

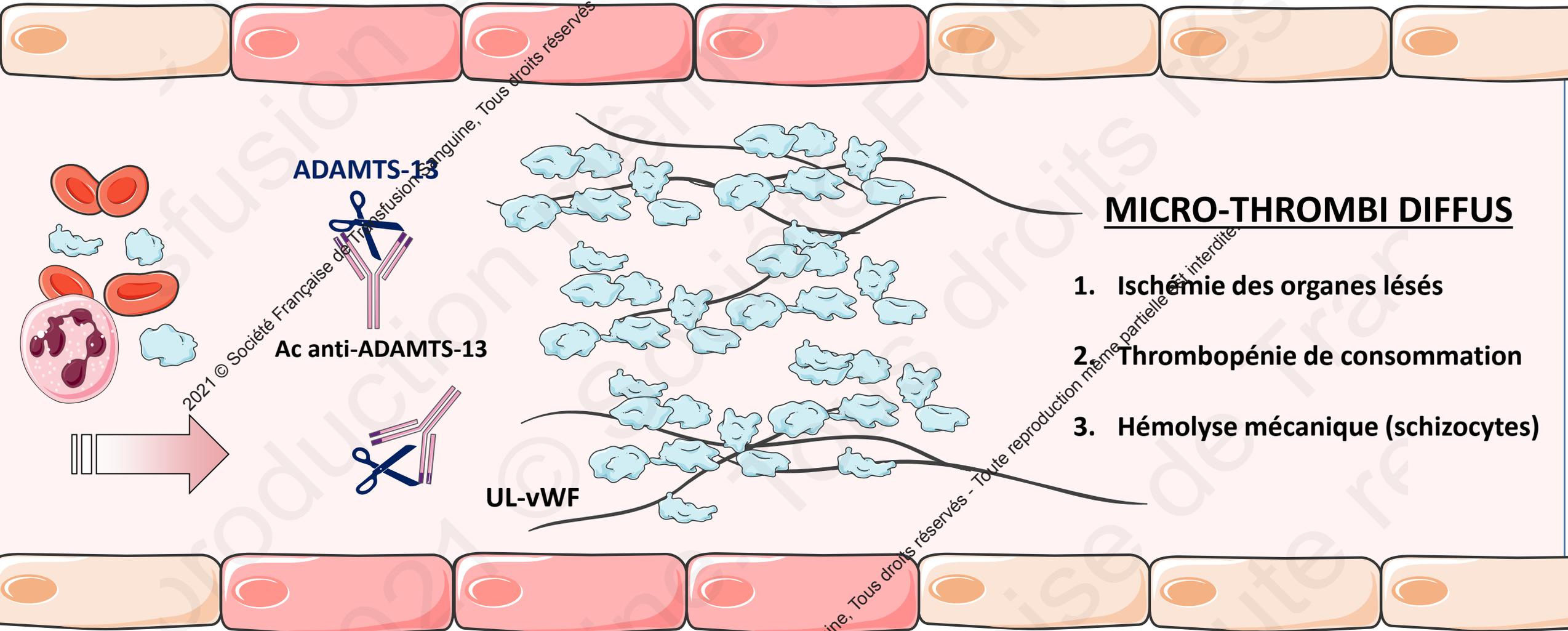
L'endothélium au cours du PTT: Faites entrer l'accusé !



Dr Raphaël CAUCHOIS

Médecine Interne et Immunologie Clinique

Le PTT auto-immun



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Le déficit en ADAMTS13 est-il suffisant ?

Le PTT est une MAT conséquence d'un déficit en ADAMTS13... MAIS:

- La première crise de PTT peut survenir plusieurs dizaines d'années après la naissance des patients qui ont un déficit congénital en ADAMTS13 !
- Certains patients avec PTT auto-immun ont une activité ADAMTS13 indosable malgré une rémission clinique
- Maladie chronique évoluant par poussées, qui survient souvent à la faveur de facteurs déclenchants

**Le déficit en ADAMTS13 semble être une condition nécessaire,
mais pas suffisante**

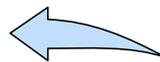
Pourquoi évoquer l'implication de l'endothélium ?

Altschule, NEJM, 1942

« L'activation endothéliale pourrait être le premier événement conduisant au dépôt des plaquettes dans les artérioles et les capillaires »

- **Caractéristiques histologiques des lésions de MAT**
 - Cellules endothéliales turgescentes, vacuolisées
 - Espace clair sous endothélial
- **Marqueurs biologiques d'agression endothéliale**

Activation endothéliale

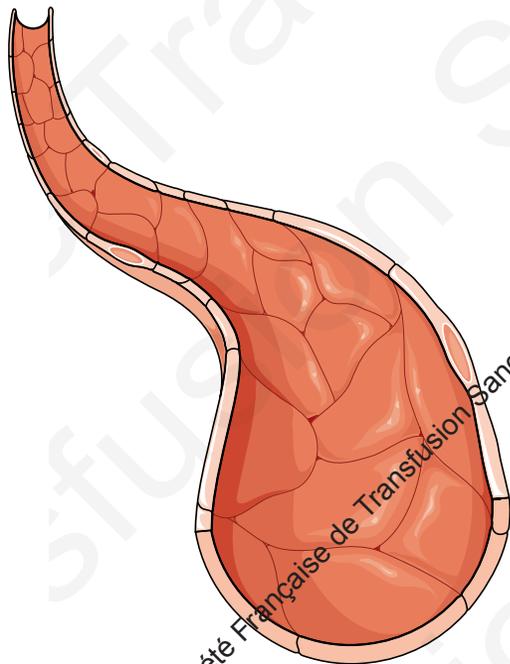


?

Microthrombose

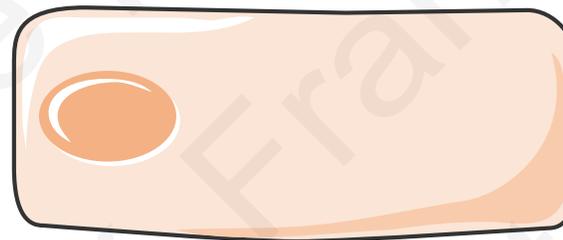
L'endothélium est le lieu de stockage du vWF !

L'endothélium

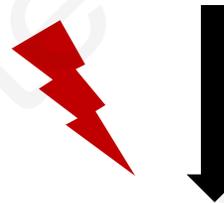


- **Monocouche de cellules polarisées**
- **Carrefour de nombreuses fonctions**
- **Cellules activables !**

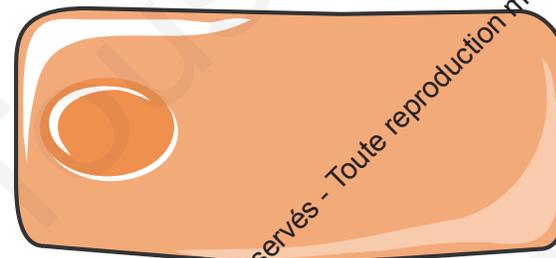
Cellule endothéliale quiescente



- Anti-thrombotique
- Anti-inflammatoire



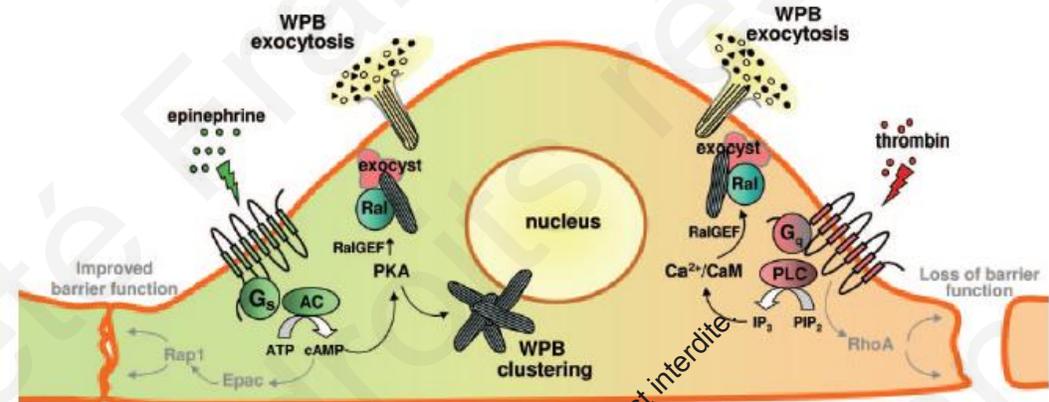
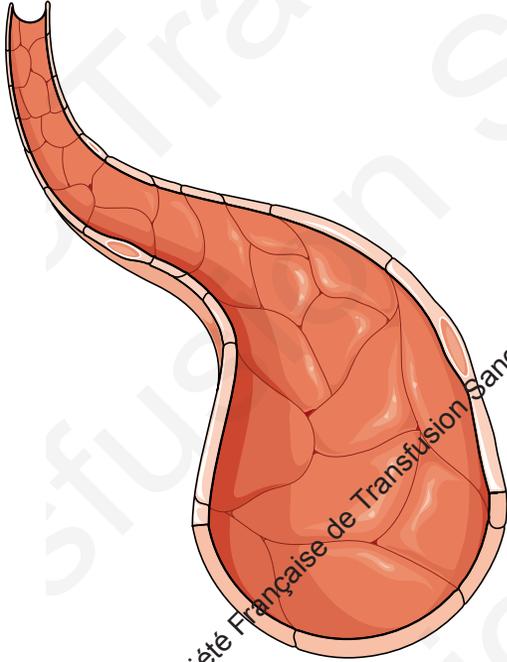
Cellule endothéliale activée



- Pro-agrégant
- Pro-coagulant
- Pro-inflammatoire
- Vésiculation

Les Corps de Weibel-Palade

« sentinels of acute stress »



- Monocouche de cellules polarisées
- Carrefour de nombreuses fonctions
- Cellules activables !

- Organelles de stockage
- P-sélectine, UL-VWF...
- Dégranulation (calcium-dépendante +++)

Des arguments expérimentaux ?

Souris ADAMTS 13 -/-



→ **asymptomatique**

Souris ADAMTS 13 -/- CASA/Rk



Shigatoxine



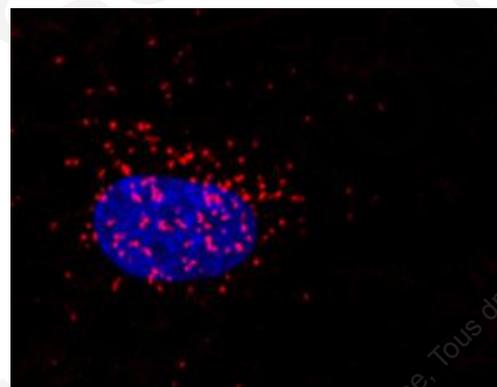
→ **PTT**

Une activation endothéliale semble nécessaire pour déclencher un PTT chez la souris

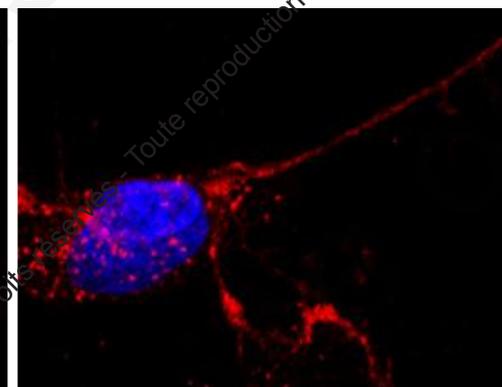
Motto, JCI 2005



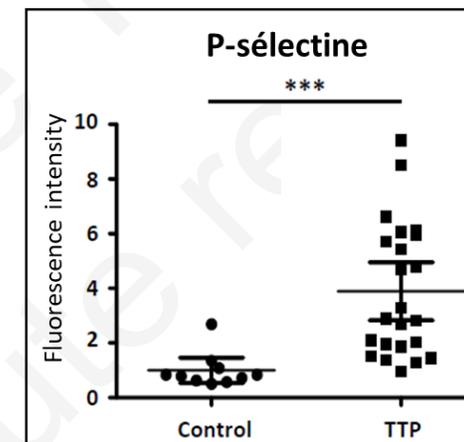
Patient PTT vs
contrôle



Contrôle



PTT



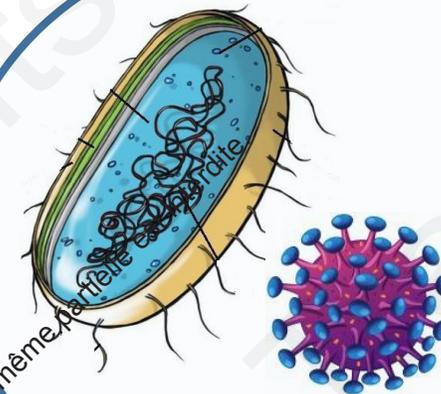
Quelle est la nature des facteurs déclenchants ?

- Souvent MAT avec ADAMTS13 > 5%
- Exception: ticlopidine



État pro-thrombotique transitoire

- Facteurs de coagulation
- Baisse ADAMTS13



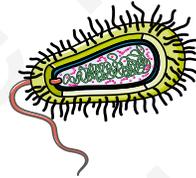
- Syndrome pseudo-grippal
- Cytokines (interférons, TNF α)
- PNN (NETs)

Couplage activateur – phénotype endothélial

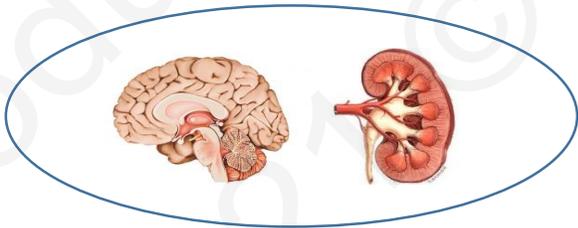
Le PTT atteint préférentiellement le cerveau, le cœur, le tube digestif... Rarement le rein, jamais le foie ou le poumon !

Pourquoi ?

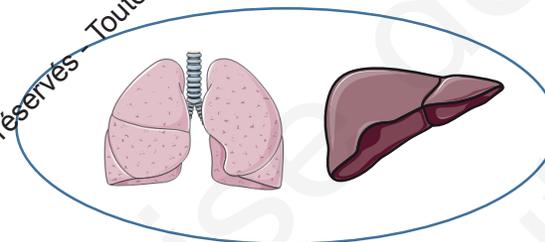
- Hétérogénéité endothéliale !
- L'exemple du SHU « typique »: MAT surtout rénale !
- Mitra et al (1997)
 - les plasmas PTT induisent l'apoptose des cellules endothéliales microvasculaires issues du cerveau et du rein
 - Pas d'apoptose sur les lignées macrovasculaires ni microvasculaires hépatique et pulmonaire !



Cette restriction des lignées cellulaires *in vitro* reproduit le tropisme clinique

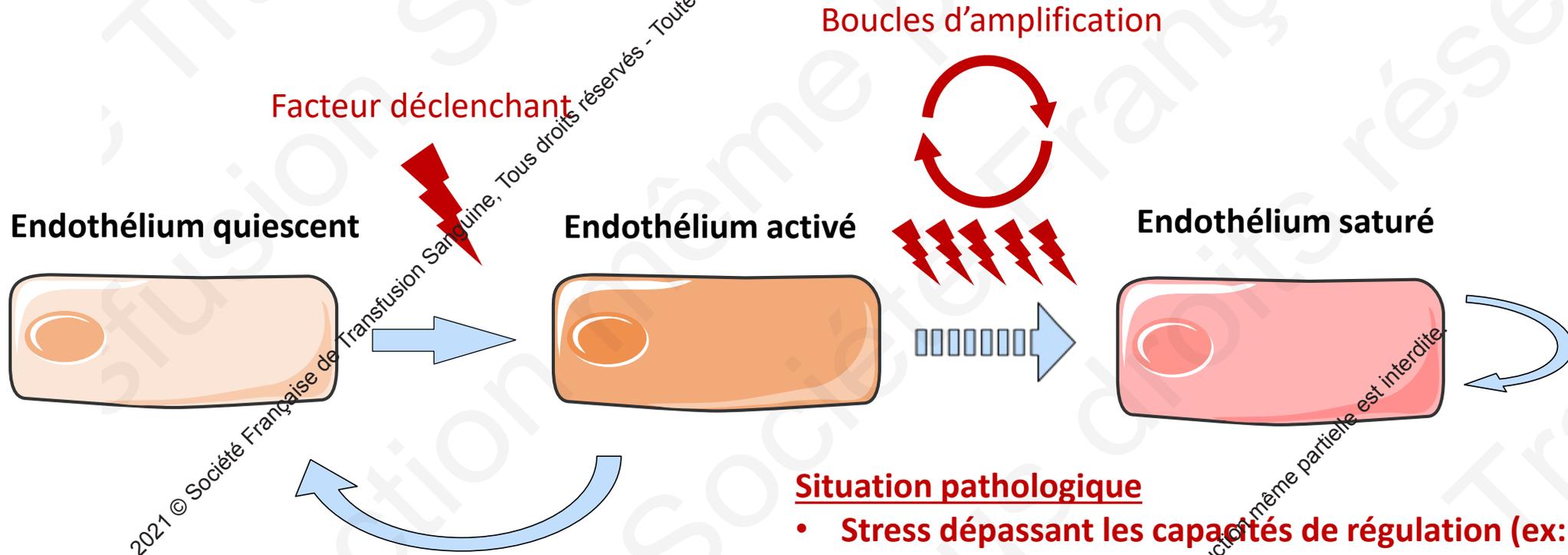


Organes possiblement atteints au cours du PTT



Organes épargnés au cours du PTT

Les boucles d'amplification



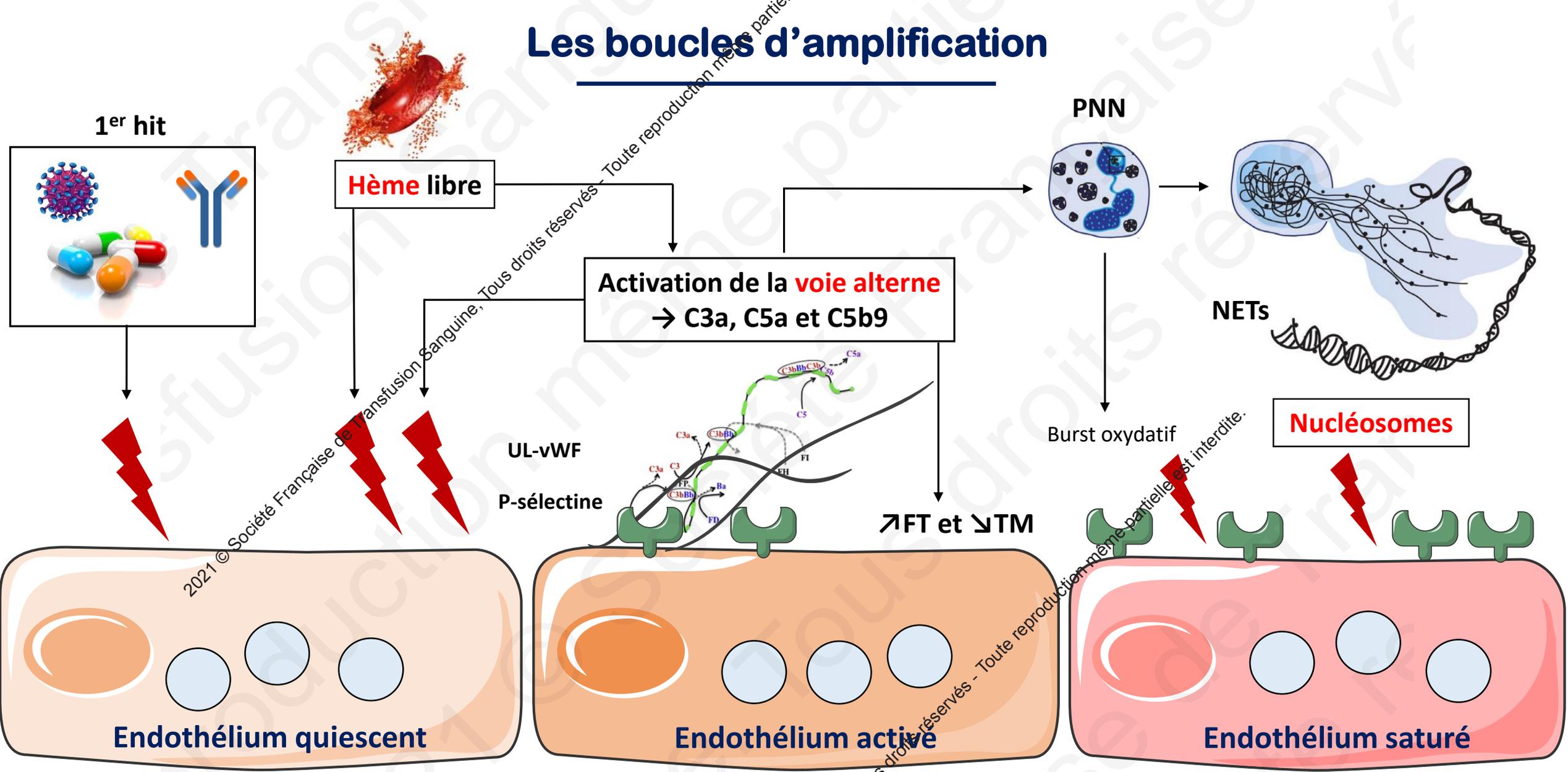
Situation physiologique

- Mécanismes de régulation
- Résolution rapide de l'activation

Situation pathologique

- Stress dépassant les capacités de régulation (ex: choc septique)
- Défaut des capacités de régulation (ex: déficit ADAMTS13)

Les boucles d'amplification



L'endothélium devient la source et la cible de boucles d'amplification

Un modèle à « 2 coups »



Echanges plasmatiques

Immunosuppresseurs

- Endothélium non ciblé
- Localisation préférentielle
- Activabilité → modulation pharmaco ?

Déficit en ADAMTS-13

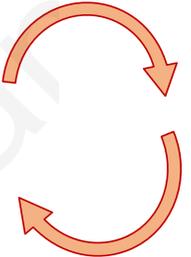
(pas de clivage des multimères de vWF)

+

Dégranulation endothéliale

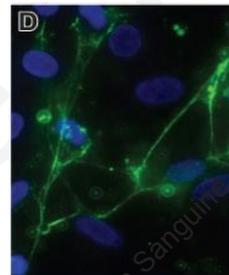
(libération des multimères de vWF)

???



Accumulation des UL-vWF dans la microcirculation

Caplacizumab



UL-vWF strings