

(réversible)

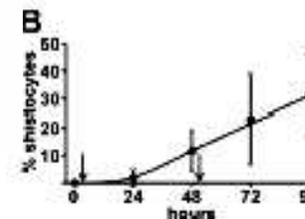


Euthanasie à 4 jours



Thrombopénie au cours des 24h

Anémie hémolytique au bout de 24h



# Gènes de susceptibilité à l'autoimmunité dans le PTT acquis

Allele DRB1	Acquired TTP n (%)	Controls n (%)	TMA control group n (%)	p * (1)	p* (2)	p* (3)
*01	10 (17)	23 (35)	8 (23)	0.28	6.7	2.55
*03	6 (10)	11 (17)	6 (17)	3.8	4.5	12.7
*04	5 (8)	21 (32)	9 (26)	0.016	0.3	6.4
*07	12 (20)	14 (22)	9 (26)	12.2	7.6	8.27
*08	3 (5)	3 (5)	5 (14)	12.6	1.7	1.16
*09	3 (5)	1 (2)	1 (3)	3.7	8.4	8.5
*10	5 (8)	2 (3)	1 (3)	2.7	3.9	12.3
*11	35 (59)	14 (22)	7 (20)	0.0002	0.003	11.1
*12	4 (7)	2 (3)	2 (6)	4.7	11.7	6.7
*13	10 (17)	11 (17)	7 (20)	14	10	9.1
*14	2 (3)	3 (5)	2 (6)	10.2	8.2	10.5
*15	13 (22)	13 (20)	9 (26)	11	9.5	6.6
DQB1						
*03	46 (77)	92 (54)	18 (46)	0.006	0.008	2.86

Fréquence habituelle de l'allèle:

13.5% to 24.5%,



Asie  
Iles du Pacifique

Afrique noire

<http://www.allelefrequencies.net>

**Incidence de l'allèle DRB1\*11:  
(appariement /ethnie)**

**Caucasiens vs Témoins:**

**68% vs 22%, p=10<sup>-7</sup>**

**OR = 7.8, CI95% = 3.1-19.9**

# Le PTT acquis: conséquence d'une immunité anti-infectieuse efficace ?

## HLA DRB1\*11, DQB1\*03

- Protection vis-à-vis de la tuberculose
- Meilleure clairance du virus de l'hépatite C

## HLA DRB1\*04

- Risque accru de tuberculose
- Risque accru de paludisme sévère

Le bacille de la tuberculose et le plasmodium existent depuis au moins 3 millions d'années en Afrique de l'Est



Maladies infectieuses ayant ~ l'âge de l'humanité



Co-évolution → Immunité anti-TB, palu, VHC efficace  
Contraintes immunité anti-infectieuse / tolérance du soi

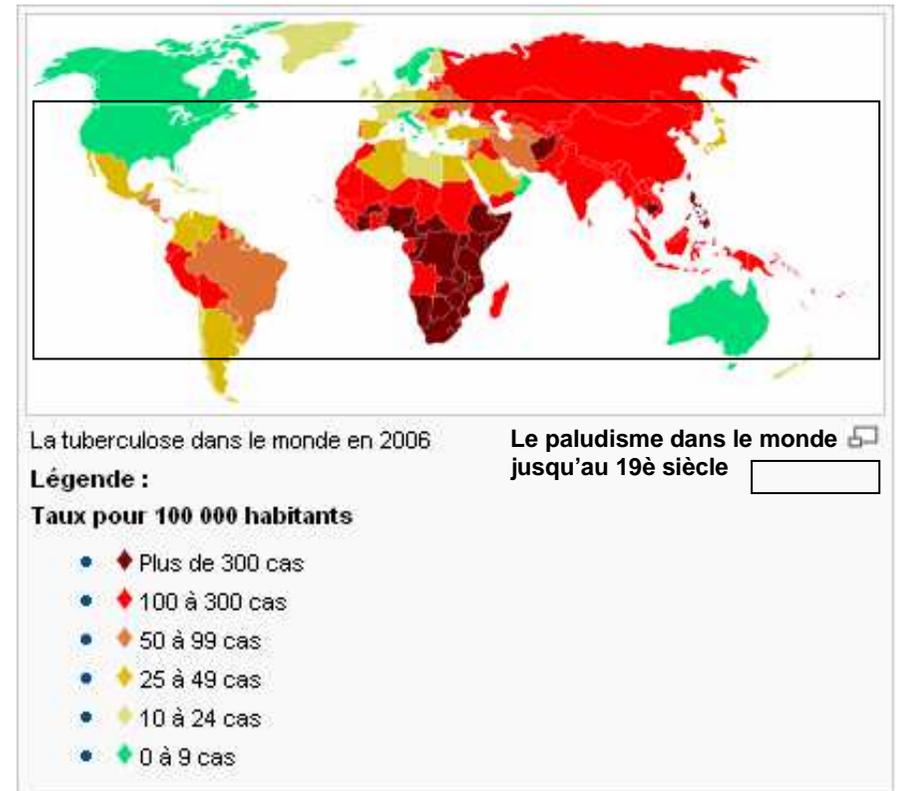
*Dubaniewicz et al., 2005*

*Osafo-Addo et al., 2008*

*Renou et al., 2002*

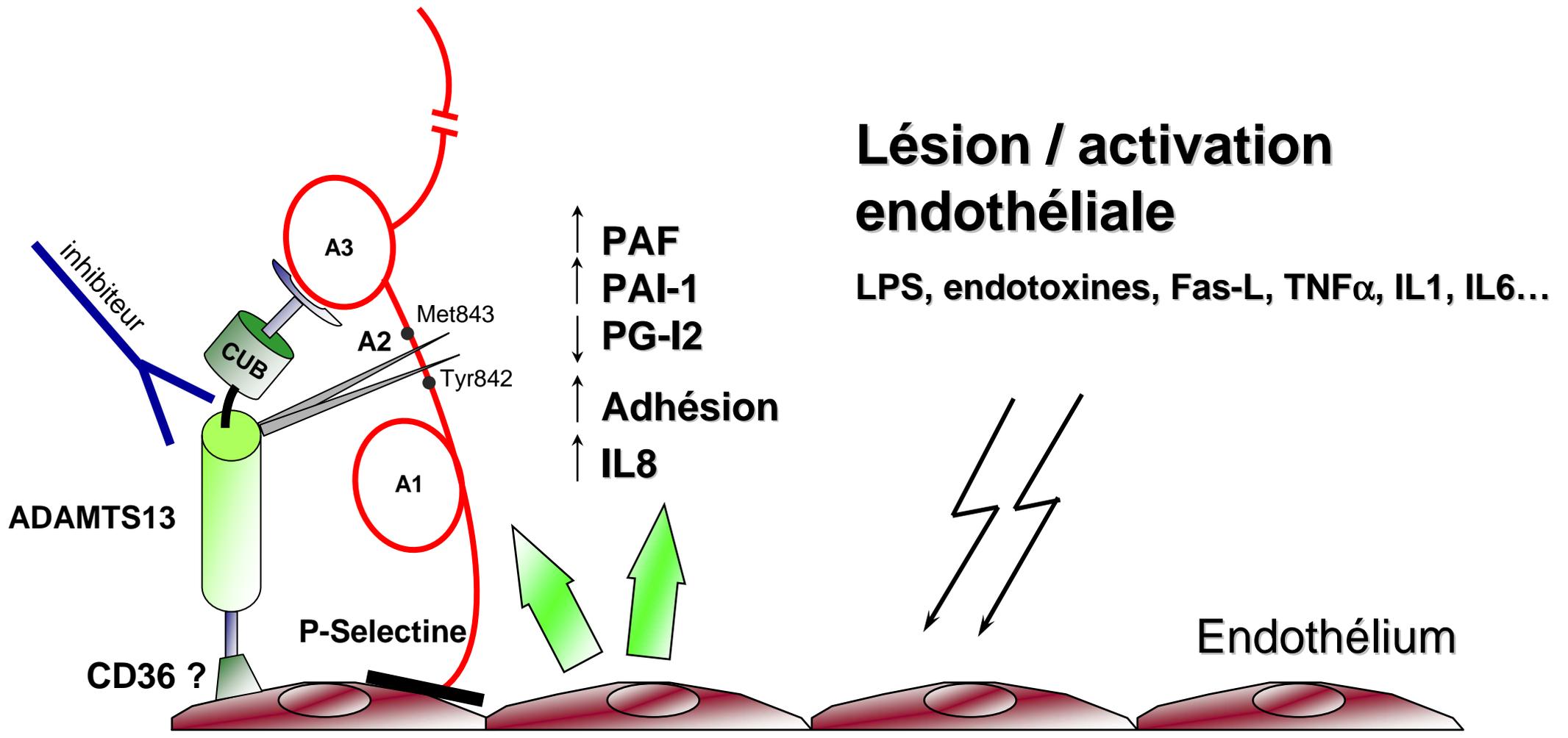
*Harris et al., 2008*

*Singh et al., 2007*



# Le PTT : une rupture de l'homéostasie vasculaire

## Facteur Willebrand



# Conditions physiques dans la microcirculation

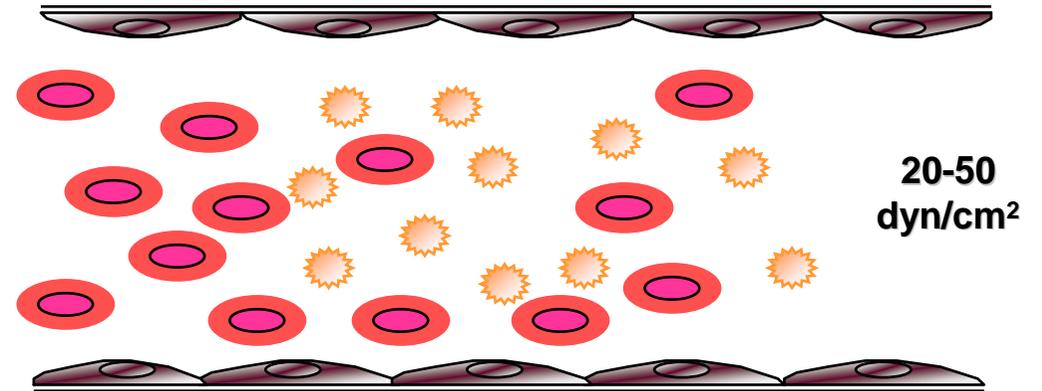


500 l /sec → 200 km/h  
Hauteur: 140 m

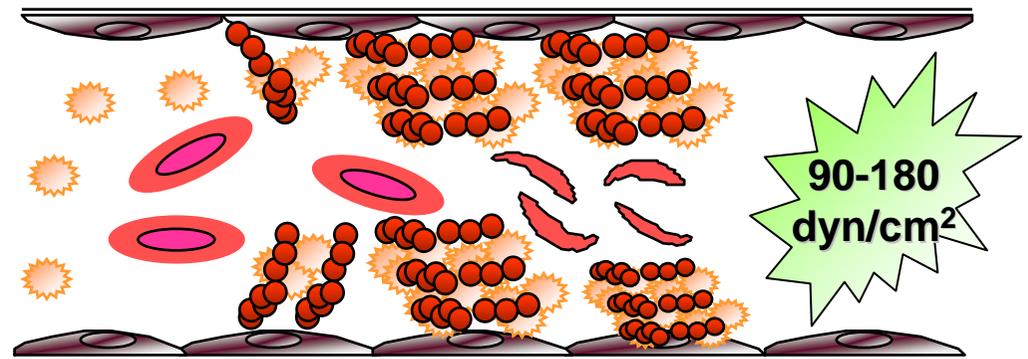


41,5 dyn/cm<sup>2</sup>

## Microcirculation normale



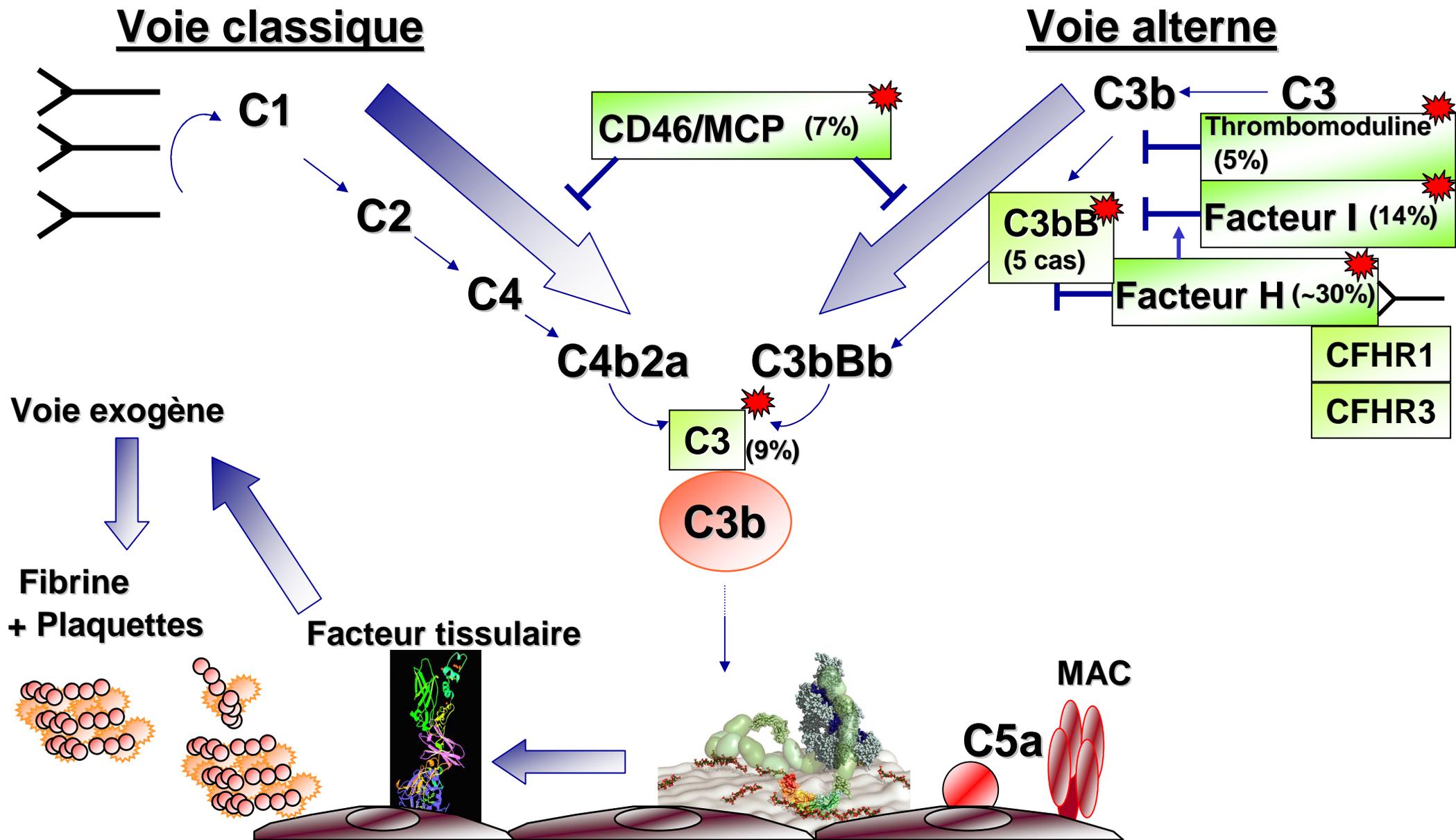
## Microcirculation dans le PTT



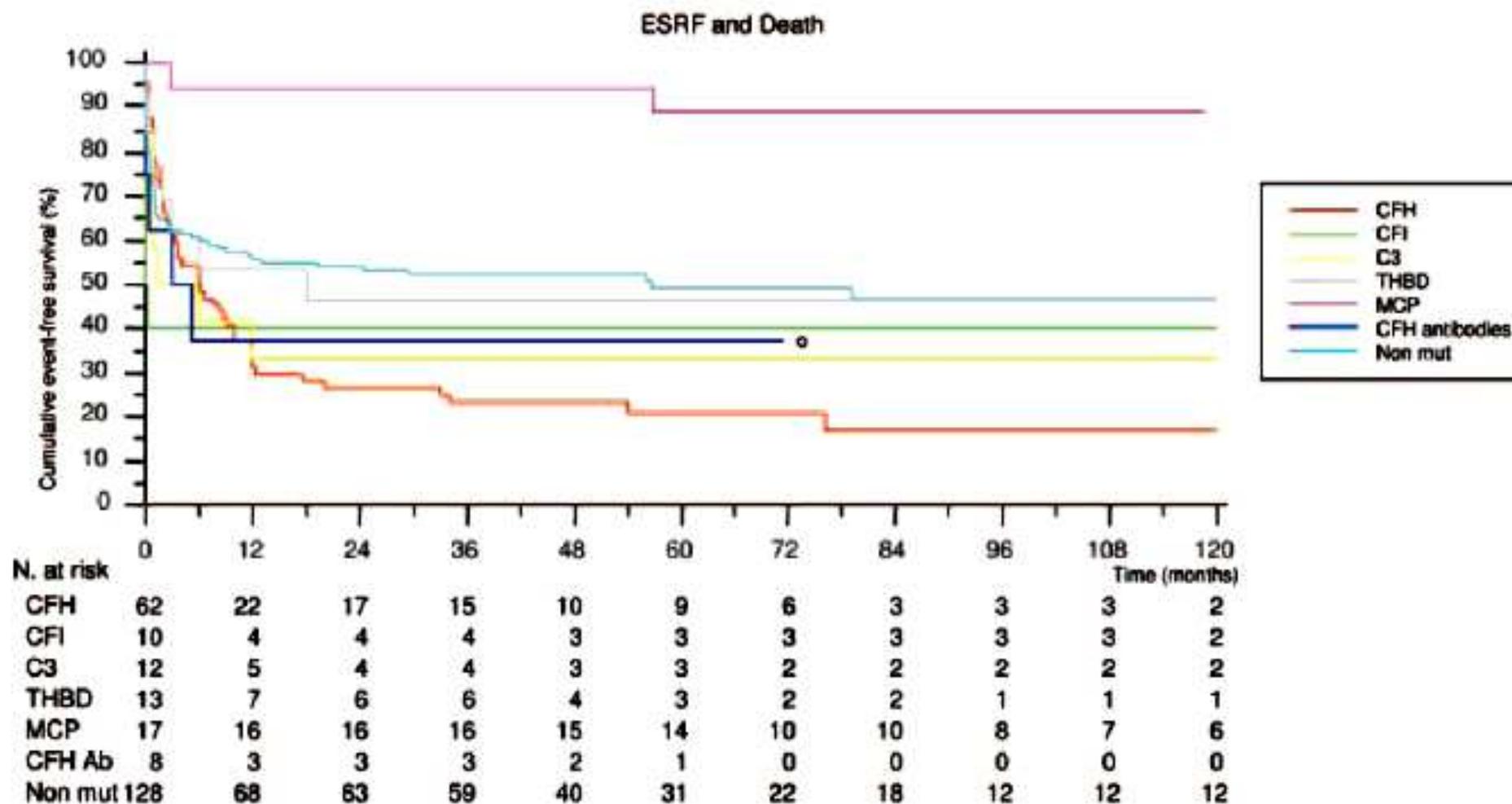
# **Physiopathologie**

## **du SHU**

# SHU atypique et ANOMALIES du COMPLEMENT



# Pronostic



**Traitement des microangiopathies thrombotiques:**

**une histoire en 4 temps**

# Temps 1: le rôle du plasma

---

**1924 :** premier cas rapporté de PTT  
efficacité des transfusions érythrocytaires

*Moschcowitz et al., 1924*

**1959 :** efficacité des échanges de sang total.

*Rubenstein et al., 1959*

**1977 :** échanges transfusionnels sans plasma inefficaces; le plasma seul reste efficace

*Byrnes et al., 1977*



**Déficit en un composant du plasma**

# Modalités de la plasmathérapie

## Comparaison entre perfusions de plasma et échanges plasmatiques

<u>Etude</u>	<u>Nb patients</u>		<u>Vol. plasma</u>		<u>Réponse</u>		<u>p</u>	<u>Décès</u>		<u>Rechute</u>		<u>Complications</u>
	plasma	EP	plasma	EP	plasma	EP		plasma	EP	plasma	EP	
<b>Rock</b> <i>et coll.</i> , 1991	51	51	15	45-60	25	40	(0.002)	19	11	2	10	Mineures Saignement (8)
<b>Novitzky</b> <i>et coll.</i> , 1994	10	9	25.9	45-60, puis 25	5	5	(NS)	4	4	2	2	Mineures (5) Surcharge (5)
<b>Coppo</b> <i>et coll.</i> , 2003	19	18	27.5	32	16	16	(NS)	4	3	3	3	Surcharge (8) Protéinurie (5) Cathéter (3)

Efficacité des EP : liée à l'épuration d'une substance toxique du plasma et/ou liée à l'importance des volumes de plasma (permettent d'apporter ADAMTS13 exogène) ?

# Traitement du PTT : résultats actuels

## Avec le traitement standard :

- Rémission ~ 85% *CNR - MAT, Br J Haematol 2006*
- Décès 10-20%
- Rechutes 20-30%

## Réévolutivité : ~ 50% des patients :

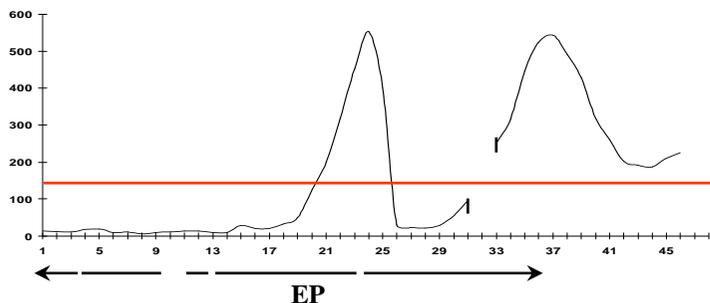
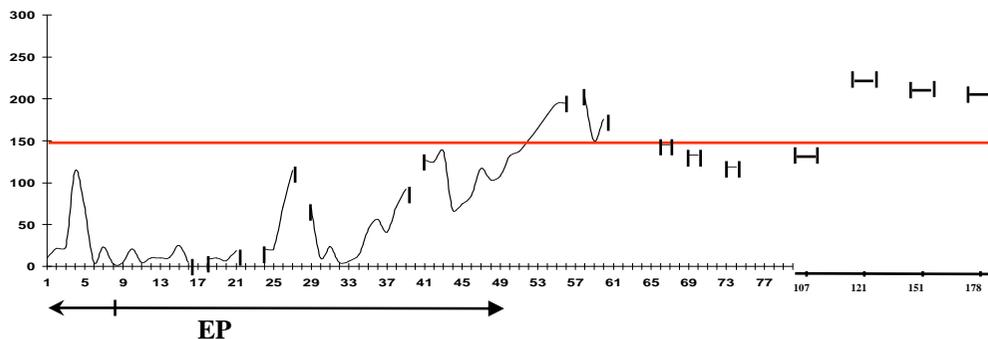


TABLE 2. Major complications of PE treatment in patients with clinically suspected TTP-HUS\*

Complications	Current study 2002-2005 (n = 57)	Total number of patients 1996-2005 (n = 206)
<b>Catheter-related complications</b>		
Death	2	5
Pulmonary hemorrhage and pneumothorax	1	3
Systemic infection	1	2
<b>Nonfatal complications</b>		
Systemic infection	9	29
Documented bacteremia	8	24
Suspected bacteremia†	1	3
Fungemia	0	2
Thrombosis	4	20
Catheter obstruction‡	3	15
Venous thrombosis requiring systemic anticoagulation	1	5
Pulmonary hemorrhage	0	2
Retroperitoneal hemorrhage	0	1
Pericardial tamponade	0	1
Pneumothorax§	0	1
<b>Plasma-related complications (none were fatal)</b>		
Hypotension requiring dopamine	3	7
Anaphylaxis with cardiac arrest	0	1
Serum sickness	0	2
Hypoxia	1	5
Vomiting¶	0	1

*Howard et al., Transfusion 2006*

# Temps 2: les traitements immunomodulateurs

*Scully et al., Br J Haematol 2006*

**PTT réfractaire: 14 cas**

- thrombopénie > 7 jours d'EP
- ou aggravation clinique malgré TTT standard

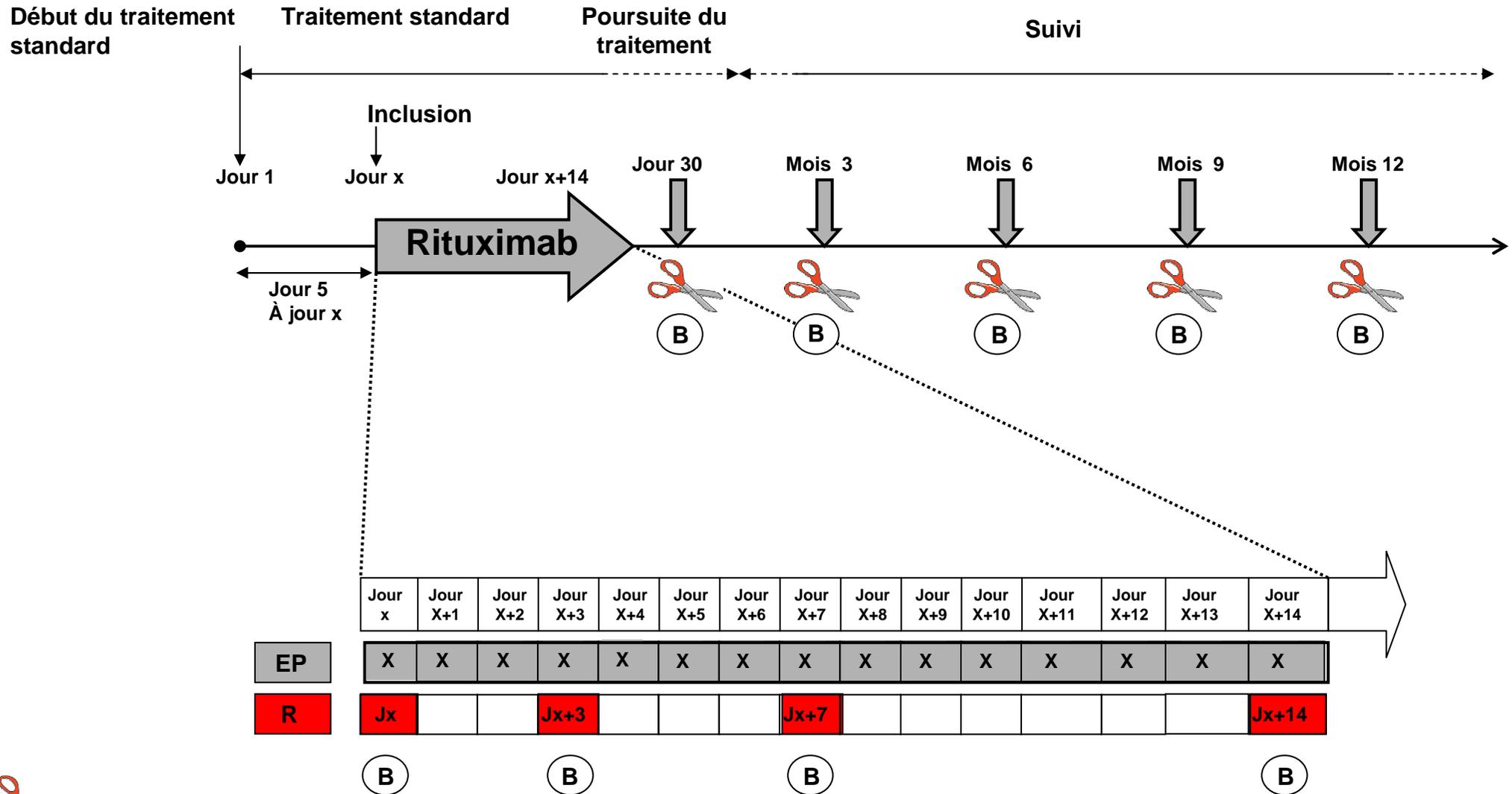
**PTT récidivant: 11 cas**

- > 1 épisode à > 6mois

Atteinte neurologique/Cardiaque	12/2
Hémoglobine (g/dl)	6,8 (5,1-9,6)
Plaquettes (x10 <sup>9</sup> /L)	13 (5-33)
LDH (UI/L)	1750 (679-2832)
Activité d'ADAMTS13	< 5% (12/14) 12% (1/14)
Inhibiteur ou Ac anti-ADAMTS13	13/14
ADAMTS13 > 4 Rituximab	90% (29-109%)
Inhibiteur/Ac > 4 Rituximab	0/↓ significative

Atteinte neurologique/Cardiaque	7/2
Hémoglobine (g/dl)	10,1 (7-14,1)
Plaquettes (x10 <sup>9</sup> /L)	17 (3-70)
LDH (UI/L)	1255 (411-2316)
Activité d'ADAMTS13	< 5% (9/11) 11 et 23% (2/11)
Inhibiteur ou Ac anti-ADAMTS13	11/11
ADAMTS13 > 4 Rituximab	75% (68-94%) (8) < 50% (3)
Inhibiteur/Ac > 4 Rituximab	0/↓ significative

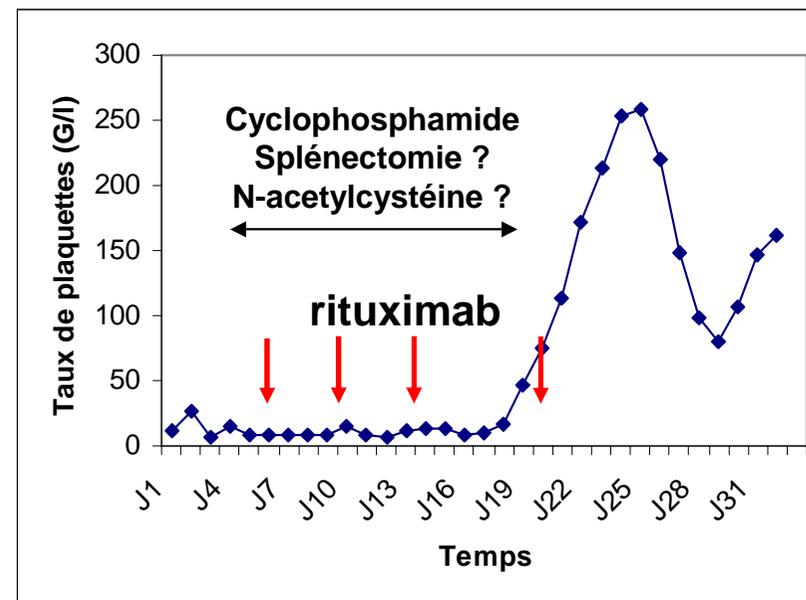
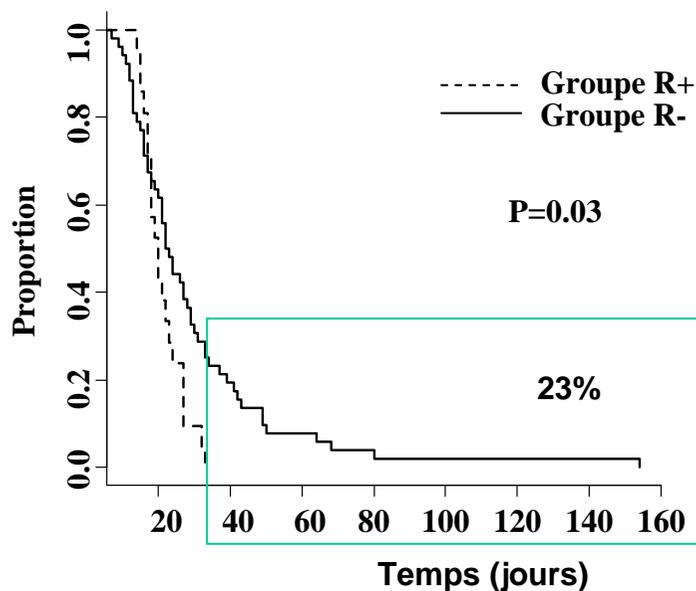
# Intérêt du rituximab dans le PTT en réponse suboptimale



Dosage ADAMTS13 et Ac

Mesure des lymphocytes B périphériques

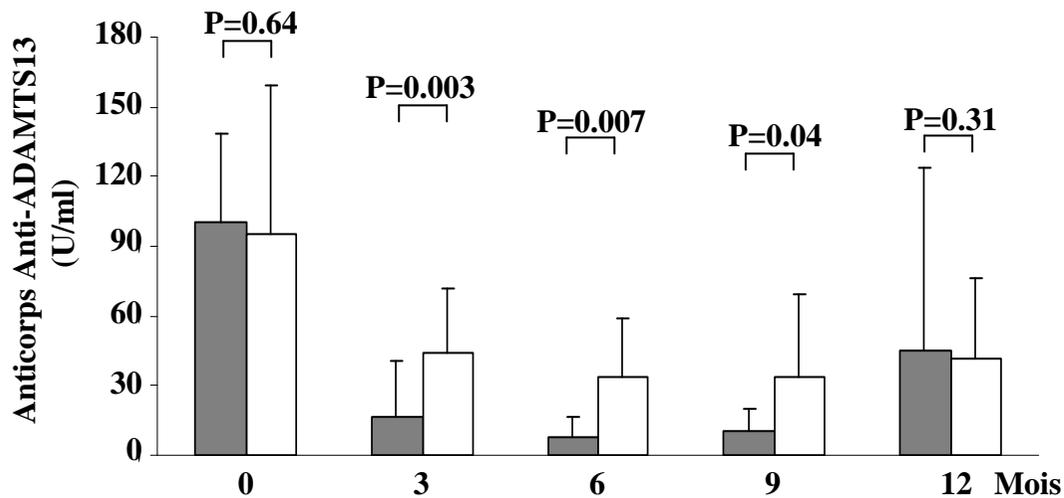
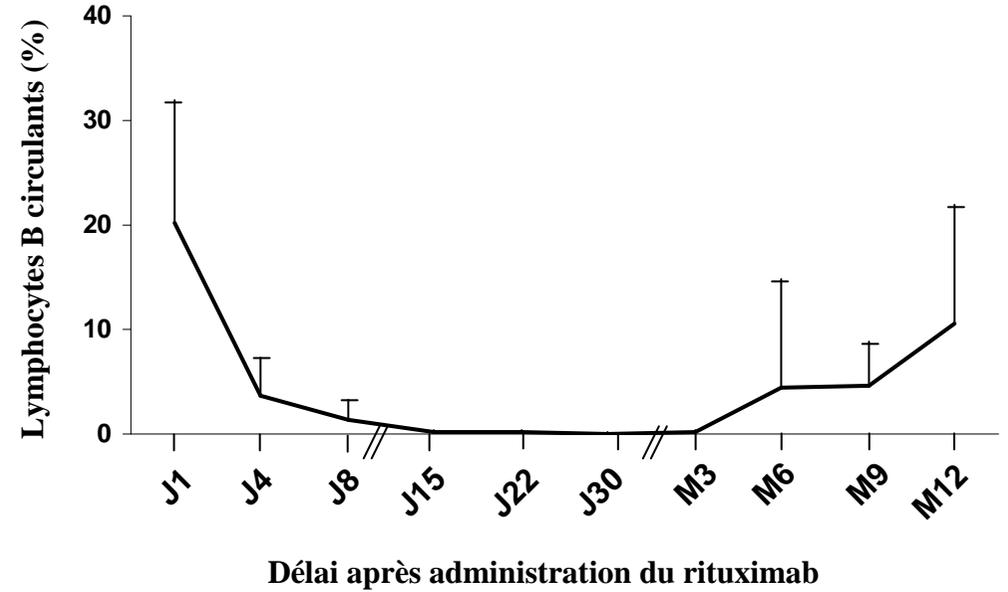
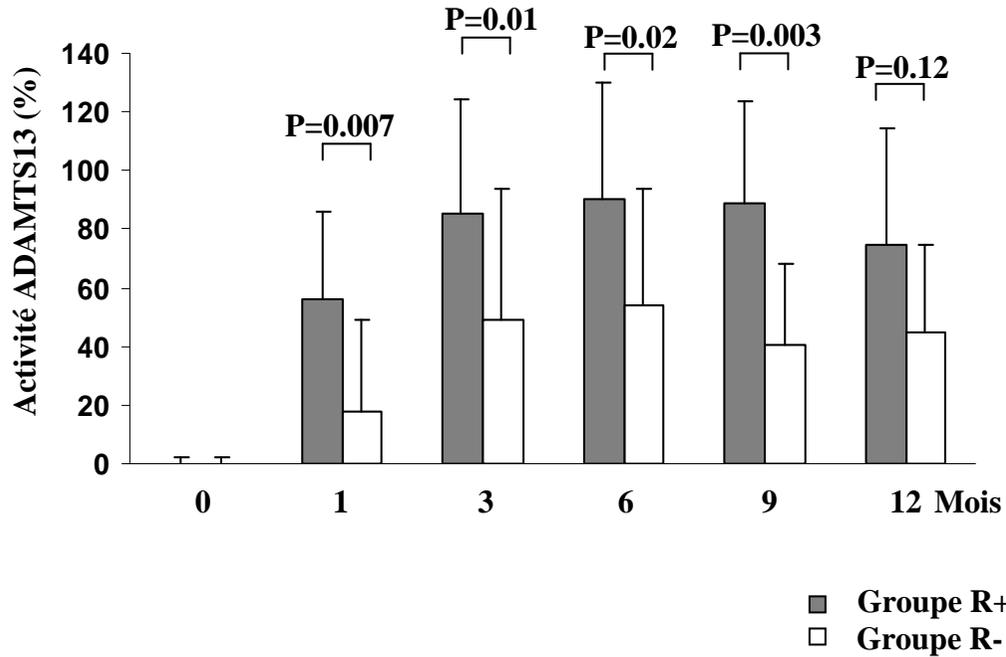
# Réponse au traitement



Délai moyen de normalisation des plaquettes après 1<sup>er</sup> rituximab :  $12 \pm 6,7$  jours

	R+ (N=21)	R- (N=53)	P
Administration de corticoïdes	15 (71%)	42 (79%)	0.68
Normalisation des plaquettes à J35 (%)	21 (100%)	41 (77%)	<u><math>\leq 0.02</math></u>
Volume moyen de plasma (mL/kg)	$891 \pm 401$	$999 \pm 583$	0.67

# Activité ADAMTS13 et déplétion lymphoïde B

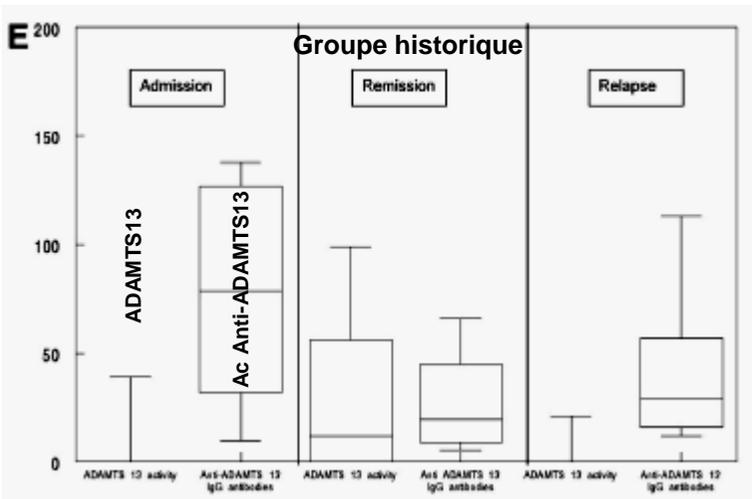
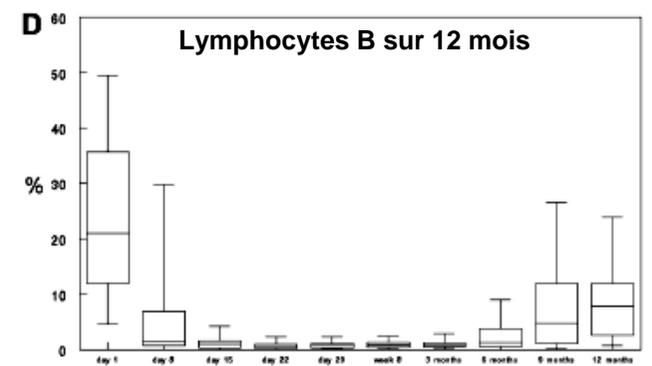
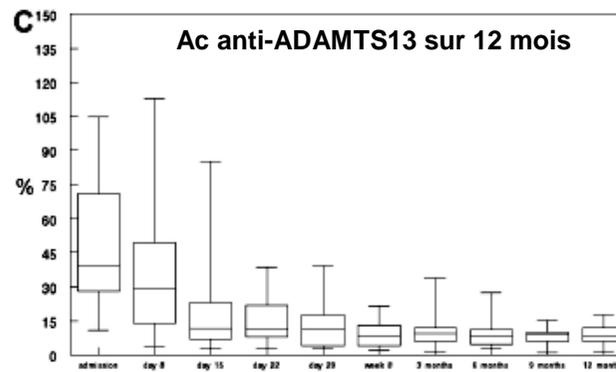
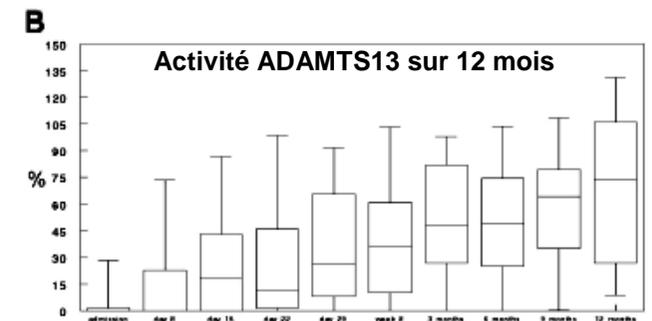
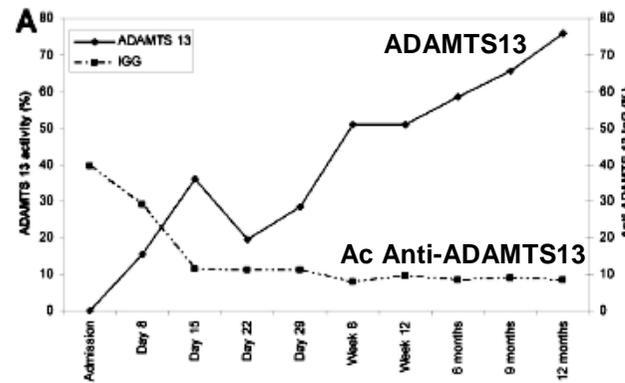
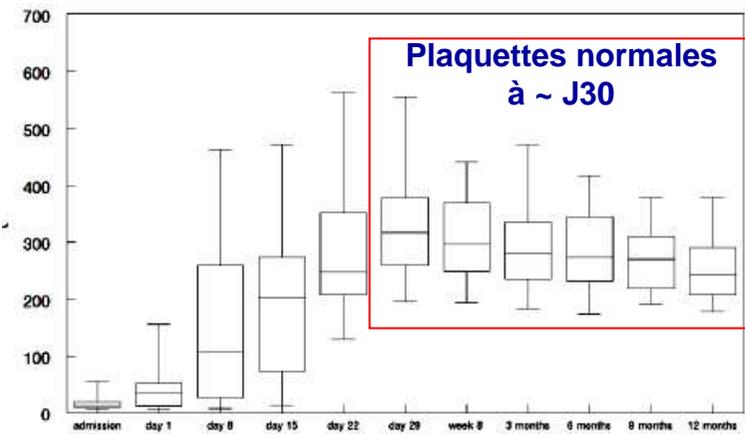


**Rechute à la reconstitution immunitaire**  
**Prévention des rechutes durant 12 à 18 mois**

# Rituximab dans le PTT acquis au diagnostic I.

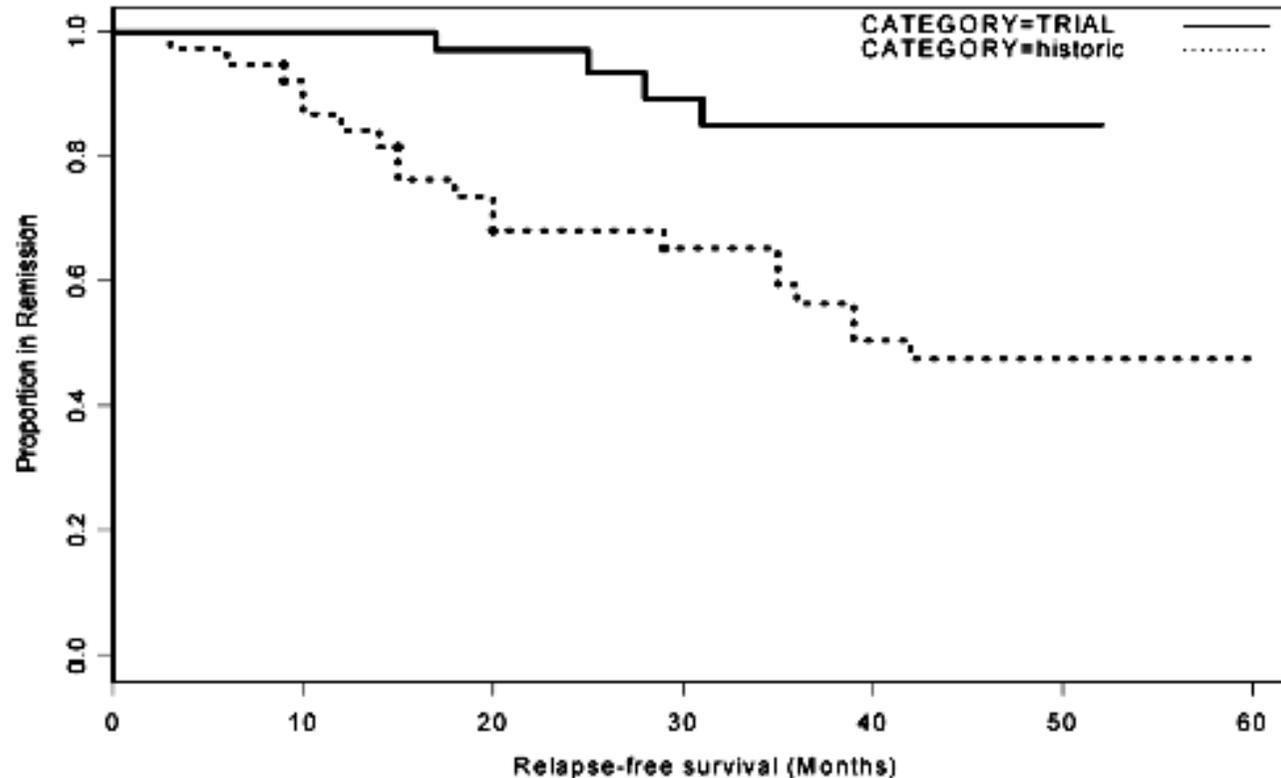
Essai de phase 2 – 40 patients

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/sem x4, au cours des 3 jours suivant l'admission + EP/j + Corticoïdes  
vs groupe historique



# Rituximab dans le PTT acquis au diagnostic II.

---



**Absence de rechute durant ~ 18 mois**

**Le rituximab ne prévient pas les rechutes à long terme (> 18 mois)**

# Points à retenir

---

## Le rituximab dans le PTT :

1. Permet de prévenir les réponses lentes ( > 1 mois)
2. N'est pas efficace immédiatement (délai de ~ 15 jours)
3. Ne prévient pas systématiquement les rechutes tardives (à la reconstitution lymphocytaire B) (> 1 an)

# Questions en suspens

---

## - Dose de rituximab nécessaire et suffisante ?

 Adaptation des injections de rituximab en fonction du taux résiduel de lymphocytes B

## - Étude de la repopulation lymphocytaire B après rituximab ?

 Lymphocytes B CD19<sup>+</sup>/CD5<sup>+</sup> précoces

Lymphocytes B CD27<sup>+</sup> mémoires



**Étude PTTRITUX2**

[www.clinicaltrials.org](http://www.clinicaltrials.org)

## - Intérêt d'un traitement préemptif par rituximab ?

# Traitement préemptif par rituximab I.

---

- 22 patients traités par rituximab de façon préemptive

Médiane de 2 [1-14] épisodes de PTT avant traitement par rituximab

Traitements préalables:      - Vincristine  
   - Splénectomie

**4 patients (18%) : > 1 cycle de rituximab:**

**4 cycles (1 cas) à 1,4 ans - 3,4 ans - 5 ans – 6,5 ans**

**3 cycles (1 cas) à 1,3 ans - 5 ans - 6 ans puis CPM**

**2 cycles (2 cas) à 1 an - 2,7 ans  
à 2,5 ans - 4,2 ans**



**Soit souvent ~ tous les 18 mois**

# Traitement préemptif par rituximab II.

---

18 patients (82%) : 1 cycle de rituximab unique

8 patients: déficit modéré  
12% < < 50% ADAMTS13

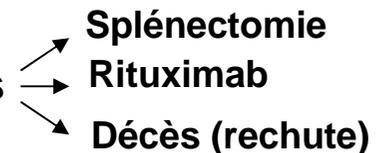
18 épisodes: 4 perfusions  
11 épisodes: 1 à 3 perfusions      1/sem, 375 mg/m<sup>2</sup>

ADAMTS13: 81% [0% – 113%] à 2 ans du traitement [6,3 mois – 4,4 ans]

Suivi médian: 3,5 ans [3 mois – 7,5 ans]

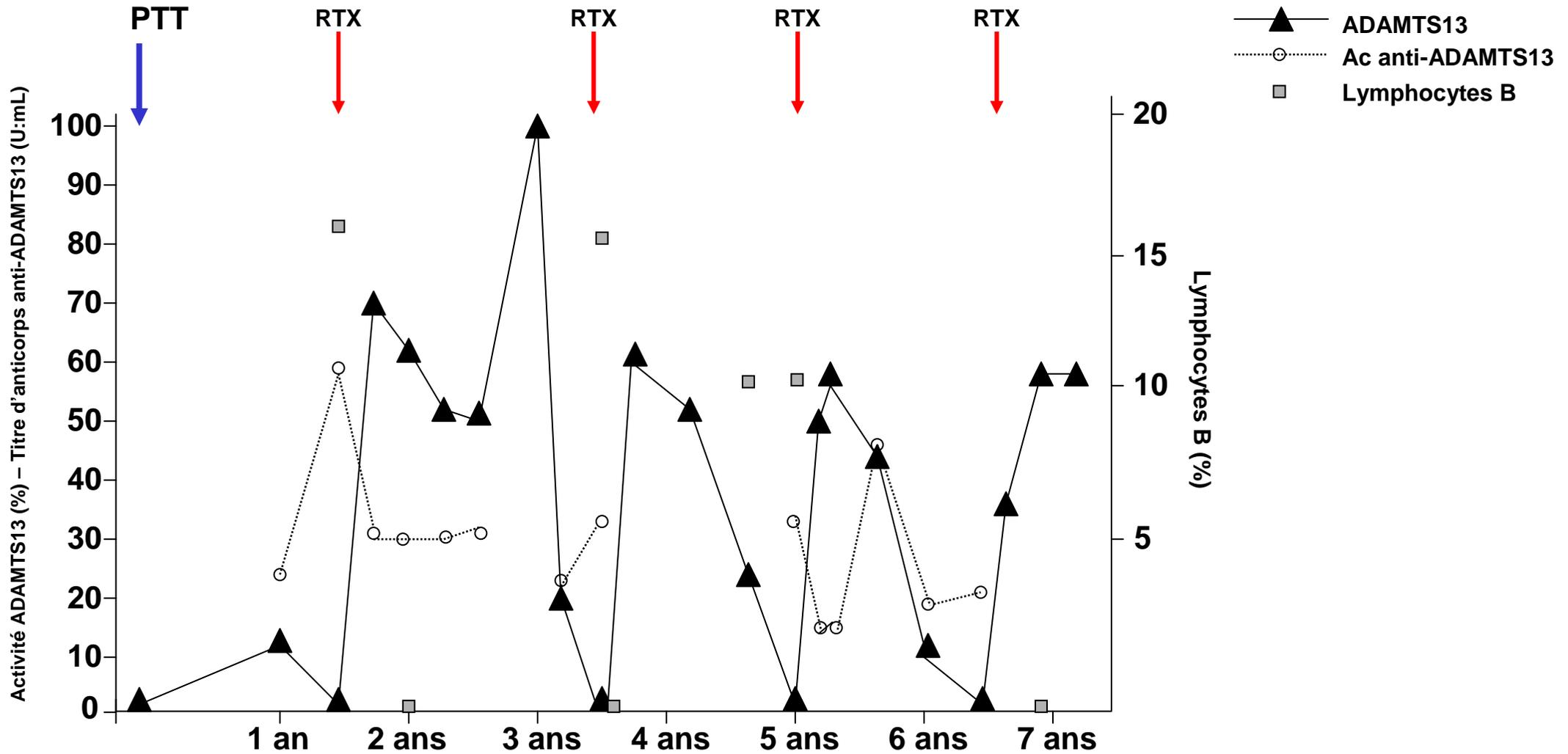
Aucune rechute+++

• 6 patients ayant un déficit sévère acquis sans traitement préemptif: 3/6 rechutes



Le traitement préemptif par rituximab diminue l'incidence des rechutes (0% R+ *versus* 50% R-)

# Traitement préemptif par rituximab III.



Combien de patients nécessitent des perfusions préemptives au long cours ?  
Tachyphylaxie ? Complications infectieuses ?

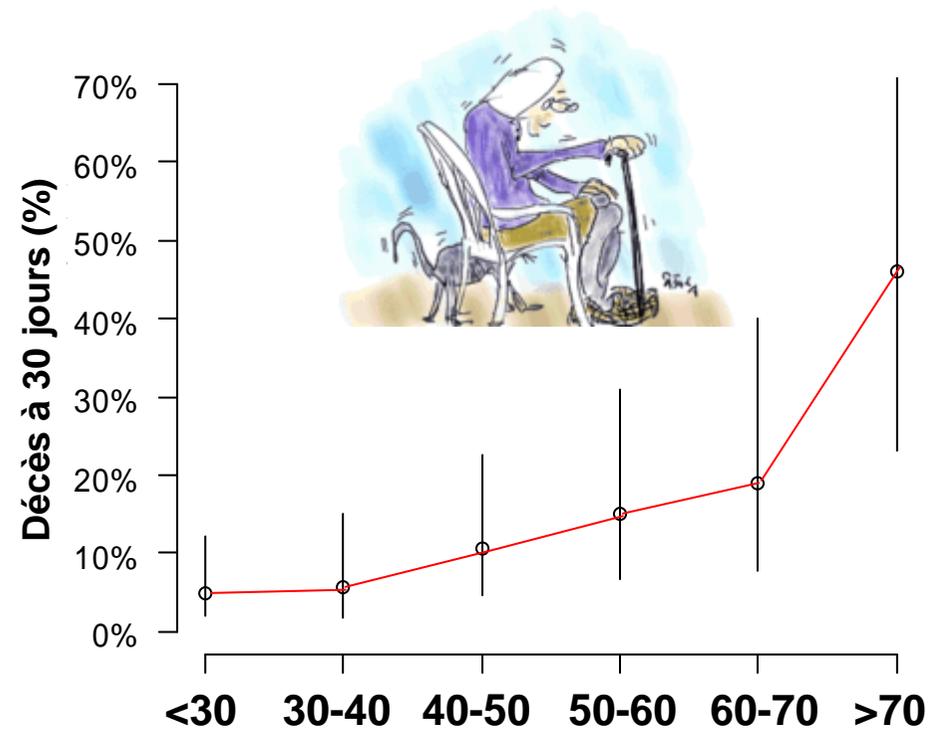
# Temps 3: adaptation du traitement selon les facteurs de risque

248 patients

PTT idiopathiques (ADAMTS13 < 10%; anticorps +)

Registre CNR-MAT; 1998 à 2009; 27 décès précoces (30 jours) et 221 survivants (~ 90 %)

	Z-value	P-value
Age	4.12	< 0.00001
Atteinte cérébrale	2.5	0.01
Confusion	2.54	0.01
Convulsion	1.91	0.05
Troubles de la conscience	2.0	0.04
Insuffisance rénale	3.32	< 0.001
Réticulocytes	-1.85	0.06
LDH	2.3	0.02



# L'âge: un facteur de risque de décès

	≥60 ans (N=35)	< 60 ans (N=213)	P-value
<b>Confusion</b>	<b>37,1%</b>	<b>12,2%</b>	<b>0,001</b>
<b>Convulsion</b>	<b>14,2%</b>	<b>4,7%</b>	<b>0,03</b>
<b>Trouble comportement</b>	<b>17,1%</b>	<b>5,6%</b>	<b>0,01</b>
<b>Déficit focal</b>	<b>37,1%</b>	<b>20,7%</b>	<b>0,03</b>
<b>HTA</b>	<b>54%</b>	<b>6,6%</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Diabète</b>	<b>20%</b>	<b>4,2%</b>	<b>0,003</b>
<b>Cardiopathie</b>	<b>17%</b>	<b>3,7%</b>	<b>0,001</b>
<b>Réticulocytes (x10<sup>9</sup>/L)</b>	<b>128</b>	<b>169</b>	<b>0,04</b>
<b>Créatinine (μmol/L)</b>	<b>125</b>	<b>89</b>	<b>0,002</b>

**FRCV plus nombreux**  
**Sénescence vasculaire**  
**Modifications de l'endothélium**

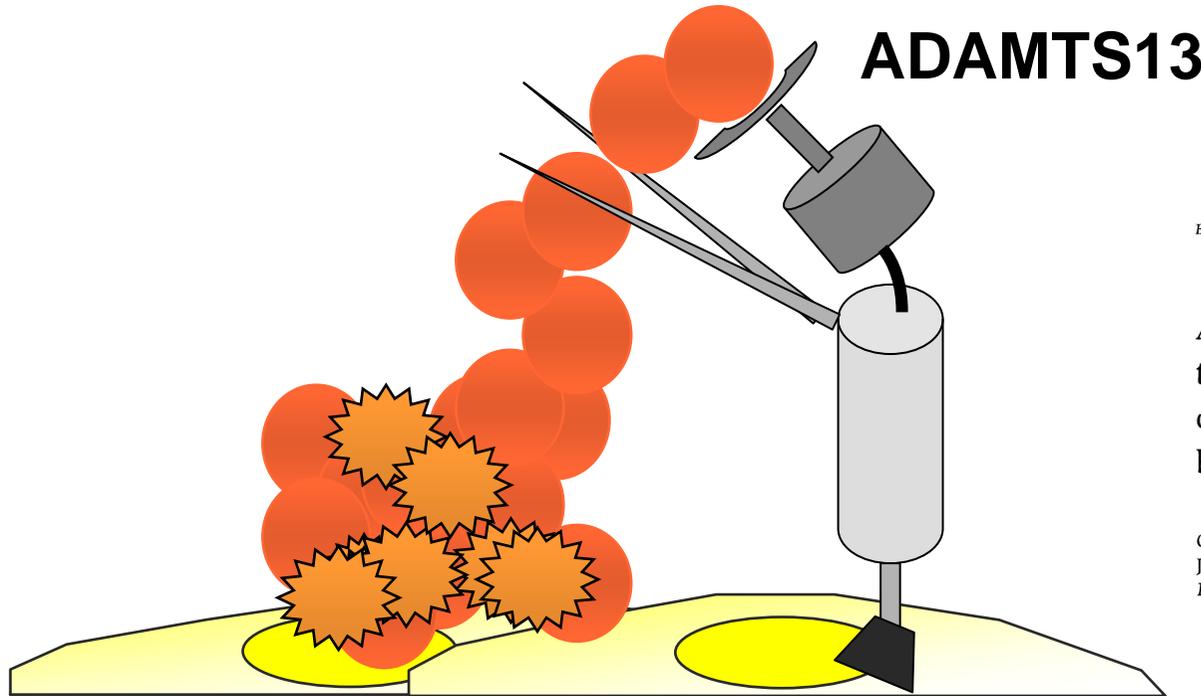


**Les thérapies ciblées dans les MAT :**

**Un nouveau paradigme thérapeutique**

# Temps 4: l'avènement des thérapeutiques ciblées

---



*British Journal of Haematology*, 2003, 120, 821-824

*ADAMTS13* gene defects in two brothers with constitutional thrombotic thrombocytopenic purpura and normalization of von Willebrand factor-cleaving protease activity by recombinant human ADAMTS13

GERHARD ANTOINE,<sup>1</sup> KLAUS ZIMMERMANN,<sup>1</sup> BARBARA PLAIMAUER,<sup>1</sup> MONIKA GRILLOWITZER,<sup>1</sup> JAN-DIRK STUDT,<sup>2</sup> BERNHARD LÄMMLER<sup>2</sup> AND FRIEDRICH SCHEIFLINGER<sup>1</sup> <sup>1</sup>Baxter BioScience, Biomedical Research Centre, Austria, and <sup>2</sup>Central Haematology Laboratory, University Hospital, Inselspital Bern, Switzerland

**Traitement futur: ADAMTS13 recombinante + rituximab  
± plasmaphèreses ± corticoïdes ?**

# Eculizumab dans le SHU atypique: premiers résultats

---

Deux essais présentés au congrès de l'ASN 2010 :

- 17 SHU EP résistants: réponse complète dans 65% des cas et plus d'événements dans 80% des cas, 5/7 arrêtent la dialyse
- 20 SHU EP dépendants: sans événement dans 87% des cas

Eculizumab: 900 mg IVL (35') (induction) puis 1 x/sem 4 sem puis 1400 mg 1x/ 15 j

SHUa post-greffe: 6/6 succès  Intérêt dans la prévention de la récurrence ?

L'inhibition du complément (CH50) est immédiate, dès la première perfusion

L'éculizumab semble gommer la valeur pronostique des anomalies génétiques

Remontée précoce des plaquettes: facteur prédictif de rémission

# Conclusion – Perspectives: Traitement des MAT en 2011

---

**MAT diagnostiquée = traitement en urgence +++**

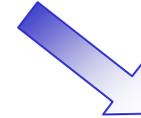
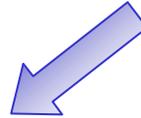


**EP 60 ml/kg plasma quotidiens+++**

+ folates  
+ Réanimation  
± Steroïdes  
**Tsf plaquettes = 0**



**Réponse**



**Normalisation plaquettes  
et créatinine > 2 jours**

**Absente ou insuffisante  
vers J5**



**Décroissance progressive  
des EP puis arrêt**



<b><i>PTT:</i></b> Rituximab SpIX - Endoxan	<b><i>SHU:</i></b> Eculizumab
---	----------------------------------

# Conclusion – Perspectives: Traitement des MAT en 2011

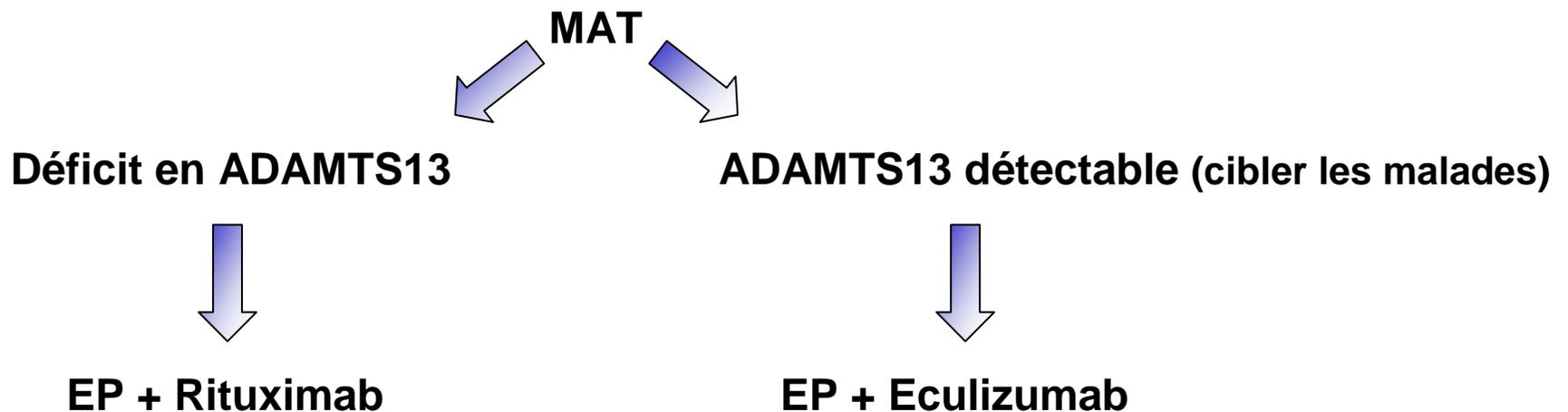
---

Amélioration remarquable du pronostic des MAT (90% mortalité  < 10%)

Les MAT ont bénéficié de l'avènement des thérapeutiques ciblées+++

Les registres et les travaux nationaux ont permis de préciser la clinique et le pronostic

Classification « physiopathologique » des MAT, adaptée aux conséquences thérapeutiques



# Centre de Référence Maladies Rares MAT

CNR-MAT.com

CNR

Coppo P.  
Buffet M.  
Malot S.  
Vernant JP.  
Galicier L.

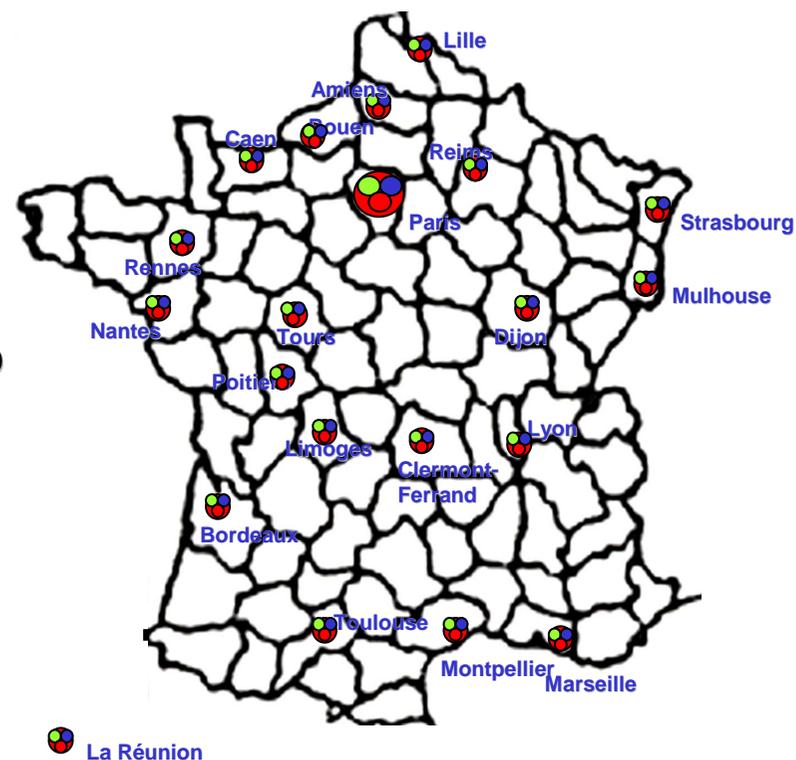
Rondeau E.  
Ronco P.  
Deschênes G.

Guidet B.  
Mira JP.  
Azoulay E.  
Brivet F.  
Regnier B.

Veyradier A.  
Frémeaux-Bacchi V.

Strasbourg  
Amiens  
Bordeaux  
Clerm.-Ferrand  
Limoges  
Caen  
Lille  
Rennes  
Nantes  
Tours  
Toulouse  
Reims  
Marseille  
Rouen  
Lyon  
Dijon  
Montpellier  
Réunion

Herbrecht R.  
Choukroun G.  
Gruson D.  
Palcoux JB.  
Bordessoule D.  
Ramakers M.  
Provôt F.  
Vigneaux C.  
Hamidou M.  
Nivet H.  
Pourrat J.  
Wynckel A.  
Poullin P.  
Clabault K.  
Pouteil-Noble C.  
Mousson C.  
Rossi JF  
Zunic P.



**HAS**

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ