

Résumé

Projet Laurent GILARDIN : Etude des mécanismes d'autoimmunité dans le PTT

CNR-MAT

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une maladie rare, grave, de type auto-immune, où le système immunitaire fabrique des anticorps contre la protéine ADAMTS13 (A13), qui intervient dans la coagulation. Sous l'effet de ces anticorps, A13 est inactive, ce qui entraîne la formation de multiples caillots dans les vaisseaux, une baisse des plaquettes, une diminution du taux d'hémoglobine (qui sert normalement à transporter l'oxygène aux organes). L'ensemble est responsable de défaillances d'organes, dont l'apparition est brutale, touchant principalement le cerveau et le rein avec possibles séquelles. Constamment mortelle en l'absence de traitement, cette maladie nécessite un traitement lourd, par échanges plasmatiques visant à supprimer ces anticorps et à apporter l'A13 active. Sous traitement, le PTT reste fatal dans environ 15 % des cas et il existe un risque important de rechute.

Actuellement, les mécanismes aboutissant à la formation des anticorps ne sont pas connus. Ils sont fabriqués par les lymphocytes B mais ce sont les lymphocytes T qui reconnaissent A13 et ordonnent aux lymphocytes B de produire les anticorps. L'objet de ce travail est de déterminer et de caractériser les anomalies du système immunitaire à l'origine de ces anticorps. Pour cela, les régions d'A13 reconnues par les lymphocytes T seront identifiées en utilisant des logiciels informatiques spécialisés et ces régions cibles seront confirmées au laboratoire à partir des cellules sanguines de patients. Ensuite, il sera étudié chez les patients participant à cette étude, la nature et les propriétés des lymphocytes T qui reconnaissent A13 et qui sont à l'origine de la maladie. Nous tenterons aussi de mettre en évidence, par l'analyse du gène de la protéine A13, un facteur de prédisposition de la maladie. Enfin, nous concevrons de nouveaux outils moléculaires pour diagnostiquer le PTT et prévoir l'issue des traitements.

Grâce à ces travaux, nous aurons une meilleure compréhension de la maladie et des raisons de son apparition. Mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie permettra d'imaginer des approches thérapeutiques plus spécifiques et plus efficaces et sans effet secondaire dans le but d'améliorer la prise en charge des malades.

Laboratoire : INSERM 872 - Equipe 16 - Centre de Recherche des Cordeliers - 15, rue de l'Ecole de Médecine, 75006 PARIS, France - Responsable : Srinivas KAVERI - Tel : 01 55 42 82 64.

Mots clefs : Thrombotic microangiopathy, thrombocytopenic thrombotic purpura, ADAMTS13, T cell epitope.