

MAT associées au VIH

**Présentation clinique et pronostic
en fonction de l'activité ADAMTS 13**

**THESE POUR LE DIPLOME
D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

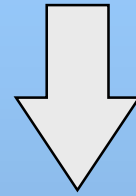
Sandra MALAK

Présentée et soutenue le 15 Septembre 2009

Thèse dirigée par M. le Docteur Paul COPPO

Hôpital Saint-Antoine - Salle du conseil

MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES



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

PTT

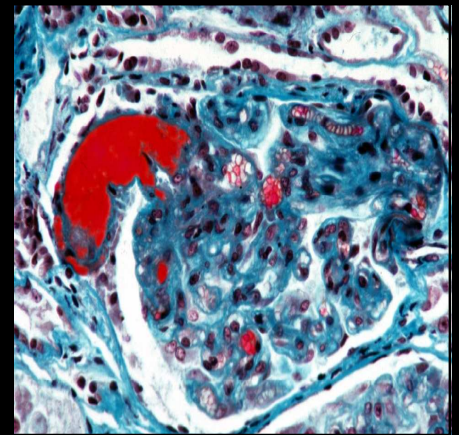
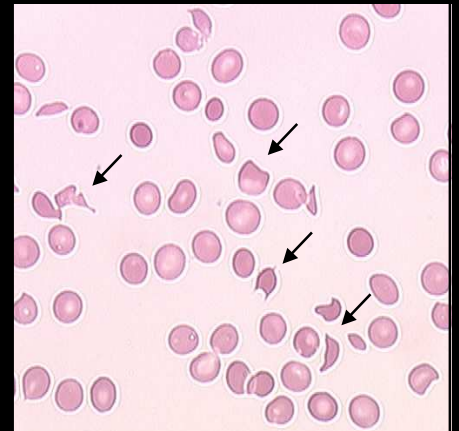
- Héritaire
- Acquis

SHU

- Héritaire
- Acquis

Autres formes

- VIH
- Cancer
- HELLP Sd
- HIT Type 2
- HTA Maligne



PTT, Facteur Willebrand et ADAMTS13

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

HMW vWF
(500 à 20000 kDa)

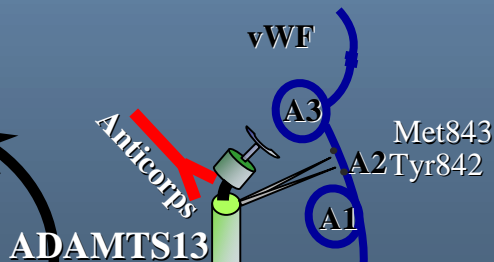
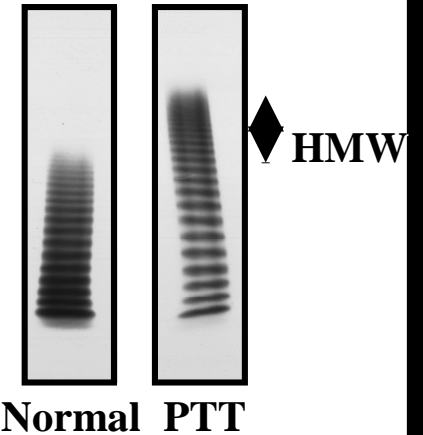
Normal

PTT

LMW vWF
(500 kDa)

HMW vWF

Multimères vWF



Stress endothélial: Agents microbiens, Fas-ligand, cytokines

Hyperaggrégabilité
plaquettaire

Etiologies du déficit en ADAMTS13

- **Héréditaire** (syndrome d'Upshaw-Schulman)
 - Mutations bialléliques
 - Plus de 70 mutations décrites
 - Transmission autosomique récessive
 - Concerne l'ensemble des domaines
- **Acquis = Auto-immunité:**
 - Anticorps inhibiteurs de l'activité ADAMTS13
 - Non inhibiteurs:
 - Opsonisation
 - Altération de la liaison à l'endothélium
 - Augmentation de la clairance de la protéase
 - Ac dirigés contre domaines « spacer » et « riches en cystéine »

Syndrome Hémolytique et Urémique

SHU Epidémique

(Enfants >90% des cas)

- *Escherichia Coli*

- Souches :

- O157:H7
- O111:H-
- O26:H11
- O103:H2

- Toxines Shiga-like: :

- Stx-1
- Stx-2

SHU atypique

Pas de diarrhée

- Pathologies associées

- Infection VIH
- Cancer
- Médicaments
- Greffe

- Mutations:

- Facteur H, I, B
- CD46, C3

Une nouvelle classification des MAT

Déficit sévère en ADAMTS13: PTT

- PTT avec mutation ADAMTS13
- PTT auto-immun
 - Idiopathique
 - VIH
 - Médicaments
- Bonne réponse aux échanges plasmatiques > 90%

ADAMTS13 détectable: SHU ou autre

- SHU avec mutations
 - Facteur H, I
 - CD46
 - C3, facteur B
- SHU diarrhéique: *E.Coli*
- SHU atypique
 - VIH
 - Médicaments
 - Allogreffe hématopoïétique
- Autres: HELLP, TIH2, CAPS...
- Réponse variable aux échanges

MAT associées au VIH

- 1ère description en 1984
- Depuis plusieurs centaines de cas décrits
- Infection VIH, facteur de risque de MAT :
 - 15 à 40 fois celle de la population générale
- Fréquence des atteintes rénales et neurologiques
 - Difficulté de distinction SHU/PTT accrue
- Appréciation clinique des signes de MAT difficile
 - Interactions des pathologies opportunistes, traitements,...

Epidémiologie des MAT associées au VIH

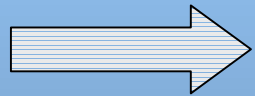
- Incidence rapportée des MAT:
1.4 à 7% chez les patients VIH
- Incidence décroissante depuis HAART: 0.3%
- Fréquence augmentée dans les stades avancés:
5.9% stade C
0.22% stade A

Hétérogénéité des MAT VIH⁺

- **Différents stades :**
 - Présentation initiale ou SIDA
- **Évolutivité variable:**
 - Formes fulminantes ou subaigües
- **Terrain:**
 - infection opportuniste, grossesse, sans particularité
- **ADAMTS13 : Effondré dans certains cas**
 - Inhibiteur par auto-anticorps IgG décrit
- **Réponse au thérapeutiques plasmatiques inconstante**
- **Rémission possible sous traitement anti-rétroviral seul**
 - avec rechutes à l'arrêt décrites

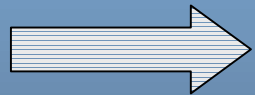
Objectif du travail

- MAT idiopathiques:



Activité ADAMTS13 définit des tableaux distincts

- **Devant la disparité des MAT associées au VIH :**



**Tableaux cliniques différents en
fonction de l'activité ADAMTS13 ?**

- Comparaison à une population MAT idiopathique en fonction de l'activité ADAMTS13

Patients

- Recrutés par le Réseau d'Étude des Microangiopathies Thrombotiques
- En Janvier 2007:
 - 236 patients étaient répertoriés et suivis
 - 29 présentaient des MAT liées à une infection à VIH
 - Parallèlement, 62 patients MAT idiopathiques
- Recrutés sans sélection
 - Services de Réanimation, Maladies Infectieuses, Hématologie, et Néphrologie
- 9 centres nationaux

Critères Diagnostiques

- Anémie hémolytique mécanique à Coombs négatif
+ thrombopénie périphérique
- Aggravation récente d'une thrombopénie
+ apparition d'une anémie hémolytique mécanique
- Critères d'exclusion:
 - Eclampsie
 - CIVD
 - Prothèse valvulaire et/ou vasculaire

Données

- Classement en 2 groupes
 - selon l'activité ADAMTS13 (< 5%) ou détectable (>5%)

- Recueil:

- La présentation clinique et biologique
 - à l'admission,
 - durant le traitement
 - après l'obtention de la rémission complète
- Durée infection VIH, traitements, pathologies opportunistes
- Auto-Anticorps, taux CD4+ et CD8+, charge virale

Comparés respectivement aux MAT idiopathiques

- Analyses biologiques avant plasmathérapie

-

Traitement

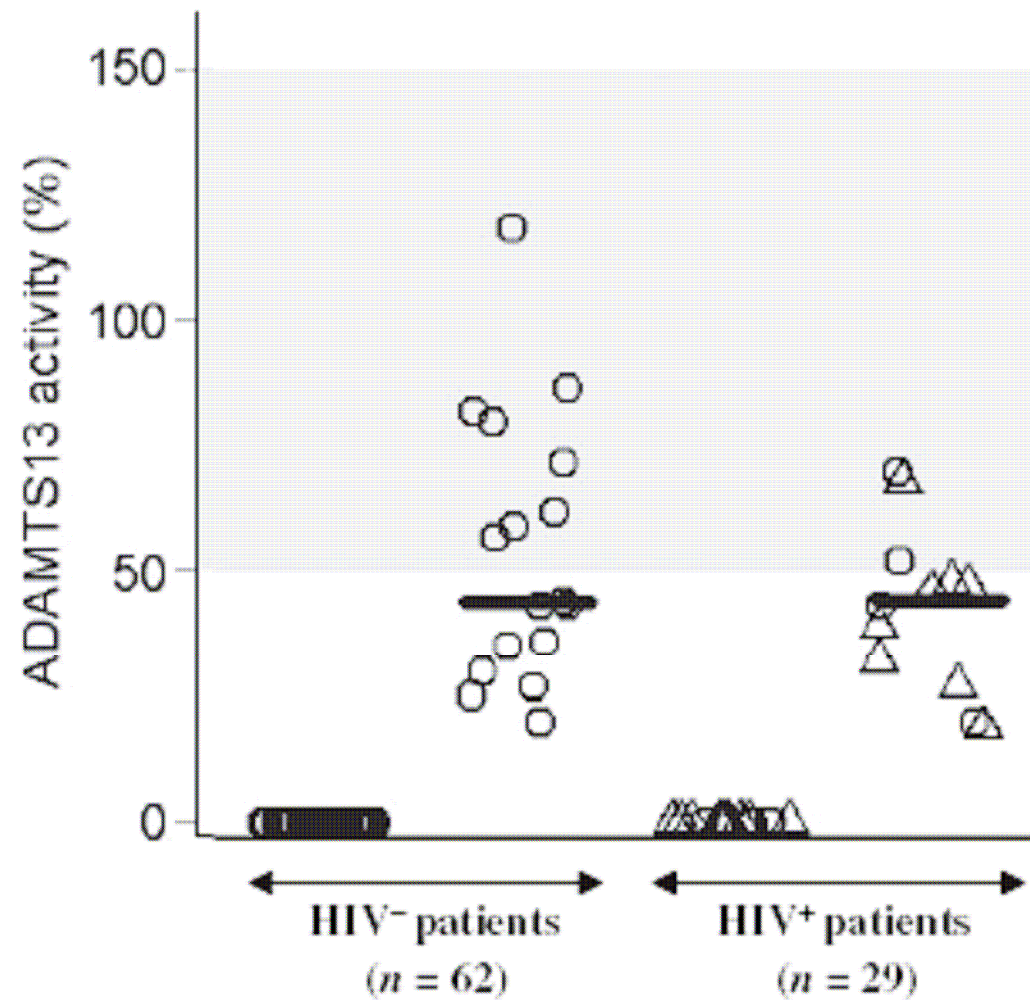
- Échanges plasmatiques
- Ou fortes doses de perfusions plasmatiques
- Les infections opportunistes étaient systématiquement traitées
- Les traitements anti-rétroviraux étaient introduits ou réévalués

Critères de réponse

- Rémission complète :
 - Résolution complète des signes cliniques et de la thrombopénie.
- Rechute:
 - Réapparition de manifestations cliniques et/ou d'une thrombopénie après 7 jours de rémission complète.
- Réfractaire:
 - Persistance d'une numération plaquettaire inférieure à $20 \times 10^9/L$ après 3 jours.

Résultats

Activité ADAMTS13 (%)



Présentation Clinique

Table 1 Clinical findings on diagnosis according to ADAMTS13 activity and HIV status.

| | HIV ⁺ TMA | | P1 | Idiopathic TMA | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------|--------------------------|----|--------------------------|------|
| | ADAMTS13 <5% (n = 17) | ADAMTS13 ≥5% (n = 12) | | ADAMTS13 <5% (n = 45) | P2 | ADAMTS13 ≥5% (n = 17) | P3 |
| Age (years) | 42 (24–56) | 34 (14–49) | ns | 36 (19–70) | ns | 47 (17–78) | 0.05 |
| Female/male ratio | 8/9 | 5/7 | ns | 31/14 | ns | 13/4 | ns |
| Cerebral involvement | 11/17 | 7/12 | ns | 28/44 | ns | 11/17 | ns |
| Fever | 9/17 | 5/11 | ns | 16/45 | ns | 8/17 | ns |
| AIDS-related complications | 4/17* 23% | 11/12 [‡] 91% | 0.0005 | nd | nd | nd | nd |
| AIDS related opportunistic infections | 3 | 17 | | | | | |
| AIDS-related opportunistic diseases | 1 | 9 | | | | | |
| ART on diagnosis | 11/17 | 8/12 | ns | nd | nd | nd | nd |

Inhibiteur plasmatique:7/14
Chez 5 autres patients IgG anti-ADAMTS13+

Inhibiteur plasmatique:24/39

Pathologies opportunistes

ADAMTS13 < 5% (1/17)

- 1 Sarcome de Kaposi disséminé

ADAMTS13 > 5% (9/12)

- 3 Infections à CMV
 - dont 1 associé à :
 - Pneumocystose,
 - Sarcome de Kaposi
 - Candidose buccale
- 1 Pneumocystose et toxoplasmose cérébrale
- 1 Cryptosporidiose digestive
- 1 Réactivation VZV
- 1 Sarcome de Kaposi
- 1 Lymphome: DLBCL
- 1 Pneumopathie à pneumocoque

Données Biologiques

Table 2 Biological findings on diagnosis according to ADAMTS13 activity and HIV status.

| | HIV ⁺ TMA | | | Idiopathic TMA | | | |
|---|--------------------------|----------------------------|-------------|--------------------------|----|--------------------------|-------------|
| | ADAMTS13 <5% (n = 17) | ADAMTS13 >0.5% (n = 12) | P1 | ADAMTS13 <5% (n = 45) | P2 | ADAMTS13 ≥5% (n = 17) | P3 |
| Haemoglobin level (g/dl) | 6.8 (4.1–10) | 7.4 (4.3–9.9) | ns | 7.3 (3.2–13.7) | ns | 7.5 (5.4–11.8) | ns |
| Reticulocyte count (×10 ⁹ /l) | 127 (0–400) | 85 (11–446) | ns | 159 (12.2–517) | ns | 104 (19.6–392) | ns |
| Platelet count (×10 ⁹ /l) | 16 (2–66) | 28 (8–122) | ns | 13 (2–103) | ns | 41 (6–103) | ns |
| LDH level (×N) | 5.9 (1.7–26) | 4.3 (2–9.6) | ns | 5.9 (1.5–26.3) | ns | 6.2 (2.5–16.5) | ns |
| Estimated GFR (ml/min) | 58.5 (24.6–156) | <u>50.7 (9.9–98)</u> | ns | 77 (9–206) | ns | <u>16 (5.6–80)</u> | <u>0.01</u> |
| Log ₁₀ HIV RNA level (copies/ml) | 4.7 (0–6.1) | 5 (0–5.5) | ns | nd | nd | nd | nd |
| CD4 ⁺ lymphocyte count (×10 ⁹ /l) | 0.21 (0.03–0.35) | 0.03 (0–0.62) | <u>0.05</u> | nd | nd | nd | nd |
| CD8 ⁺ lymphocyte count (×10 ⁹ /l) | 0.55 (0.12–2.22) | 0.37 (0.14–1.06) | 0.07 | nd | nd | nd | nd |

Ac anti-nucléaires et Ac anti-phospholipides: NS

Cytopénies Pré-existantes

ADAMTS13 < 5%

- 16 NFS normales
- 1 thrombopénie modérée (cirrhose VHB)

- **Myélogramme:**

- 4/4 normaux

ADAMTS13 >5%

- 7 NFS normales
- 4 thrombopénie
- 1 anémie+thrombopénie

- **Myélogramme:**

- 5/7 Dysmyélopoïèse

Pronostic

Table 3 Outcome according to ADAMTS13 activity and HIV status.

| | HIV ⁺ TMA | | P1 | Idiopathic TMA | | | |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|------|----------------------------|----|---------------------------|------|
| | ADAMTS13 <5% (n = 17) | ADAMTS13 >0.5% (n = 10) | | ADAMTS13 <5% (n = 45) | P2 | ADAMTS13 ≥5% (n = 17) | P3 |
| Time to platelet count recovery | 19 (7–213) (n = 13) | 7.5 (2–31) (n = 6) | ns | 12 (2–162) (n = 38) | ns | 11 (2–39) (n = 16) | ns |
| Plasma volumes (ml/kg) | 630 (133–1790) (n = 14) | 257 (155–750) (n = 6) | ns | 461 (131–3107) (n = 37) | ns | 438 (76–3227) (n = 16) | ns |
| TMA-related death rate | 2/17 11.7% | 6/12 50% | 0.04 | 7/45 | ns | 2/17 | 0.04 |
| Overall death rate | 4/17 | 6/12 | ns | 7/45 | ns | 2/17 | 0.04 |

Echanges Plasmatiques: 15 9

Perfusions plasmatiques: 2 2

Corticoïdes: 9 12

Antbiotiques: - 1 (*Streptococcus pneumoniae*)

Rechutes: 2(évolutions favorables) -

Discussion:

2 populations MAT VIH⁺ distinctes

- Différences cliniques, biologiques et pronostiques:
 - MAT VIH⁺ et ADAMTS13 effondrée
 - Peu d'affections opportunistes
 - Tableau proche de celui des PTT
 - Meilleur pronostic et réponse à la thérapie plasmatique
 - MAT VIH⁺ et ADAMTS13 détectable
 - Pathologies opportunistes constantes
 - Fréquence des dysmyélopoïèses
 - Taux de lymphocytes CD4⁺ plus bas
 - Mortalité liée à la MAT plus élevée



Immunodépression plus profonde

Atteinte rénale

- Symptôme le plus fréquent des MAT VIH⁺
- Possibles pathologies rénales préexistantes
 - septique
 - toxique
 - glomérulopathie associée au VIH
 - tubulopathie liée aux traitements anti-rétroviraux
 - troubles métaboliques,...
- Séries autopsiques patients VIH⁺
 - jusqu'à 43% d'atteinte rénale

Autres études MAT-VIH en fonction d'ADAMTS13

- Gunther et al, 2007 :
 - 6 cas avec activité protéase normale
 - taux de CD4 abaissé, infection à VIH plus avancée, et un taux de plaquettes plus élevé, 1 décès.
 - 14 cas avec une activité protéase sévèrement réduite
 - 5 présentaient un inhibiteur, 4 décès avant traitement spécifique
- Park et al, 2009:
 - 2 cas sans déficit d'activité d'ADAMTS13
 - Pas de perfusion plasmatique, 1 décès, 1 favorable sous HAART
- Gruszechi et al, 2002:
 - 1 cas ADAMTS13 détectable, évolution favorable sous HAART
- Benjamin et al, 2009
 - Registre des MAT de l'Oklahoma, 6 cas VIH sur 362 MAT.
 - 1 patient PTT typique : rechutes itératives, une activité ADAMTS13 indétectable, présence d'un inhibiteur.
 - Dans les autres cas: facteurs confondants, interprétations difficiles

MAT VIH⁺ stade avancé

- Pronostic sombre
 - Altération de l'état général
 - Lié aux multiples complications du SIDA
- Mortalité liée à la MAT ou maladie VIH terminale?
- Prise en charge des pathologies opportunistes +++
 - Infectieuses, malignes ou iatrogènes
- Réponse inconstante/médiocre à la plasmathérapie :
 - Poursuite?

Physiopathologie des MAT VIH⁺ avancées

- Atteinte endothéliale diffuse liée au VIH
 - Sensibilité aux cytokines
 - Augmentation de l'expression des molécules d'adhésion
 - Adhésion neutrophilique et monocyttaire augmentée
- Augmentation FW avec évolution de l'infection
- Consommation relative d'ADAMTS13:
 - ADAMTS13 au diagnostic initial de VIH sans MAT
 - Stress endothélial diffus persistant
 - Relargage de substances pro-aggrégantes
 - Apparition progressive, perte de la thromborésistance endothéliale
- Biopsie rénale chez 1 patient ADAMTS13 détectable:
 - Lésions de MAT chronique avec thrombi riche en fibrine

MAT VIH⁺ stade précoce

- Fréquemment, première manifestation du VIH
- Présentation clinique proche de celle du PTT
- Échanges plasmatiques efficaces:
 - Plasmathérapie intensive
 - Possiblement prolongée
 - Basée sur les échanges plasmatiques
- Statut VIH n'altère pas le pronostic favorable lié aux MAT avec ADAMTS13 indétectable
- Cas décrits de MAT avec déficit sévère en ADAMTS13
 - lors de la reconstitution immunitaire

Physiopathologie MAT VIH⁺ ADAMTS13 indétectable

- **Processus auto-immun :**
 - Production d'auto-anticorps anti-ADAMTS13
 - Inhibiteurs et/ou non-inhibiteurs
- **Spectre des manifestations d'auto-immunité liée au VIH:**
 - Mécanisme de la perte de tolérance?
 - Dysfonction lymphocytes CD4+
 - Dysfonction lymphocytaire B
 - Altération des antigènes hôtes par le virus
 - Mimétisme entre les protéines virales et hôtes
- **Introduction de HAART permet la résolution des manifestations auto-immunes**

Conclusion

MAT-VIH avec un déficit sévère en ADAMTS 13:

Complication survenant chez les patients VIH moins immunodéprimés

Pronostic comparable aux MAT idiopathiques +++

Déficit sévère en ADAMTS 13 chez les MAT-VIH doit conduire à un traitement intensif (et si besoin prolongé)

Rôle probable de la trithérapie anti-rétrovirale dans le traitement des complications auto-immunes du VIH

Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques de l'Adulte

Centre des Maladies Rares

Azoulay Elie = Service de Réanimation Médicale, Hôpital Saint-Louis, Paris
BordessouleDominique = Service d'Hématologie, Hôpital Dupuytren, Limoges
Buffet Marc = Service d'Hématologie clinique et de Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris
Bussel Annette = Unité de Clinique Transfusionnelle, Hôpital Cochin, Paris
Choukroun Gabriel = Service de Néphrologie, Hôpital Sud, Amiens
Clabault Karine = Service de Réanimation, CHU de Rouen
Coppo Paul = Service d'Hématologie clinique et de Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris
Daubin Cédric = Service de Réanimation Médicale, Hôpital de Caen
Devaux Edouard = Service de Néphrologie, Centre Hospitalier de Pontoise
Frémeaux-Bacchi Véronique = Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
Galicier Lionel = Service d'Immunopathologie, Hôpital Saint-Louis, Paris
Gruson Didier = Service de néphrologie, CHU de Bordeaux
Guidet Bertrand = Service de Réanimation Médicale, Hôpital Saint-Antoine, Paris
Hamidou Mohamed = Service de Médecine Interne, Hôpital Hôtel-Dieu, Nantes
Heshmati Farhad = Unité de Clinique Transfusionnelle, Hôpital Cochin, Paris
Ifrah Norbert = Service d'Hématologie, CHU Larrey, Angers
Korach Jean-Michel = Service de Réanimation Médicale, Hôpital Châlons-en-Champagne
Mira Jean-Paul = Service de Réanimation Médicale, Hôpital Cochin
Monge Matthieu = Service de Néphrologie, Hôpital Sud, Amiens
Moulin Bruno = Service de Néphrologie, Hôpital civil, Strasbourg
Mousson Christiane = Service de Néphrologie, CHU de Dijon
Nivet Hubert = Hôpital Bretonneau, Service de Néphrologie et Immunologie, Tours
Ojeda-Uribe Mario = Service de Néphrologie, Hôpital Emile Muller, Mulhouse
Palcoux Jean-Bernard = Service de Pédiatrie, CHU de Clermont-Ferrand
Poullin Pascale = Service d'hémaphérèse et d'autotransfusion, Hôpital la Conception, Marseille
Pourrat Jacques = Service de Néphrologie et Immunologie Clinique, CHU Rangueil, Toulouse
Pouteilnoble Claire = Service de Néphrologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Lyon
Provôt François = Service de Néphrologie, Hôpital Albert Calmette, Lille
Ramakers Michel = Service de Réanimation Médicale, Hôpital de Caen
Ribeil Jean-Antoine = Service de Thérapie Cellulaire, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Ronco Pierre = Service de Néphrologie et de Dialyses, Hôpital Tenon, Paris
Rondeau Eric = Service de Néphrologie et de Transplantation, Hôpital Tenon, Paris
Rossi Jean-François = Service Hématologie et Oncologie Médicale, Hôpital Lapeyronie, Montpellier
Saheb Samir = Unité de Thérapie Cellulaire et d'Hémaphérèse, Hôpital la Pitié- Salpétrière, Paris
Schlemmer Benoît = Service de Réanimation Médicale, Hôpital Saint-Louis, Paris
Vernant Jean-Paul = Service d'Hématologie, Hôpital la Pitié-Salpétrière, Paris
Veyradier Agnès = Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart
Vigneau Cécile = Service de Néphrologie, Hôpital Pontchaillou, Rennes
Vincent François = Service de Réanimation Médicale, Hôpital Avicenne, Bobigny
Winckel Alain = Service de Néphrologie, CHU de Reims
Wolf Martine = Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart
Zunic Patricia = Service d'Hématologie, Groupe Hospitalier Sud-Réunion, la Réunion

Coordonnateur:

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

Centres investigateurs:

| | |
|--------------------------|----------------------------|
| Avicenne | Amiens |
| Bécclère | Angers |
| Cochin | Caen |
| Saint-Antoine | Chalon en Champagne |
| Saint-Louis | Limoges |
| Tenon | Lyon |
| Pitié-Salpétrière | Marseille |
| Pontoise | Nantes |
| Montreuil | Reims |
| Delafontaine | Toulouse |

Assistant: **M. Buffet**

TEC: **S. Malot**

AP-HP – Ministère de la santé

EFS

GIS/Institut Maladies rares