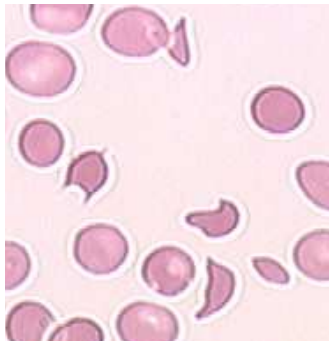


Microangiopathies Thrombotiques: De la physiopathologie aux thérapeutiques ciblées



Paul Coppo

paul.coppo@sat.aphp.fr

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



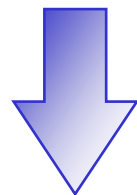
Centre de Référence des Microangiopathies Thrombotiques



Rein et Médecine interne – Collège des Internistes du Centre Est – 15 mars 2012



MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES



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

PTT

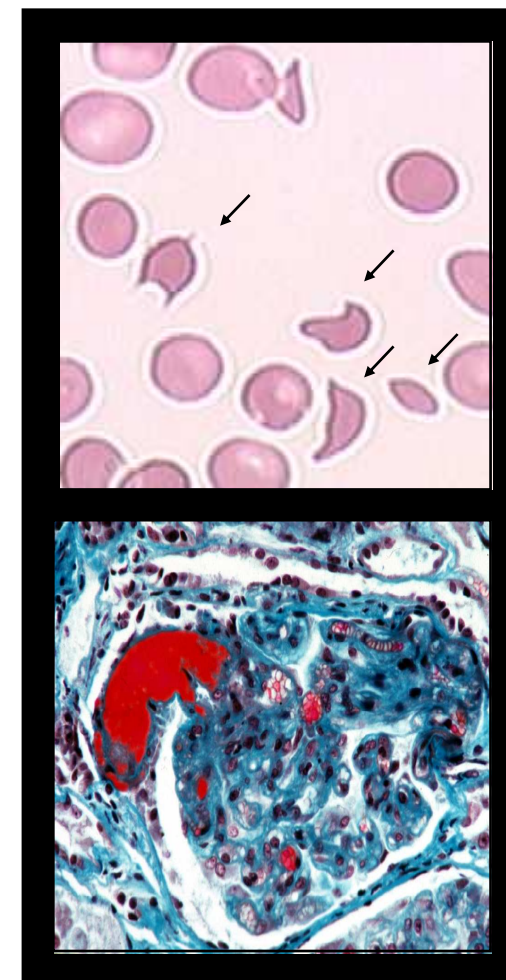
- **Héréditaires**
- **Acquis**
secondaires
« idiopathiques »
4 cas / million hab /an

SHU

- **STEC+**
- **Atypique**
2-4 cas / million hab /an

Autres entités

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



Physiopathologie

du PTT

PTT : DESCRIPTION INITIALE

E. Moschcowitz, 1924

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

ELI MOSCHCOWITZ, M.D.

The history of this case is as follows:

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

* Presented January 10, 1924.

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

AN UNDESCRIBED DISEASE*

ELI MOSCHCOWITZ, M.D.
NEW YORK

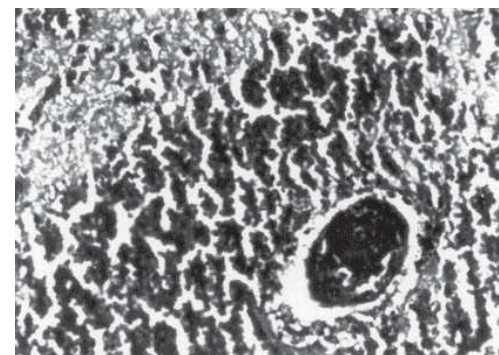
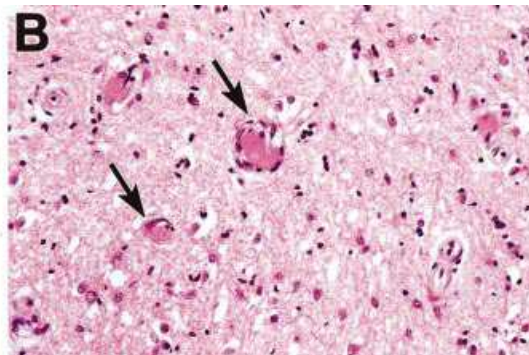
This case is remarkable, clinically and anatomically.

REPORT OF CASE

History.—K. Z., a girl, aged 16 years, was an elementary school graduate, had gone to business school, and had been employed for eight months preceding the illness. There were three other children, two younger and one older; all apparently were perfectly normal. There were no home difficulties, and poverty was not extreme. She had spent September 4 and 5 at Rockaway

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

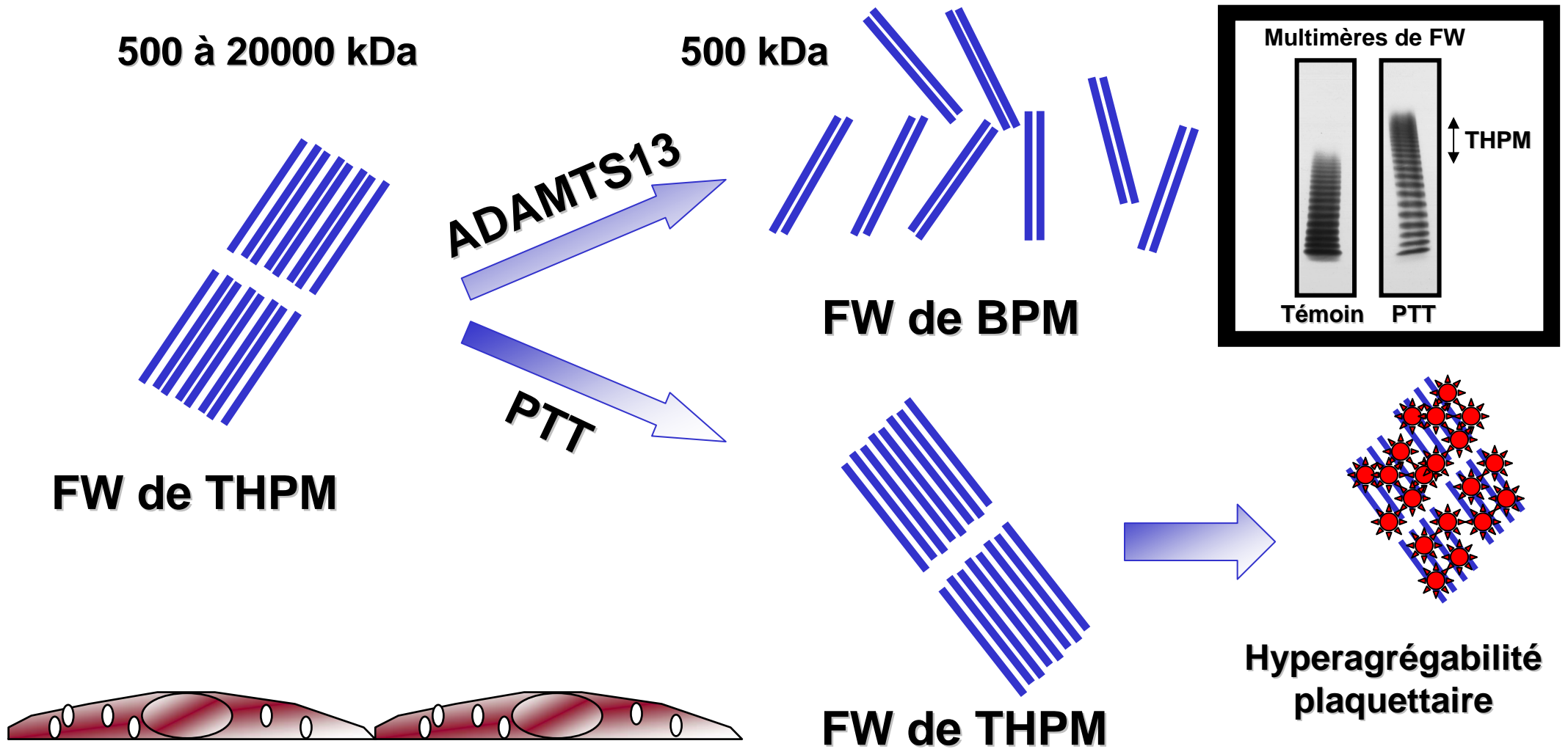
Thrombi au niveau des artérioles et capillaires de la majorité des organes



*Vinaya et al.,
Bombay Hosp J 2008*

FACTEUR WILLEBRAND et PTT

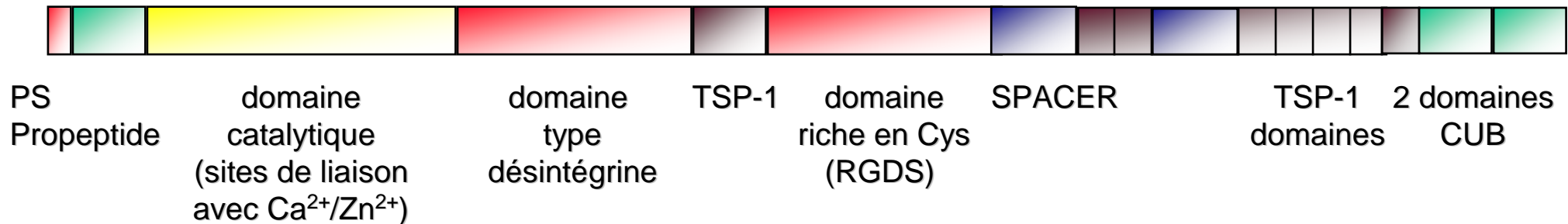
Moake et al., 1982 - 1986 - Furlan et al., 1998 - Tsai et al., 1998 - Veyradier et al., 2001



PTT et ADAMTS13

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

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



- Gene: chromosome 9q34
- Synthèse hépatique et endothéliale
- Concentration plasmatique = 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Demi-vie = 3 jours

↓
Mutations (forme congénitale)

↓
Autoanticorps (forme acquise)

APPORT des MODÈLES ANIMAUX

Motto et al, J Clin Invest 2005

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



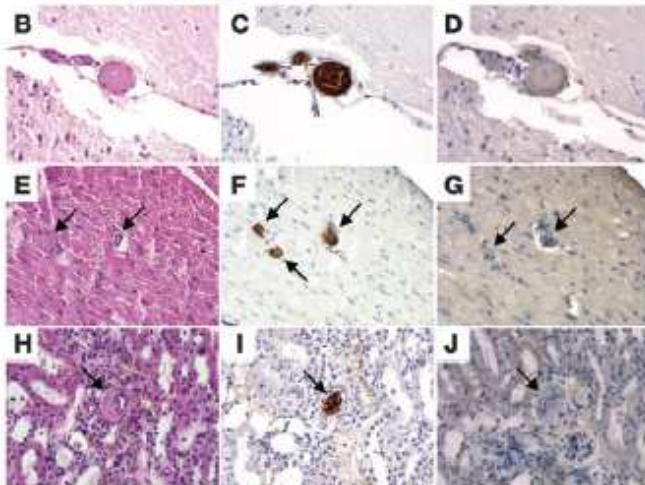
pas de phénotype, souris viables



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

(FW x5 à x10)

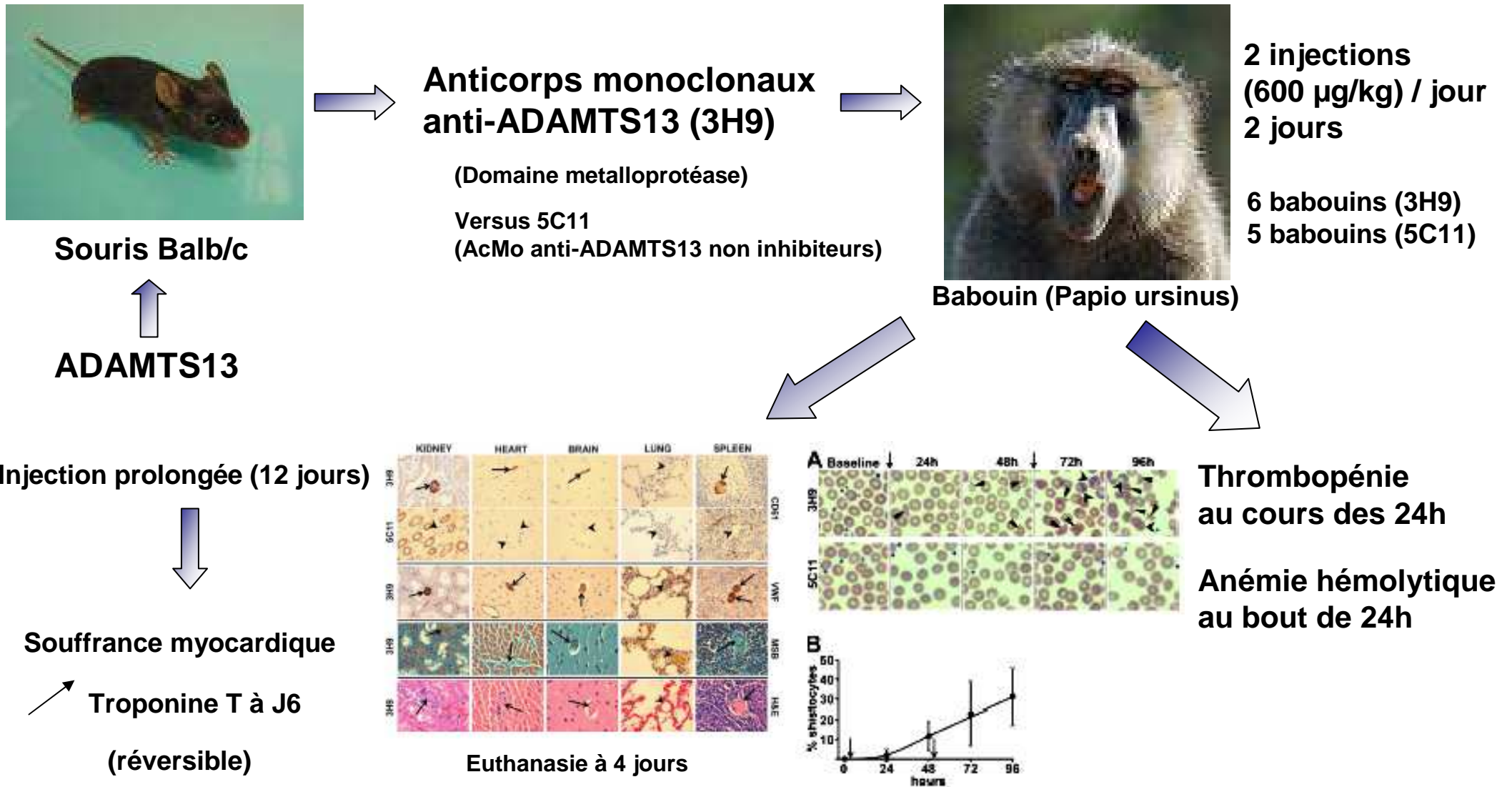
- Souris viables, mais survie diminuée
- Thrombopénie : 4 % (génération 1) à 21 % (génération 2), anémie
- Microthrombi riches en FW, multimères de FW de THPM
- ↗ Durée d'interaction endothélium/plaquettes, ↗ taille thrombus
- Stx IV : thrombopénie sévère, anémie hémolytique mécanique



APPORT des MODÈLES ANIMAUX

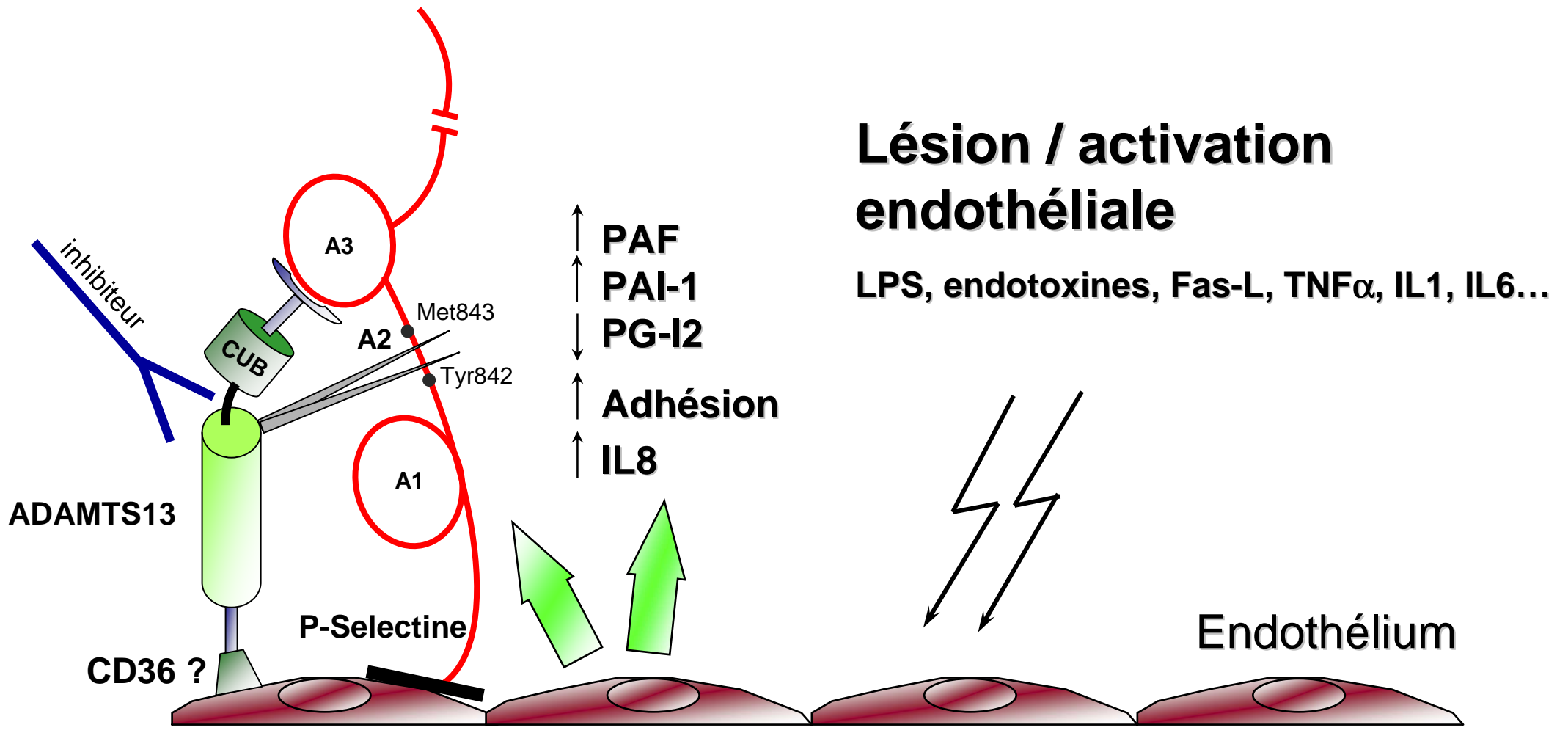
Feys et al., Blood 2010

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



Le PTT : une rupture de l'homéostasie vasculaire

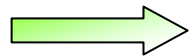
Facteur Willebrand



Conditions physiques dans la microcirculation

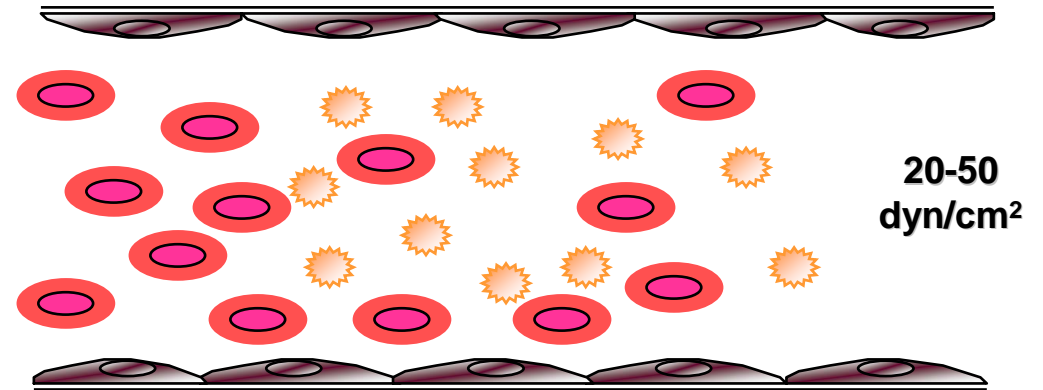


500 l/sec → 200 km/h
Hauteur: 140 m

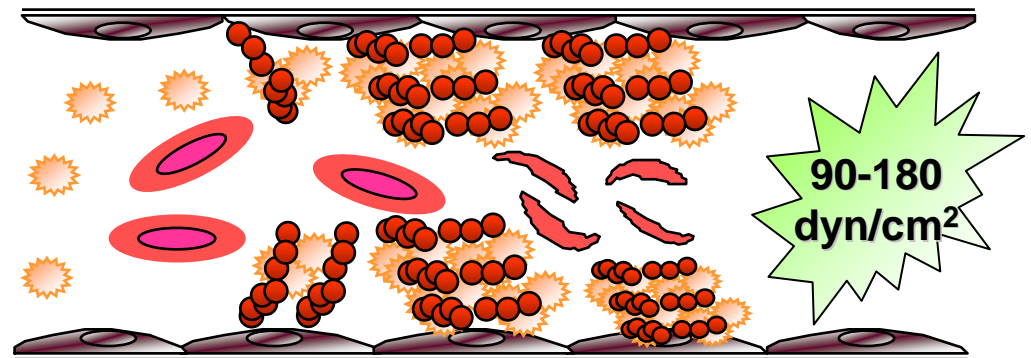


41,5 dyn/cm²

Microcirculation normale



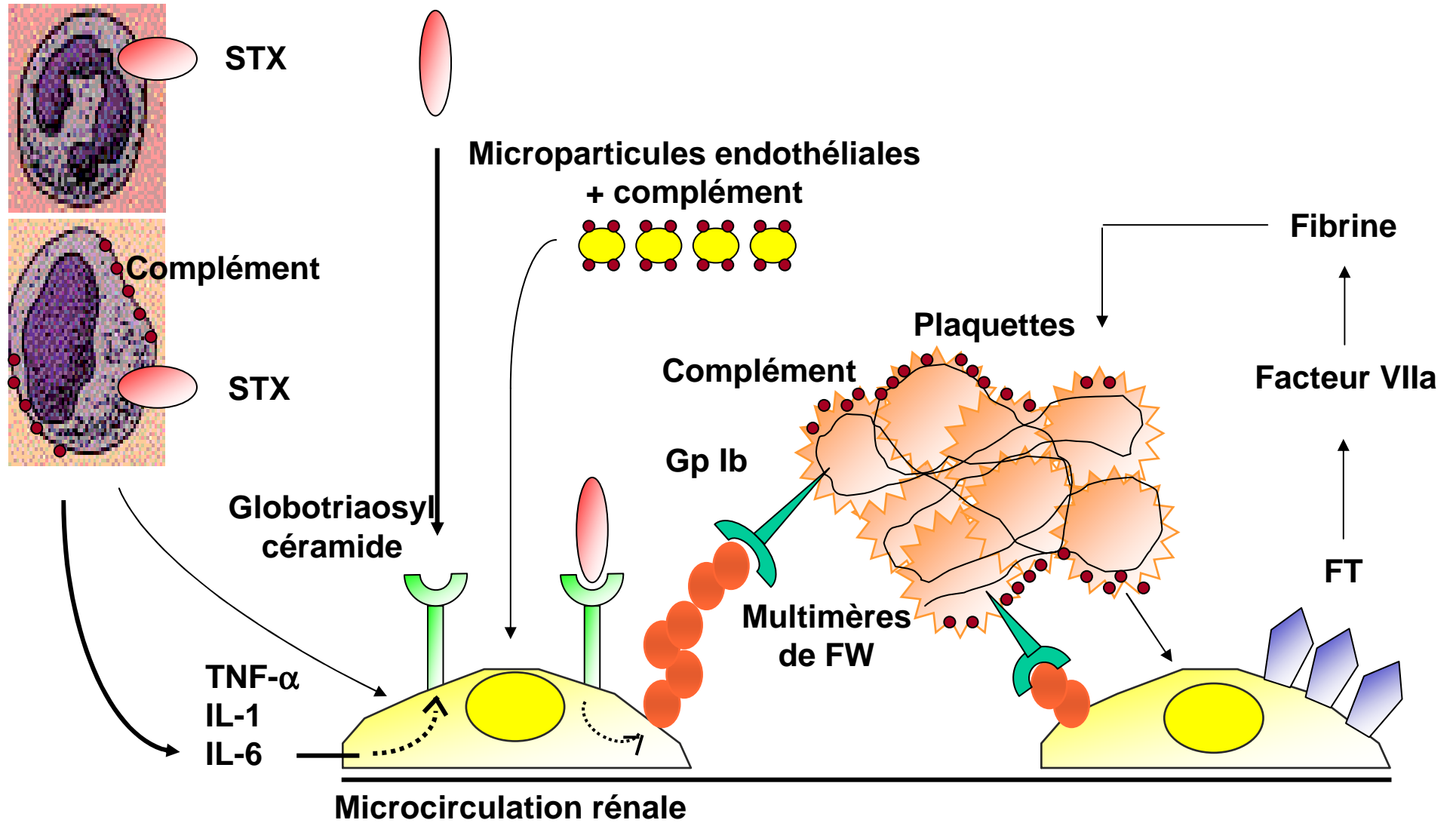
Microcirculation dans le PTT



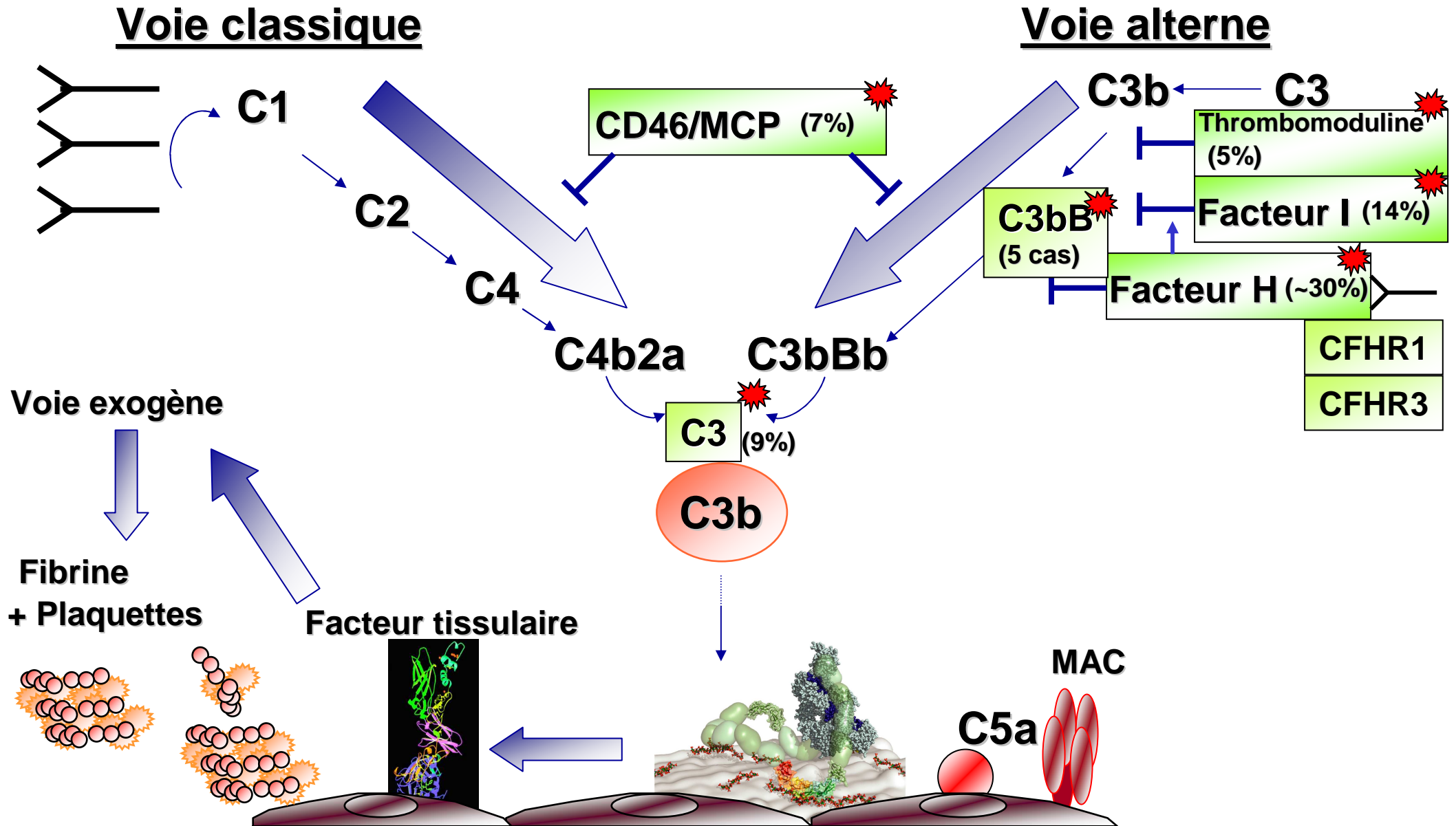
Physiopathologie

du SHU

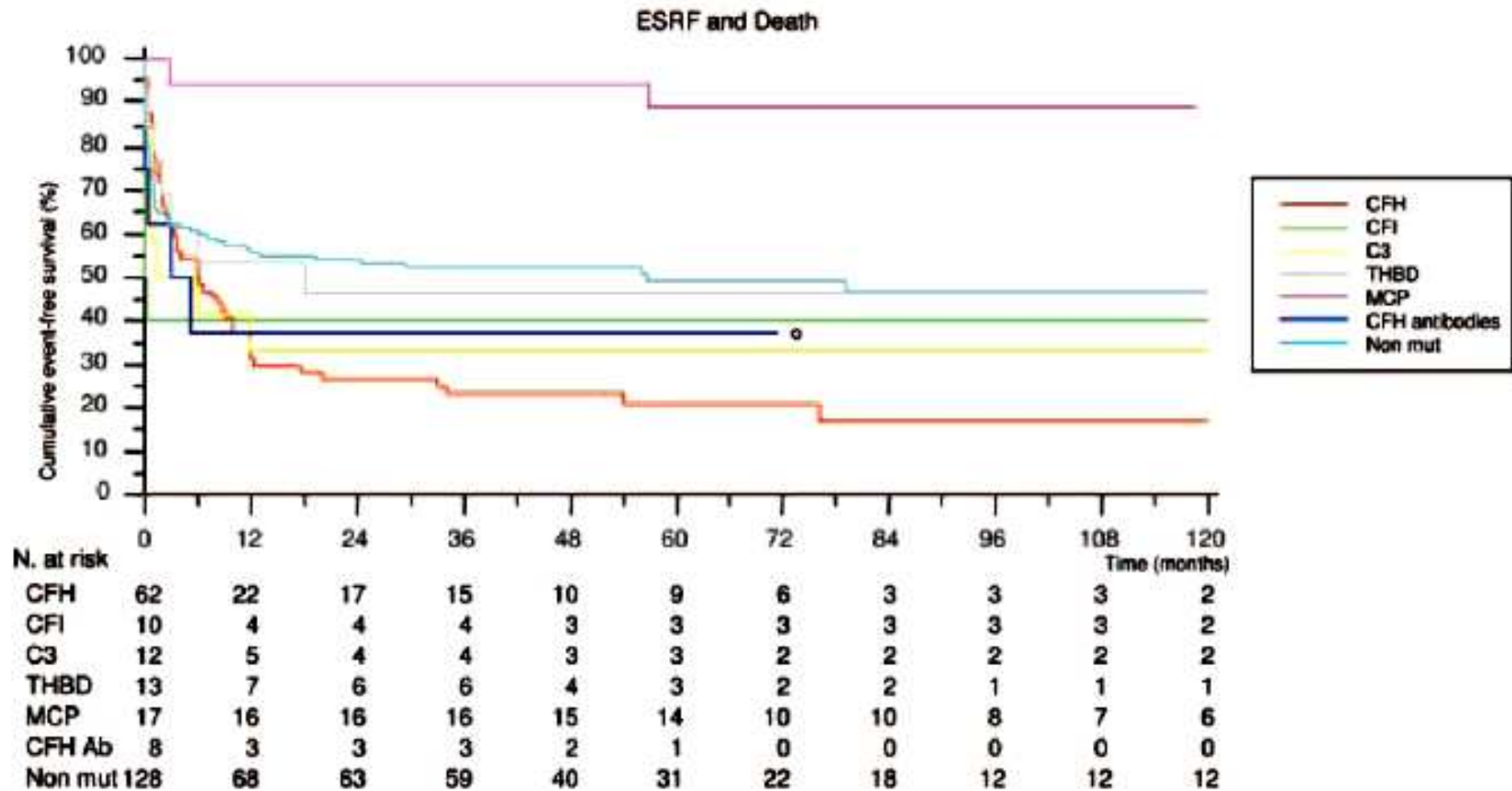
Physiopathologie du SHU STEC+



SHU atypique et ANOMALIES du COMPLEMENT

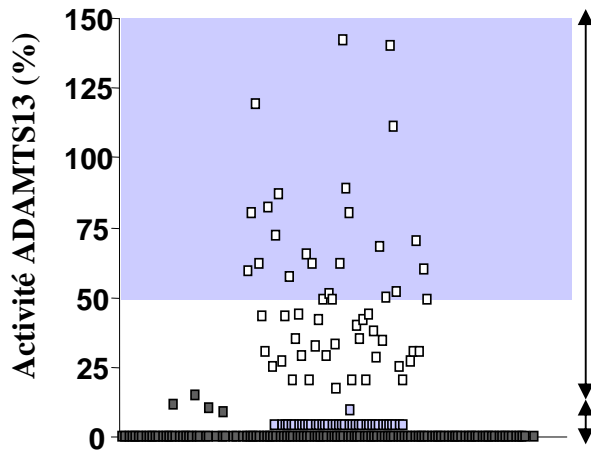


Pronostic



CONSÉQUENCES SÉMÉIOLOGIQUES

MAT idiopathiques



	ADAMTS13 < 5% (N=160)	ADAMTS13 ≥ 5% (N=54)	p value
Age (ans)	39.9±15	49.6±17.9	<0.001
Poids (Kg)	69.5±18.6	70.8±14.8	NS
Africains/Antillais	25.6%	4%	<0.001
Femmes	73.5%	80%	NS
Fièvre	32%	42%	NS
Atteinte SNC	53%	56%	NS
Autoimmunité	20%	13%	NS
Hémoglobine (g/dL)	8 ± 2.2	8.4 ± 2.2	NS
LDH (U/L)	6.2 ± 4.5	5.7 ± 3.5	NS
Plaquettes (x10 ⁹ /L)	20.4 ± 19.2	56.6 ± 42.9	<0.0001
Créatinine (µmol/L)	127 ± 106	425 ± 335	<0.0001
FAN	53%	24%	<0.0001
I. rénale terminale	0	10 (21%)	<0.0001

Traitement des microangiopathies thrombotiques:

une histoire en 4 temps

Temps 1: le rôle du plasma

1924 : premier cas rapporté de PTT
efficacité des transfusions érythrocytaires

Moschcowitz et al., 1924

1959 : efficacité des échanges de sang total.

Rubenstein et al., 1959

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

Byrnes et al., 1977



Déficit en un composant du plasma

Modalités de la plasmathérapie

Comparaison entre perfusions de plasma et échanges plasmatiques

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

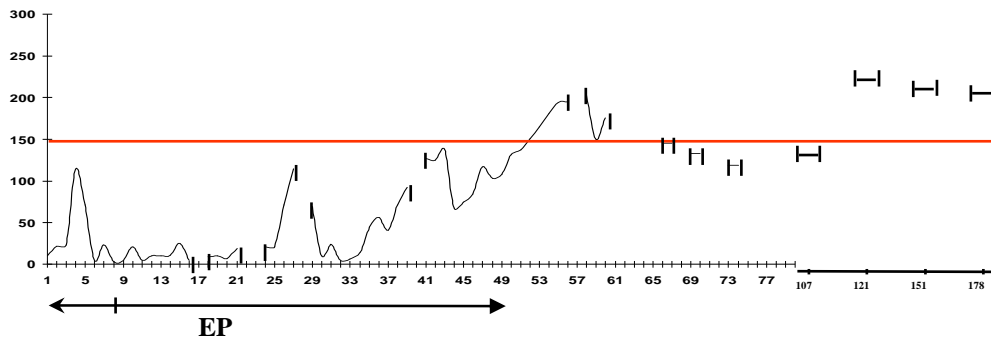
Efficacité des EP : liée à l'épuration d'une substance toxique du plasma et/ou liée à l'importance des volumes de plasma (permettent d'apporter ADAMTS13 exogène) ?

Traitement du PTT : résultats actuels

Avec le traitement standard :

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

Réévolutivité : ~ 50% des patients:



Maladie réfractaire: ~ 10% des patients:

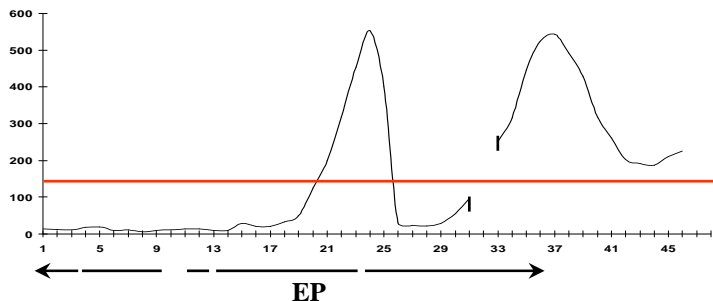


TABLE 2. Major complications of PE treatment in patients with clinically suspected TTP-HUS*

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

Howard et al., Transfusion 2006

Temps 2: les traitements immunomodulateurs

Scully et al., Br J Haematol 2006

PTT réfractaire: 14 cas

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

PTT récidivant: 11 cas

- > 1 épisode à > 6mois

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

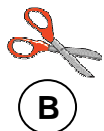
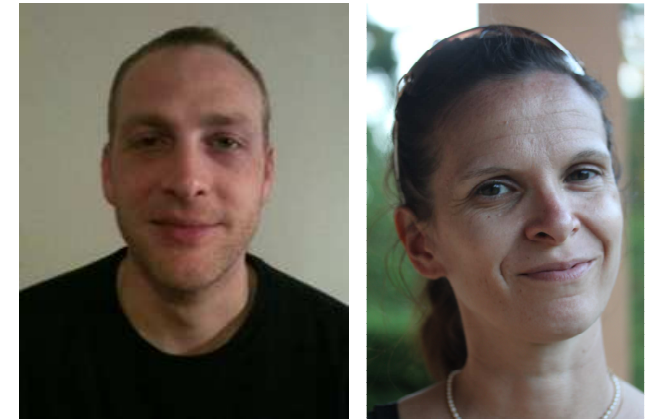
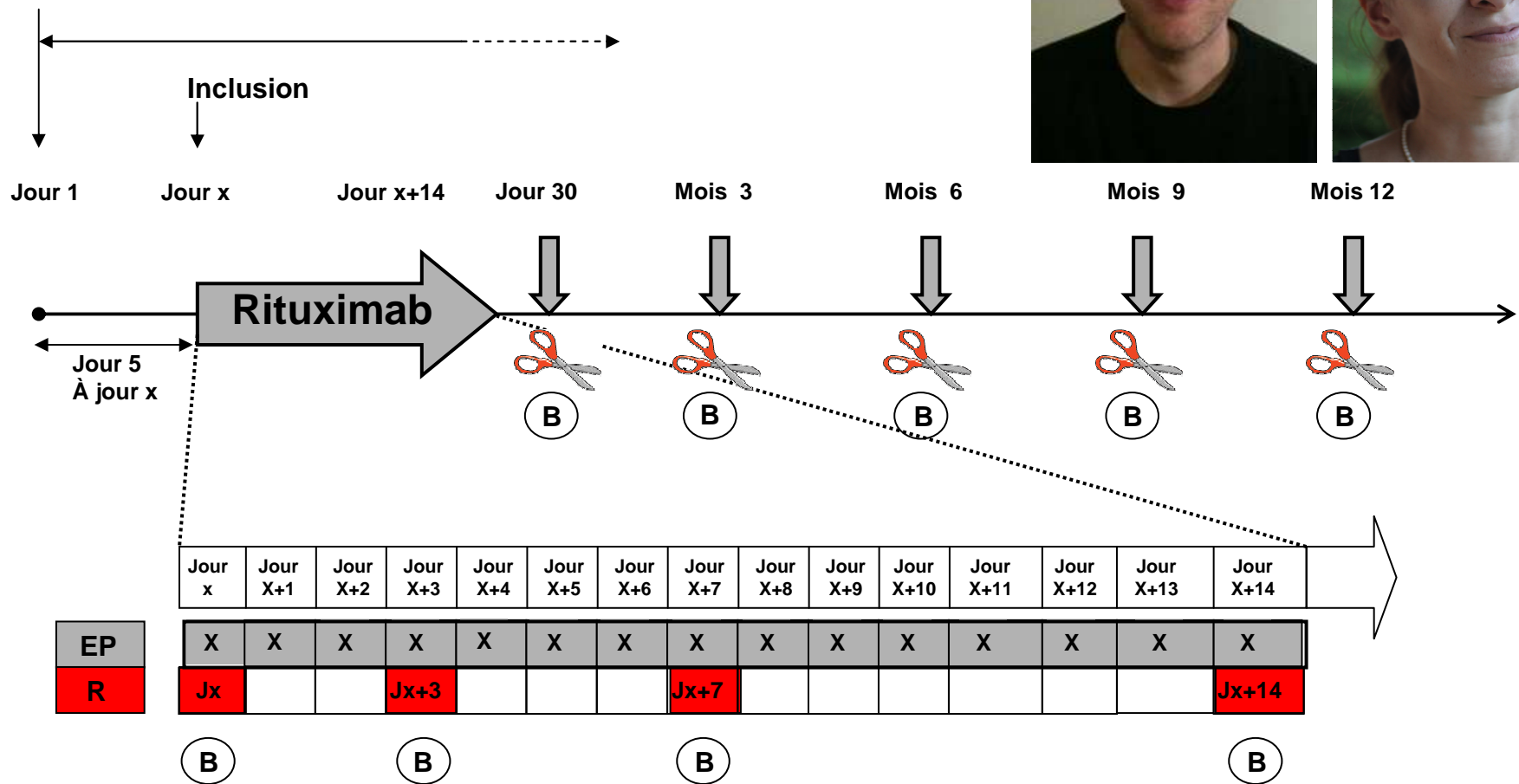
Atteinte neurologique/Cardiaque	7/2
Hémoglobine (g/dl)	10,1 (7-14,1)
Plaquettes (x10 ⁹ /L)	17 (3-70)
LDH (UI/L)	1255 (411-2316)
Activité d'ADAMTS13	< 5% (9/11) 11 et 23% (2/11)
Inhibiteur ou Ac anti-ADAMTS13	11/11
ADAMTS13 > 4 Rituximab	75% (68-94%) (8) < 50% (3)
Inhibiteur/Ac > 4 Rituximab	0/↓ significative

Intérêt du rituximab dans le PTT en réponse suboptimale

Début du traitement standard

Traitement standard

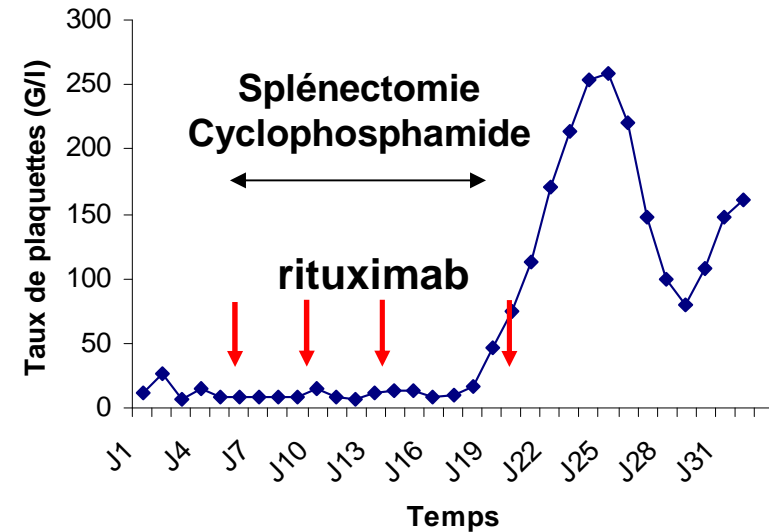
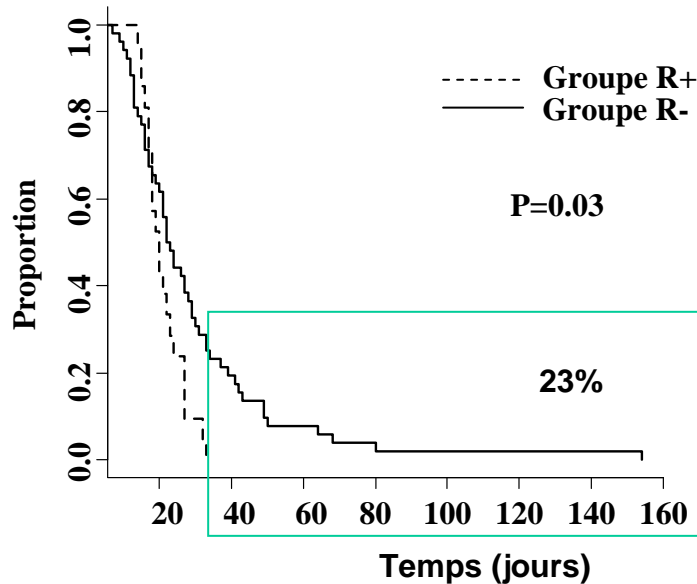
Poursuite du traitement



Dosage ADAMTS13 et Ac

Mesure des lymphocytes B périphériques

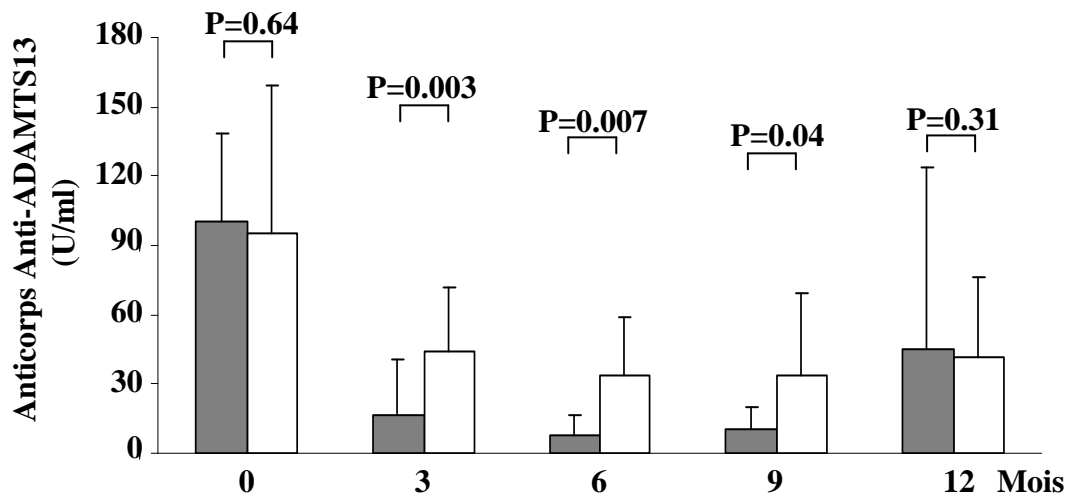
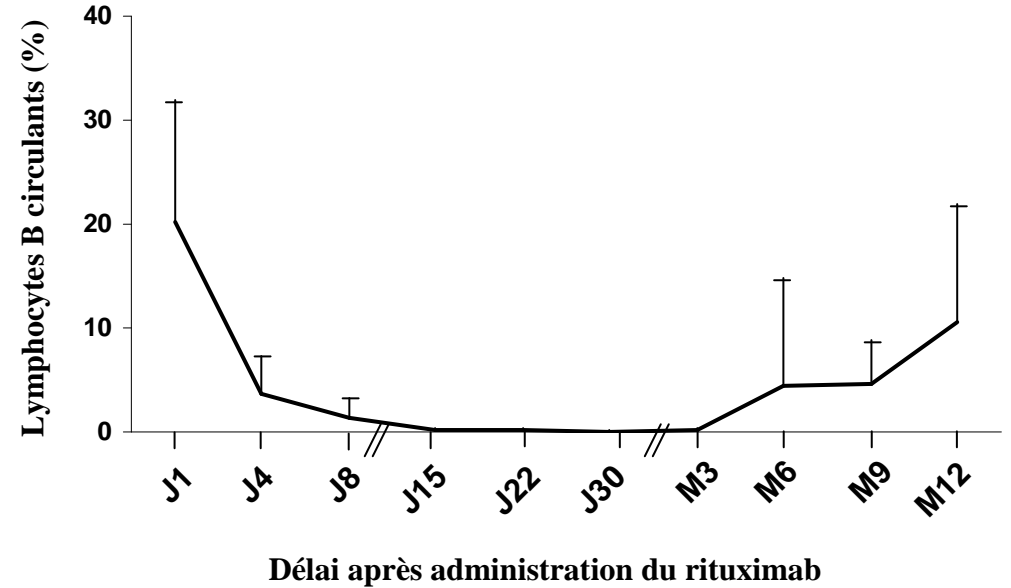
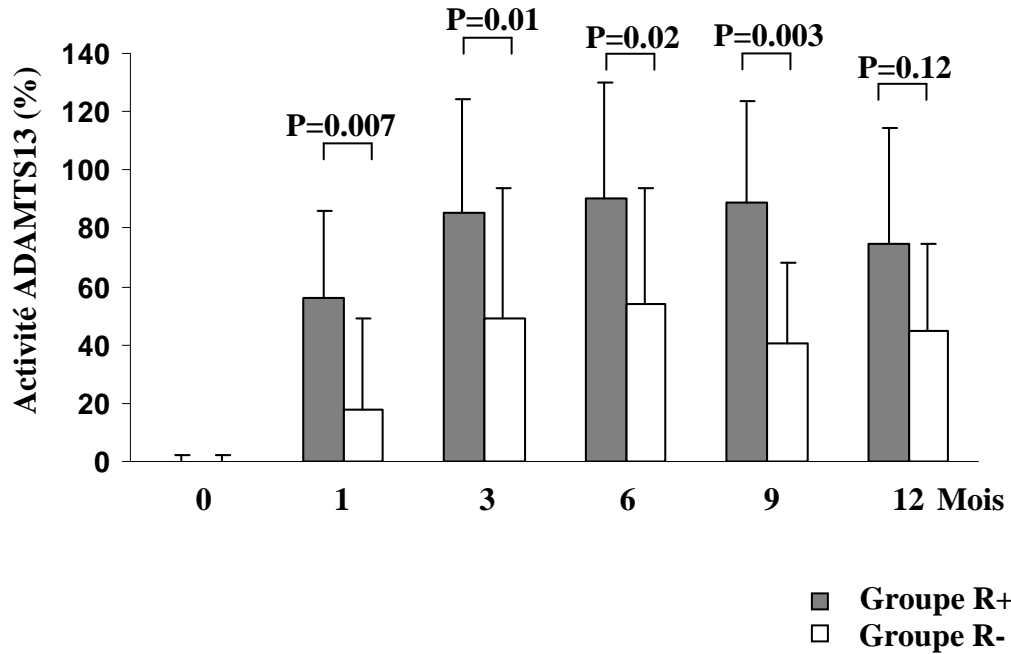
Réponse au traitement



Délai moyen de normalisation des plaquettes
après 1^{er} rituximab : 12±6,7 jours

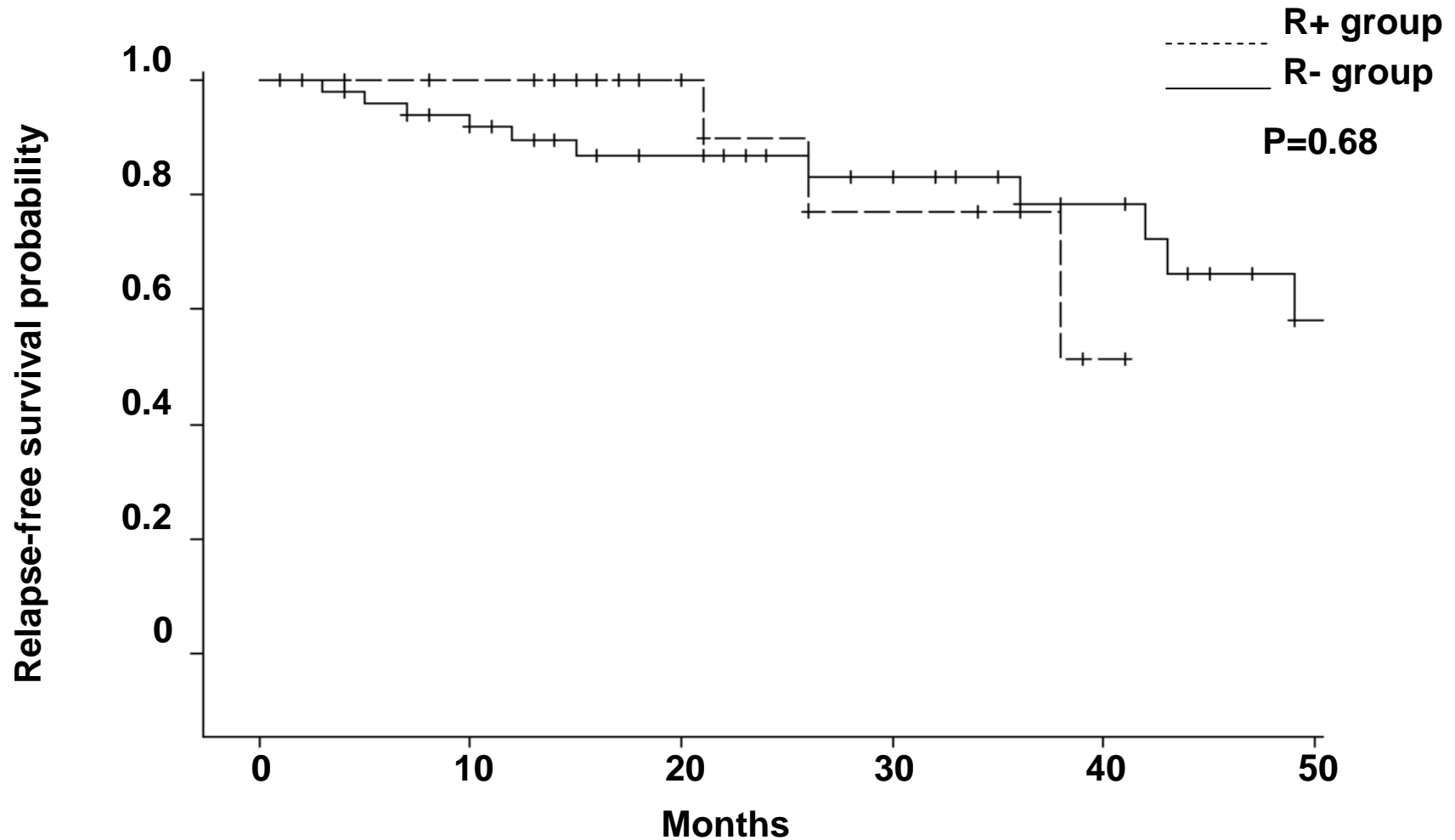
	R+ (N=21)	R- (N=53)	P
Administration de corticoïdes	15 (71%)	42 (79%)	0.68
Normalisation des plaquettes à J35 (%)	21 (100%)	41 (77%)	<u>≤0.02</u>
Volume moyen de plasma (mL/kg)	891±401	999±583	0.67

Activité ADAMTS13 et déplétion lymphoïde B



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

Réponse au traitement à long terme



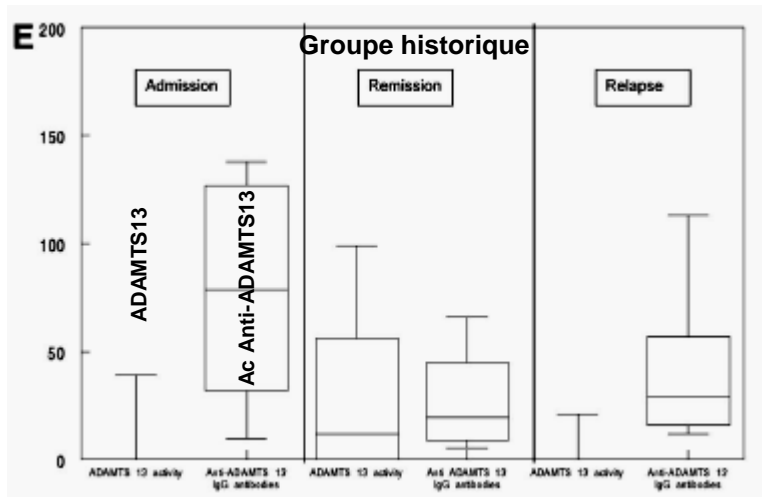
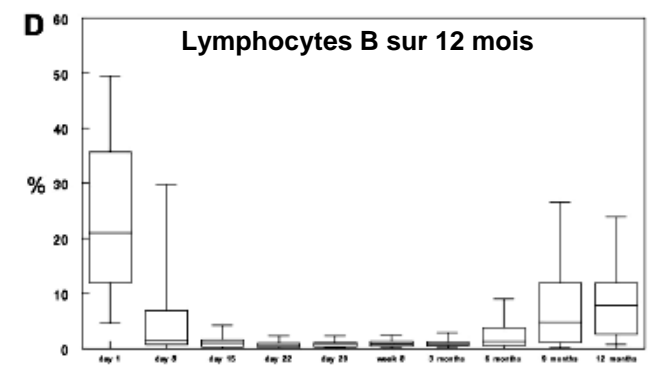
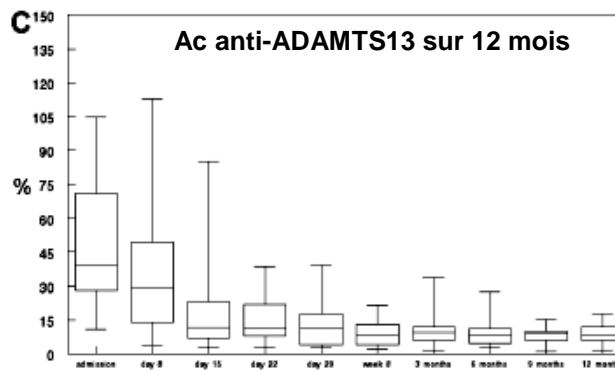
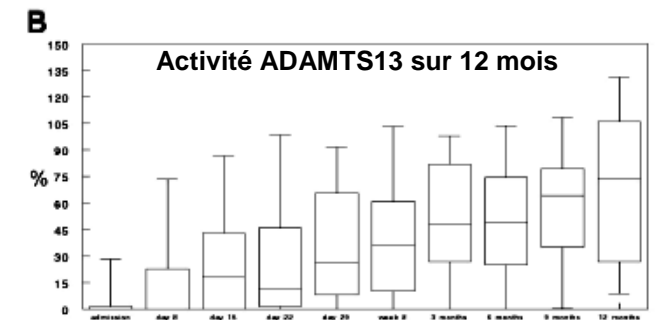
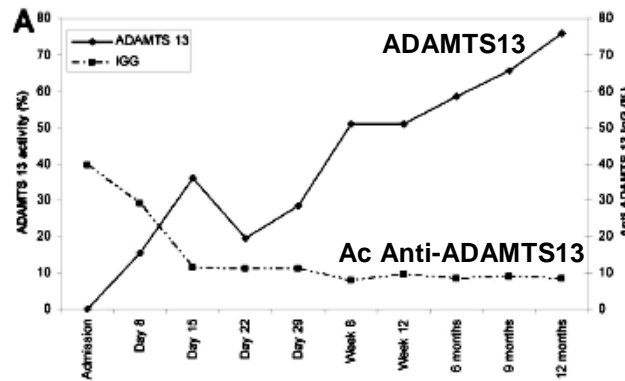
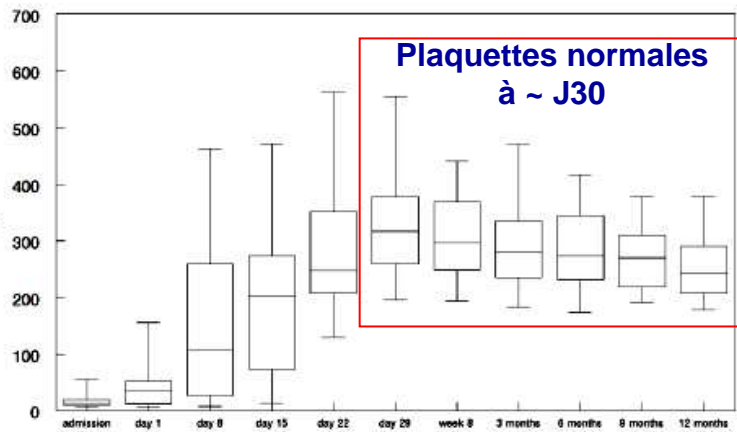
Absence de rechute durant ~ 18 mois

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

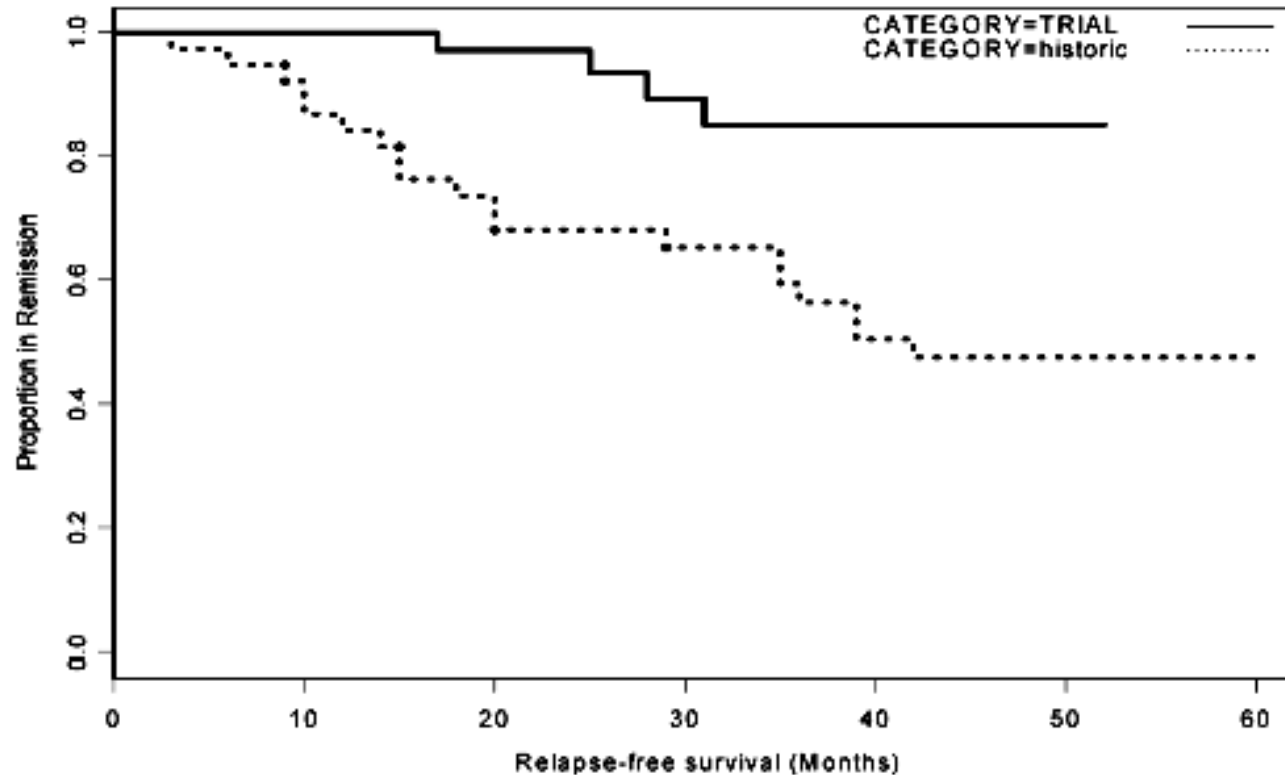
Rituximab dans le PTT acquis au diagnostic I.

Essai de phase 2 – 40 patients

Rituximab 375 mg/m²/sem x4, au cours des 3 jours suivant l'admission + EP/j + Corticoïdes
vs groupe historique



Rituximab dans le PTT acquis au diagnostic II.



Absence de rechute durant ~ 18 mois

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

Points à retenir

Le rituximab dans le PTT :

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

Questions en suspens

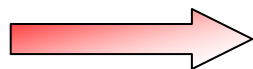
- Dose de rituximab nécessaire et suffisante ?

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

- Étude de la repopulation lymphocytaire B après rituximab ?

 Lymphocytes B CD19⁺/CD5⁺ précoces

Lymphocytes B CD27⁺ mémoires



Étude PTTRITUX2

www.clinicaltrials.org

- Intérêt d'un traitement préemptif par rituximab ?

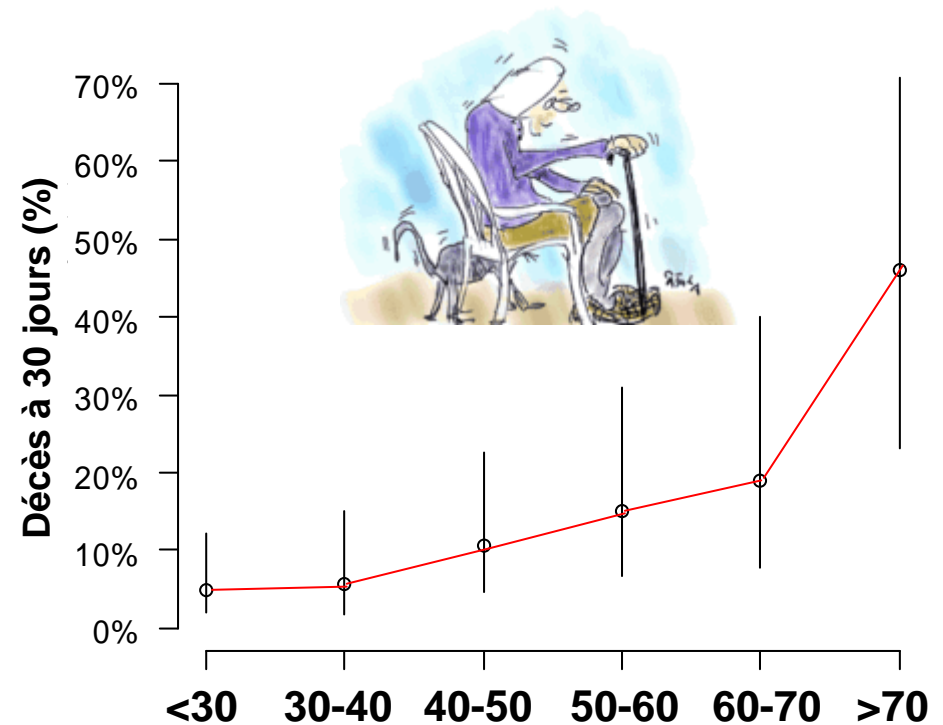
Temps 3: adaptation du traitement selon les facteurs de risque

248 patients

PTT idiopathiques (ADAMTS13 < 10%; anticorps +)

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

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



L'âge: un facteur de risque de décès

	≥60 ans (N=35)	< 60 ans (N=213)	P-value
Confusion	37,1%	12,2%	0,001
Convulsion	14,2%	4,7%	0,03
Trouble comportement	17,1%	5,6%	0,01
Déficit focal	37,1%	20,7%	0,03
HTA	54%	6,6%	< 0,0001
Diabète	20%	4,2%	0,003
Cardiopathie	17%	3,7%	0,001
Réticulocytes (x10⁹/L)	128	169	0,04
Créatinine (μmol/L)	125	89	0,002

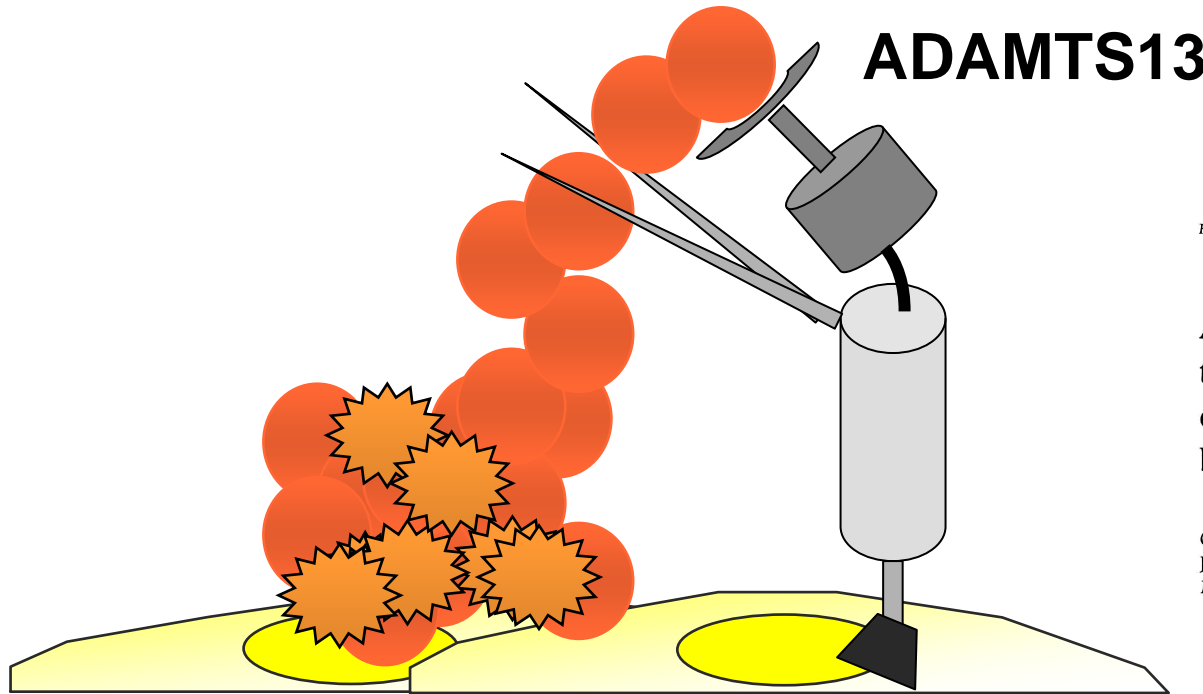
FRCV plus nombreux
Sénescence vasculaire
Modifications de l'endothélium



Les thérapies ciblées dans les MAT :

Un nouveau paradigme thérapeutique

Temps 4: l'avènement des thérapeutiques ciblées



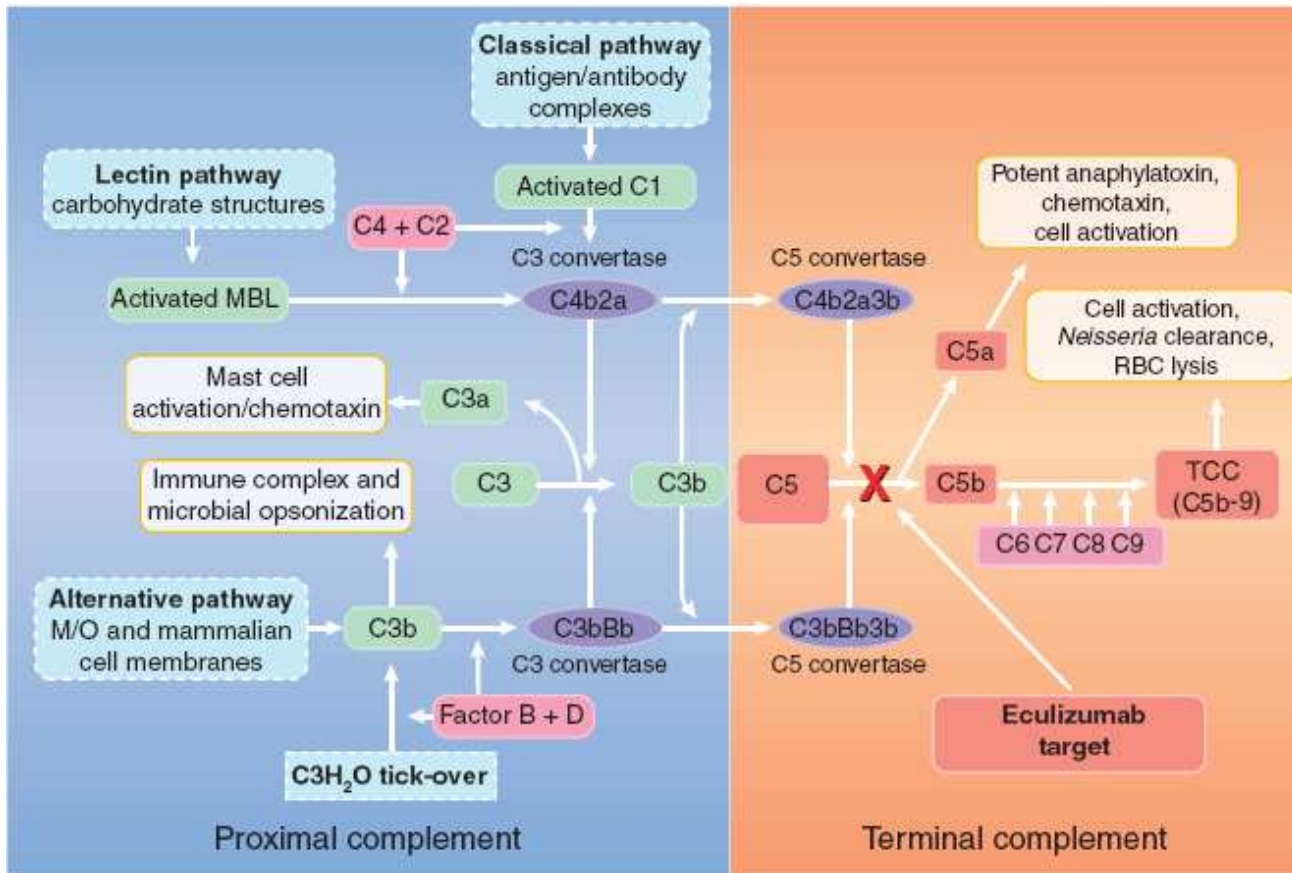
British Journal of Haematology, 2003, 120, 821-824

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

GERHARD ANTOINE,¹ KLAUS ZIMMERMANN,¹ BARBARA PLAIMAUER,¹ MONIKA GRILLOWITZER,¹ JAN-DIRK STUDDT,² BERNHARD LÄMMLER² AND FRIEDRICH SCHEIFLINGER¹ ¹Baxter BioScience, Biomedical Research Centre, Austria, and ²Central Haematology Laboratory, University Hospital, Inselspital Bern, Switzerland

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

Eculizumab et SHU atypique



Étude patients EP-dépendants Étude patients EP-réfractaires

- Études non comparative de 26 semaines
- Eculizumab: 900 mg IVL (35') (induction) puis 1 x/sem 4 sem puis 1400 mg 1x/ 15 j

- Objectif primaire:
 - Remontée du taux de plaquettes

- Objectifs secondaires:
- Disparition des signes de MAT
 - Arrêt des EP et de la dialyse

- Durée sans EP et dialyse
- Amélioration de la fonction rénale

Eculizumab et SHU atypique: Résultats I.

Étude patients EP-réfractaires

17 patients; adultes/adolescents

Age médian 28 ans; 29% mâles;
17 EP en médiane avant éculizumab
71% mutations du complément
41% post-greffe de rein (rechute)

A 26 semaines (à 1 an):

- ↑ taux de plaquettes à 80 ± 64 G/L vs baseline ($p < 0.0001$) ~ à J7 ($p < 0.05$) (98 G/L à 1 an)
- 80% cas: plus d'événements « MAT » (Plq stables, \emptyset d'EP ni dialyse) (88% à 1 an)
- ↑ fonction rénale chez 59% des pts: ↑ DFG de 15 mL/min/1.73 m² (65% à 1 an)
- Normalisation plaquettes et LDH: 76% des pts; ↑ Hb de 2 g/dL chez 65% pts
- Réponse (Plq/LDH N et ↓ créatinine de 25%): 65% des pts (77% à 1 an)
- Arrêt de la dialyse chez 5/7 pts
- l'éculizumab gomme le mauvais pronostic des mutations
- Pas d'effets secondaires majeurs; 100% de survie

Eculizumab et SHU atypique: Résultats II.

Étude patients EP-dépendants

Age médian 28 ans; 70% mutations complément
40% post-greffe de rein (rechute)

Etude intérimaire sur 15 adultes/adolescents, à 12 semaines

- 87% cas: pas d'événements « MAT » (Plq stables, ø d'EP ni dialyse)
- Temps médian au premier événement lié à la MAT non atteint
- Pas de dialyse ni EP
- ↑ ou stabilisation du DFG sous éculizumab vs EP (30.5 vs 27 mL/min/1.73 m²)
- Efficacité indépendante du status mutationnel
- Bonne tolérance; pas d'effets secondaires majeurs; 100% de survie

Conclusion – Perspectives

De la physiopathologie aux thérapeutiques ciblées...

mais en passant par la clinique

Traitement des MAT en 2012:

MAT diagnostiquée = traitement en urgence +++

Identifier un contexte associé:

- HIV
- Cancer
- Grossesse
- Greffe, médicament
- Shigatoxine

EP 60 ml/kg plasma quotidiens+++

+ folates
+ Réanimation
+ Steroïdes si PTT
Tsf plaquettes = 0

**Normalisation plaquettes
et créatinine > 2 jours**

**Absente ou insuffisante
vers J5: quel « profil » ?**

Caractéristiques	Adjusted OR	95% CI	P-value
Créatinine <200 µmol/L	23.4	8.8-62.5	<0.0001
Plaquettes <30x10 ⁹ /L	9.1	3.4-24.8	<0.0001

Valeur prédictive positive: 85%
Valeur prédictive négative: 93.3%

CNR-MAT, Plos One 2010

**Décroissance progressive
des EP puis arrêt**

PTT:
Rituximab
SplX - Endoxan

SHU:
Eculizumab

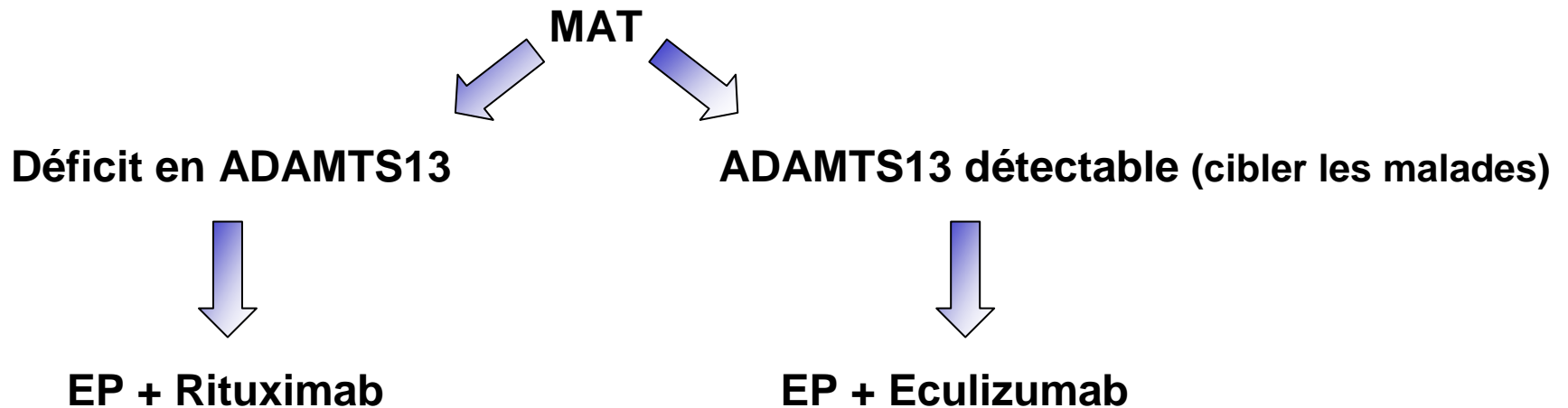
Conclusion – Perspectives: Traitement des MAT en 2012

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

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

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

Classification « physiopathologique » des MAT, adaptée aux conséquences thérapeutiques



Centre de Référence Maladies Rares MAT

CNR-MAT.com

CNR

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

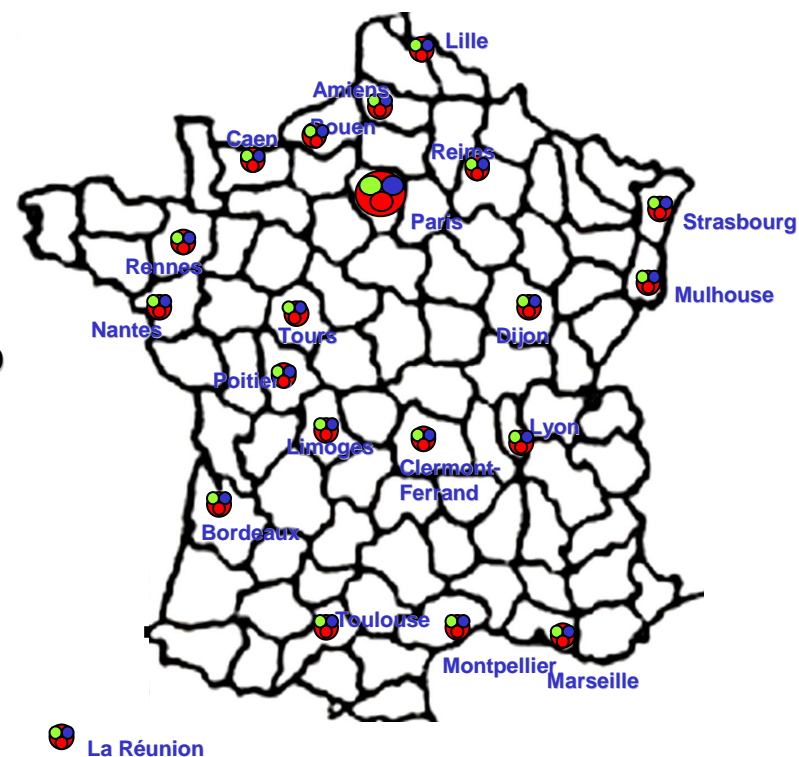
Rondeau E.
Ronco P.
Deschênes G.

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

Veyradier A.
Frémeaux-Bacchi V.

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

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



Le CNR-MAT

