



HAL
open science

**Profil évolutif du PTT acquis sans auto-anticorps.
Expérience du centre de référence français des
microangiopathies thrombotiques**

Delphine Simon

► **To cite this version:**

Delphine Simon. Profil évolutif du PTT acquis sans auto-anticorps. Expérience du centre de référence français des microangiopathies thrombotiques. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03031419

HAL Id: dumas-03031419

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03031419>

Submitted on 30 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE : 2020

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat

PAR

Delphine SIMON

Née le 15 mars 1988 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 09 octobre 2020

Profil évolutif du PTT acquis sans auto-anticorps

Expérience du Centre de Référence Français des Microangiopathies Thrombotiques

PRESIDENT DE JURY : **Monsieur le Professeur Hervé LEVESQUE**

DIRECTEUR DE THESE : **Monsieur le Professeur Ygal BENHAMOU**

MEMBRES DU JURY : **Monsieur le Professeur Paul COPPO**

Madame le Professeur Agnès VEYRADIER

Monsieur le Docteur Steven GRANGE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne

Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale

Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>sumombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication

Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglai

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CATANHEIRO	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie

Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologi

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Roue

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Tables des matières

I.	Introduction	25
II.	PTT : Généralités et Traitements	26
1)	Classification des microangiopathies thrombotiques.....	26
2)	Epidémiologie.....	28
3)	Historique	29
4)	Physiopathologie du PTT.....	29
A)	Le Facteur von Willebrand	30
B)	Caractéristiques d'ADAMTS13	32
C)	Rôle de l'endothélium	33
5)	Manifestations cliniques.....	35
6)	Diagnostic biologique	36
7)	Traitements.....	38
A)	Traitement du PTT acquis avant 2018.....	39
B)	Traitement du PTT acquis à l'ère des thérapies ciblées (après 2018).....	40
III.	Mécanismes de l'auto-immunité anti-ADAMTS13.....	41
1)	Etude des Lymphocytes B et épitopes B	41
A)	Rôle des Lymphocytes B.....	41
B)	Auto-anticorps anti-ADAMTS13	42
2)	Intervention du complexe majeur d'histocompatibilité	44
3)	Rôle des lymphocytes T	45
4)	Autres mécanismes impliqués.....	45
A)	Les manifestations auto-immunes	45
B)	Les infections.....	46
C)	Le rôle du complément	47
IV.	Etude.....	48
1)	Rationnel de l'étude	48
2)	Matériel et Méthodes.....	49
A)	Schéma de l'étude et patients.....	49
B)	Définitions	50
C)	Procédures.....	53

D) Analyses statistiques	54
3) Résultats	54
A) Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population étudiée à la phase inaugurale.....	56
B) Profil évolutif des PTT acquis sans auto-anticorps IgG (n=151) en comparaison aux PTT acquis auto-immuns (groupe contrôle, n=40).....	59
C) Facteurs de risque de rechute chez les patients PTT acquis sans auto-anticorps (n=151)...	59
D) Evaluation de la réponse au Rituximab au cours du suivi chez les patients vrai IgG négatifs.....	61
4) Discussion	62
V. Bibliographie	68

Tables des illustrations

Figures

Figure 1. Classification des MAT en fonction du déficit en ADAMTS13.....	27
Figure 2 : Physiopathologie du Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (d’après Joly et al, Blood 2017).....	30
Figure 3 : A) Domaines structuraux d’un monomère de facteur Willebrand et interactions avec ses principaux ligands. B) Domaines structuraux de la protéase ADAMTS13 et interactions avec le FvW	33
Figure 4 : Cibles Thérapeutiques dans le PTT (d’après Joly B and al, Int Care Med 2017).....	38
Figure 5 : Traitements des formes acquises de PTT avant 2018	39
Figure 6 : Traitements des formes acquises de PTT à l’ère des thérapies ciblées	41
Figure 7 : Design de l’étude.....	55
Figure 8 : Représentation du statut idiopathique et des différents contextes cliniques associés au PTT	56
Figure 9 : Evaluation de la réponse au Rituximab au cours du suivi (n=58)	62

Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques du PTT issues des registres Britannique et Français.....	36
Tableau 2 : Définitions de l’évolutivité d’un PTT sous traitement	52
Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des patients à la phase inaugurale et devenir des patients (données : n(%) et médiane (IQR))......	58
Tableau 4 : Profil évolutif des PTT acquis sans auto-anticorps en comparaison aux PTT acquis auto-immuns	59
Tableau 5 : Facteurs de risque de rechute chez les patients PTT acquis sans auto-anticorps	61

ABREVIATIONS

- ADAMTS13 : A Desintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-I motifs
- CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée
- CNR : Centre national de Référence
- CSA : Ciclosporine
- CYC : Cyclophosphamide
- EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique
- ELISA : *Enzyme-linked immunosorbent assay*
- EMP : Microparticule Endothéliale
- EP : Echange Plasmatique
- FVW : Facteur de Von Willebrand
- HLA : Human Leucocyte Antigen
- HTA : Hypertension artérielle
- HELLP : Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count
- LDH : Lactate deshydrogénase
- MAT : Microangiopathie thrombotique
- MPE : Microparticules endothéliales
- NAC : N-acétylcystéine
- PFC : Plasma Frais Congelé
- PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique
- PTT : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
- RTX : Rituximab
- SAPL : Syndrome des anti-phospholipides
- SHU : Syndrome hémolytique et urémique
- TIH : Thrombopénie induite par l'héparine
- TLR : Toll Like Receptor
- VIH : virus de l'immunodéficience humaine

I. Introduction

Le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) est une microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisée par l'association d'une anémie hémolytique intravasculaire mécanique, d'une thrombopénie périphérique et d'une défaillance d'organes de sévérité variable (1). Sa prévalence est de 13 cas par million d'habitants et son incidence de 1 cas par million d'habitants (2), touchant préférentiellement les femmes ; la mortalité reste élevée (10 à 15%) malgré les progrès thérapeutiques récents (3).

La physiopathologie de la microangiopathie s'explique par l'accumulation de multi-mères de facteur Von Willebrand (FVW) de très haut poids moléculaire dans les vaisseaux de la microcirculation aboutissant à une agression endothéliale et à la formation de thrombi plaquettaires responsables d'une ischémie d'aval.

La compréhension récente des mécanismes du PTT a considérablement avancé grâce à l'identification d'une métalloprotéase responsable du clivage des multi-mères de facteur de Willebrand, appelée ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-I motifs). Depuis, il est établi que la plupart des patients atteints de PTT ont un déficit sévère en ADAMTS13, alors que le déficit est modéré voire inexistant dans les autres formes de MAT. L'étude des mécanismes de ce déficit a pu identifier deux causes principales : l'existence de mutations du gène ADAMTS13 d'une part (3-4) et d'autre part la présence d'auto-anticorps dirigés contre la protéase, inhibant l'activité enzymatique de celle-ci (5). La découverte de ces auto-anticorps, en général inhibiteurs, a permis d'individualiser une forme dite auto-immune de PTT responsable de près de 75 % des PTT acquis de l'adulte (3).

Cependant, chez 20 à 25%, les IgG anti-ADAMTS13 ne sont pas détectables, suggérant un autre mécanisme aboutissant à un déficit sévère en ADAMTS13 (3). A ce jour, les caractéristiques cliniques, biologiques ainsi que la réponse aux thérapeutiques actuelles, notamment les immunomodulateurs n'ont pas été étudiées de façon spécifique laissant supposer que les profils évolutifs des PTT acquis sans auto-anticorps pourraient être différents de ceux des PTT auto-immuns.

Ainsi, nous avons mené ce travail à partir de la base de données des MAT du centre national de références des microangiopathies thrombotiques dont les objectifs étaient de décrire cette population de PTT acquis IgG négatif et d'analyser leur devenir.

II. PTT : Généralités et Traitements

1) Classification des microangiopathies thrombotiques

Le terme de MAT définit un syndrome regroupant un ensemble de pathologies distinctes caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes, d'une thrombopénie périphérique et d'une défaillance d'organe de sévérité variable. La physiopathologie de la maladie repose sur la présence de micro-thrombi au niveau de la lumière des capillaires et des artérioles de la microcirculation (6).

Les deux principales pathologies constituant le syndrome de MAT sont le **purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)** et le **syndrome hémolytique et urémique (SHU)**. D'autres pathologies répondent aux critères de MAT, notamment le syndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) au cours de la grossesse, le syndrome catastrophique des anti-phospholipides, la crise rénale sclérodermique ou la thrombopénie induite par l'héparine (6). Le syndrome de MAT s'observe également au cours

de différentes pathologies tumorales, de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de greffe de cellules souches hématopoïétiques, d'une hypertension artérielle (HTA) maligne, ou secondairement à des médicaments (7).

Malgré des similitudes cliniques et biologiques, les différents syndromes de MAT ont des mécanismes physiopathologiques distincts et une prise en charge thérapeutique spécifique (**Figure 1**).

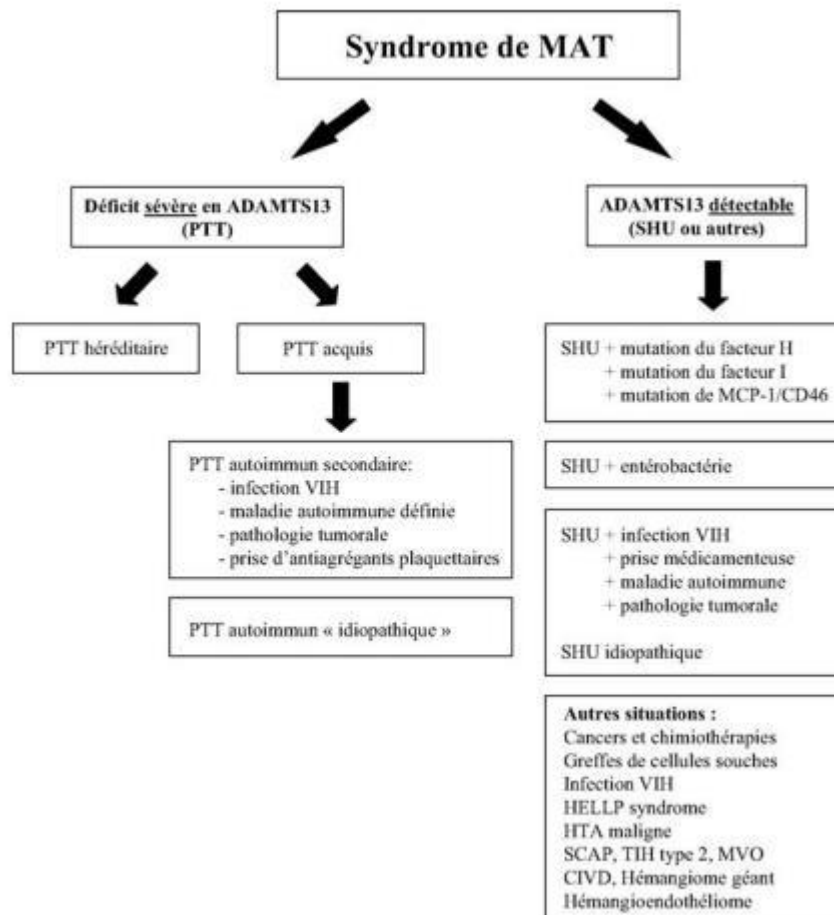


Figure 1. Classification des MAT en fonction du déficit en ADAMTS13.

(D'après Coppo et Veyradier, Réanimation 2005)

2) Epidémiologie

L'incidence du PTT est évaluée entre 4 et 13 cas par million d'habitants et par an en France, avec une nette **prédominance féminine**, et un sex ratio de 2 à 3,5 F/1H (2). Le PTT survient généralement durant la quatrième décennie avec un pic d'incidence avant 50 ans.

Le PTT est plus fréquemment rapporté chez l'adulte (~90% des cas de PTT) mais il demeure l'une des deux principales entités de syndrome de MAT chez l'enfant avec le SHU (~9%).

Le PTT acquis peut être classé en deux groupes : **idiopathique et secondaire**. Dans une étude de 2016 du centre de référence de 772 patients (8), la moitié des patients avait un PTT d'origine idiopathique tandis que l'autre moitié était associée à un contexte clinique particulier : principalement des infections, des pathologies auto-immunes, des cancers ou des grossesses. Il a également été décrit de rares cas de PTT secondaires à une greffe de moelle hématopoïétique, une infection au virus du VIH ou une cause médicamenteuse comme la ticlopidine ou le clopidogrel. Trois-quarts des PTT étaient d'origine auto-immune avec présence d'anticorps anti ADAMTS13 positifs, dès le diagnostic dans 96% ou lors du suivi dans 4% des cas (9). Chez 21 % des PTT il n'était pas retrouvé d'auto-anticorps à la phase inaugurale (8). Chez ces patients les mécanismes physiopathologiques restent encore mal compris.

Le PTT congénital ou « syndrome d'UPSHAW-SCHULMAN » concerne moins de 5% des PTT et est de transmission autosomique récessif. Il existe plus d'une centaine de mutations décrites dans la littérature (10).

3) Historique

En 1982, Moake et son équipe rapportent l'existence de multimères de très haut poids moléculaire du facteur von Willebrand (FvW) dans le plasma de quatre patients présentant un PTT chronique et suggèrent pour la première fois le rôle du FvW dans la physiopathologie du PTT (11).

En 1996, Furlan (12) et Tsai (13) purifiaient partiellement une protéase clivant le Facteur Willebrand. En 1998, il a été démontré qu'un déficit fonctionnel sévère de cette protéase, congénital ou acquis (présence d'auto-anticorps spécifiques), était responsable d'une maladie rare appelée le purpura thrombotique thrombocytopénique (14). En 2001, grâce à l'approche génomique (15,16), la protéase a été identifiée comme étant le 13^{ème} membre de la famille de protéases ADAMTS et nommée ADAMTS13 (17). Depuis 2001, plusieurs études dédiées aux MAT ont montré qu'une activité d'ADAMTS13 inférieure à 10 UI/dl était spécifique du PTT (18).

4) Physiopathologie du PTT

Le PTT est une forme particulière de syndrome de MAT. Les mécanismes physiopathologiques précis responsables du PTT n'ont été compris que récemment, suite à la découverte d'ADAMTS13 (19). L'interaction du couple ADAMTS13/FvW est cruciale dans la physiopathologie du PTT. L'ADAMTS13 clive les multimères de FvW, contrôlant ainsi le phénomène d'agrégation plaquettaire. Son déficit sévère, congénital ou acquis, entraîne un défaut de clivage des multimères de FvW, aboutissant à des formes multimériques de très haut poids moléculaires. L'accumulation de ces multimères de très haut poids moléculaire dans les vaisseaux de la microcirculation aboutissant à une agression endothéliale et à la formation de thrombi plaquettaires responsable d'une ischémie d'aval (3) (**Figure 2**).

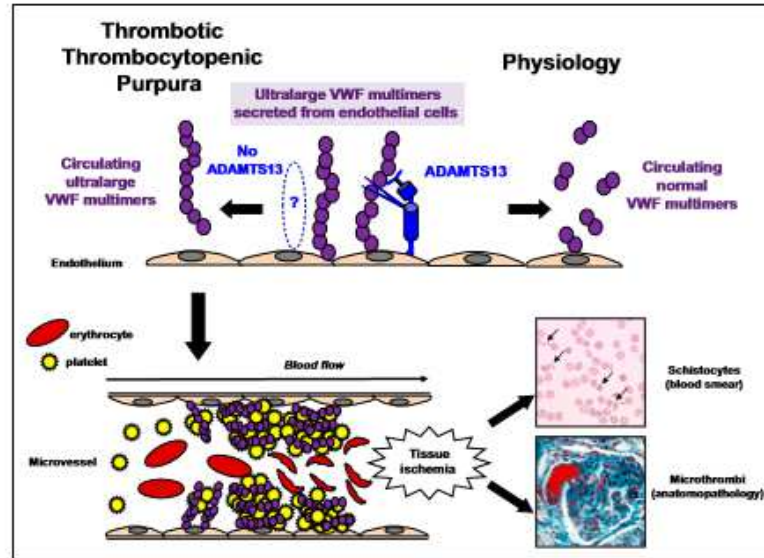


Figure 2 : Physiopathologie du Purpura Thrombotique Thrombocytopénique.

(d'après Joly et al, Blood 2017)

A) *Le Facteur von Willebrand*

Le FvW est une protéine indispensable à l'hémostase primaire et à la formation du clou plaquettaire. Le gène du FvW est situé sur le chromosome 12 ; il s'exprime principalement dans les cellules endothéliales et pour une petite part dans les mégacaryocytes. La synthèse de FvW se fait sous la forme d'une simple chaîne polypeptidique qui sera soumise à de nombreuses modifications post-traductionnelles.

La protéine mature de FvW est constituée de multimères de différentes tailles, liés entre eux de manière covalente, allant du dimère (500kDa) au multimère associant plusieurs dizaines de monomères voire des multimères de très haut poids moléculaire (>15000kDa) (20). Les dimères sont assemblés dans le réticulum endoplasmique par création de ponts disulfures en C-terminal. Les dimères s'associent pour former des multimères au sein de l'appareil de Golgi par création de ponts disulfures en N-terminal (21).

La majorité du FvW est stockée dans les corps de Weibel-Palade, granules spécifiques des cellules endothéliales, ou dans les granules α des plaquettes, pour être sécrété dans le sous endothélium ou dans le plasma. La sécrétion dans la circulation peut se faire de manière constitutive ou régulée, en cas d'activation spécifique des plaquettes ou des cellules endothéliales (20).

Le FvW participe de manière indirecte à la coagulation en se liant au facteur VIII pour limiter sa dégradation protéolytique rapide et en stabilisant son activité coagulante. Dans l'hémostase primaire, en cas de lésions vasculaires, il sert de médiateur à l'adhésion plaquettaire au sous endothélium (22). Ces fonctions sont dépendantes d'interactions spécifiques entre les domaines fonctionnels du FvW et de ses ligands.

Une fois relargué dans la circulation, le FvW peut prendre différentes configurations. Sa conformation globulaire permet une exposition des domaines A3 engagés dans la liaison avec le collagène de la matrice extracellulaire. A l'inverse, les sites de liaison aux plaquettes sont masqués, prévenant la formation de thrombi. Enfin la conformation globulaire rend le FvW résistant à la protéolyse par ADAMTS 13 en dissimulant le domaine A2 (23).

Le FvW peut ainsi parcourir l'endothélium ; en cas de lésion vasculaire il se lie au collagène ce qui induit une modification de sa conformation qui devient filamenteuse, exposant ainsi ses sites de liaison aux plaquettes qui seront recrutées pour adhérer à l'endothélium. Cette conformation filamenteuse est favorisée par la majoration des forces de cisaillement en regard des zones de lésions endothéliales (24).

De nombreux facteurs influencent le taux de FvW circulant : les groupes sanguins, l'ethnie, l'âge et le statut hormonal. Le FvW est plus bas chez les sujets du groupe O Lewis et les populations caucasiennes. Du fait de sa sensibilité aux oestro-progestatifs, il est plus élevé

chez les femmes et pendant la grossesse. Sa structure étant proche de certaines protéines de l'inflammation, il est augmenté de manière aspécifique en cas de syndrome inflammatoire. Enfin, du fait d'une synthèse principalement endothéliale, il est augmenté dans les pathologies induisant une dysfonction de l'endothélium, et notamment les maladies auto-immunes.

La synthèse de FvW est régulée par les cellules productrices, mais également au niveau plasmatique afin de limiter dans le temps l'agrégation plaquettaire. Cette régulation est permise par l'ADAMTS 13 qui clive le FvW au niveau du domaine A2 (25) (**Figure 3A**).

B) *Caractéristiques d'ADAMTS13*

Le gène codant pour l'ADAMTS 13 (*ADAMTS13*) est situé sur le bras long du chromosome 9 (9q34). Il contient 29 exons et mesure environ 37kb (21). ADAMTS13 est une métalloprotéase pluri-domaines d'environ 180kDa. Sa synthèse est assurée par le foie, les cellules endothéliales, les mégacaryocytes et les plaquettes. La demi-vie plasmatique d'ADAMTS13 est de 2 à 3 jours et environ 3 à 5% de l'ADAMTS13 circulante est liée au FvW.

Sa partie C-terminale peut se lier avec la forme globulaire de FvW via son domaine CK, pour former un complexe circulant. C'est au niveau N-terminal que se trouvent les sites de reconnaissance pour le FvW non globulaire, ainsi que son site enzymatique de clivage, zinc et calcium dépendant (26). La seule fonction connue d'ADAMTS 13 est le clivage spécifique du FvW, au niveau du pont peptidique Tyr1605-Met1606, un site cryptique situé dans le domaine A2 qui devient accessible grâce au déploiement du FvW en présence des forces de cisaillement élevées. Les multimères sont ainsi clivés en molécules de plus petite taille et de moindre pouvoir adhésif. Ce clivage est indispensable à la prévention de la formation

spontanée d'agrégats plaquettaires et limite la taille du clou plaquettaire formé en cas de lésion endothéliale (**Figure 3B**).

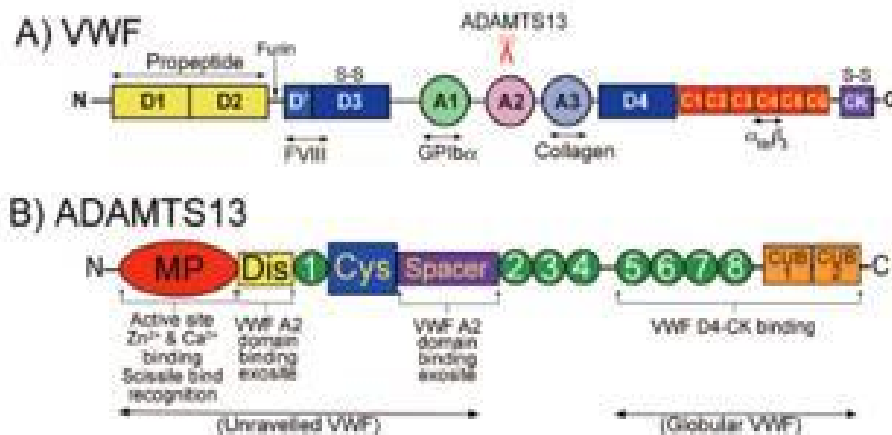


Figure 3 : A) Domaines structuraux d'un monomère de facteur Willebrand et interactions avec ses principaux ligands. B) Domaines structuraux de la protéase ADAMTS13 et interactions avec le FvW. (D'après Crawley et al, Blood 2011)

C) Rôle de l'endothélium

La libération de FvW de haut poids moléculaire par les cellules endothéliales est une étape importante pour la survenue du PTT. Elle implique une activation endothéliale.

De nombreuses équipes ont rapporté l'implication de l'endothélium dans le PTT. Des études in vitro sur des cellules endothéliales incubées avec du plasma de patients atteints de PTT ont permis de mettre en évidence une augmentation des microparticules endothéliales (MPE), marqueurs de dysfonction endothéliale, une majoration des activités pro-coagulante et pro-adhésive, respectivement par l'expression de facteur tissulaire et d'ICAM-1 et VCAM-1 (27). In vivo, il a été noté que les MPE étaient riches en FvW chez les patients atteints de PTT. La sévérité de la présentation clinique était corrélée au taux de MPE (28).

Une dysfonction endothéliale précoce associant une diminution du NO, une majoration du stress oxydant a été retrouvée dans un modèle murin de PTT. Des mesures *in vivo* identifiaient une majoration de l'expression des molécules d'adhésion (VCAM-1 et E-selectine) (29).

Ainsi, chez l'homme, le PTT serait provoqué par un déficit en ADAMTS13 (héréditaire ou auto-immun) sévère et un second événement serait nécessaire pour activer l'endothélium et reproduire la maladie (« **two-hit model** »).

Cependant, l'origine de cette activation endothéliale n'est pas clairement établie. Les modèles animaux de PTT ont permis de mieux comprendre le rôle et l'importance de l'activation endothéliale dans la physiopathologie de cette maladie.

Les modèles murins ont permis de démontrer que le déficit en ADAMTS 13 n'était pas suffisant pour déclarer la maladie, malgré l'état pro-thrombotique induit par le grand nombre de FvW de haut poids moléculaire. Des études *in vivo* sur la souris ont démontré que pour les individus homozygotes *ADAMTS 1^{-/-}*, la taille des multimères de FvW circulant était plus importante, mais ne suffisait pas à induire la formation de thrombi et une thrombopénie. Après stimulation par injection de collagène et adrénaline, la thrombopénie était plus sévère chez les individus homozygotes (30). Dans un autre modèle de souris déficiente pour ADAMTS 13, une stimulation par vérotoxines était nécessaire pour reproduire les symptômes de PTTORI; l'injection de shigatoxines étant capable d'induire la sécrétion de FvW en plus grande quantité (31). Il a été également possible de reproduire ces résultats en injectant une dose supra-physiologique de FW recombinant humain (2000 U/kg), équivalent au relargage massif de FW provoqué lors d'une puissante activation

endothéliale (32,33). Ainsi, une activation endothéliale par des facteurs systémiques, semble être nécessaire pour déclencher la pathologie.

5) Manifestations cliniques

Cliniquement, le PTT est défini comme l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie périphérique de consommation et de défaillances d'organes avec une atteinte neurologique prédominante. Le début de la maladie est brutal. Selon les séries de cas rapportés, la fièvre est présente dans 59 à 98% des cas. Une atteinte cérébrale s'observe dans 84 à 92% des cas et regroupe une grande variété sémiologique allant du tableau de confusion avec obnubilation, céphalées, troubles de la conscience jusqu'au coma. L'atteinte rénale est quant à elle le plus souvent modérée au cours du PTT contrairement aux tableaux de SHU, et consiste principalement en une protéinurie et/ou une hématurie. Une insuffisance rénale aiguë est présente dans 30% des cas selon les séries (34). Il s'agit le plus souvent d'une atteinte vasculaire.

Outre les 2 atteintes principales, tous les organes peuvent être concernés. Néanmoins, l'une d'entre elle, l'atteinte cardiaque est particulièrement intéressante, d'une part par la gravité qu'elle impose et d'autre part, par le fait qu'elle fut longtemps méconnue ou peu recherchée. Les séries mentionnent une atteinte cardiaque dans 15 à 60% des cas de PTT (35). L'atteinte cardiaque aurait également une valeur pronostique. En effet, dans l'étude de Benhamou et al. (36), un taux de troponine Ic supérieur à 0.25 µg/L était décrit comme seul facteur prédictif indépendant de mortalité et de rechute. Le PTT évolue classiquement par poussées entrecoupées de périodes de rémission clinique.

Les fréquences des principales atteintes d'organes sont résumées dans **le tableau 1** et sont issues du registre national britanniques et français.

	UK Registry TTP	Registre Français PTT
	2008	2016
Nombre	178	772
Femmes	75%	68%
Age médian	39 ans	43 ans
Atteintes SNC	81%	61%
Atteintes cardiaques	42%	31%
Atteintes rénales	30%	40%
Décès	8.5%	12%

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques du PTT issues des registres Britannique et Français.

6) Diagnostic biologique

Les principales anomalies biologiques définissent le syndrome de MAT sont la thrombopénie et l'anémie. La thrombopénie est constante, profonde, le plus souvent inférieure à 30 g/L. L'anémie est par définition hémolytique, profonde et régénérative. La présence de schizocytes est la règle, cependant leur absence n'élimine pas le diagnostic et la recherche doit être répétée au minimum 3 fois. La troponine Ic est un marqueur de l'atteinte cardiaque au cours du PTT mais également un marqueur pronostique. Une protéinurie et une hématurie peuvent être présentes et témoignent d'une atteinte rénale du

PTT. Le bilan de coagulation est généralement normal. Le test de Coombs est en général négatif mais s'il est positif, il ne doit pas exclure le diagnostic de PTT.

L'étude de l'**activité ADAMTS13** est à réaliser devant tout syndrome de MAT en phase aiguë (paramètre sensible et spécifique pour le diagnostic de PTT), idéalement par des méthodes de références. En France, la méthode de référence est le **FRETS-VWF73**, une méthode reproductible avec une limite de détection à 10 UI/dl (37). Une activité ADAMTS13 normale est comprise entre 50 et 150 UI/dl. Un déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13 (activité ADAMTS13 inférieur 10 UI/dl) confirme le diagnostic de PTT (3).

Une activité ADAMTS13 diminuée de l'ordre de 20 à 40% peut se voir au cours de différentes situations pathologiques comme la coagulation intravasculaire disséminée, la cirrhose hépatique, le purpura thrombopénique idiopathique et le lupus érythémateux disséminé non compliqué de MAT (38). Cette activité peut également être abaissée classiquement entre 40 et 50% chez le sujet âgé, le nouveau-né, la femme enceinte ou en période postopératoire.

Coppo *et al.* ont rapporté que l'association de 3 facteurs biologiques (créatininémie \leq 200 μ mol/L, plaquettes \leq 30 000/mm³ et anticorps antinucléaires présents) était prédictive d'un déficit sévère en ADAMTS13 (39). Ainsi, la reconnaissance d'un déficit sévère en ADAMTS13 est nécessaire pour faciliter le diagnostic précoce de PTT et pour identifier des sous-groupes de patients relevant probablement d'un traitement plus agressif.

Par ailleurs, le suivi biologique de l'activité ADAMTS13 en rémission est recommandé chez tous les patients PTT car ce paramètre biologique est le seul facteur prédictif du risque de rechute de la maladie (40).

En cas de déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13 (activité < 10 UI/dl), la recherche et le titrage des IgG anti-ADAMTS13 permettent de mettre en évidence la présence des auto-anticorps dirigés contre ADAMTS13 et donc de caractériser le mécanisme du déficit (auto-immun, autres mécanismes) (41).

7) Traitements

Le traitement du PTT est toujours une urgence vitale et doit être débuté sans attendre la confirmation biologique obtenue par la mesure effondrée de l'activité ADAMTS13. L'importance de survenue des complications au cours des premiers jours nécessite une prise en charge en soins intensifs immédiate pour débiter le traitement.

Plusieurs cibles thérapeutiques existent dans le PTT : la protéase ADAMTS13, les auto-anticorps anti-ADAMTS13 et l'axe FVW/plaquettes (**Figure 4**).

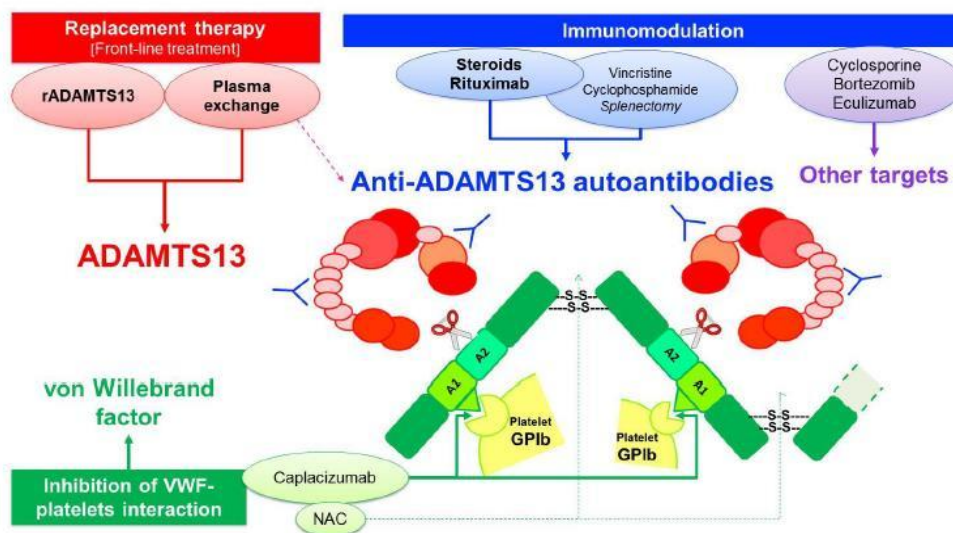


Figure 4 : Cibles Thérapeutiques dans le PTT.

(D'après Joly B and al, Int Care Med 2017)

A) Traitement du PTT acquis avant 2018 (Figure 5)

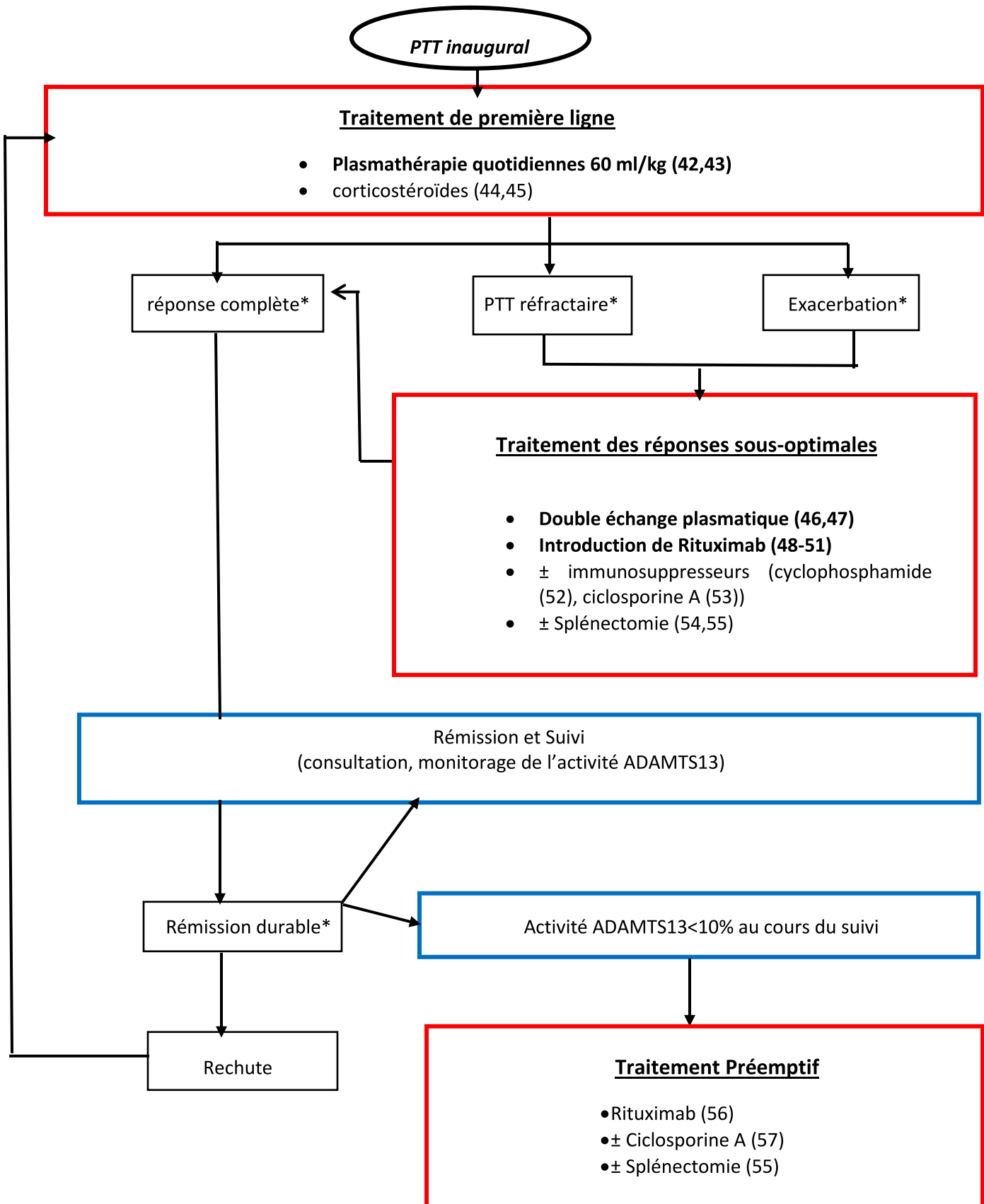
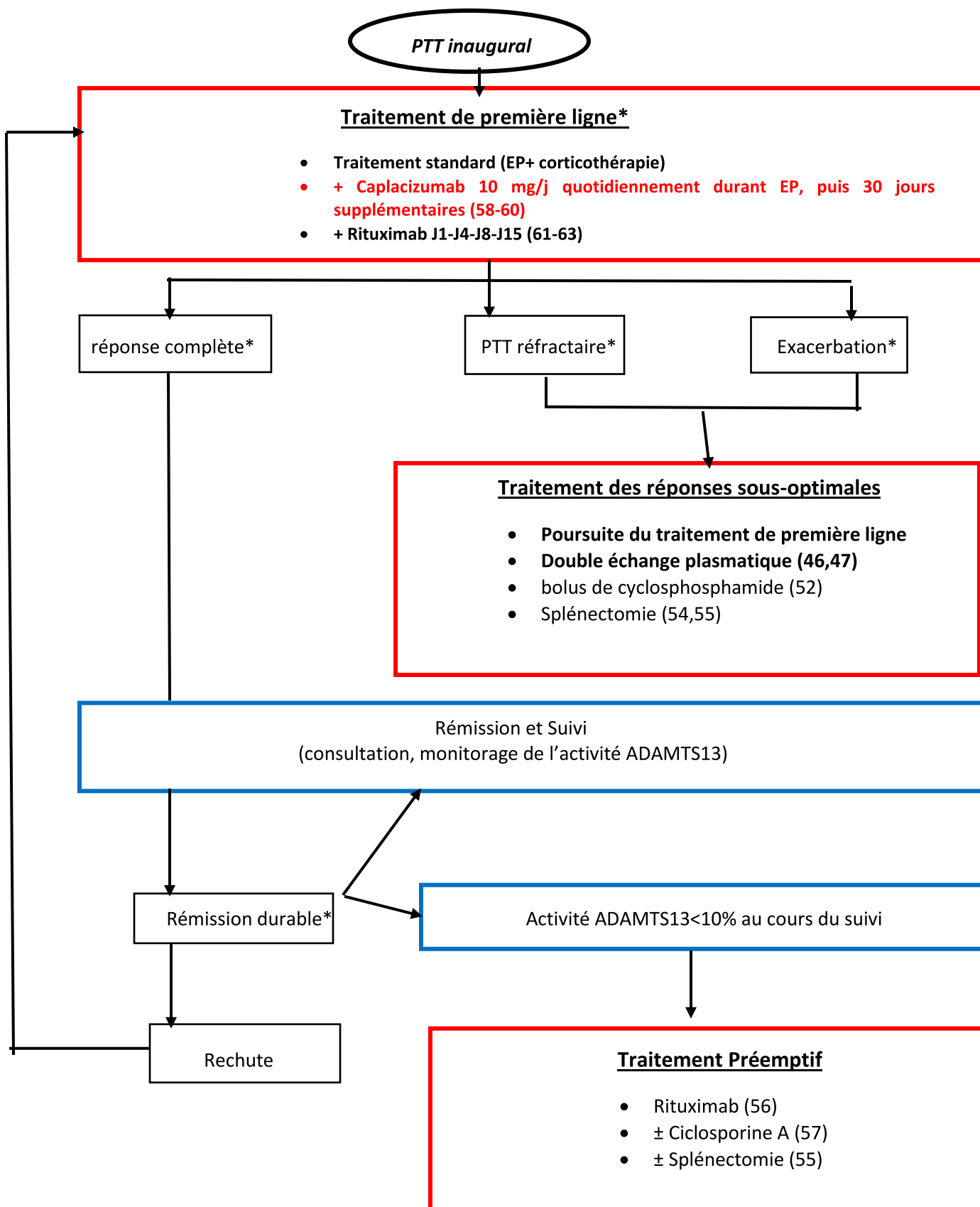


Figure 5 : Traitements des formes acquises de PTT avant 2018 (* voir Tableau 2)

B) Traitement du PTT acquis à l'ère des thérapies ciblées (après 2018) (Figure 6)





Mortalité 10-20% malgré thérapies actuelles

Perspectives thérapeutiques

- N-acétylcystéine (64,65, étude pilote en cours)
- ADAMTS13 recombinante (32,66,67)

Figure 6 : Traitements des formes acquises de PTT à l'ère des thérapies ciblées (*
étude Caplavie)

III. Mécanismes de l'auto-immunité anti-ADAMTS13

Dans le PTT acquis, le développement d'anticorps anti-ADAMTS13 est le résultat d'une rupture de la tolérance vis-à-vis de l'ADAMTS13 endogène. Elle est favorisée par des facteurs environnementaux et génétiques. A ce jour, les mécanismes de rupture de tolérance restent encore mal compris et peu connus.

1) Etude des Lymphocytes B et épitopes B

A) Rôle des Lymphocytes B

Les différentes sous-populations lymphocytaires B présentes chez 36 patients atteints de PTT acquis en rémission ont été comparées à des témoins appariés sur l'âge et le sexe (68).

La proportion moyenne de lymphocytes B totaux (CD19+) était significativement plus importante chez les patients PTT. Cependant seuls 50% des patients avaient des anticorps spécifiques anti-ADAMTS13 au moment de l'étude, dont 4 avec une activité ADAMTS13 < 10% et ils n'étaient pas observés de différence entre les patients n'ayant jamais fait de rechute et les patients re-chuteurs.

Concernant les lymphocytes B « mémoires » (CD19+CD27+), on ne retrouvait pas de différence entre témoins et patients mais parmi les patients, ceux avec rechute avaient une proportion de lymphocytes CD19+CD27+ significativement plus importante que les patients sans rechute. Ces résultats suggèrent que le risque de rechute serait augmenté en cas d'augmentation du taux de lymphocytes B CD19+CD27+.

Récemment, il a été montré que des lymphocytes B mémoires spécifiques d'ADAMTS13 sont localisés dans la rate de patients atteints de PTT acquis. Ces lymphocytes expriment des immunoglobulines anti-ADAMTS13 dont les motifs CDR3 (complementarity determining region 3) de la chaîne lourde sont uniques et récurrents, suggérant un réarrangement des gènes d'immunoglobuline secondaire à une réponse immunitaire spécifique anti-ADAMTS13 (69).

B) Auto-anticorps anti-ADAMTS13

Les premiers anticorps anti-ADAMTS13 et leur pouvoir pathogène ont été identifiés dès 1998, avant même la découverte d'ADAMTS13. Le titrage des anticorps est positif dans près de 75% des PTT acquis à la phase inaugurale, et la réponse auto-immune dirigée contre ADAMTS13 est polyclonale (70). Il s'agit principalement des IgG, mais des anticorps d'isotypes IgM ou IgA ont également été décrits chez 20% des patients (71). Parmi les sous-classes d'IgG, les IgG4 sont les plus fréquemment retrouvées (90% des cas), suivie par les sous-classes d'IgG1, IgG2 et IgG3. La distinction entre les isotypes et les sous-classes d'IgG semble avoir une valeur pronostique dans le PTT. En effet, la présence d'IgA et/ou IgG1 à la phase inaugurale du PTT est associée à un pronostic défavorable et un taux élevé d'IgG4 serait associé à un risque élevé de rechute.

Les auto-anticorps reconnaissent majoritairement le domaine *spacer* de la protéase (97-100% des anticorps) ; Cette région correspond à un des sites de fixation d'ADAMTS13 avec le domaine A2 du FvW, ainsi, les anticorps anti-ADAMTS13 reconnaissant ce domaine inhiberaient le clivage des multimères de FvW en limitant les interactions entre ADAMTS13 et FvW. Cependant, deux-tiers des patients ont également des anticorps dirigés contre d'autres domaines d'ADAMTS13, soulignant le caractère polyclonal de la réponse immunitaire dans le PTT auto-immun.

Sur le plan fonctionnel, deux types d'auto-Anticorps anti-ADAMTS13 ont été décrits : des anticorps « neutralisants », bloquant l'activité catalytique d'ADAMTS13 et des anticorps « non neutralisants », qui se complexent à ADAMTS13 et accélèrent ainsi sa clairance de la circulation sanguine (72,73,74).

Des complexes immuns circulants (CIC) anticorps/ADAMTS13 ont d'ailleurs été détectés dans le plasma de certains patients, et ils seraient associés à un plus grand risque de rechute (75). Ces deux mécanismes sont responsables d'un déficit sévère de l'activité d'ADAMTS13 et ils coexistent très souvent chez les patients atteints de PTT acquis.

Ces anticorps surviennent de manière transitoire et disparaissent le plus souvent sous traitement, lors de la rémission clinique, parallèlement à une normalisation de l'activité d'ADAMTS13. Chez certains patients cependant, malgré la rémission clinique, ces auto-anticorps persistent avec, parallèlement, une activité d'ADAMTS13 qui reste indétectable. Cette situation expose le patient à un risque important de rechute d'environ 40% à 60% au cours des deux ans après la première poussée, et probablement 100% à long terme.

Cependant, l'absence d'IgG anti-ADAMTS13 ne permet pas d'écarter formellement l'hypothèse de PTT acquis auto-immun, surtout qu'à l'heure actuelle, l'absence de

standardisation et la reproductibilité limitée du test rendent difficile l'interprétation des résultats d'une équipe à l'autre et d'une publication à l'autre.

2) Intervention du complexe majeur d'histocompatibilité

L'incidence accrue du PTT dans les populations noires africaines et antillaises et la description d'un PTT acquis chez deux jumelles (76) a suggéré l'existence d'un terrain génétique prédisposant.

Parmi les facteurs génétiques pouvant influencer la survenue d'une maladie auto-immune, **l'haplotype HLA** (Human Leucocyte Antigen) est le principal facteur retrouvé dans de nombreuses pathologies (77). En effet, les cellules présentatrices d'antigène initient la réponse immunitaire anti-ADAMTS13 en présentant la protéine endocytée aux lymphocytes T CD4+ *via* les molécules HLA de classe II. Ainsi, trois études ont montré que le PTT acquis est associé à certains allèles du système HLA (78-80). Ces études, portant au total sur 165 patients, ont toutes retrouvé que l'allèle **DRB1*11**, et dans une moindre mesure DQB1*03, constituait un facteur de risque pour la survenue de PTT acquis. A l'inverse, d'autres allèles comme DRB1*04 semblent être protecteurs vis-à-vis de la maladie.

Au total, cette **restriction HLA** observées dans le PTT confirme l'importance d'une aide des lymphocytes T CD4+ dans la production d'IgG ayant subi une maturation d'affinité. Les lymphocytes T CD4+ pourraient avoir un rôle dans la rupture de la tolérance vis-à-vis d'ADAMTS13.

3) Rôle des lymphocytes T

Sorvillo *et al.* ont montré en 2012, que la protéine était reconnue et endocytée par les cellules dendritiques dérivées des monocytes immatures du sang périphérique humain. Cette endocytose est médiée par le récepteur MMR « mannose macrophage receptor » membranaire (81). Elle est ensuite présentée aux lymphocytes T CD4+ par les cellules dendritiques. La restriction HLA-DR11 retrouvée chez les patients implique que la façon dont est présentée ADAMTS13 aux lymphocytes T CD4+ intervient dans cette rupture de tolérance. De même, l'isotype IgG des anticorps et la présence d'hyper-mutations somatiques dans les gènes codant les domaines variables des anticorps indiquent que les lymphocytes B ont subi une maturation sous le contrôle de lymphocytes T CD4+ spécifiques d'ADAMTS13. Cependant, les déterminants de la réponse immunitaire T CD4+ anti-ADAMTS13 ne sont pas connus. Un travail récent a permis d'identifier plusieurs épitopes T d'ADAMT13 chez des patients DR11, dont un, localisé dans le domaine CUB2 apparaît être immuno-dominant (82).

4) Autres mécanismes impliqués

D'autres facteurs déclenchants et d'autres facteurs de risque sont impliqués dans l'auto-immunité anti-ADAMTS13 : les maladies auto-immunes, les infections, le complément, le sexe féminin, l'ethnie.

A) Les manifestations auto-immunes

Le PTT est associé dans près de 20% des cas à des manifestations auto-immunes ou évocatrices d'auto-immunité, comme un tableau de polyarthrite chronique non destructrice,

des lésions de lupus cutané, un syndrome de Raynaud ou des endocrinopathies auto-immunes. Enfin, on retrouve souvent des antécédents familiaux de maladie auto-immune.

Différents auto-anticorps peuvent être observés dans le PTT acquis. Des anticorps antinucléaires sont retrouvés chez 30 à 50% des patients (83) et des auto-anticorps dirigés contre la glycoprotéine membranaire CD36 (située à la surface des cellules endothéliales et des plaquettes), ont été mis en évidence dans 60 à 85% des cas de PTT (84,85). De manière intéressante, les anticorps anti-CD36 ont la propriété d'induire une activation et une agrégation plaquettaire (86). Enfin, le CD36 peut fixer ADAMTS13 *via* les domaines TSR, on peut donc supposer que les auto-anticorps anti-CD36 pourraient altérer l'activité *in vivo* d'ADAMTS13, en inhibant l'ancrage de celle-ci à la surface de l'endothélium, et ainsi empêcher sa liaison avec les multimères de FW (87). Cependant, cette hypothèse séduisante n'a pas été validée *in vitro* et le rôle direct des anticorps anti-CD36 dans la physiopathologie du PTT acquis reste incertain. Comme les anticorps antinucléaires, ils pourraient n'être finalement que l'un des multiples témoins du contexte auto-immun existant dans le PTT.

B) Les infections

Plusieurs études suggèrent que les infections jouent un rôle important dans le déclenchement de la maladie (88-90), à la fois lors de la poussée inaugurale et lors des rechutes ; de nombreux agents infectieux ont été retrouvés chez des patients. Dans un travail récent du CNR-MAT portant sur 280 patients atteints de PTT, une infection précédait la poussée dans 41% des cas mais la présence d'une infection n'avait pas de conséquence sur le pronostic du PTT.

Le rôle des infections dans la survenue de la maladie pourrait passer par une activation endothéliale, ce qui conforterait l'hypothèse d'un déclenchement de la maladie en deux

événements, comme pour le modèle murin. Cette activation de l'endothélium paraît être non spécifique, d'origine inflammatoire et conduit au relargage de multimères de FvW. Cependant, il a été montré récemment que les taux plasmatiques de myéloperoxydase, libérés par les polynucléaires neutrophiles activés, comme par exemple lors d'un épisode infectieux, étaient augmentés à la phase initiale du PTT (91). La myéloperoxydase pourrait alors avoir un effet direct inhibiteur sur ADAMTS13, par un mécanisme oxydatif, comme cela a été démontré *in vitro* (92).

Une autre hypothèse permettant d'expliquer le rôle des infections dans la survenue du PTT acquis serait une réaction immunitaire croisée avec un mimétisme moléculaire entre ADAMTS13 et un agent pathogène (41).

C) Le rôle du complément

Le rôle du complément au cours du PTT a été évoqué notamment dans la survenue des lésions endothéliales (93), indépendamment ou non d'une infection, du fait, entre autres, de taux sanguin plus élevé de C3a et de C5a chez des patients atteints de PTT acquis à la phase aiguë comparativement aux patients en rémission (94). Cette élévation du C3a a également été retrouvée dans une cohorte de 33 patients atteints de PTT acquis, tout comme une augmentation du complexe C5b9 soluble en comparaison à des témoins (95). De plus, une diminution du C3 était retrouvée chez 15% des patients à la phase aiguë, témoignant d'une consommation du complément par la voie alterne. Dans cette étude, la persistance des anticorps inhibiteurs anti-ADAMTS13 en rémission était associée à une augmentation de l'activation du complément. Enfin, dans une autre étude portant sur 28 patients, l'augmentation de l'activation du complément était associée au niveau de sévérité de la maladie et constituait un facteur de risque de mortalité (96).

IV. Etude

Profil évolutif du PTT acquis sans auto-anticorps

Expérience du Centre de Référence Français des Microangiopathies Thrombotiques.

1) Rationnel de l'étude

Le PTT est une pathologie rare, définie par des critères biologiques (anémie hémolytique mécanique, thrombopénie de consommation), des critères cliniques (présence de signes d'ischémie multiviscérale touchant principalement le cerveau) et un déficit fonctionnel sévère en ADAMTS 13 pathognomonique. L'étude des mécanismes de ce déficit a pu identifier deux causes principales : d'une part **une forme congénitale** due à l'existence de mutations du gène ADAMTS13 et d'autre part une **forme acquise auto-immune** secondaire à la présence d'auto-anticorps dirigés contre la protéase, inhibant l'activité enzymatique de celle-ci. Dans la forme acquise, la plasma-thérapie substitutive ne suffit pas à traiter les poussées et éviter les rechutes. Des médicaments immunomodulateurs permettant de supprimer la production d'anticorps anti-ADAMTS 13 sont le plus souvent nécessaire. Cependant, chez 20 à 25% des PTT acquis, les IgG anti-ADAMTS13 ne sont pas détectables, suggérant un autre mécanisme aboutissant à un déficit sévère en ADAMTS13 (3). Jusqu'à présent aucune étude n'a décrit spécifiquement les cohortes de PTT acquis de cause inconnue. C'est pourquoi, une étude globale de la cohorte française de PTT acquis à IgG négatif à partir du registre du CNR-MAT permettrait d'une part d'établir des caractéristiques démographiques,

épidémiologiques et clinico-biologiques et d'autre part de se questionner sur la pertinence de l'utilisation des traitements immunomodulateurs et notamment du rituximab dans cette population. L'objectif principal de ce travail est donc de caractériser les patients PTT acquis à IgG négatif à la phase inaugurale et d'en analyser le profil évolutif.

2) Matériel et Méthodes

A) Schéma de l'étude et patients

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique réalisée à partir de données du registre national des MAT recueillies de l'an 2000 à aujourd'hui. Le recueil des données des patients est facilité par l'existence de centres de compétences régionaux qui permet de centraliser et d'uniformiser la gestion des patients.

Nous avons effectué entre janvier 2000 et décembre 2019, une analyse transversale du registre national pour identifier parmi les suspicions cliniques de MAT, les patients PTT IgG négatif à la phase inaugurale de la maladie. Les critères d'inclusion dans l'étude étaient : i) un tableau clinique de MAT (anémie hémolytique mécanique, thrombopénie de consommation, avec ou sans signe d'ischémie multiviscérale) ; ii) un déficit fonctionnel sévère en ADAMTS 13 (activité < 10 UI/dL par FRETS-VWF73 ou par test ELISA) ; iii) l'absence d'auto-anticorps anti-ADAMTS 13 à la phase inaugurale. Les patients qui avaient une forme congénitale de la maladie (activité ADAMTS 13 indétectable en rémission et présence de mutation du gène ADAMTS 13) ont été exclus de l'analyse.

L'ensemble des dossiers médicaux des patients a été analysé afin de colliger toutes les données. Les données collectées lors du diagnostic et durant le suivi, pour chaque patient comprenaient :

- des données démographiques (l'âge au diagnostic, le sexe, la date du diagnostic, un contexte clinique préexistant ou concomitant (infections, cancers, VIH, maladies auto-immunes, grossesse, transplantation, médicaments)).

- des données cliniques et biologiques en lien avec le PTT : La présentation clinique (fièvre, atteinte du système nerveux central, atteinte cardiaque, atteinte digestive, atteinte rénale), et biologique (taux d'hémoglobine, de plaquettes, de LDH, de créatinine (en $\mu\text{mol/L}$)), l'activité ADAMTS13, la présence et le titre de l'anticorps anti-ADAMTS 13 à la phase inaugurale et lors du suivi, les traitements reçus (échanges plasmatiques, Plasma frais congelé, corticothérapie, rituximab, autres traitements spécifiques du PTT), l'évolution du PTT avec la survenue d'une rémission, d'une exacerbation, d'un décès, d'une ou plusieurs rechutes, les traitements reçus lors des rechutes (rituximab, autres traitements du PTT), la réponse au rituximab.

B) Définitions

Pour chaque patient, la survenue d'une rechute, d'une exacerbation ou du décès était systématiquement répertoriée. La réponse clinique était définie comme une normalisation prolongée du taux de plaquettes ($>150\text{G/L}$) et des LDH ($< 1,5$ fois la normale) après l'arrêt des échanges plasmatiques. La rémission complète était définie comme une réponse clinique maintenue après 30 jours d'arrêt des échanges plasmatiques. La rechute est définie comme la réduction du taux de plaquettes ($< 150\text{G/L}$) avec ou sans symptômes cliniques après au moins 30 jours d'arrêt des échanges plasmatiques. L'exacerbation est

définie comme la réduction du taux de plaquettes ($< 150\text{G/L}$) ou une augmentation du taux de LDH ($> 1,5$ fois la normale) avec ou sans symptômes cliniques dans les 30 jours suivant une réponse clinique, et nécessitant la reprise des échanges plasmatiques (48). Les patients avec une carence persistante sévère en ADAMTS13 à 6 mois ou qui rechutaient dans les deux ans après la première perfusion de rituximab étaient considérés non-répondants (56) **(Tableau 2).**

Rémission complète	Résolution complète des manifestations neurologiques (ou stabilisation d'une anomalie neurologique considérée comme une séquelle permanente) et d'une insuffisance rénale et récupération d'un taux de plaquettes normal ($\geq 150 \times 10^9/L$) pendant au moins deux jours.
Rémission durable	Réponse complète sans thrombopénie, insuffisance rénale ou aggravation clinique pendant au moins 30 jours après le premier jour de normalisation du taux de plaquettes.
Exacerbation	Aggravation de manifestation neurologique et/ou récurrence de thrombopénie ($< 100 \times 10^9/L \geq 2$ jours) et/ou aggravation de thrombopénie (décroissance de plus d'un tiers du plus haut taux, pendant au moins deux jours) sans autre cause identifiable, avant d'atteindre la rémission durable.
Rechute	Réapparition de manifestation neurologique, d'insuffisance rénale et/ou de thrombopénie ($< 100 \times 10^9/L$ pendant au moins deux jours) sans autre cause identifiée après la rémission durable.
Réfractaire	Taux de plaquettes après 4 jours de traitement intensif inférieur à deux fois le taux initial, associé avec un taux élevé persistant de LDH.
Réponse sous optimale	PTT réfractaire ou exacerbation de PTT sous traitement standard.

Tableau 2 : Définitions de l'évolutivité d'un PTT sous traitement

C) Procédures

L'étude phénotypique d'ADAMTS13 (activité, recherche d'auto-anticorps anti-ADAMTS13) a été réalisée sur du plasma pauvre en plaquettes, obtenu après centrifugation et conservé dans la bio-banque du laboratoire d'ADAMTS13 à -20°C ou -80°C. Chez certains patients, du sang a également été prélevé sur EDTA pour analyse génétique.

La mesure de l'activité ADAMTS13 était réalisée en première intention devant tout syndrome de MAT en phase aiguë et dans le suivi biologique des patients en rémission. Un déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13 (< 10 UI/dL) a permis de confirmer le diagnostic de PTT au moment d'une poussée clinique et constitue un facteur prédictif de rechute lors du suivi en rémission clinique.

En France, la méthode de référence est **le FRETS-VWF73**, une méthode reproductible avec une limite de détection à 10 UI/dL. Un test ELISA est utilisée dans certains centres (97). Le délai de réalisation des tests d'activité ADAMTS13 était de 1 à 4 jours.

La détection et le titrage des IgG anti-ADAMTS13 du plasma testé est réalisée à l'aide du kit TECHNOZYME ADAMTS13-INH ELISA kit (Technoclone, Vienne, Autriche), permettant la détermination de concentrations spécifiques d'IgG anti-ADAMTS13. **Le titre IgG anti-ADAMTS 13 est considéré positif s'il est supérieur à 25 UI/mL.** Cette technique ne mesure que les IgG libres et non les éventuelles IgG complexées à ADAMTS 13.

L'ADN génomique des patients a été criblé pour rechercher des mutations par séquençage de la séquence codante du gène ADAMTS 13 (NM_139025.3) avec le séquenceur capillaire ABI3130XL Big Dye version 3.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) et analysé avec Seqscape version 2.5 (Applied Biosystems).

D) Analyses statistiques

Les informations collectées sur les fiches individuelles ont servi de base à l'analyse statistique. Celle-ci est réalisée à l'aide du logiciel STAT VIEW (Version 5.0 de SAS Institute.Inc) et du Logiciel PRISM® version 6.0 (Graph Pad). Les résultats sont exprimés en médiane avec [min-max] interquartile ([IQR] 25%-75%) pour les paramètres quantitatifs et en pourcentages (%) et en nombre pour les paramètres qualitatifs.

Une valeur de $p < 0.05$ est considérée comme significative.

Les tests statistiques suivants ont été utilisés :

- test de chi-deux ou le test exact de Fisher pour la comparaison de fréquences observées dans deux groupes indépendants selon la fréquence théorique.
- Le test t de Student pour l'analyse de deux variables quantitatives indépendantes.

3) Résultats

Du 1^{er} Janvier 2000 au 31 décembre 2019, 10780 patients suspects de MAT ont été inclus dans le registre. Les patients avec une activité ADAMTS 13 détectable (supérieure à 10%) ont été exclus. Au total, 1325 patients avaient un déficit sévère en ADAMTS 13. Sur les 1325 patients avec un déficit sévère en ADAMTS 13, les patients qui avaient des IgG positif > 25 UI/mL à la phase inaugurale et les patients UPSHAW-SCHULMAN connus étaient exclus. Au total, 273 patients (**20%**) PTT acquis à IgG négatif ont été inclus dans l'analyse, dont 261 patients issus du registre CNR, 10 patients du CHU de Bordeaux et 2 patients du CHU de Lyon non répertoriés dans la base (**Figure 7**).

Nous avons classé les PTT acquis IgG négatifs en fonction de la présentation clinique au premier épisode (forme idiopathique ou associé à un contexte clinique particulier). La présentation inaugurale de la maladie est idiopathique dans 30% des formes acquises de PTT IgG négatif et secondaire (infections, grossesse, cancers, greffes, maladies auto-immunes principalement le lupus érythémateux systémique, le syndrome des anti-phospholipides et le syndrome de Gougerot-Sjögren, infection VIH, médicaments comme la ticlopidine ou clopidogrel, autres causes (hépatite alcoolique aigue, cirrhose décompensée ou post-opératoire d'une chirurgie lourde...) dans 70% des cas (**Figure 8**).

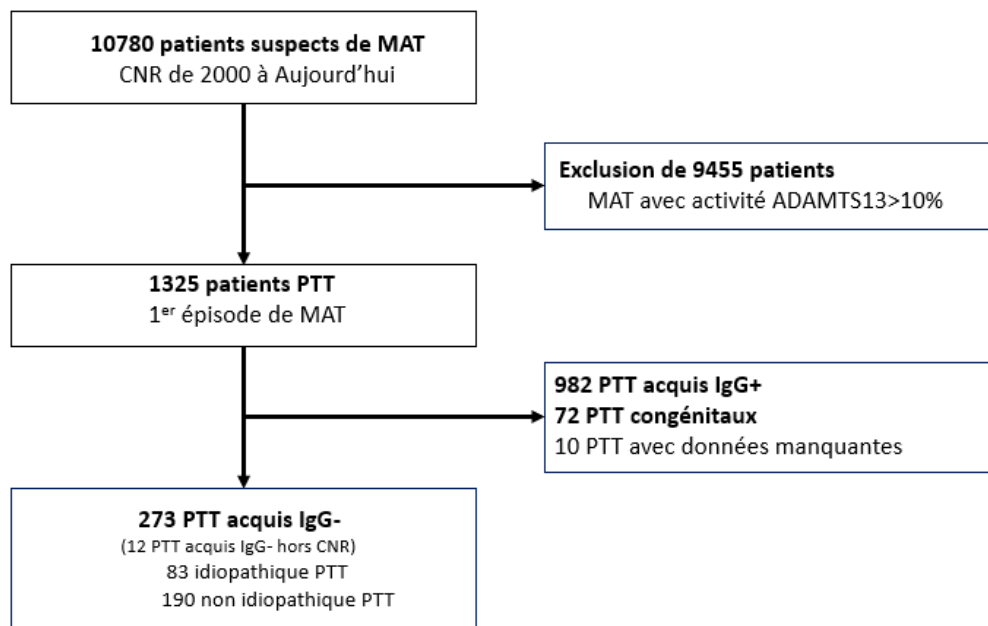


Figure 7 : Design de l'étude

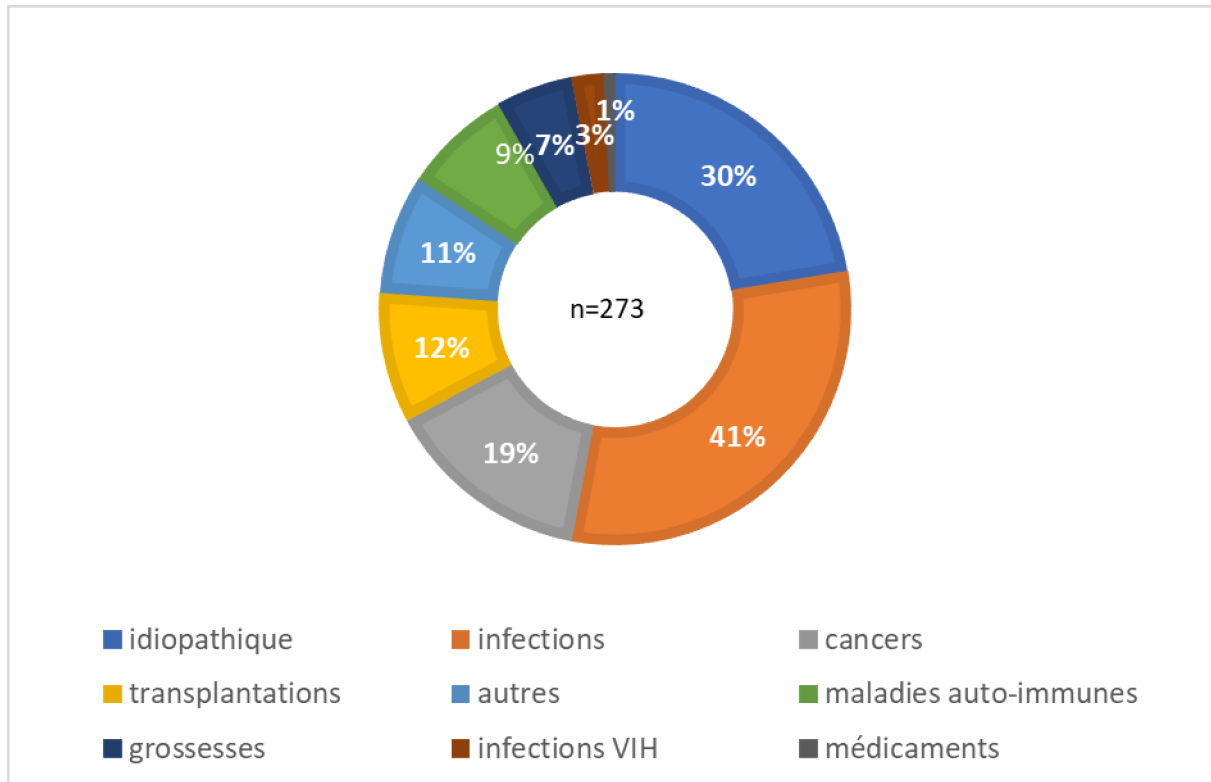


Figure 8 : Représentation du statut idiopathique et des différents contextes cliniques associés au PTT.

A) Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population étudiée à la phase inaugurale

L'âge médian au diagnostic est de 51 ans (IQR 34-66 ans) et le sex ratio est de 1.3F/1M (156 femmes et 117 hommes). Une fièvre est décrite chez 38% des patients. Une forme neurologique est présente dans 52% des cas (54 patients (20%) avec seulement des céphalées et/ou une confusion, et 88 patients (32%) avec des symptômes graves comme un coma, des convulsions, un accident vasculaire cérébrale ou un déficit focal transitoire. L'atteinte cardiaque n'est retrouvée que dans 19% des cas. Une atteinte digestive n'est rapportée dans 36% des cas. Enfin l'atteinte rénale touche 70% des patients (taux médian de

créatinine 158 micromol/l (90-345) avec recours à la dialyse dans 15% des cas) mais prédomine dans les formes non-idiopathiques de la maladie (81% vs 46%, $p < 0.001$).

En traitement de première ligne du PTT, 77% des patients ont bénéficié d'une plasmathérapie substitutive quotidienne (perfusion de PFC ou EP) permettant un apport exogène d'ADAMTS13. Une corticothérapie y était associée dans 62% des cas. Par ailleurs, seulement 40 patients ont reçu du rituximab en traitement additionnel au traitement de première ligne en cas d'exacerbation de la maladie ou de non-réponse à la plasma-thérapie ou en traitement d'attaque directement, principalement dans les formes idiopathiques (27% vs 9%, $p < 0.001$), probablement dû au fait que beaucoup de patients ont été inclus avant 2010, où l'utilisation précoce du Rituximab en première ligne chez les patients répondant faiblement aux échanges étaient peu recommandé. D'autres stratégies immunosuppressives (Vincristine, Cyclophosphamide, Cyclosporine A, Splénectomie) ont été envisagées dans les formes sévères de la maladie, chez 10 patients.

L'évolution était marquée par une exacerbation dans 12% des cas et une rémission complète dans 70% des cas. L'issue était fatale dans 30% des cas lors de la première poussée, particulièrement pour les formes non-idiopathique de la maladie (37% vs 14%, $p < 0.001$).

A noter, l'apparition d'une auto-immunité (anticorps IgG anti-ADAMTS13+) chez 40 patients (21%) au cours du suivi, dont 31 patients dans le groupe idiopathique (43.6% vs 7.5%, $p < 0.001$) (**Tableau 3**).

Paramètres	Tout PTT (n=273)	PTT idiopathique (n= 83)	PTT non idiopathique (n=190)	P-value
Caractéristiques démographiques				
Age (années)	51 (34-66)	42 (29-56)	55 (40-68)	<0.001
Sexe ratio (F/H)	1.3 (156/117)	1.4 (49/34)	1.3 (112/83)	0.89
Caractéristiques cliniques				
Atteinte neurologique	142 (52%)	48 (57%)	94 (49%)	0.23
Fièvre	102 (38%)	13 (15%)	89 (47%)	<0.001
Atteinte cardiaque	53 (19%)	18 (21%)	35 (18%)	0.61
Atteinte digestive	96 (36%)	24 (29%)	72 (38%)	0.17
Insuffisance rénale aiguë	193 (70%)	38 (46%)	155 (81%)	<0.001
Données biologiques				
Hémoglobine (g/dL)	8.1 (7-9.4)	8.9 (7.4-10.3)	7.8 (6.7-9)	0.001
Taux de plaquettes	22 (11-40)	13 (10-25)	26 (15-46)	<0.001
Créatinine (µmol/L)	158 (90-345)	90 (65-152)	238 (110-400)	<0.001
LDH (U/ml)	1188 (630-2100)	1427 (759-2200)	1179 (570-2077)	0.53
Traitements reçus				
Echanges plasmatiques et/ou PFC	211 (77%)	80 (96%)	131 (69%)	<0.001
Corticothérapie	171 (62%)	79 (95%)	92 (48%)	<0.001
Rituximab	40 (15%)	22 (27%)	18 (9%)	<0.001
Autres traitements du PTT	10 (4%)	4 (5%)	6 (3%)	0.52
Rémission	191 (70%)	71 (85%)	120 (63%)	<0.001
Décès	82 (30%)	12 (14%)	70 (37%)	<0.001
IgG+ au cours du suivi	40 (21%)	31 (43.6%)	9 (7.5%)	<0.001

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des patients à la phase inaugurale et devenir des patients (données : n(%) et médiane (IQR)).

B) *Profil évolutif des PTT acquis sans auto-anticorps IgG (n=151) en comparaison aux PTT acquis auto-immuns (groupe contrôle, n=40).*

Les patients rechutent majoritairement dans le groupe PTT IgG positif (50% vs 12%, $p < 0.001$). De plus, 25 % des patients IgG positif avaient une activité ADAMTS13 indétectable au cours du suivi, contre 7% dans le groupe IgG négatif ($p = 0.006$). Enfin, 75% des patients IgG positif ont reçu du rituximab contre 19% dans le groupe IgG négatif ($p < 0.001$). Par ailleurs, le traitement par rituximab était efficace dans les deux groupes (**86% vs 93%**) sans différence significative ($p = 0.85$) (**Tableau 4**).

Paramètres	Vrai IgG négatif (n=151)	IgG positif (n=40)	P-value
Rechute clinique	18 (12%)	20 (50%)	<0.001
Rechute de l'activité ADAMTS13	11 (7%)	10 (25%)	0.006
Rituximab	29 (19%)	30 (75%)	<0.001
Lors des rechutes	18 (12%)	20 (50%)	<0.001
Préemptif	11 (7 %)	10 (25%)	0.003
Réponse au Rituximab	25 (86%)	28 (93%)	0.85

Tableau 4 : Profil évolutif des patients PTT acquis sans auto-anticorps en comparaison au groupe contrôle (PTT acquis auto-immuns).

C) *Facteurs de risque de rechute chez les patients PTT acquis sans auto-anticorps (n=151)*

Dans notre cohorte de patients PTT acquis à IgG négatif, 18 patients rechutent et 133 patients ne rechutent pas.

Les patients du groupe « re-chuteurs » sont plus jeunes (médiane 41 vs 49, $p=0.034$) avec une présentation inaugurale de la maladie idiopathique (66% vs 21%, $p=0.012$) ou associée à une maladie auto-immune (27.7% vs 8%, $p=0.048$). De plus, avoir une infection associée à la poussée de PTT à la phase inaugurale est un facteur protecteur de rechute (66% vs 0%, $p=0.002$). Il n'a pas été mis en évidence d'autres anomalies démographiques significatives.

Au plan clinique et biologique, il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant la fièvre, les manifestations cardiaques, neurologiques ou digestives, le taux de plaquettes, de LDH et d'hémoglobine.

Au plan thérapeutique, les patients traités par Rituximab en traitement d'attaque ou préemptif ont moins de rechute sans différence significative (20% vs 11%, $p=0.37$) (**Tableau 5**).

Paramètres	Re-chuteurs (n=18)	non-Re-chuteurs (n= 133)	P-value
Âge (années) Médiane (IQR)	41.5 (30.25-49.70)	49 (33-63.5)	0.034
Sexe (F/H)	2 (12/6)	1.33 (76/57)	0.69
Idiopathique	66% (12)	21% (28)	0.012
Maladies auto-immunes	27.7% (5)	8% (11)	0.048
Grossesses	5.5% (1)	9% (12)	0.99
Infections	0% (0)	50% (66)	0.002
Cancers	0% (0)	12.8% (17)	0.22
VIH	0% (0)	3.8% (5)	1
Médicaments	0% (0)	3.8% (5)	1
Greffes	0% (0)	14% (19)	0.22
Autres	0% (0)	12% (16)	0.22
Plaquettes (*10 ⁹ plaquettes/L)	15 (10.5-23.75)	23 (13-45)	0.09
Hémoglobine (g/dl)	8.3 (6.9-9.2)	8 (6.85-9)	0.85
LDH (U/ml)	1003 (821-1968)	987 (539-1500)	0.82
Fièvre	11% (2)	44.4% (59)	0.067
Atteinte cardiaque	11% (2)	19.5% (26)	0.744
Atteinte neurologique	67% (12)	45.8% (61)	0.40
Atteinte rénale	38% (7)	71.4% (95)	0.20
Rituximab (pendant la poussée ou en traitement préemptif)	11% (2)	20% (26)	0.37

Tableau 5 : Facteurs de risque de rechute chez les patients

PTT acquis sans auto-anticorps (n=151)

D) *Evaluation de la réponse au Rituximab au cours du suivi chez les patients vrai IgG négatifs*

Sur les 58 patients traités par Rituximab lors de la première poussée ou lors du suivi, 49 patients (85%) ont eu une réponse efficace avec l'absence de rechute dans les deux ans.

Seulement 9 patients (15%) étaient non répondeurs. Six patients sont décédés lors de la première poussée. Trois patients ont rechuté à moins de deux ans du traitement mais aucun patient n'avait une activité ADAMTS13 indétectable à 6 mois du traitement par Rituximab (Figure 9).

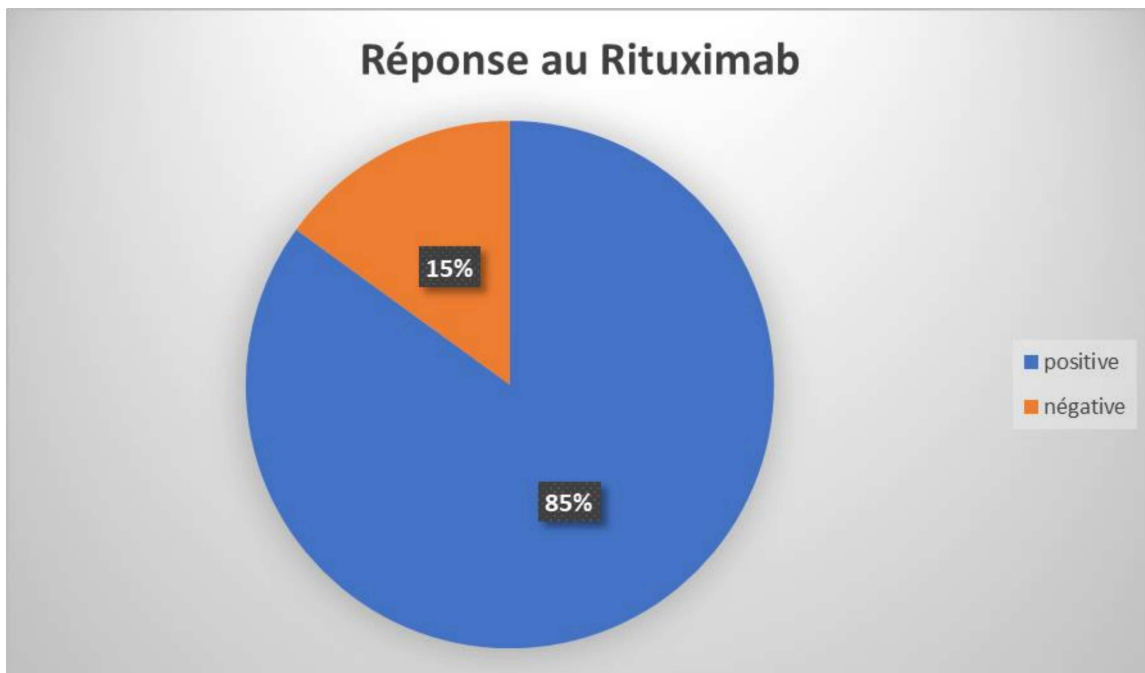


Figure 9 : Evaluation de la réponse au Rituximab au cours du suivi (n=58).

4) Discussion

L'analyse du registre national du CNR-MAT nous a permis d'établir des caractéristiques démographiques, épidémiologiques et clinico-biologiques des formes acquises de PTT sans auto-anticorps.

- **Un profil différent de celui du PTT auto-immun ?**

Les formes acquises sans auto-anticorps à la phase inaugurale représentent 20% des PTT du registre national avec près de 70% de formes non idiopathiques contre 50% de

formes non idiopathiques dans la cohorte française de PTT acquis décrite par Mariotte *et al.* (8). Toutefois, le pourcentage de PTT secondaire à une maladie auto-immune était similaire à celui des études de cohortes françaises et internationales de PTT auto-immun (8,98-100).

Au plan clinique, l'atteinte cérébrale reste l'atteinte d'organe la plus fréquente, par contre, bien qu'une insuffisance rénale soit peu commune dans le PTT auto-immun (30% selon les séries) (98,101), de nombreux cas de PTT non idiopathiques associés à une insuffisance rénale sont décrits dans notre cohorte à la phase aiguë de la maladie (81%). Cette atteinte rénale ne semble pas être secondaire à des lésions de MAT mais plutôt à rapporter à d'autres causes d'insuffisance rénale et notamment celles associées à la maladie sous-jacente (sepsis etc...).

Le pronostic est plus sévère dans les formes sans auto-anticorps, avec une mortalité de l'ordre de 30 %, soit presque deux fois plus que celle rapportée pour les PTT acquis auto-immun (10-15% dans le registre français). Cette mortalité est dans 3 cas sur 4 en lien avec le mauvais pronostic de la maladie associée (choc septique, cancers métastatiques, hépatite alcoolique aiguë...). De plus, la prise en charge thérapeutique était quelque peu différente de celle des PTT auto-immuns avec un certain nombre de patients n'ayant reçu aucun traitement ou juste une corticothérapie du fait de l'existence d'autres mécanismes aboutissant à un déficit sévère en ADAMTS13 transitoire. De même, le recours au rituximab à la phase inaugurale n'est rapporté que chez 15% de la cohorte, en majorité dans les formes idiopathiques (27% vs 9%, $p < 0.001$) et chez 30% des patients lors des rechutes de la maladie ou en traitement préemptive chez les patients qui gardait une activité ADAMTS13 indétectable au cours du suivi.

- **Quelle évolution dans le temps ?**

Au cours de l'évolution, **21% des patients** positivent leurs anticorps, en majorité dans les formes idiopathiques, ce qui signe un mécanisme auto-immun chez ces patients. Ces faux-négatifs peuvent être expliqués par un défaut de sensibilité des techniques titrant les IgG anti-ADAMTS13.

Le taux de rechute de notre cohorte est extrêmement faible de l'ordre de 12% contre habituellement 40% dans les cohortes de PTT auto-immun (40,70,98). Ce taux faible s'explique en partie par les formes non idiopathiques qui ne rechutent pas. En effet, le risque de rechute était plus important dans les formes idiopathiques de la maladie ($p=0.012$) et dans les formes associées aux maladies auto-immunes ($p=0.048$). A l'inverse, les formes cliniques associées aux cancers, médicaments, greffes, infections et infections VIH rechutaient moins fréquemment.

Un traitement par rituximab à la phase inaugurale réduisait le taux de rechute et était efficace dans 84% des patients PTT sans auto-anticorps, que ce soit en traitement de la phase inaugurale ou en traitement préemptif lors du suivi. Ainsi, le taux de réponse au rituximab dans le groupe contrôle et dans les cohortes de PTT auto-immun françaises et internationales (taux de réponse de 85 à 92% selon les études) était similaire à celui décrit dans notre cohorte. (48,61,102,103).

L'ensemble de ces résultats nous permet de décrire deux entités dans notre cohorte : D'une part, une entité à considérer comme une forme auto-immune et à traiter comme telle et d'autre part, une entité suggérant d'autres mécanismes aboutissant à un déficit sévère en ADAMTS 13 transitoire.

Les formes idiopathiques de PTT sans anticorps à la phase inaugurale, rechutaient et répondaient de manière efficace au rituximab comme les formes de PTT auto immun. Ces patients pourraient donc être donc de bons candidats à une thérapie immunomodulatrice. L'absence d'anticorps à la phase inaugurale peut être expliquée par un défaut de sensibilité des techniques titrant les IgG anti-ADAMTS13 à détecter les anticorps des complexes immuns circulants (104), ou l'implication d'autres isotypes d'immunoglobulines, IgM ou IgA, décrits chez 20% des patients (70). De plus, la positivité des IgG anti-ADAMTS13 peut être variable d'une poussée à l'autre chez certains patients.

A l'inverse, les patients avec un PTT sans anticorps non idiopathique associé à une septicémie, un cancer, une transplantation, des médicaments, une infection VIH, ou autres, présentent des caractéristiques distinctes des formes idiopathiques ou associés à une maladie auto-immune. Ces patients sont plus âgés, ont une thrombopénie moins sévère, rechutent peu, et positivent leurs anticorps dans de très rares cas. Le pronostic de ces patients est plus sombre du fait de leurs comorbidités. Les mécanismes aboutissant à un déficit sévère transitoire en ADAMTS13 (<10%) sont inexpliqués mais plusieurs hypothèses ont été émises dans la littérature : défaut de synthèse ou de sécrétion d'ADAMTS13 (insuffisance hépato-cellulaire) (105), dégradation d'ADAMTS13 dans le sepsis par des protéases (plasmine, thrombine, élastase), inhibition catalytique d'ADAMTS13 par l'hémoglobine libre ou des interleukines (106), ou également un défaut de sensibilité des techniques titrant les IgG anti-ADAMTS13 à détecter *in vitro* certains anticorps complexés à l'antigène ADAMTS13, l'implication d'autres isotypes d'immunoglobuline, des mutations ou des polymorphismes du gène ADAMTS13 (107). Le contexte clinique associé ne suffit pas à déclencher un PTT. En effet, Peigne *et al.* (108) ont montré que chez 72 patients septiques, 4 patients seulement avaient une activité ADAMTS13 effondrée avec une présentation

clinique de PTT alors que pour les autres patients, la médiane de l'activité ADAMTS13 était de 30%. De même, dans une étude de 2005, 17 patients septiques sur 109 patients avaient un déficit profond en ADAMTS13 avec une présentation clinique de PTT (107). Dans l'insuffisance hépato-cellulaire, une étude japonaise a décrit une corrélation entre la sévérité de la cirrhose et le déficit en ADAMTS13 ; plus la cirrhose était grave (score de Child-Pugh élevé), plus l'activité ADAMTS13 était basse. Les 5 patients qui avaient une activité ADAMTS13 effondré (<10%), avaient une insuffisance hépatocellulaire terminale. De façon surprenante, des anticorps IgG anti-ADAMTS ont été détectés en Western Blot uniquement chez ces cinq patients (105). Ce résultat s'ajoute à ceux décrits dans les formes médicamenteuses secondaires à la prise de dérivés de la thiénopyridine (ticlopidine, prasugrel et clopidogrel), où seuls les patients avec un PTT associé au ticlopidine et qui répondaient aux échanges plasmatiques avaient des anticorps IgG anti-ADAMTS13 (100% des cas). *A contrario*, les PTT associés au clopidogrel qui ne répondaient pas ou peu aux échanges plasmatiques, n'avaient pas d'anticorps et ne rechutaient jamais (108).

- **Limites et perspectives de l'étude**

La principale limite de cette étude est son caractère rétrospectif. En effet même si les données sont colligées de façon exhaustive et prospective au sein du CNR, il persiste de nombreuses données manquantes (dosage des anticorps anti-ADAMTS13 au cours du suivi ou pendant les rechutes, taux de facteurs anti-nucléaires...). Ces données manquantes sont probablement responsables de biais d'information. De plus, même si la prise en charge de la phase inaugurale du PTT est homogène sur le territoire depuis 2015, les pratiques médicales concernant le suivi sont plus variables d'un centre à l'autre.

L'autre limite importante est la durée du recueil sur plus de 20 ans occasionnant bien évidemment des résultats difficilement interprétables du fait de l'évolution de la prise en charge ces dernières années. L'apport d'un groupe contrôle sera d'autant plus important pour pouvoir nuancer ce biais.

Parmi les perspectives, outre le fait de recueillir un groupe contrôle appariée permettant de mieux préciser nos premiers résultats, une approche mécanistique pour comprendre la physiopathologie de ces formes serait utile. Des études récentes ont montré que dans le PTT acquis auto-immun, la protéase ADAMTS13 adopte une conformation ouverte à la phase aiguë et fermée en rémission. Cette conformation ouverte permettrait de démasquer un site du domaine *spacer* (cryptique), permettant aux anticorps de reconnaître ces épitopes cryptiques responsables de la forme auto-immune de la maladie, il serait donc intéressant de regarder si ADAMTS13 a une conformation ouverte ou fermée à la phase aiguë d'un PTT acquis non auto-immun (109,110).

V. Bibliographie

1. Moake J. Thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) and other thrombotic microangiopathies. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(4):567-76.
2. Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara Medical University during 1998-2008. *Intern Med.* 2010;49(1):7-15.
3. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;129(21):2836-46.
4. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 2001;413(6855):488-94.
5. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998;339(22):1585-94.
6. Georges JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371(7):654-66.
7. Coppo P, Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT). [Secondary thrombotic microangiopathies]. *Rev Med Interne.* 2017;38(11):731-6.
8. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):237-45.
9. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PloS One.* 2010;5(4):10208.
10. Loirat C, Girma J-P, Desconclois C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2009;24(1):19-29.
11. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1982;307(23):1432-5.

12. Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*. 1996;87(10):4223-34.
13. Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*. 1996;87(10):4235-44.
14. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Lämmle B. Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1998;91(8):2839-46.
15. Soejima K, Mimura N, Hirashima M, Maeda H, Hamamoto T, Nakagaki T, et al. A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease? *J Biochem*. 2001;130(4):475-80.
16. Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem*. 2001;276(44):41059-63.
17. Gerritsen HE, Robles R, Lämmle B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood*. 2001;98(6):1654-61.
18. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma J-P. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood*. 2001;98(6):393-7.
19. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002;347(8):589– 600.
20. Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. Von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*. 2015;125(13):2019-28.
21. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*. 2001;98(6):1662-6.
22. Zhou Y-F, Eng ET, Zhu J, Lu C, Walz T, Springer TA. Sequence and structure relationships within von Willebrand factor. *Blood*. 2012;120(2):449-58.
23. Dong J, Moake JL, Nolasco L, Bernardo A, Arceneaux W, Shrimpton CN, et al. ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood*. 2002;100(12):4033-9.
24. Siedlecki CA, Lestini BJ, Kottke-Marchant KK, Eppell SJ, Wilson DL, Marchant RE. Shear-dependant changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood*. 1996;88(8) 2939-50.

25. Crawley JTB, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:292-9.
26. Motto D. Endothelial cells and thrombotic microangiopathy. *Semin Nephrol*. 2012;32(2):208-14.
27. Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, Horstman LL, Ahn YS. Elevated endothelial microparticles in thrombotic thrombocytopenic purpura: findings from brain and renal microvascular cell culture and patients with active disease. *Br J Haematol*. 2001;112(1):81-90.
28. Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, Horstman LL, Soderland C, Ahn YS. Endothelial microparticles released in thrombotic thrombocytopenic purpura express von Willebrand factor and markers of endothelial activation. *Br J Haematol*. 2003;123(5):896-902.
29. Le Besnerais M, Favre J, Denis CV, Mulder P, Martinet J, Nicol L, et al. Assessment of endothelial damage and cardiac injury in a mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2016;14(10):1917-30.
30. Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, et al. Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006;107(8):3161-6.
31. Huang J, Motto DG, Bundle DR, Sadler JE. Shiga toxin B subunits induce VWF secretion by human endothelial cells and thrombotic microangiopathy in ADAMTS13-deficient mice. *Blood*. 2010;116(18):3653-9.
32. Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C, Dietrich B, Hoellriegl W, Rottensteiner H, et al. A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13. *Blood*. 2012;119(25):6128–35.
33. Pickens B, Mao Y, Li D, Siegel DL, Poncz M, Cines DB, et al. Platelet-delivered ADAMTS13 inhibits arterial thrombosis and prevents thrombotic thrombocytopenic purpura in murine models. *Blood*. 2015;125(21):3326–34.
34. Coppo P, Adrie C, Azoulay E, Leleu G, Oksenhendler E, Galicier L, et al. Infectious diseases as a trigger in thrombotic microangiopathies in intensive care unit (ICU) patients? *Intensive Care Med*. 2003;29(4):564-9.
35. Wahla AS, Ruiz J, Noureddine N, Upadhya B, Sane DC, Owen J. Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and literature review. *Eur J Haematol*. 2008;81(4):311-6.
36. Benhamou Y, Boelle P-Y, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, et al. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic

thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost JTH*. 2015;13(2):293-302.

37. Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRETs-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol*. 2005;129(1):93-100.

38. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 2001;98(9):2730-5.

39. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PloS One*. 2010;5(4):e10208.

40. Hie M, Gay J, Galicier L, Provôt F, Presne C, Poullin P and al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic pupura. *Blood*. 2014;124(2):204-10.

41. Verbij FC, Fijnheer R, Voorberg J, Sorvillo N. Acquired TTP: ADAMTS13 meets the immune system. *Blood Rev*. 2014;28(6):227-34.

42. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325(6):393-7.

43. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323-3.

44. Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*. 1998;13(3):133-41.

45. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ, Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol*. 2003 ;120(4):556-73.

46. Nguyen L, Li X, Duvall D, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion*. 2008;48(2):349-57.

47. Soucemarianadin M, Benhamou Y, Delmas Y, Pichereau C, Maury E, Pène F, et al. Twice-daily therapeutical plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune

thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Eur J Haematol.* 2016;97(2):183-91.

48. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* 2012;40(1):104-11.

49. Gutterman LA, Kloster B, Tsai H-M. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis.* 2002;28(3):385-91.

50. Fakhouri F, Vernant J-P, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood.* 2005;106(6):1932-7.

51. Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, Poullin P, Galicier L, Desvignes C, et al. Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study. *Am J Hematol.* 2016;91(12):1246-51.

52. Beloncle F, Buffet M, Coindre J-P, Munoz-Bongrand N, Malot S, Pène F, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion.* 2012 ;52(11):2436-44.

53. Cataland SR, Jin M, Lin S, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, et al. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. *Br J Haematol.* 2007;139(3):486-93.

54. Schaller M, Vogel M, Kentouche K, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. The splenic autoimmune response to ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura contains recurrent antigen-binding CDR3 motifs. *Blood.* 2014;124(23):3469-79.

55. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, de Wolf JTM, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005;130(5):768-76.

56. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe A-S, Roose E, Provôt F, Galicier L, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2018;132(20):2143-53.

57. Cataland SR, Jin M, Lin S, Kraut EH, George JN, Wu HM. Effect of prophylactic cyclosporine therapy on ADAMTS13 biomarkers in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2008;83(12):911-5.

58. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2016;374(6):511-22.
59. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knöbl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1448-52.
60. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019;380(4):335-46.
61. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011;118(7):1746-53.
62. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2016;127(24):3092-4.
63. Westwood J-P, Thomas M, Alwan F, McDonald V, Benjamin S, Lester WA, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 2017;1(15):1159-66.
64. Li GW, Rambally S, Kamboj J, Reilly S, Moake JL, Udden MM, et al. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with N-acetylcysteine: a case report. *Transfusion (Paris).* 2014;54(5):1221-4.
65. Rottenstreich A, Hochberg-Klein S, Rund D, Kalish Y. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(4):678-83.
66. Plaimauer B, Kremer Hovinga JA, Juno C, Wolfsegger MJ, Skalicky S, Schmidt M, et al. Recombinant ADAMTS13 normalizes von Willebrand factor-cleaving activity in plasma of acquired TTP patients by overriding inhibitory antibodies. *J Thromb Haemost JTH.* 2011;9(5):936-44.
67. Jian C, Xiao J, Gong L, Skipwith CG, Jin S-Y, Kwaan HC, et al. Gain-of-function ADAMTS13 variants that are resistant to autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012;119(16):3836-43.
68. Mariani M, Cairo A, Palla R, Lotta LA, Consonni D, Rovati A, et al. B and T lymphocytes in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during disease remission. *Thromb Res.* 2011;128(6):590-2.

69. Schaller M, Vogel M, Kentouche K, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. The splenic autoimmune response to ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura contains recurrent antigen-binding CDR3 motifs. *Blood*. 2014;124(23):3469–79.
70. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS13 antibody features in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS13 activity. *Blood*. 2007;109(7):2815–22.
71. Ferrari S, Mudde GC, Rieger M, Veyradier A, Kremer Hovinga JA, Scheiflinger F. IgG subclass distribution of anti-ADAMTS13 antibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost JTH*. 2009;7(10):1703–10.
72. Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, Herzog A, Gerstenbauer G, Konetschny C, et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood*. 2005;106(4):1262–7.
73. Scheiflinger F, Knöbl P, Trattner B, Plaimauer B, Mohr G, Dockal M, et al. Non neutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;102(9):3241–3.
74. Shelat SG, Smith P, Ai J, Zheng XL. Inhibitory autoantibodies against ADAMTS-13 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura bind ADAMTS-13 protease and may accelerate its clearance in vivo. *J Thromb Haemost JTH*. 2006;4(8):1707–17.
75. Ferrari S, Knöbl P, Kolovratova V, Plaimauer B, Turecek PL, Varadi K, et al. Inverse correlation of free and immune complex-sequestered anti-ADAMTS13 antibodies in a patient with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost JTH*. 2012;10(1):156–8.
76. Studt J-D, Kremer Hovinga JA, Radonic R, Gasparovic V, Ivanovic D, Merkler M, et al. Familial acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: ADAMTS13 inhibitory autoantibodies in identical twins. *Blood*. 2004;103(11):4195–7.
77. Jones EY, Fugger L, Strominger JL, Siebold C. MHC class II proteins and disease: a structural perspective. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(4):271–82.
78. Coppo P, Busson M, Veyradier A, Wynckel A, Poullin P, Azoulay E, et al. HLADRB1*11: a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. *J Thromb Haemost JTH*. 2010;8(4):856–9.
79. Scully M, Brown J, Patel R, McDonald V, Brown CJ, Machin S. Human leukocyte antigen association in idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: evidence for an immunogenetic link. *J Thromb Haemost JTH*. 2010;8(2):257–62.
80. John M-L, Hitzler W, Scharrer I. The role of human leukocyte antigens as predisposing and/or protective factors in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura.

Ann Hematol. 2012;91(4):507–10.

81. Sorvillo N, Pos W, van den Berg LM, Fijnheer R, Martinez-Pomares L, Geijtenbeek TB, et al. The macrophage mannose receptor promotes uptake of ADAMTS13 by dendritic cells. *Blood*. 2012;119(16):3828–35.
82. Gilardin L, Delignat S, Peyron I, Ing M, Lone Y-C, Gangadharan B, et al. The ADAMTS131239-1253 peptide is a dominant HLA-DR1-restricted CD4+ T-cell epitope. *Haematologica*. 2017;102(11):1833–41.
83. Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(4):233–44.
84. Tandon NN, Rock G, Jamieson GA. Anti-CD36 antibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1994;88(4):816–25.
85. Schultz DR, Arnold PI, Jy W, Valant PA, Gruber J, Ahn YS, et al. Anti-CD36 autoantibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic disorders: identification of an 85 kD form of CD36 as a target antigen. *Br J Haematol*. 1998;103(3):849–57.
86. Aiken ML, Ginsberg MH, Byers-Ward V, Plow EF. Effects of OKM5, a monoclonal antibody to glycoprotein IV, on platelet aggregation and thrombospondin surface expression. *Blood*. 1990;76(12):2501–9.
87. Davis AK, Makar RS, Stowell CP, Kuter DJ, Dzik WH. ADAMTS13 binds to CD36: a potential mechanism for platelet and endothelial localization of ADAMTS13. *Transfusion (Paris)*. 2009;49(2):206–13.
88. Kiki I, Gundogdu M, Albayrak B, Bilgiç Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with Brucella infection. *Am J Med Sci*. 2008;335(3):230–2.
89. Kosugi N, Tsurutani Y, Isonishi A, Hori Y, Matsumoto M, Fujimura Y. Influenza A infection triggers thrombotic thrombocytopenic purpura by producing the anti-ADAMTS13 IgG inhibitor. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2010;49(7):689–93.
90. Talebi T, Fernandez-Castro G, Montero AJ, Stefanovic A, Lian E. A case of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with concomitant Legionella pneumonia: review of pathogenesis and treatment. *Am J Ther*. 2011;18(5): 180-185.
91. Fuchs TA, Kremer Hovinga JA, Schatzberg D, Wagner DD, Lämmle B. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood*. 2012;120(6):1157–64.

92. Wang Y, Chen J, Ling M, López JA, Chung DW, Fu X. Hypochlorous acid generated by neutrophils inactivates ADAMTS13: an oxidative mechanism for regulating ADAMTS13 proteolytic activity during inflammation. *J Biol Chem*. 2015;290(3):1422–31.
93. Ruiz-Torres MP, Casiraghi F, Galbusera M, Macconi D, Gastoldi S, Todeschini M, et al. Complement activation: the missing link between ADAMTS-13 deficiency and microvascular thrombosis of thrombotic microangiopathies. *Thromb Haemost*. 2005;93(3):443–52.
94. Westwood J-P, Langley K, Heelas E, Machin SJ, Scully M. Complement and cytokine response in acute Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Br J Haematol*. 2014;164(6):858–66.
95. Réti M, Farkas P, Csuka D, Rázsó K, Schlammadinger Á, Udvardy ML, et al. Complement activation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost JTH*. 2012;10(5):791–8.
96. Wu TC, Yang S, Haven S, Holers VM, Lundberg AS, Wu H, et al. Complement activation and mortality during an acute episode of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost JTH*. 2013;11(10):1925–7.
97. Joly B, Stepanian A, Hajage D, Thouzeau S, Capdenat S, Coppo P, et al. Evaluation of a chromogenic commercial assay using VWF-73 peptide for ADAMTS 13 activity measurement. *Thromb Res*. 2014;134(5):1074-80.
98. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, Georges JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115(8):1500-11.
99. Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara Medical University during 1998-2008. *Intern Med*. 2010;49(1):7-15.
100. Lotta LA, Mariani M, Consonni D, et al. Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2010;151(5):488-494.
101. Bentley MJ, Lehman CM, Blaylock RC, Wilson AR, Rodgers GM. The utility of patient characteristics in predicting severe ADAMTS13 deficiency and response to plasma exchange. *Transfusion (Paris)*. 2010;50(8):1654-64.
102. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol*. 2007;136(3):451-61.
103. Jasti S, Coyle T, Gentile T, Rosales L, Poesz B. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: a report of 12 cases and review of literature. *J Clin Apher*. 2008;23(5):151-156.

104. Lotta LA, Valsecchi C, Pontiggia S, Mancini I, Cannavo A, Artoni A, et al. Measurement and prevalence of circulating ADAMTS13-specific immune complexes in autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2014;12(3):329-36.
105. Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Ishizashi H, Kato S, Matsuyama T, et al. Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost.* 2008;99(6):1019-29.
106. Peigne V, Azoulay E, Coquet I, Mariotte E, Darmon M, Legendre P, et al. The prognostic value of ADAMTS13 deficiency in septic shock patients involves interleukin-6 and is not dependent on disseminated intravascular coagulation. *Crit Care.* 2013;17 (6):R273.
107. Tomoko Ono, Jun Mimuro, Seiji Madoiwa, Kenji Soejima, Yuji Kashiwakura, Akira Ishiwata, Katsuhiko Takano, Tsukasa Ohmori, and Yoichi Sakata. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor–cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood.* 2006;107(2):528-34.
108. Sony Jacob ¹ , Brianne L Dunn, Zaina P Qureshi, Nicholas Bandarenko, Hau C Kwaan, Dilip K Pandey, June M McKoy, Sara E Barnato, Jeffrey L Winters, John F Cursio, Ivy Weiss and al. Ticlopidine-, Clopidogrel-, and Prasugrel-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A 20-year Review From the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) . *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(8):845-53.
109. South K, Luken BM, Crawley JTB, Phillips R, Thomas M, Collins RF, Deforche L, Vanhoorelbeke K, Lane. Conformation activation of ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:18578-83.
110. Roose E, Schelpe AS, Joly BS, Peetermans M, Verhamme P, Voorberg J, Greinacher A, Deckmyn H, De Meyer SF, Coppo P, Veyradier A and Vanhoorelbeke K. An open conformation of ADAMTS13 is a hallmark of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2018;16: 378-88.

Introduction : Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est défini par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie profonde, de souffrances viscérales et d'un déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13. L'étude des mécanismes de ce déficit a pu identifier deux causes principales : d'une part une forme congénitale due à l'existence de mutations du gène ADAMTS13 et d'autre part une forme acquise auto-immune secondaire à la présence d'auto-anticorps dirigés contre la protéase. Cependant, chez 20 à 25%, les IgG anti-ADAMTS13 ne sont pas détectables, suggérant un autre mécanisme. L'objectif principal de ce travail est donc de caractériser les patients PTT acquis à IgG négatif à la phase inaugurale et d'en analyser le profil évolutif.

Matériel et Méthodes : Tous les patients atteints d'un PTT acquis sans auto-anticorps à la phase inaugurale inclus de manière prospective entre janvier 2000 et décembre 2019 dans le registre français des microangiopathies thrombotiques ont été analysés dans l'étude. L'ensemble des données démographiques, cliniques et biologiques, les traitements reçus, l'évolution du PTT, et la réponse au Rituximab ont été analysés.

Résultats : 273 patients PTT acquis sans auto-anticorps à la phase inaugurale ont été inclus, représentant 20% des PTT du registre national avec près de 70% de formes non idiopathiques. L'atteinte cérébrale reste une atteinte d'organe fréquente (52%), mais l'atteinte rénale touche 70% des patients et prédomine dans les formes non-idiopathiques de la maladie (81% vs 46%, $p < 0.001$). L'issue était fatale dans 30% des cas lors de la première poussée, particulièrement pour les formes non-idiopathiques de la maladie (37% vs 14%, $p < 0.001$). Le recours au rituximab à la phase inaugurale est rapporté chez 15% des patients, en majorité dans les formes idiopathiques (27% vs 9%, $p < 0.001$) et chez 30% des patients lors des rechutes de la maladie ou en traitement préemptive chez les patients qui gardait une activité ADAMTS13 indétectable au cours du suivi. Au cours de l'évolution, 40 patients (21%) positivent leurs anticorps, en majorité dans les formes idiopathiques (43.6% vs 7.5%, $p < 0.001$). Le taux de rechute était de l'ordre de 12%. Le risque de rechute était plus important dans les formes idiopathiques de la maladie ($p = 0.012$) et dans les formes associées aux maladies auto-immunes ($p = 0.048$). A l'inverse, les formes cliniques associées aux cancers, médicaments, greffes, infections et infections VIH ne rechutaient pas. Un traitement par rituximab était efficace dans 84% des patients PTT sans auto-anticorps, que ce soit en traitement de la phase inaugurale ou en traitement préemptif lors du suivi.

Conclusion : L'analyse du registre national du CNR-MAT nous a permis d'établir des caractéristiques démographiques, épidémiologiques et clinico-biologiques des formes acquises de PTT sans auto-anticorps, nous permettant de décrire deux entités : les PTT idiopathiques ou associées à des maladies auto-immunes à considérer comme une forme auto-immune et les PTT non idiopathiques ayant des caractéristiques distinctes, suggérant d'autres mécanismes aboutissant à un déficit sévère en ADAMTS 13 transitoire. Un groupe contrôle appariée permettrait de mieux préciser nos premiers résultats, et une approche mécanistique pour comprendre la physiopathologie de ces formes serait utile.

Mots clefs : Purpura thrombotique thrombocytopénique, ADAMTS13, auto-immunité, Rituximab.