



Physiopathologie du Purpura Thrombopénique Immunologique

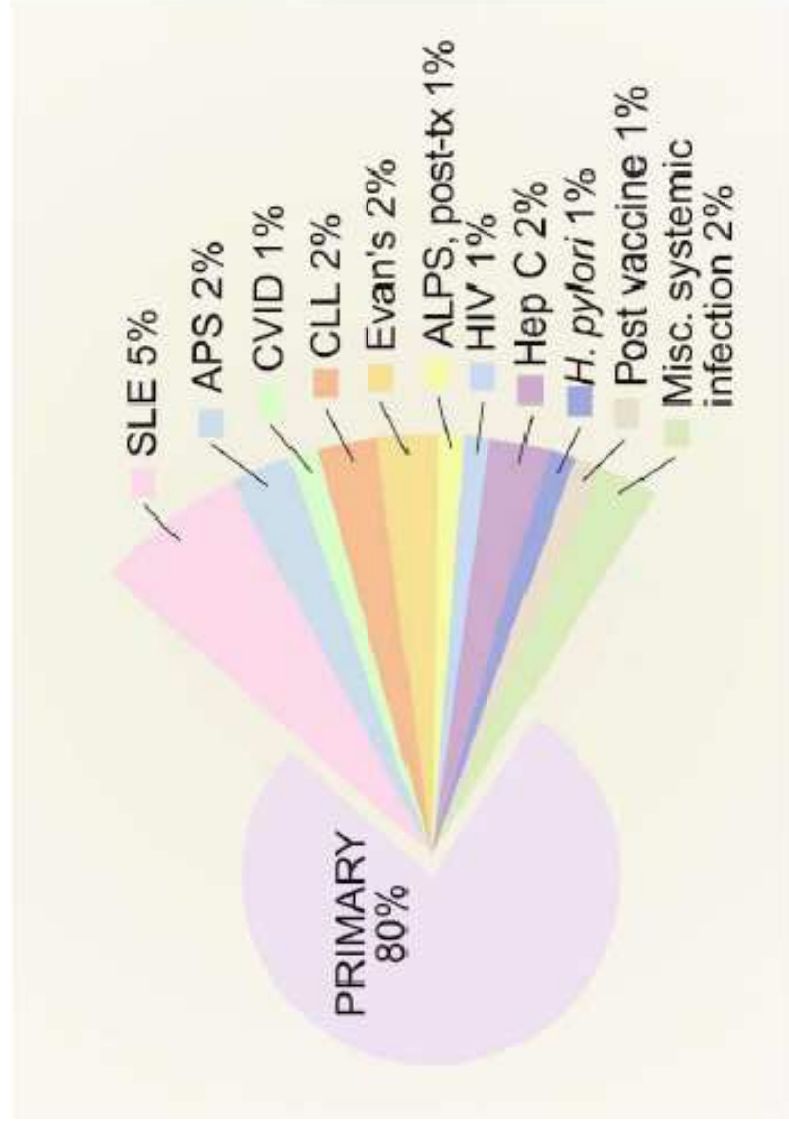
Pr Marc MICHEL
service de Médecine Interne
Centre de référence pour les
cytopénies AI de l'adulte
CHU Henri Mondor, Créteil (France)

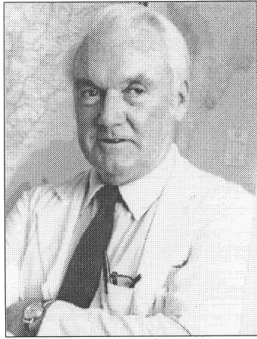
PLAN

- Historique: le rôle des auto-Ac et de la rate
- Facteurs génétiques
- Le PTI « aigu » et formes associées aux infections
- Le PTI chronique: rôle du lymphocyte
- Le PTI: Diminution de la mégacaryopoïèse

The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity

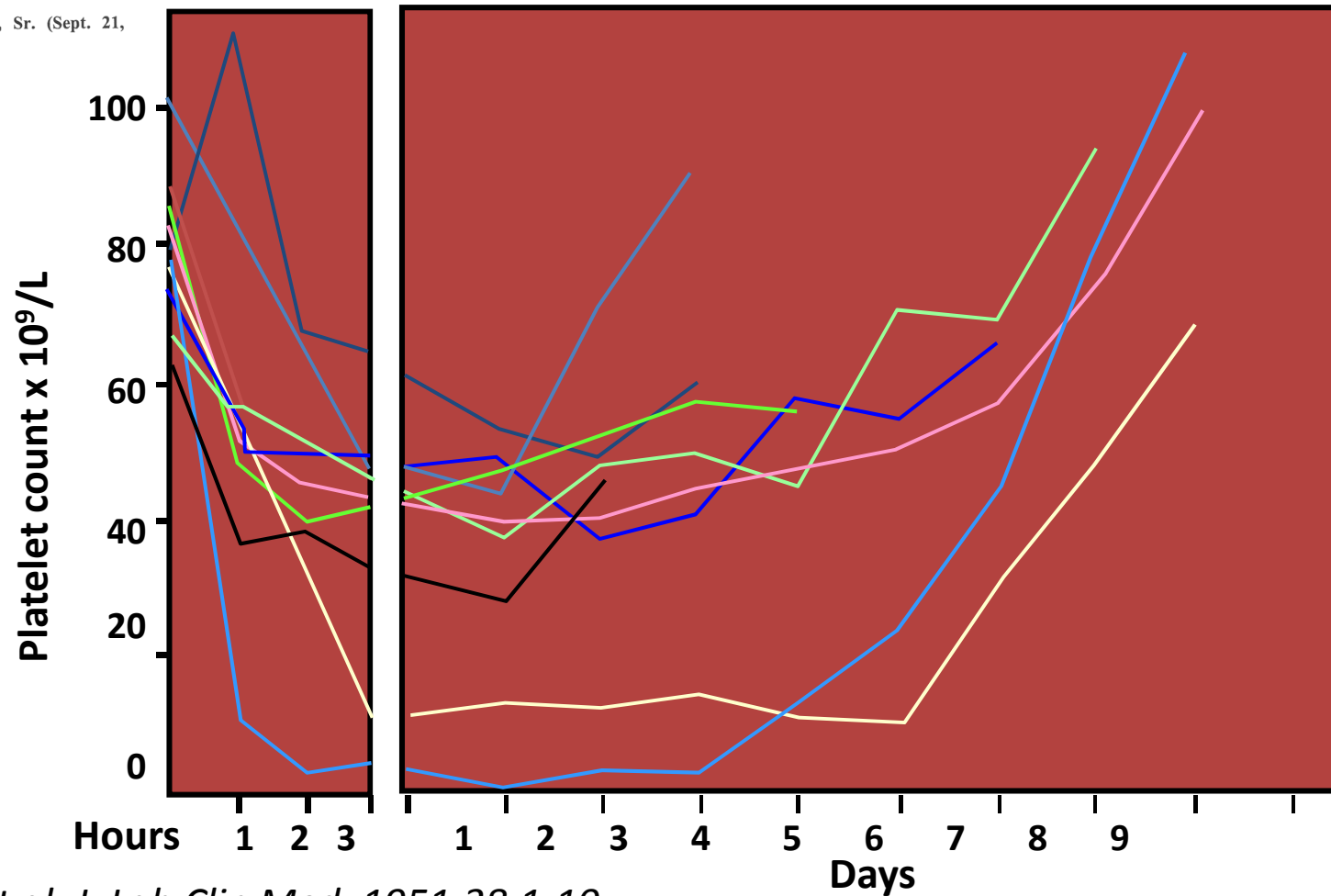
Douglas B. Cines, James B. Bussel, Howard A. Liebman and Eline T. Luning Prak





Physiopathologie: l'expérience princeps (1)

Biography: Dr. William J Harrington, Sr. (Sept. 21, 1923 - Sept 4, 1992)



Harrington WJ, et al. *J. Lab Clin Med.* 1951;38:1-10.

PTI: rôle des auto-anticorps (2)

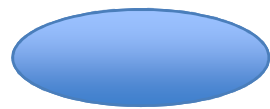
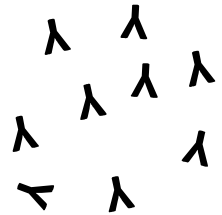
- 1965: Ce « facteur plasmatique » est probablement une IgG (Shulman et al. Ann N Y Acad Sci. 1965)
- 1982: Présence d'anticorps dirigés contre des épitopes plaquettaires (Van Leeuwen et al. Blood. 1982)

Physiopathologie: Rôle des auto-anticorps (3)

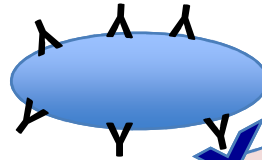
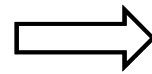
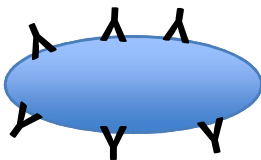
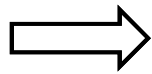
Thrombopénie profonde transitoire
chez 5-12.5% des NN de mères avec
PTI => transfert passif Ac. (IgG) anti-
plaquettes

Physiopathologie du PTI, les années 90

Autoanticorps
(Anti GPIIb/IIIa, GPIb/IX...)

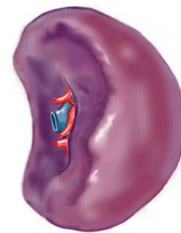
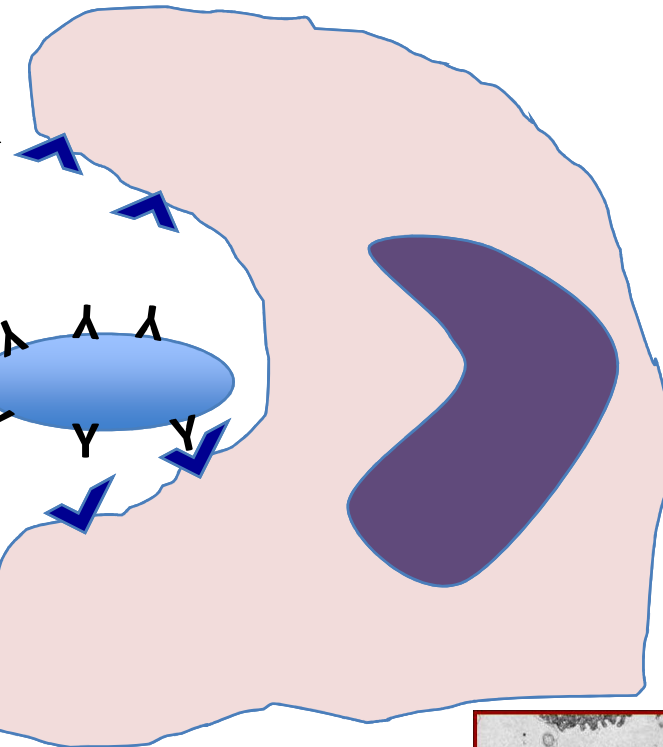
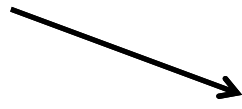


Plaquettes



Récepteur fragment
Fc des anticorps (Fcγ)

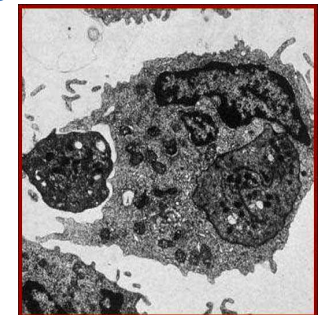
Macrophages



Rate

OPSONISATION

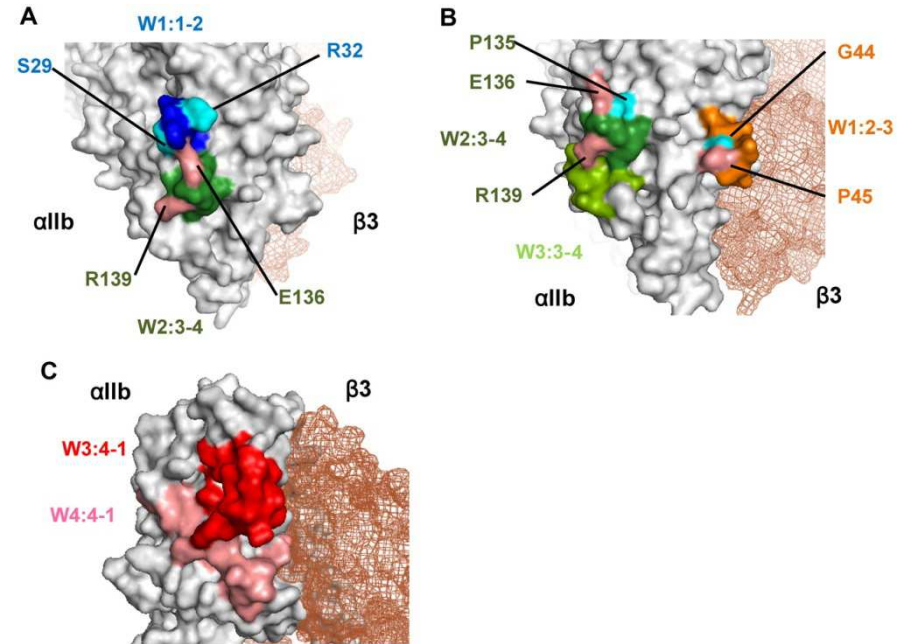
PHAGOCYTOSE



Splénectomie (1916)

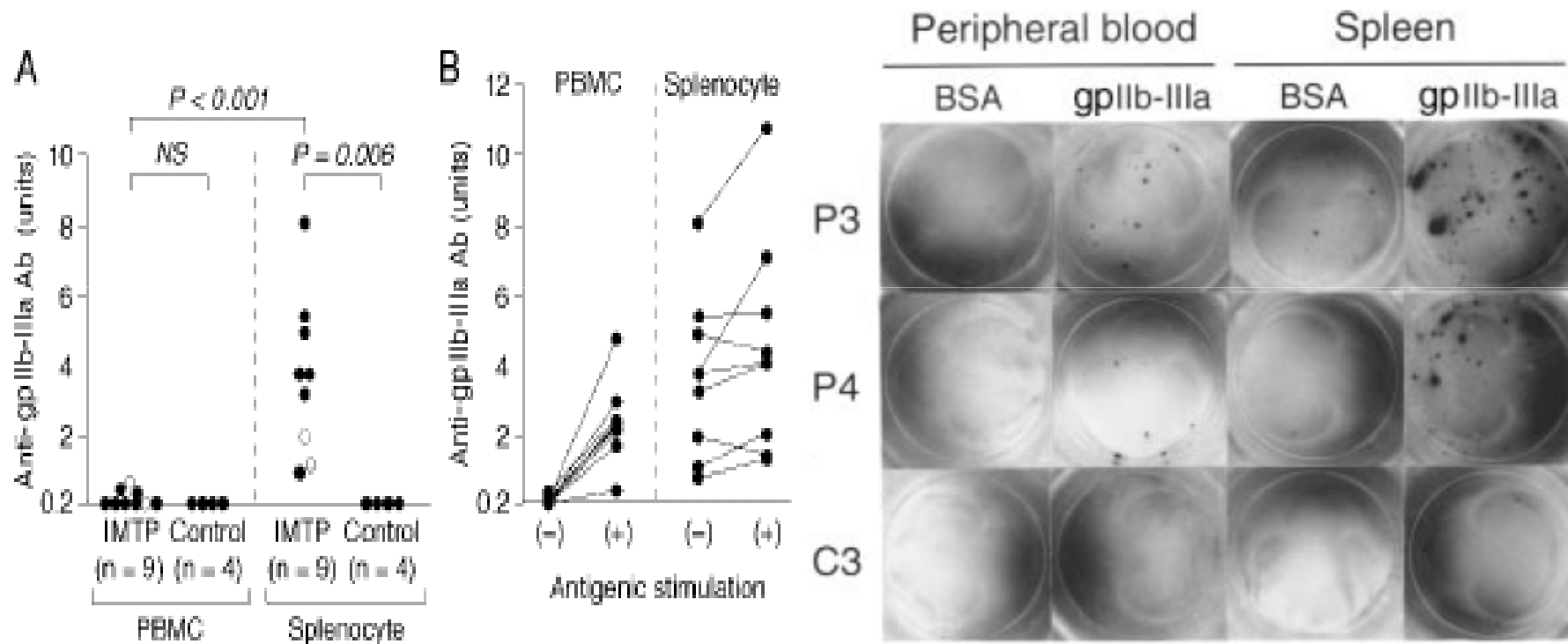
Les anticorps anti-GP2B3A se lient à des antigènes restreints à la surface plaquettaire (années 2000)

Structure cristallographique de liaisons des anticorps anti-GP2B3a



Usage particulier des Chaines d'IgH (VH3-30) suggère une origine B clonale

La rate est le principal site de production des anticorps anti-plaquettes

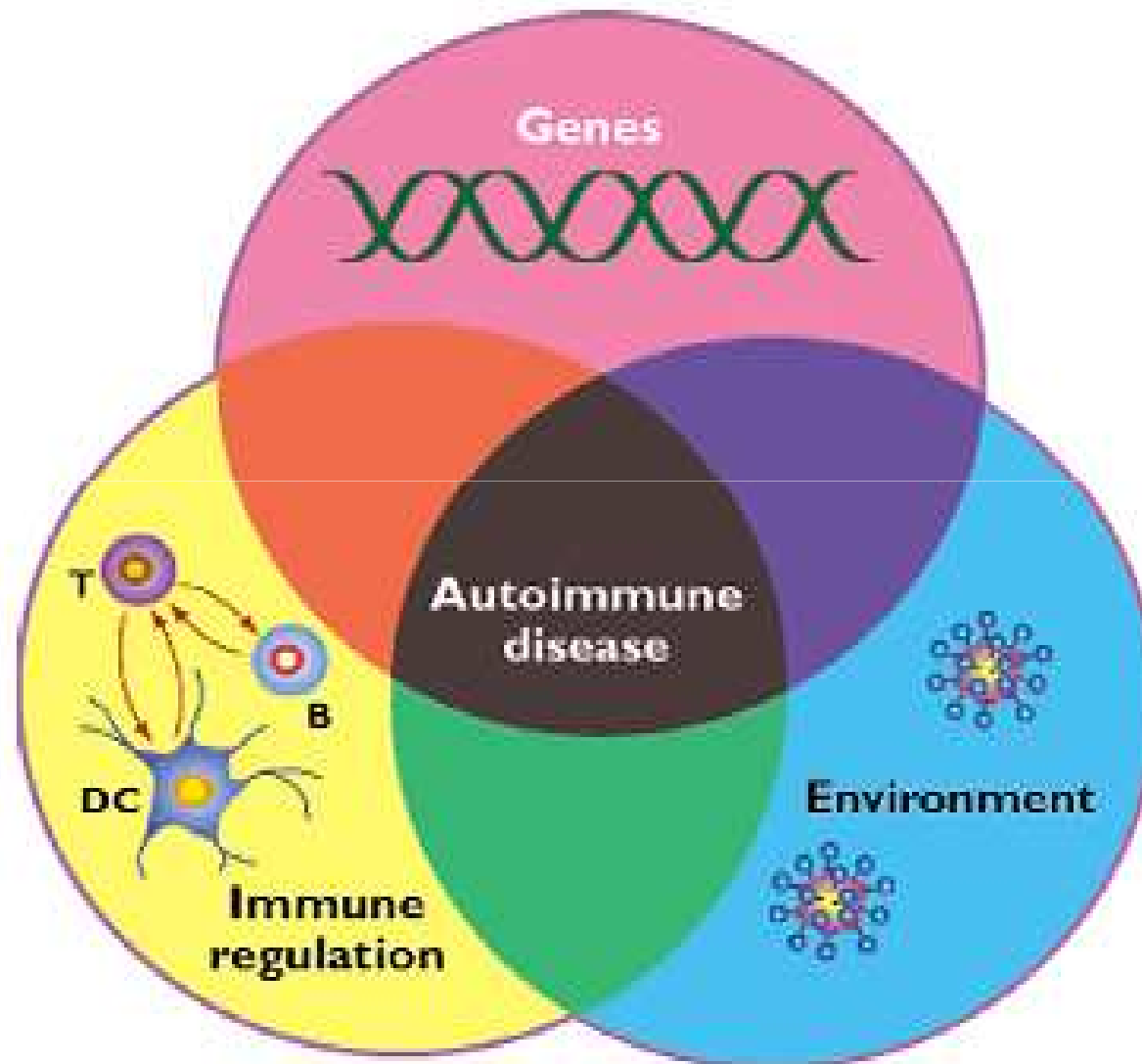


Les anticorps anti-plaquettes n'expliquent pas tout !

Kuwana, JCI 1999

J Immunol. 2002

Les pré-requis pour le développement d'une maladie auto-immune

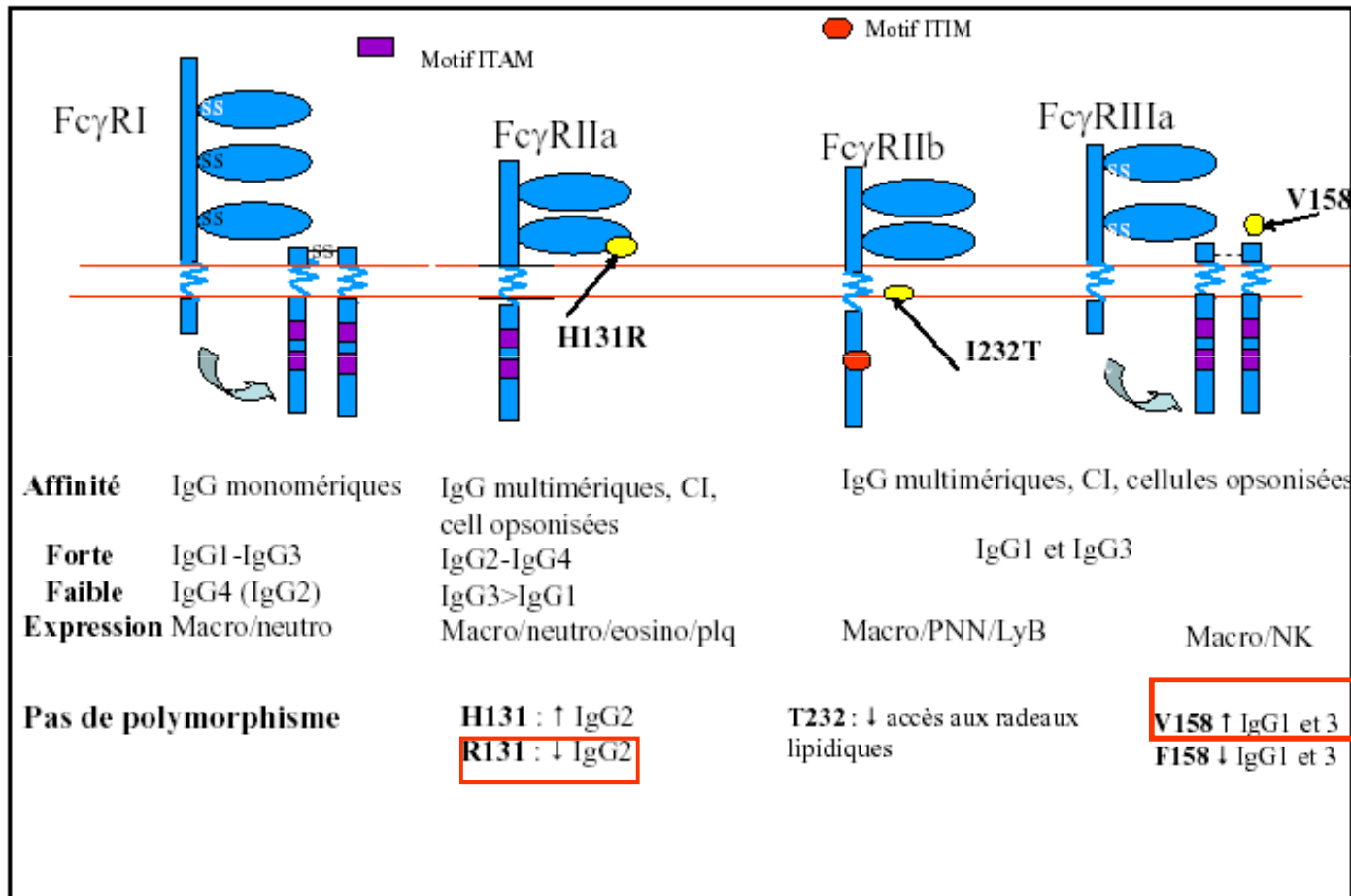


PTI et facteurs génétiques (1)

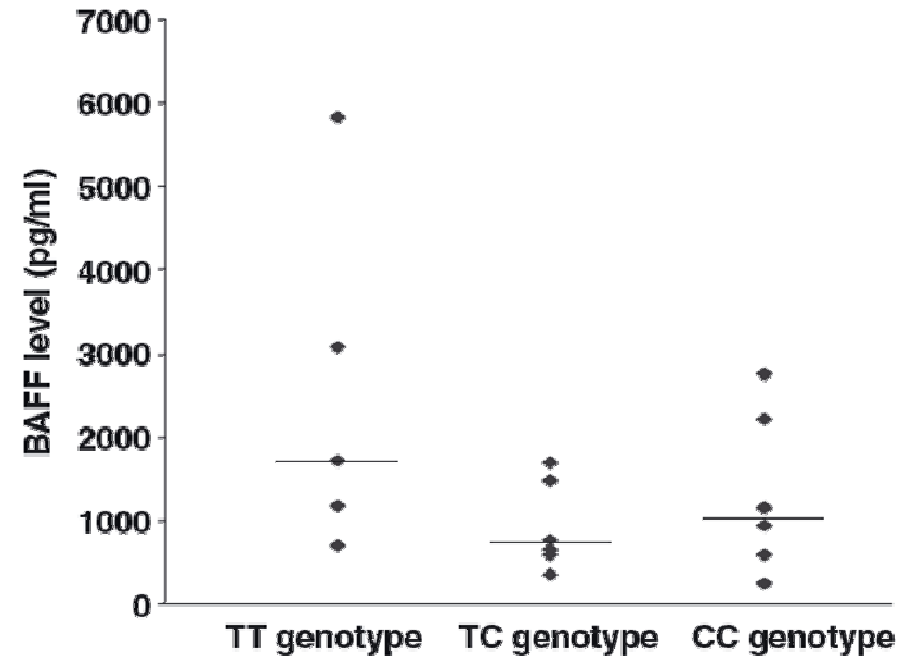
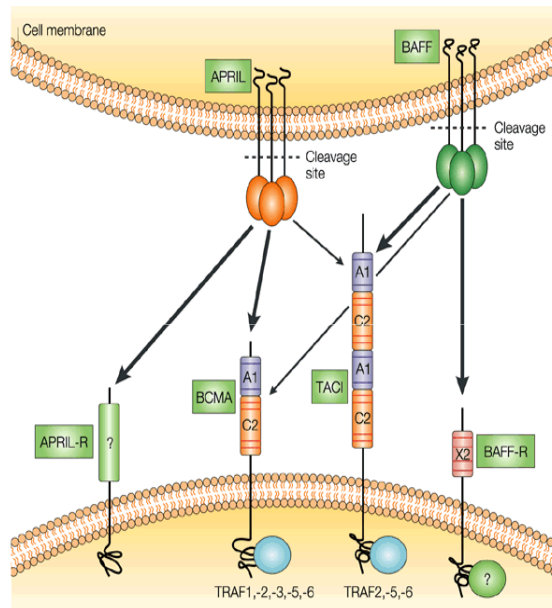
- Formes familiales rares (~ 1%)
- Rôle mineur avec quelques différences selon les populations.
- **Peu de susceptibilité HLA** et association inconstante.
 - HLA DR4 population japonaise
- Polymorphisme de MICA (gène A associé au complexe majeur d'histocompatibilité), de FCYR (YRIIIA (158V/F)), BAFF, PTPN22 (1858C>T; Enfant égyptien...)
- **HPA**
 - HPA-5b: PTI aigu
 - HPA-2b : PTI chronique
- Fonction lymphocytaire T (IL-10, CTLA-4, TNF α ...)

Audia S. La Revue de Médecine Interne. 2011
Semple J et al. Curr Opin Hematol. 2012
Amorim DM et al. J Pediatr Hematol Oncol. 2012
Anis Sk et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2011

PTI et facteurs génétiques (2)



PTI et facteurs génétiques (3)

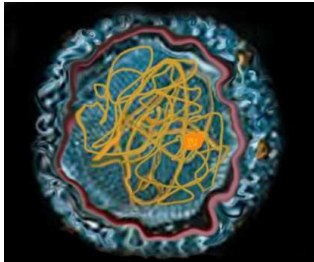


BAFF ↑ ↑ chez 28% PTI vs 10% sujets sains

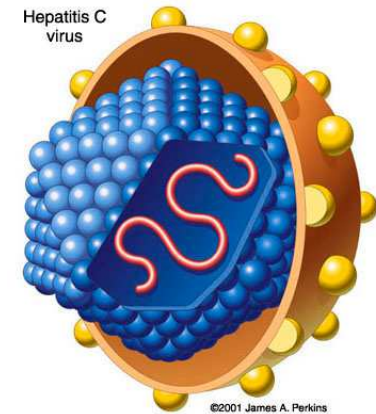
Emmerich, 2007

Rôle de l'environnement / agents infectieux (1)

- Fréquence des infections ou prodromes infectieux dans les formes pédiatriques (2/3)
- Cas de PTI associés à la varicelle (Wright JF et al. BJH. 1996)
- Association « fréquente » au VIH, VHC, *H pylori*, *post-primo-infection EBV; PvB19*
- Post-vaccination: ROR, pneumocoque, *H influenzae*, VZV, VHB
 - ROR (1/40 000; J42; RR:6; Ac anti-GPIIb/IIIa) (Black et al. Br J Clin Pharmacol. 2003)



Environnement (2)

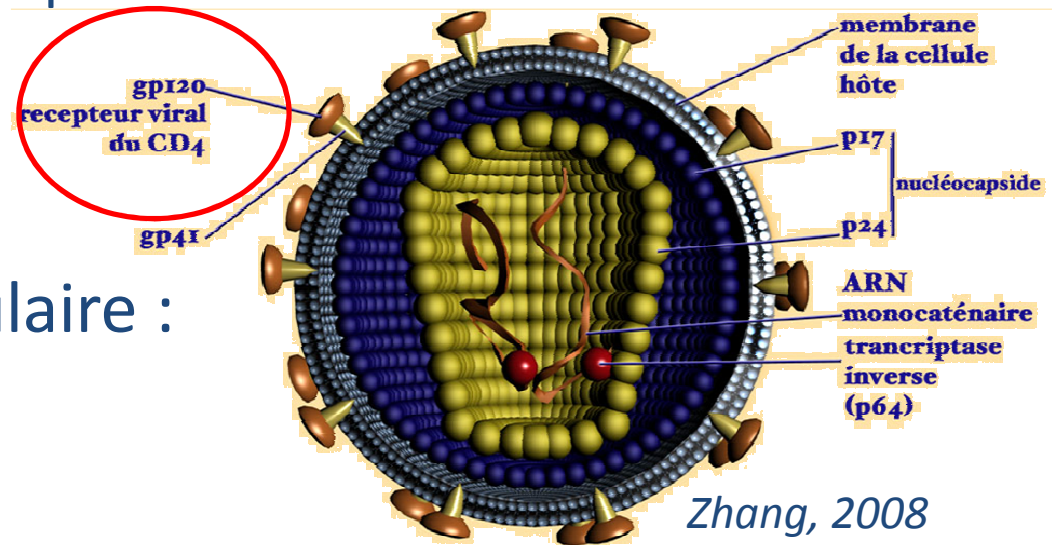


- **VHC**

- Fixation non spécifique de CIC aux plaquettes
- Mimétisme moléculaire:
 - GPIIIa et core-envelope 1 VHC

- **VIH**

- Mimétisme moléculaire :
 - GPIIIa et GP120

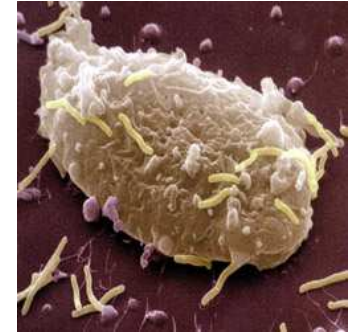


Zhang, 2008

Doi, 2002

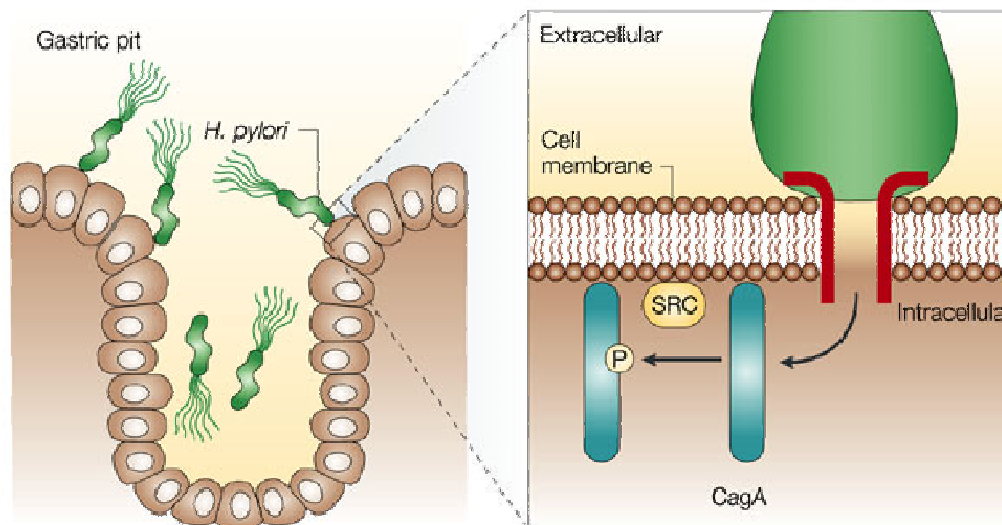
Bettaieb, 1996

Environnement (3)

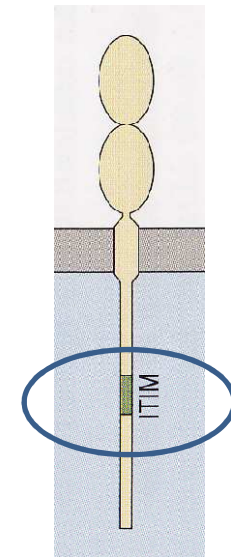


- ***Helicobacter pylori***

- données controversées selon les pays/régions
- Eradication Hp = ↑ plaquettes
- Mimétisme moléculaire : **CagA** ?
- **FcγRIIb** : R inhibiteur après éradication

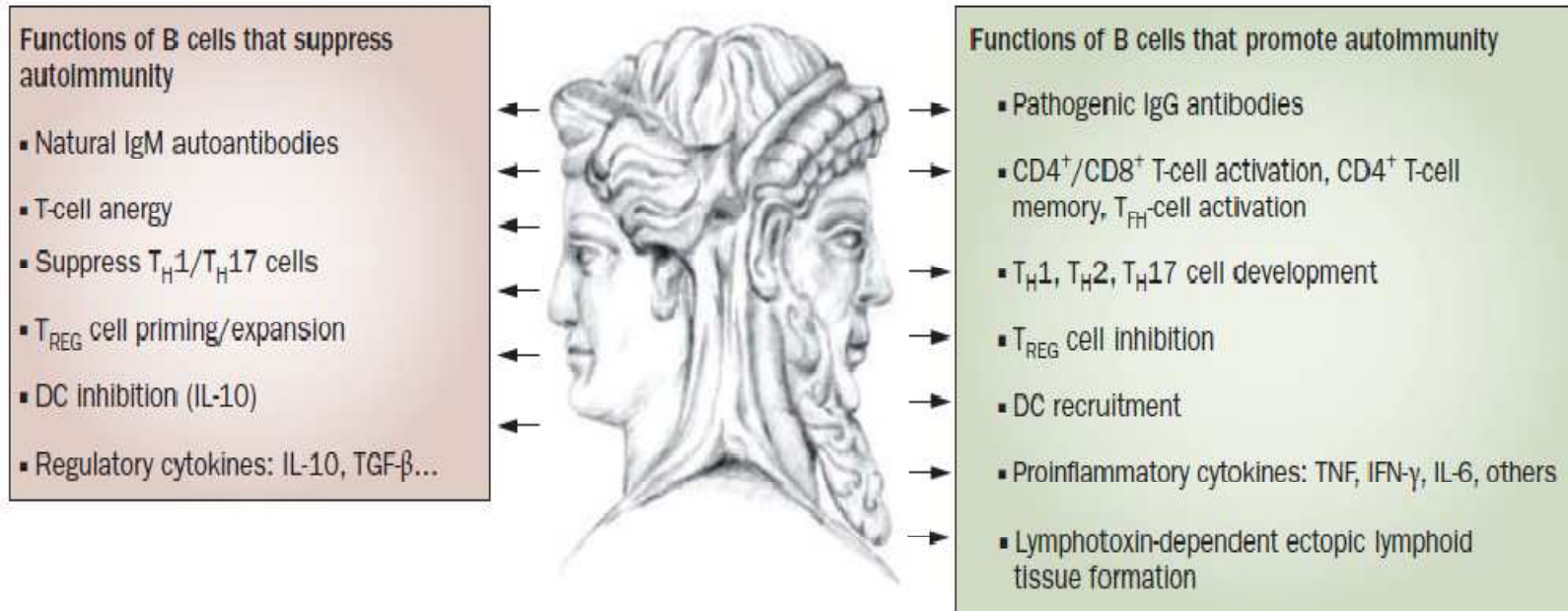


Nature Reviews | Cancer



Stasi, 2009
Takahachi, 2004
Asahi, 2008

PTI: rôle du lymphocyte B



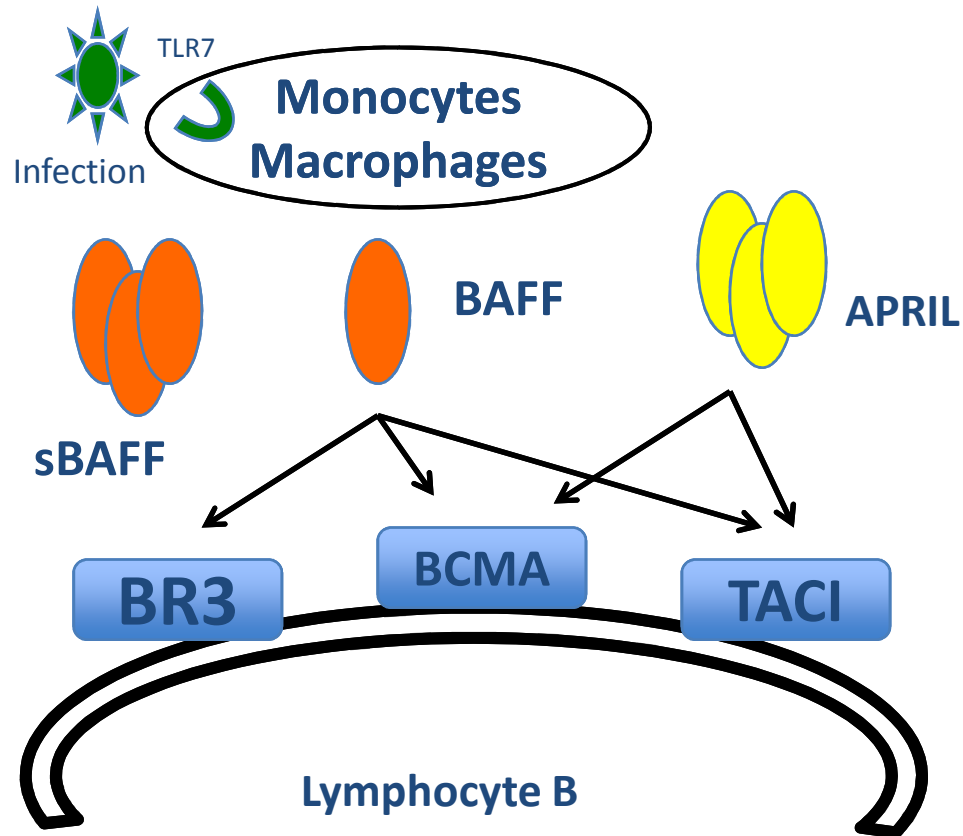
Déplétion B par le rituximab => 40% de réponse à 1 an, 20% à 5 an

Où se fait la rupture de tolérance ?

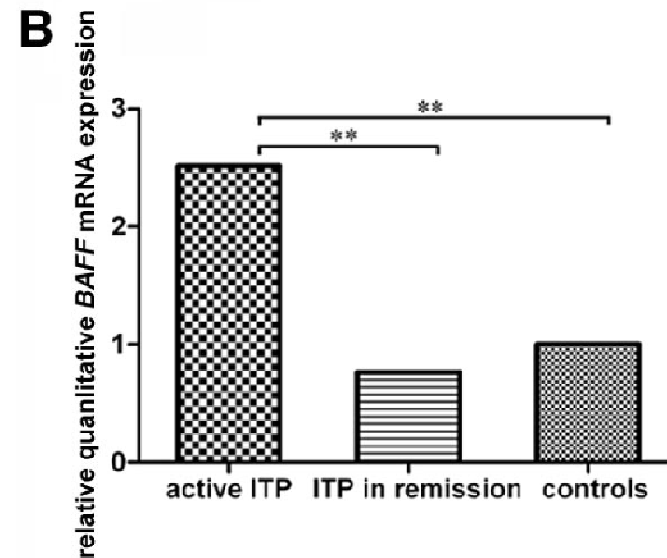
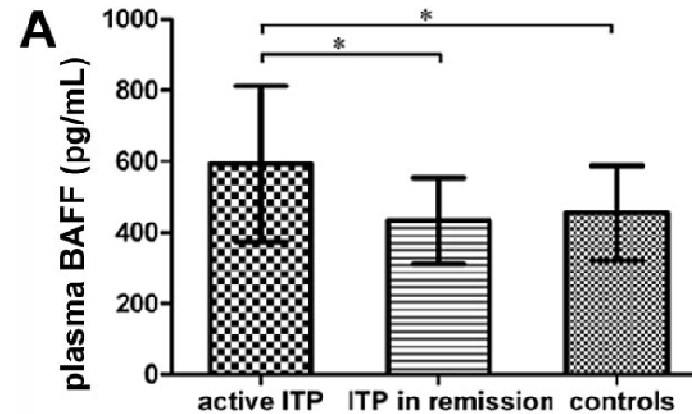
Extrinsèque: (Cellules T, Déficit en Treg, autres ?, excès de BAFF)

Intrinsèque: répertoire B ? Polymorphisme gain de fonction

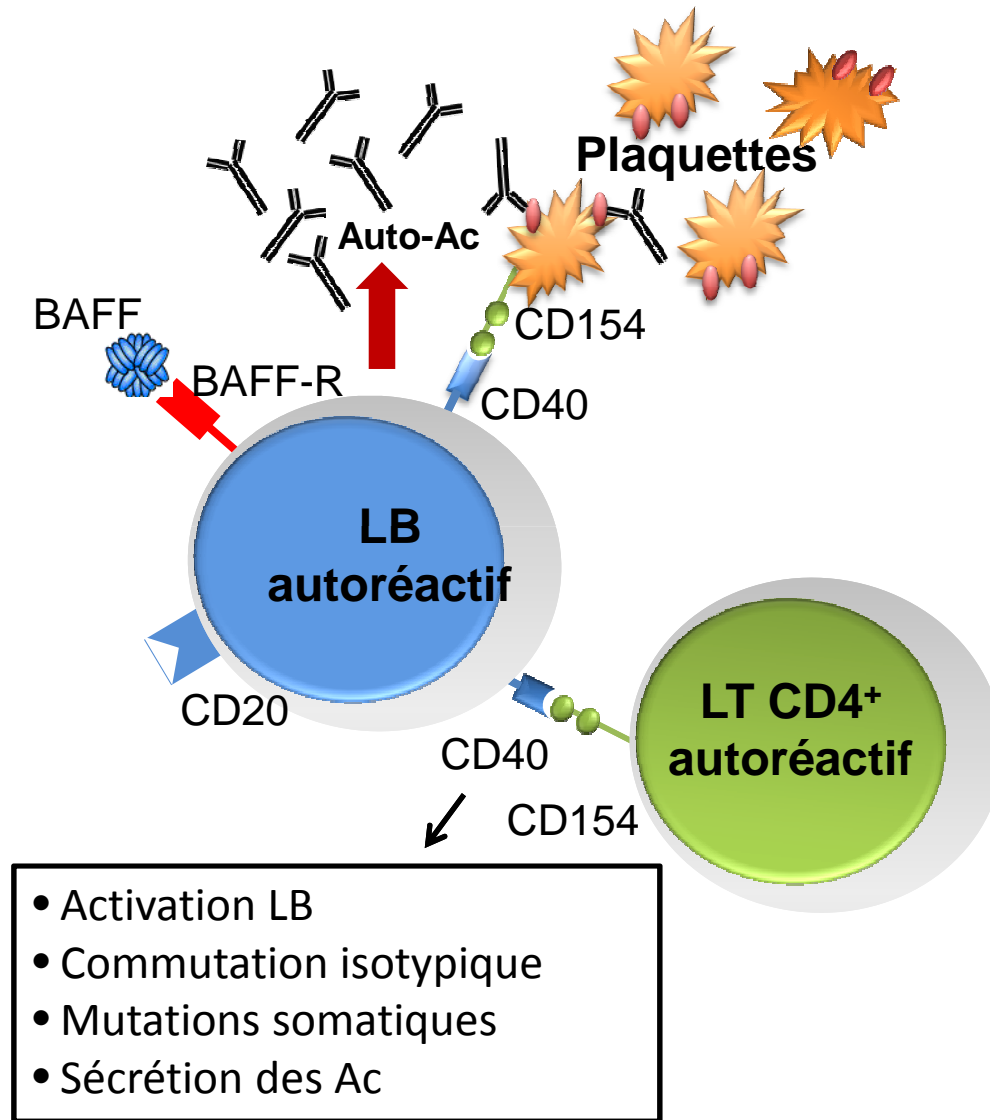
BAFF (*B-cell Activator Factor of the TNF Family*) facteur de survie des lymphocytes B autoréactifs

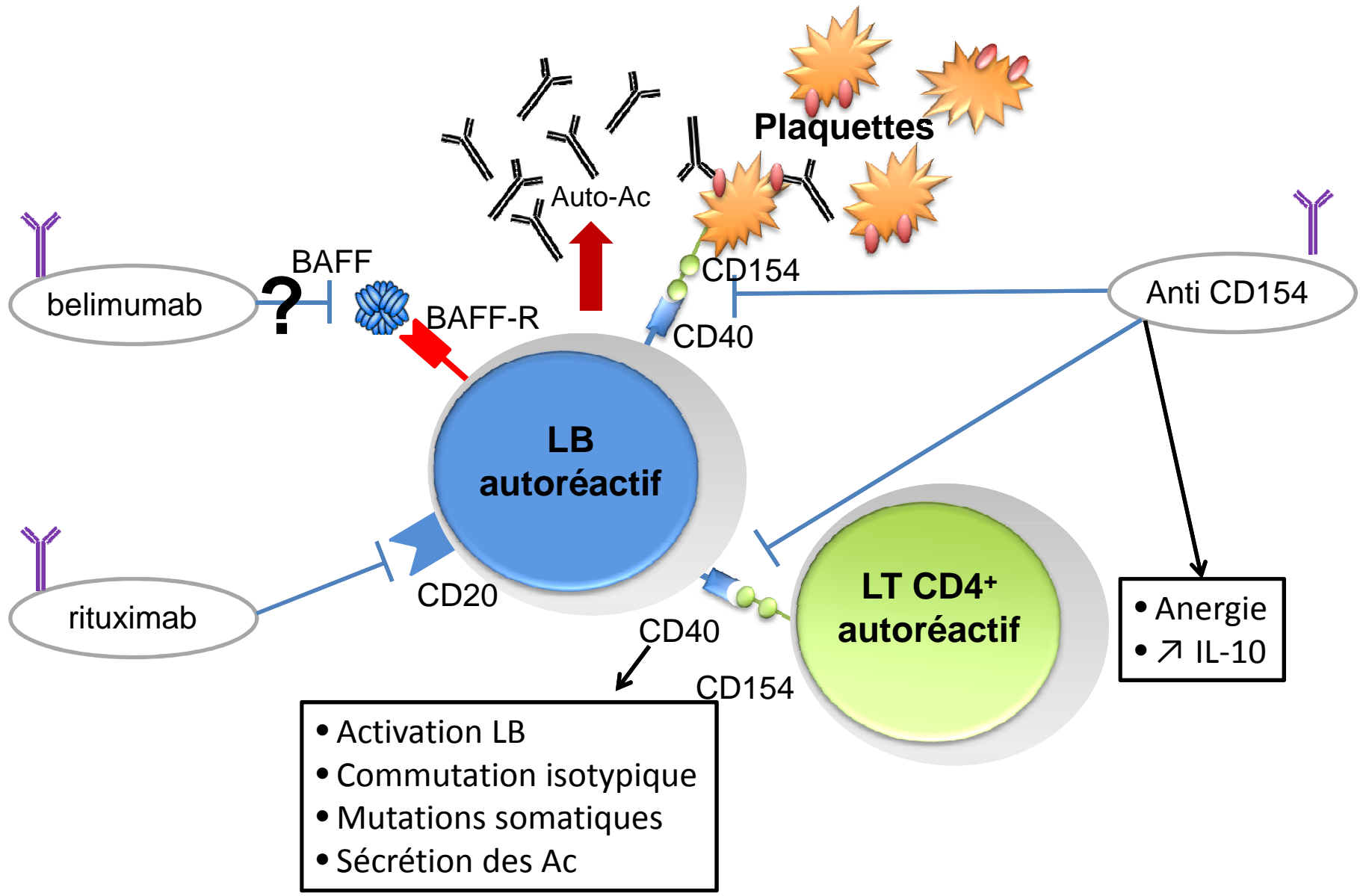


- Développement et survie des lymphocytes B
- Réponse Th1
- Commutations isotypiques



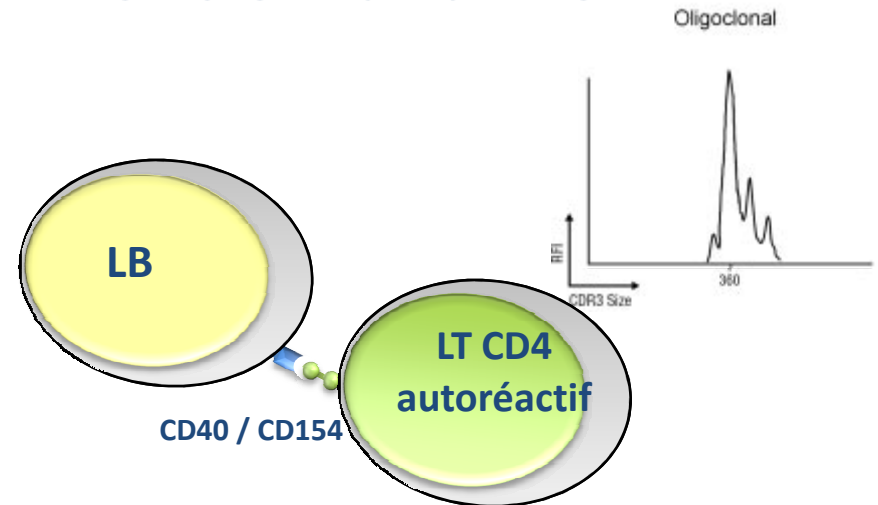
PTI: rôle du lymphocyte B





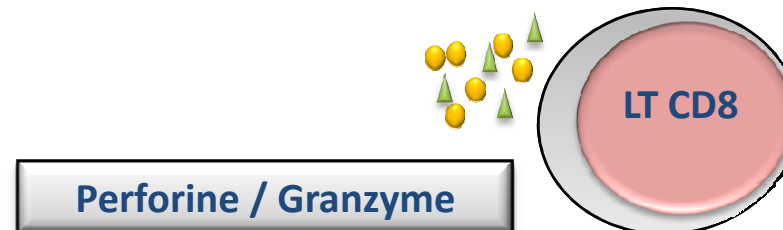
Réponse immunitaire cellulaire

- **LT CD4⁺**
 - Oligoclonal
 - Th1 > Th2
- **LT CD8⁺**
 - Tc1 > Tc2
 - Perforine / granzyme

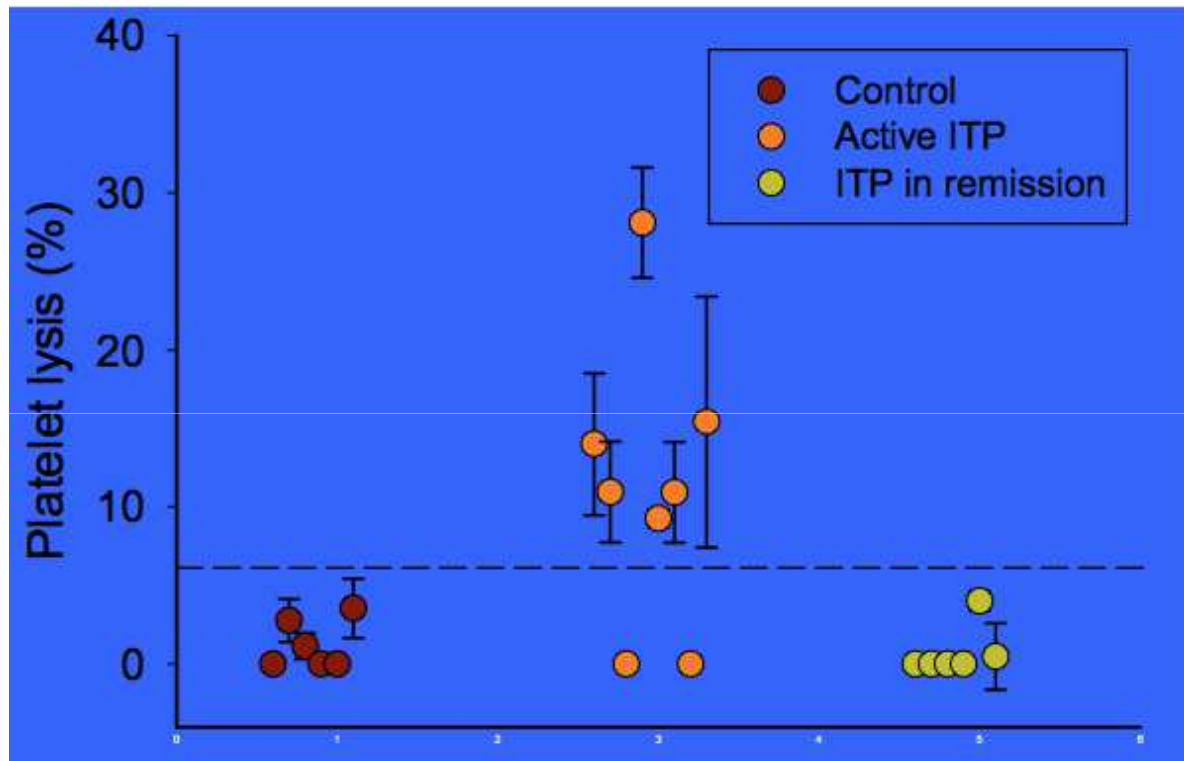


Th1 > Th2
↓ IL-4
↑ IFN-g ↓ IL-5
↓ IL-10

Tc1 > Tc2



Le lymphocyte T: acteur de la lyse plaquettaire

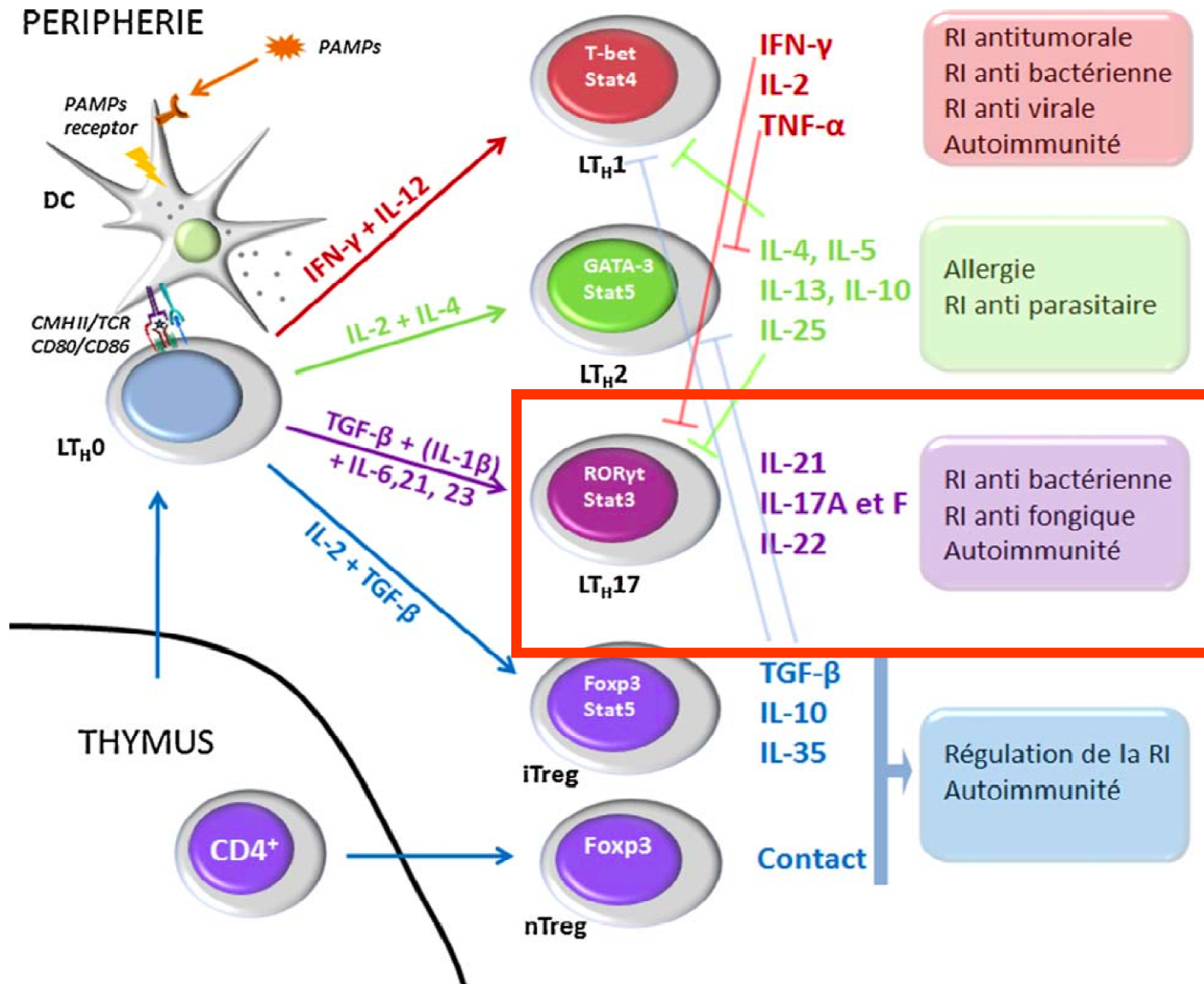


Lymphocytes T (CD3+,CD8+)

- Cytotoxicité à médiation cellulaire (Granzyme-perforine) par les lymphocytes T impliqués dans la destruction des plaquettes et mégacaryocytes.

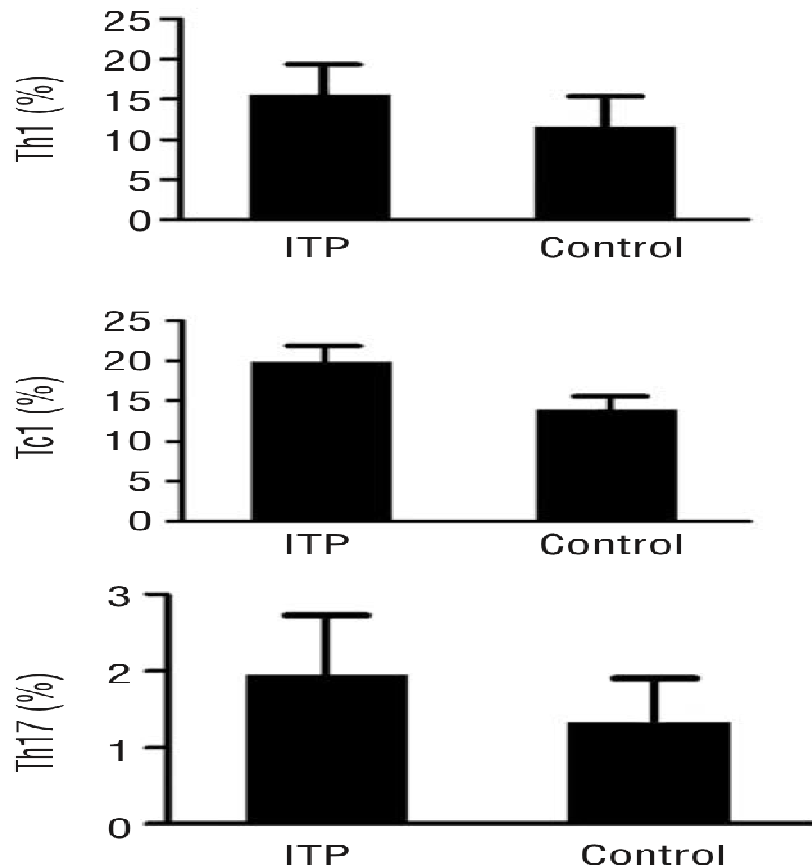
Olsson B et al. Nat Med. 2003

La différenciation lymphocytaire T



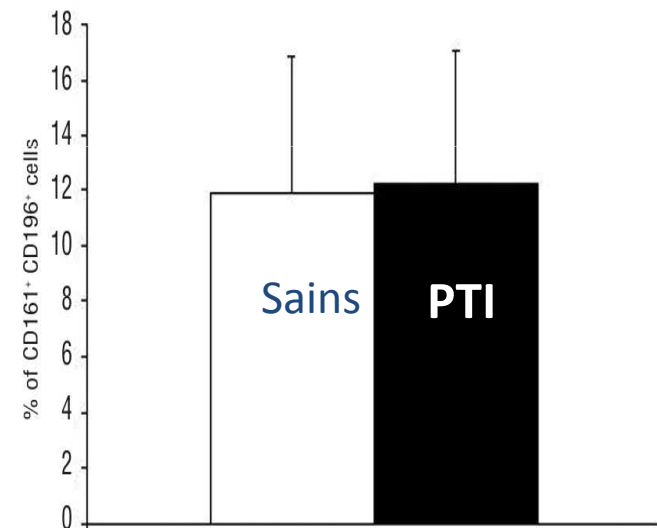
Th17 et PTI (1)

Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura



Circulating CD4⁺CD161⁺CD196⁺ Th17 cells are not increased in immune thrombocytopenia

Th17



Th17 et PTI: une controverse

Ly.Th17 et PTI (2)

- Depuis autres publications avec des méthodologies différentes en faveur d'un profil Th17

Hu Y et al. PLoS One. 2011

Rocha AM et al. Haematologica. 2011

Zhu X et al. J Clin Immunol. 2010

Guo ZX et al. Eur J Haematol. 2009

Ma D et al. Ann Hematol. 2008

- Dans des formes pédiatriques chronique de PTI

Wang JD. Pediatr Blood Cancer. 2011

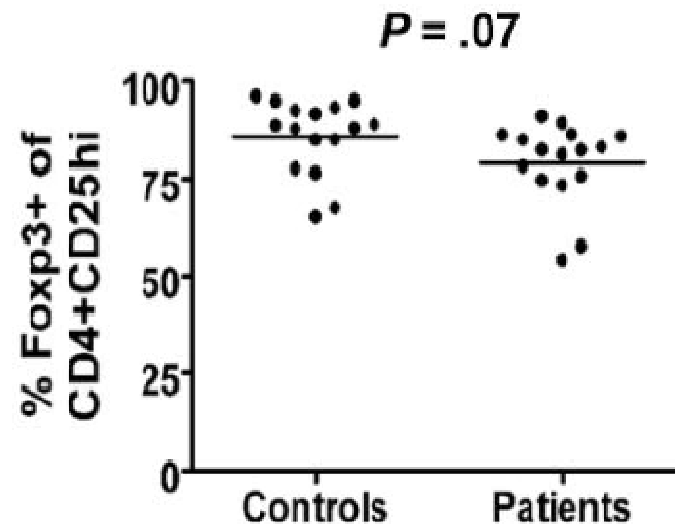
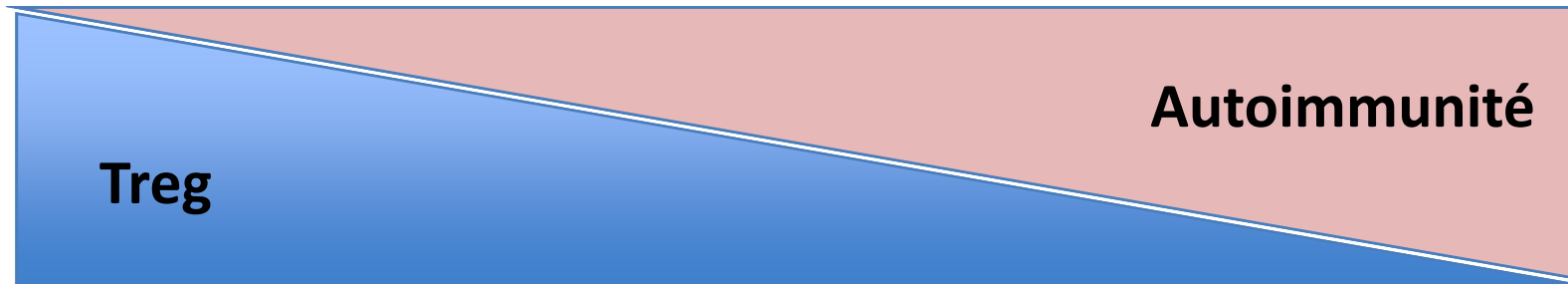
- Augmentation de IL-22 (Th22) corrélée avec un profil Th1 et régressant sous Dexaméthasone (40mg/j 4J)

Hu Y et al. Hum Immunol. 2012

Cao J. J Clin Immunol. 2012

Cao J. J Clin Immunol. 2011

Treg (CD4+ CD25hi Foxp3+) et PTI



- Altération qualitative et quantitative Treg dans les formes chroniques de PTI chez l'adulte. (Yu J. Blood. 2008)
- Et l'enfant. (Aboul-Fotoh LeI-M et al. J pediatr Hematol Oncol. 2011)

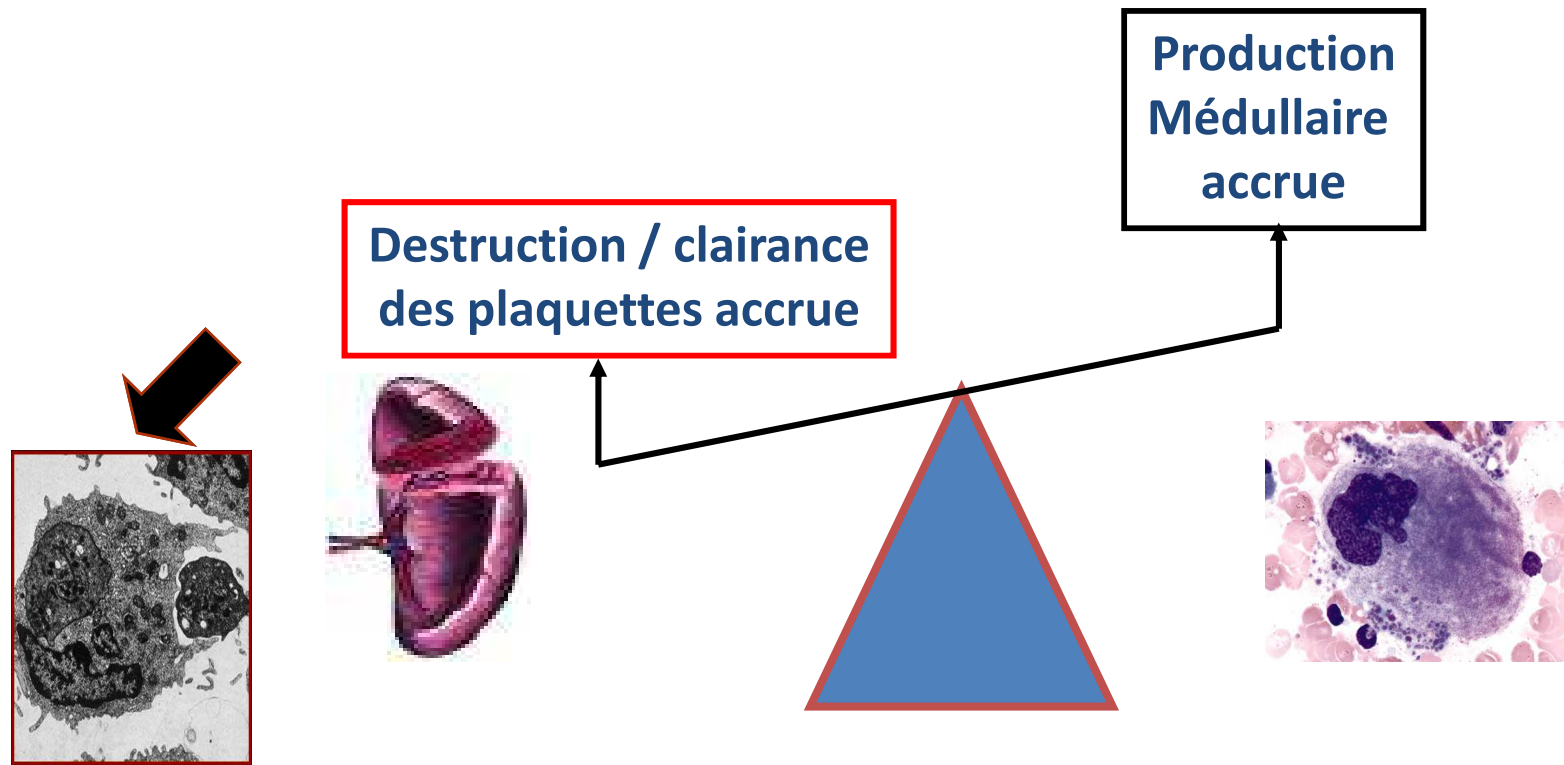
Le lymphocyte T: chef d'orchestre de la réponse immunitaire

Inflammation

Tolérance

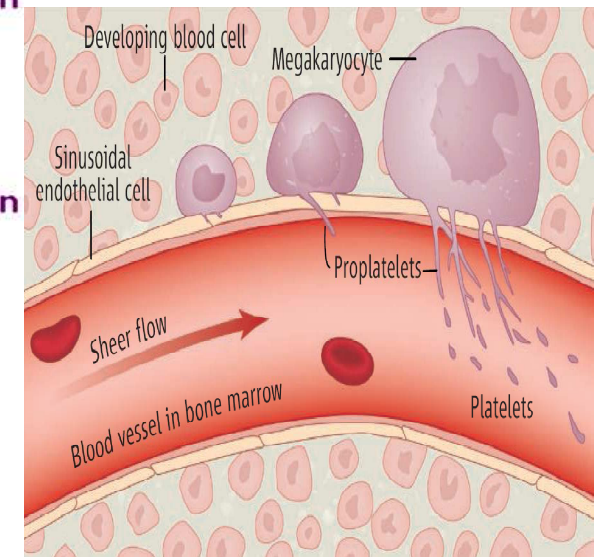
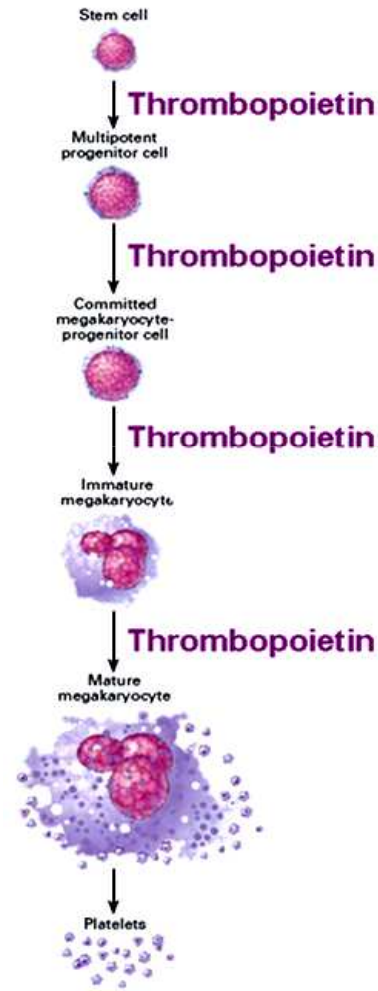
- Profil **Th1**
 - IL-2, IL-10, IFN γ
 - Production IgG
 - Cytotoxicité à médiation cellulaire
 - PTI chronique
 - **Th17**
 - Profil oligoclonal
- **Diminution** des T reg quantitative et qualitative.

PTI = destruction accrue des plaquettes en périphérie médiée par les auto-Ac.
=> OUI MAIS, un dogme qui a vécu...

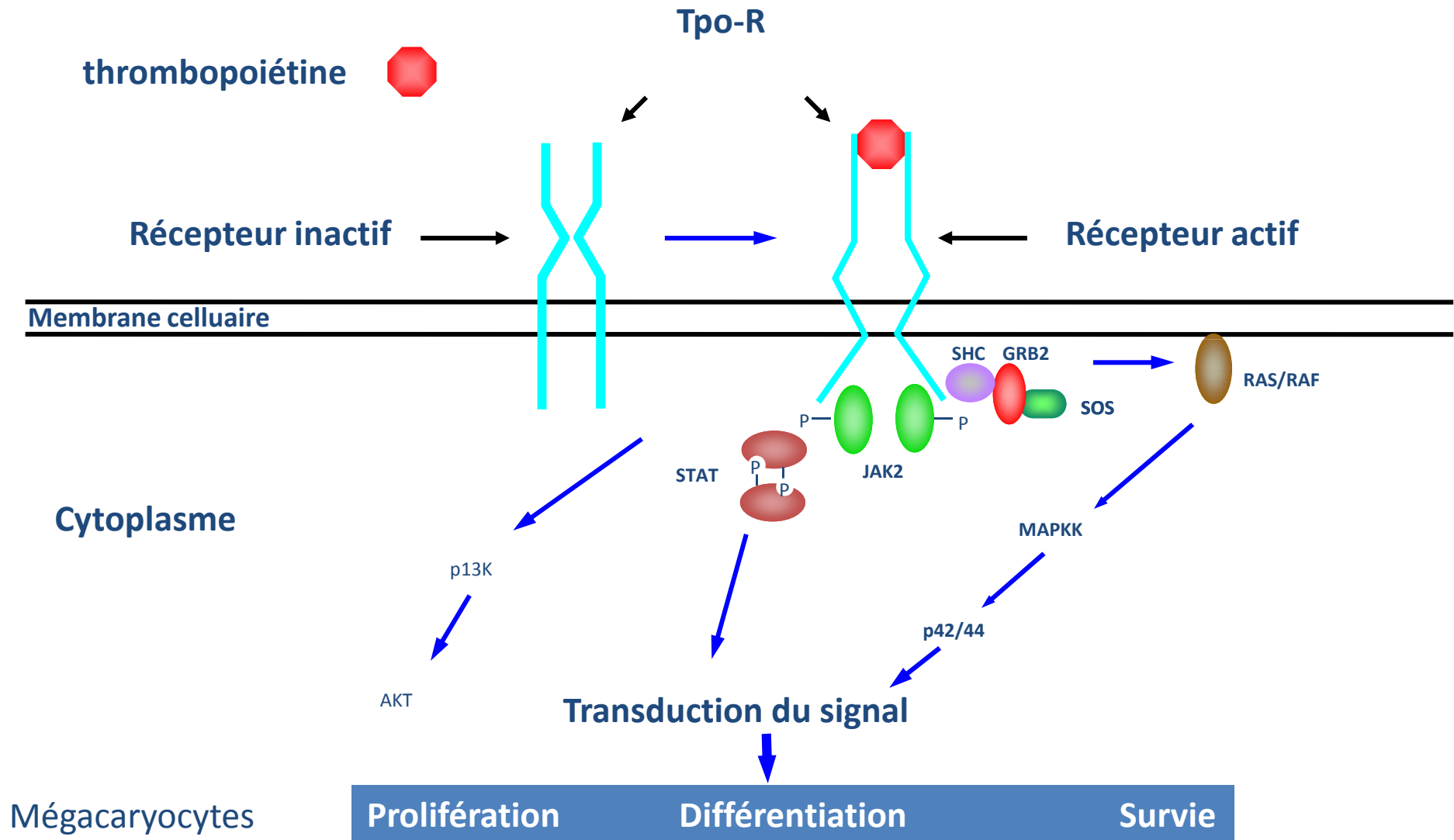


Thrombopoïèse

1. Réponse médullaire (mégacaryopoïèse) compensatoire en 24-48h
2. Production journalière / méga: 2000-5000 plaquettes
3. production globale ~35,000-50,000/mL de sg total (10^{11} /j), peut être x 10
4. Turnover = 8-10 jours



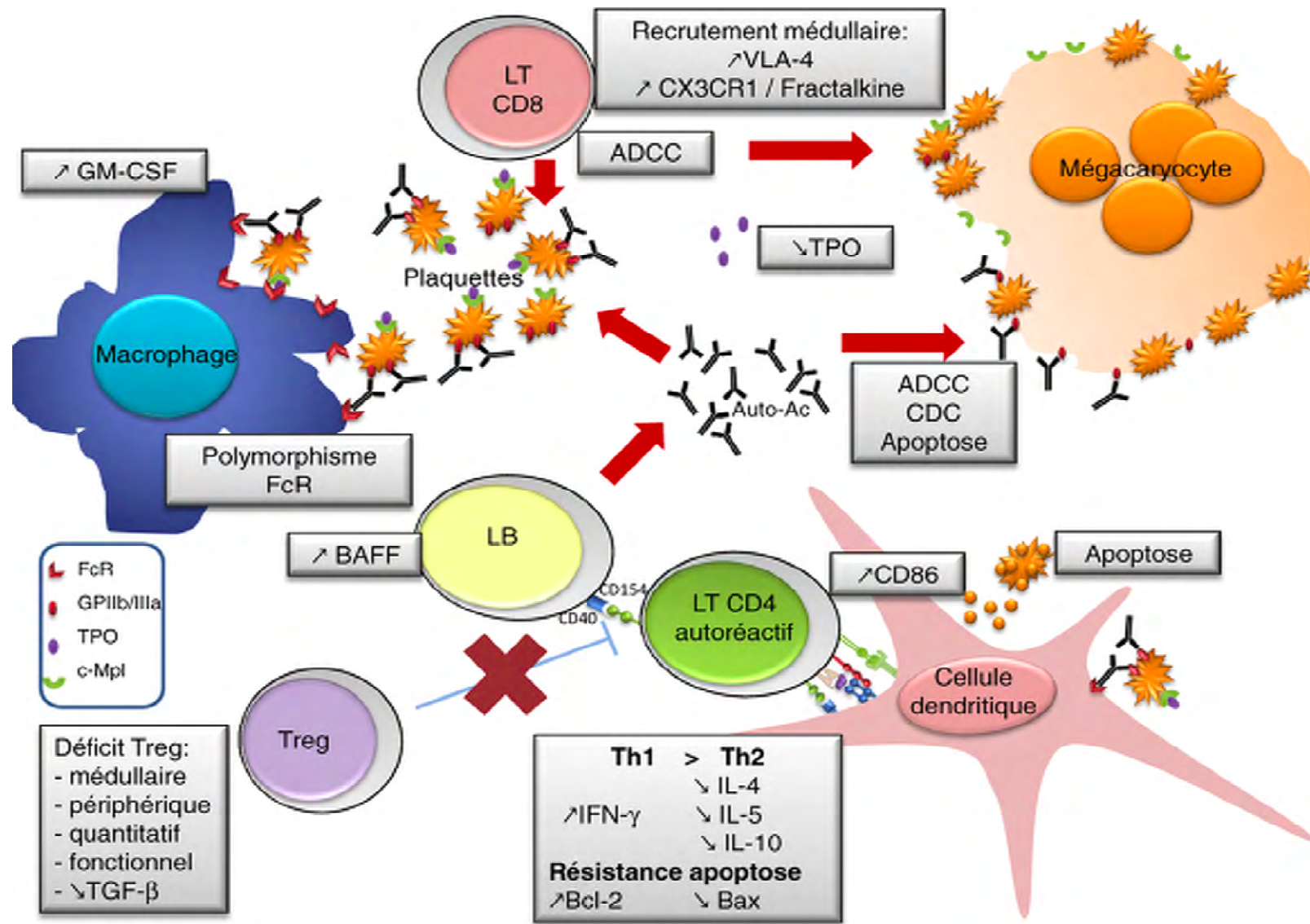
Thrombopoïétine - mécanismes d'action



PTI => aussi un problème de production plaquettes

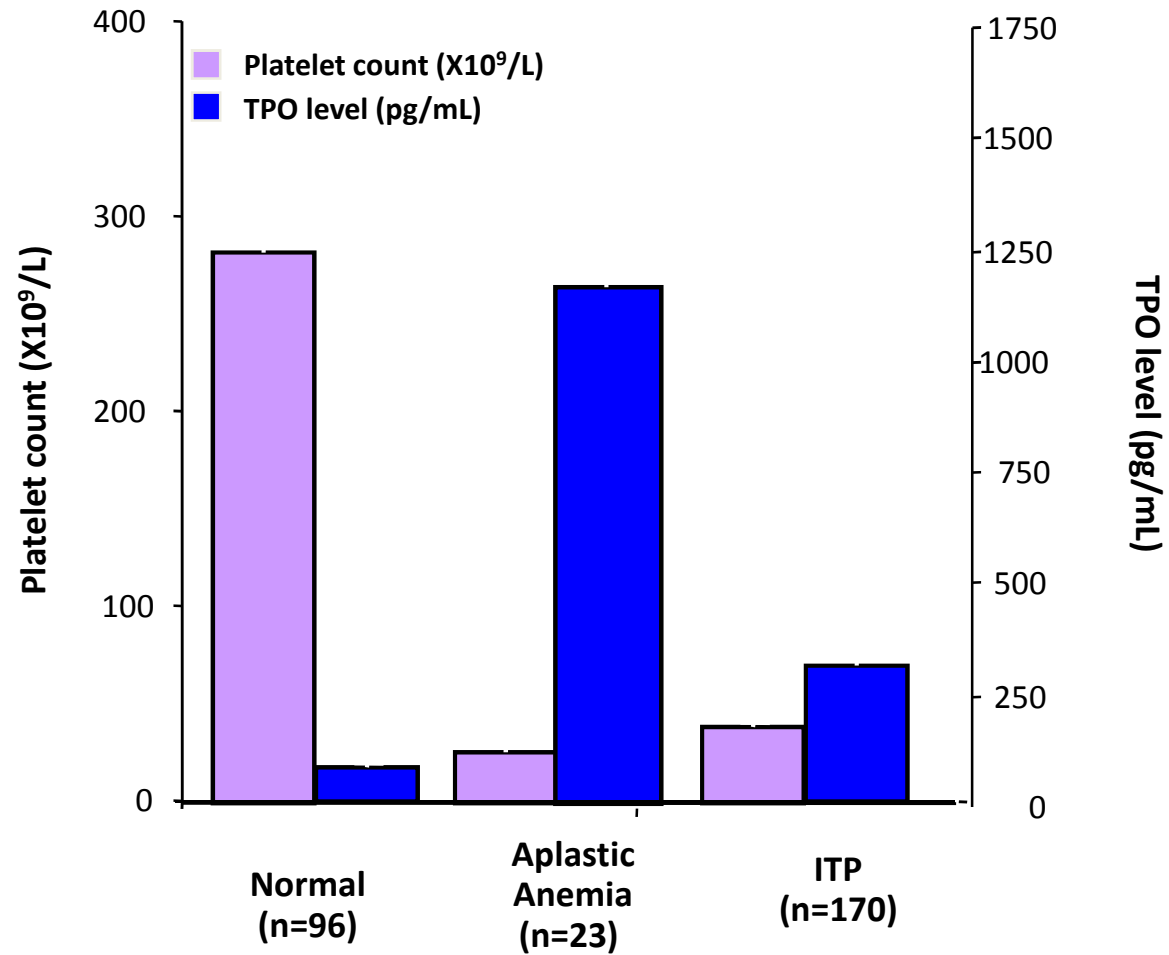
- « Turnover » plaquettes NI voir ↓ dans 2/3 des cas
- Défaut relatif de Tpo libre dans le sérum
- Effet direct des auto-Ac.et/ou des TCD8 sur la mégacaryopoïèse (apoptose)
- Défauts ultra-structuraux des Mégas
- Effet « clinique » des agonistes du Tpo-R dans 60-80% des cas

Physiopathologie du PTI: résumé



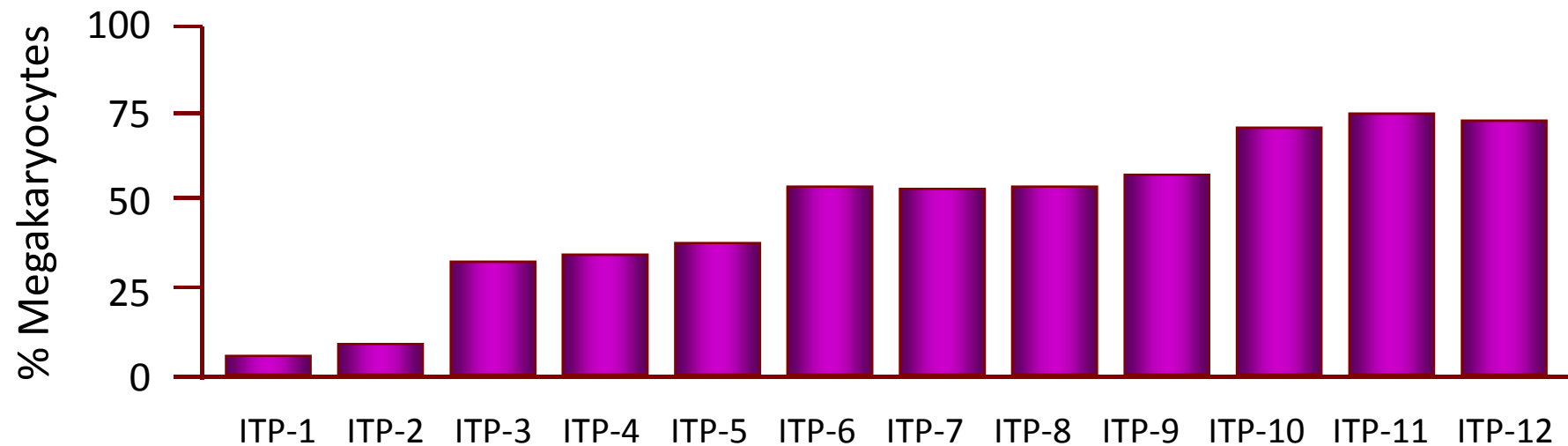
Back-up

Tpo sérique et PTI

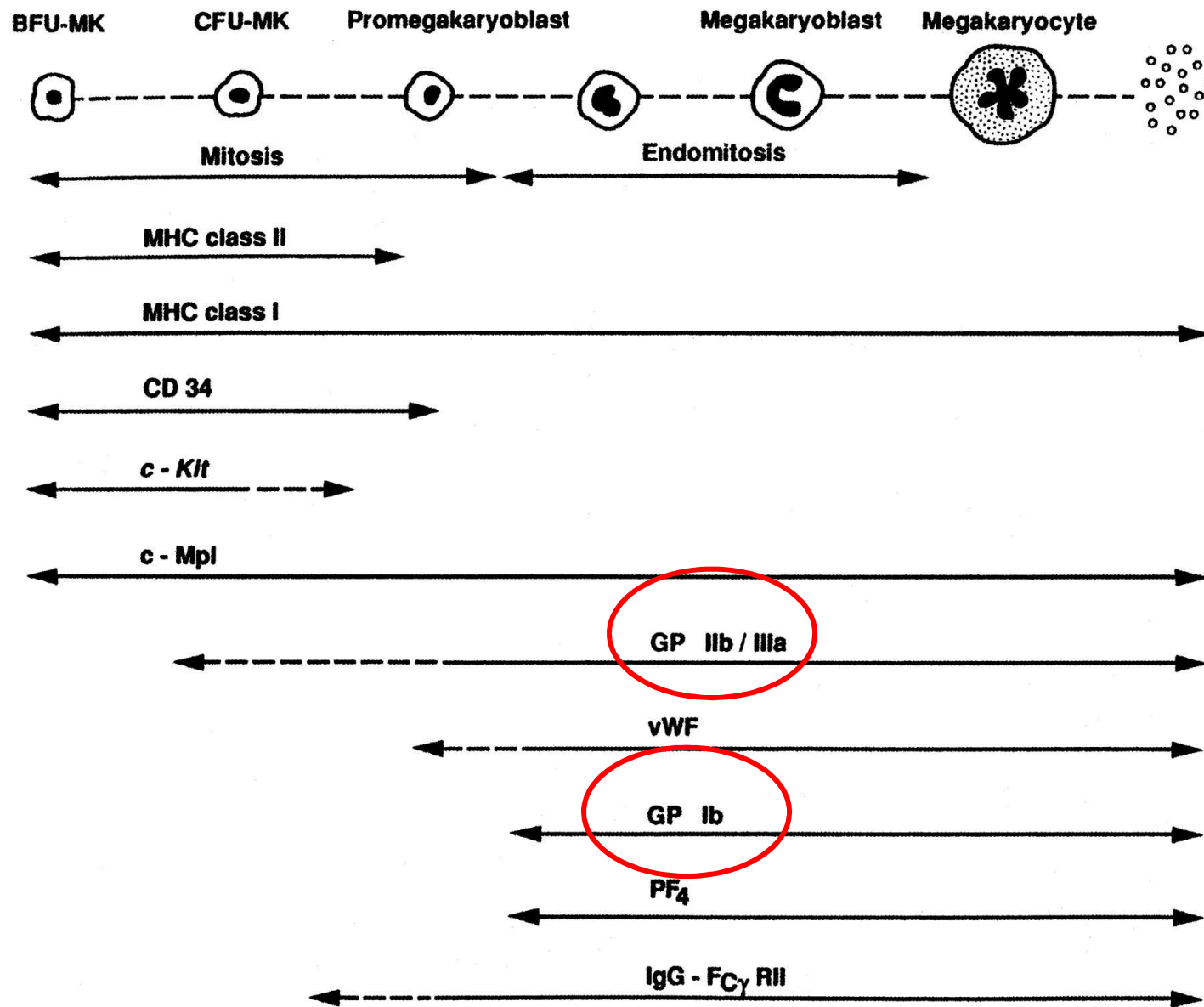


Nichol JL. *Stem Cells* 1998; 16 (Suppl 2): 165-75

Suppression de la mégacaryopoïèse par adjonction de plasma de patients PTI

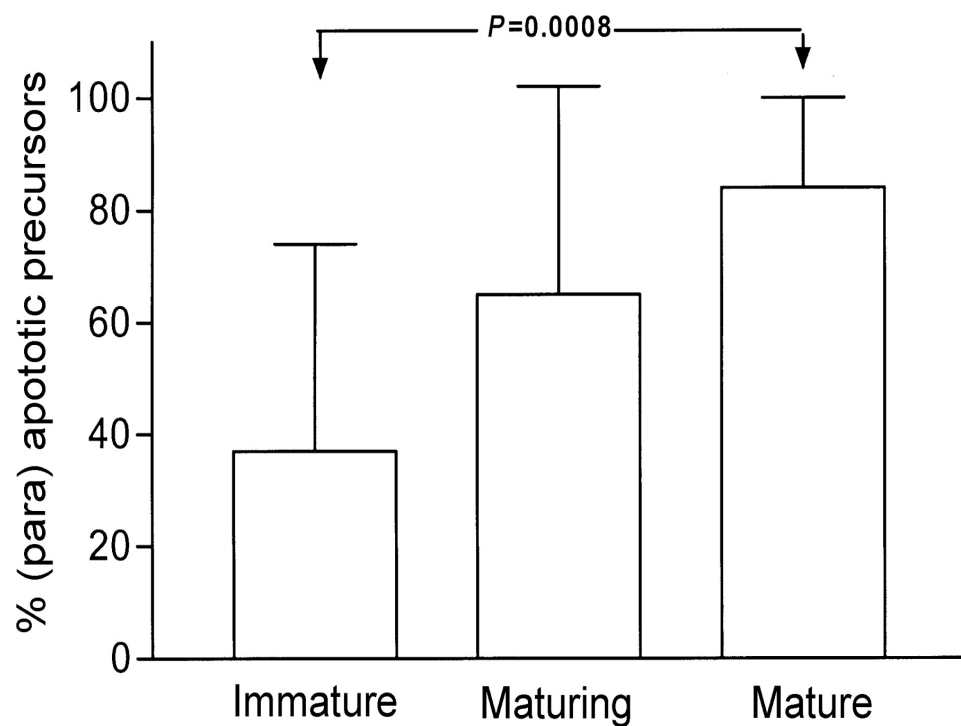


Auto-anticorps et mégacaryopoïèse

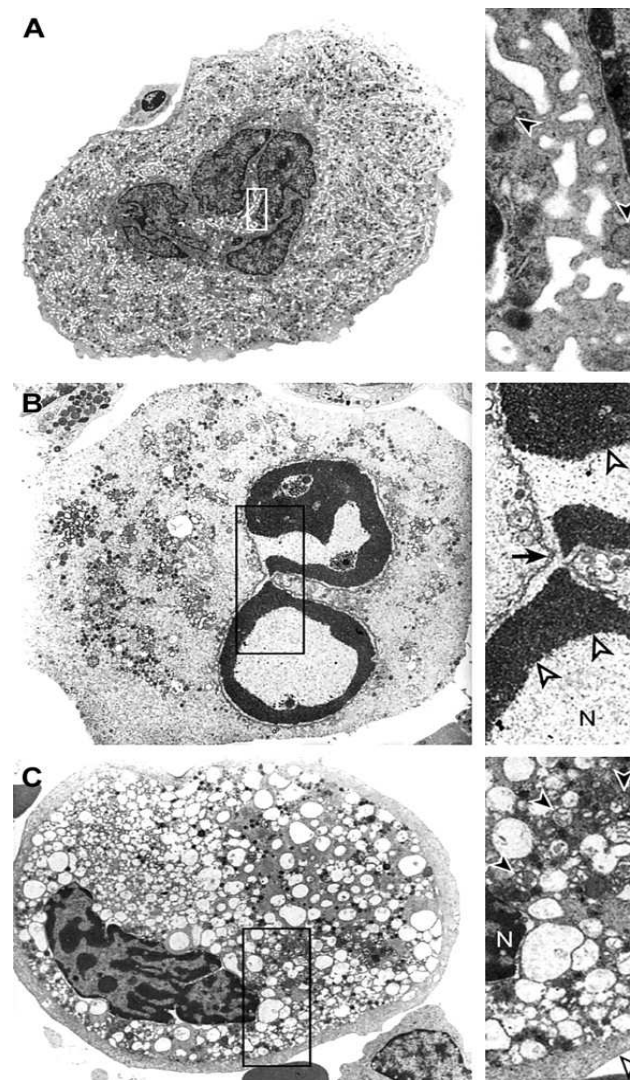


Altérations structurelles des Mégacaryocytes

Ultrastructural features of (para-) apoptotic damage



Houwerzijl EJ et al, Blood 2004



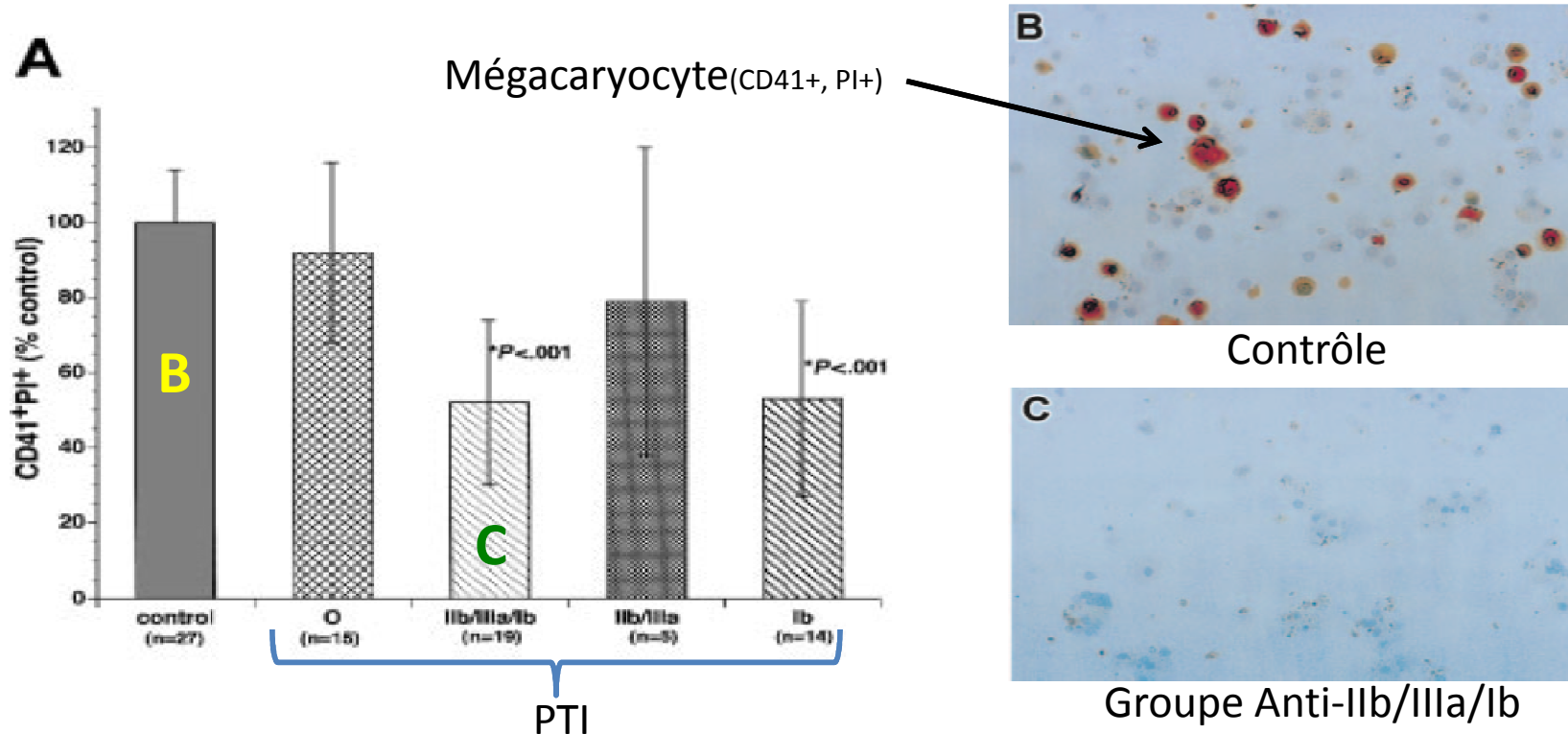
Diminution de la production des plaquettes.

- Diminution de l'activité des mégacaryocytes:
 - Expression des complexes GPIIb/IIIa et GPIb/IX à la surface des mégacaryocytes.
 - Fixation autoanticorps: ADCC, CDC et Apoptose
- Diminution de la production de TPO, inadaptée à la profondeur de la thrombopénie
 - Existence Ac contre récepteurs TPO (<10%): hypoplasie mégacaryocytaire et taux élevé TPO

Production inadaptée de plaquettes par rapport à la profondeur de la thrombopénie

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro

Mei Chang, Peggy A. Nakagawa, Shirley A. Williams, Michael R. Schwartz, Karen L. Imfeld, Jeffrey S. Buzby and Diane J. Nugent



Inhibition de la croissance des mégacaryocytes par les **Anti-GPIb/IX.**

Autre mécanisme: **ADCC**

- Recrutement médullaire de lymphocyte T par augmentation de l'expression de VLA-4 et CX3CR1