



# Physiopathologie du Purpura Thrombopénique Immunologique

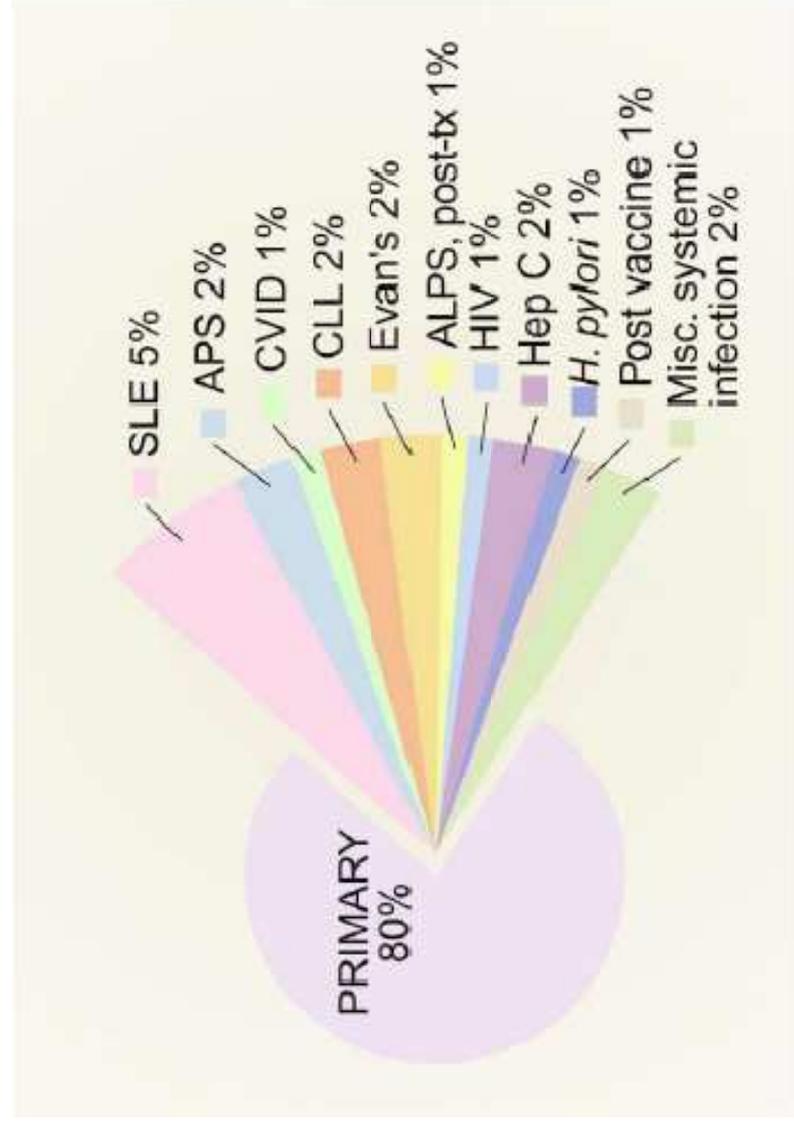
Pr Marc MICHEL  
service de Médecine Interne  
Centre de référence pour les  
cytopénies AI de l'adulte  
CHU Henri Mondor, Créteil (France)

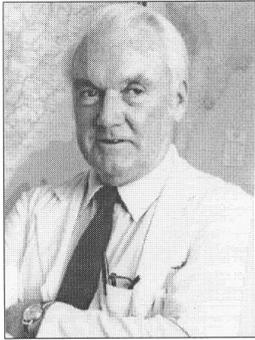
# PLAN

- 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

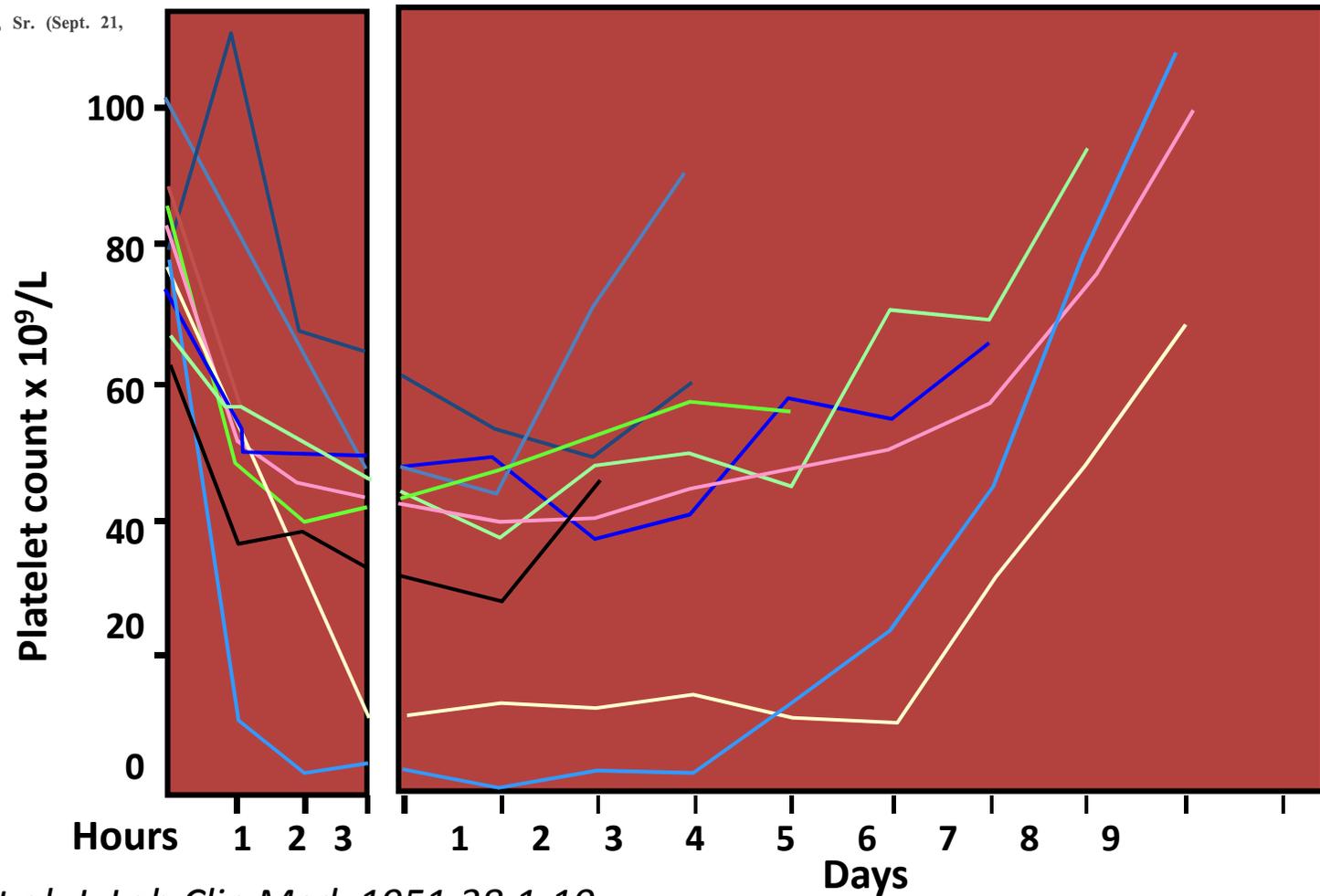
Douglas B. Cines, James B. Bussel, Howard A. Liebman and Eline T. Luning Prak





# 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)

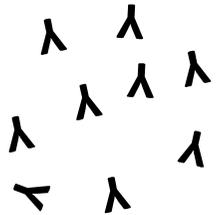
- 1965: Ce « facteur plasmatique » est probablement une IgG (Shulman et al. Ann N Y Acad Sci. 1965)
- 1982: Présence d'anticorps dirigés contre des épitopes plaquettaires (Van Leeuwen et al. Blood. 1982)

## Physiopathologie: Rôle des auto-anticorps (3)

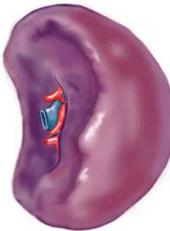
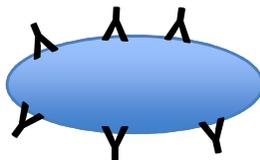
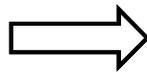
**Thrombopénie profonde transitoire**  
**chez 5-12.5%** des NN de mères avec  
PTI => transfert passif Ac. (IgG) anti-  
plaquettes

# Physiopathologie du PTI, les années 90

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



Plaquettes

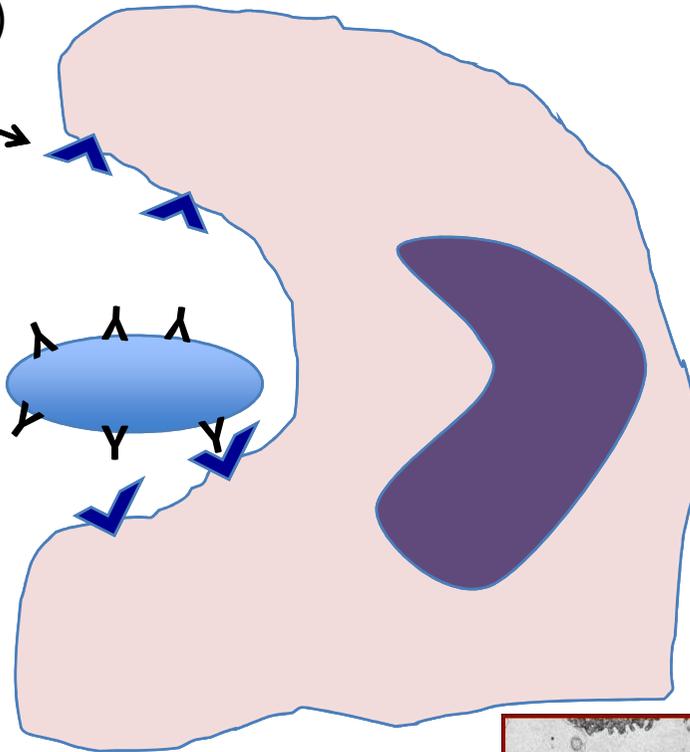


Rate



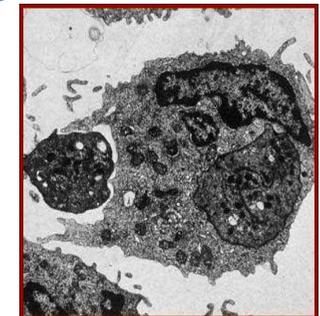
Récepteur fragment  
Fc des anticorps (Fcγ)

Macrophages



**OPSONISATION**

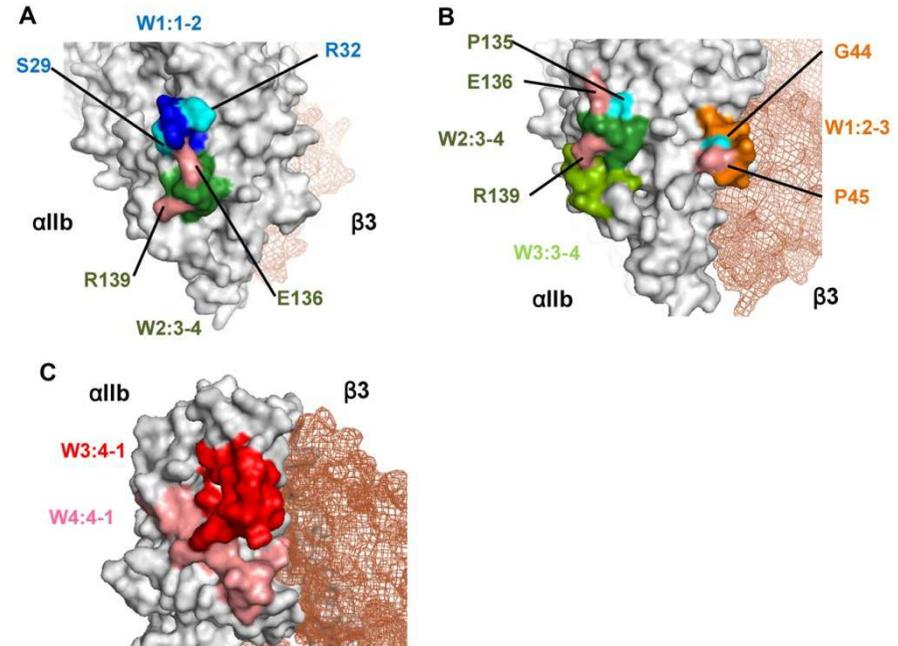
**PHAGOCYTOSE**



**Splénectomie (1916)**

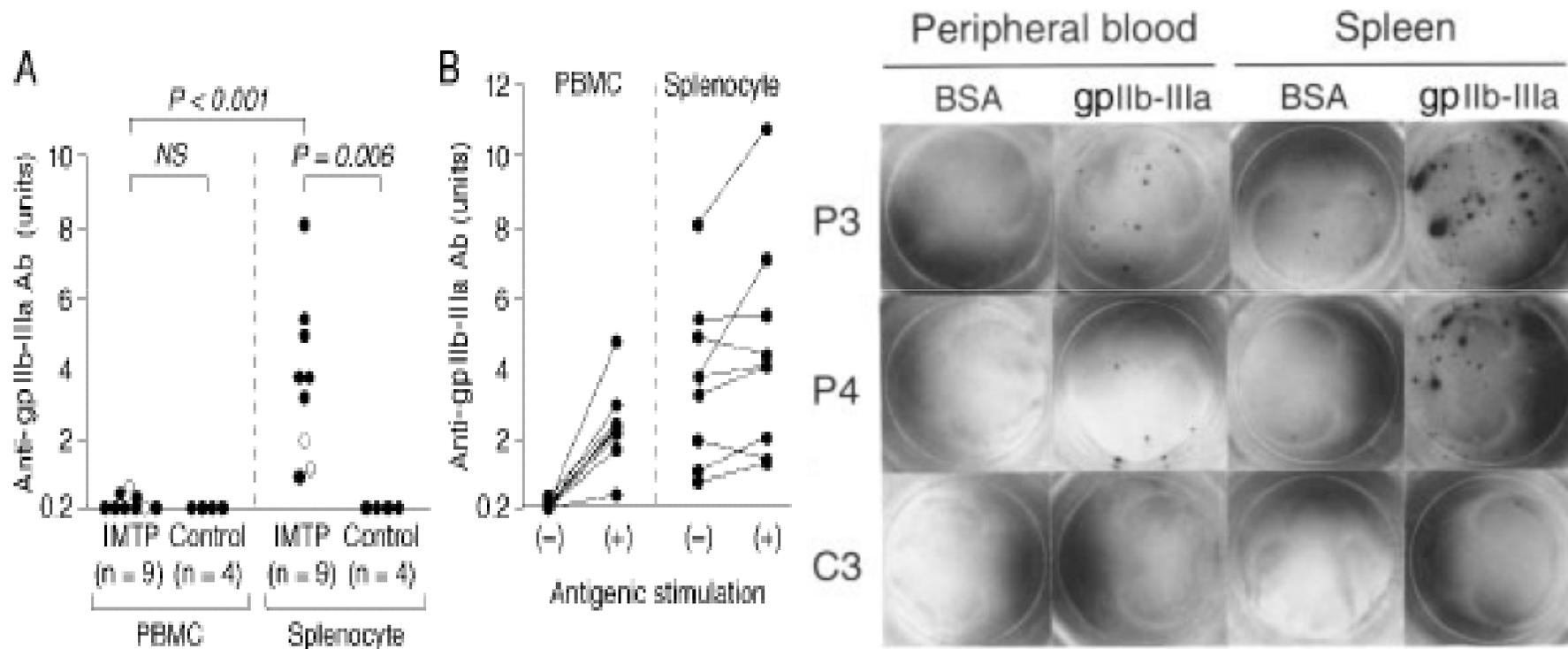
Les anticorps anti-GP2B3A se lient à des antigènes restreints à la surface plaquettaire (années 2000)

**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

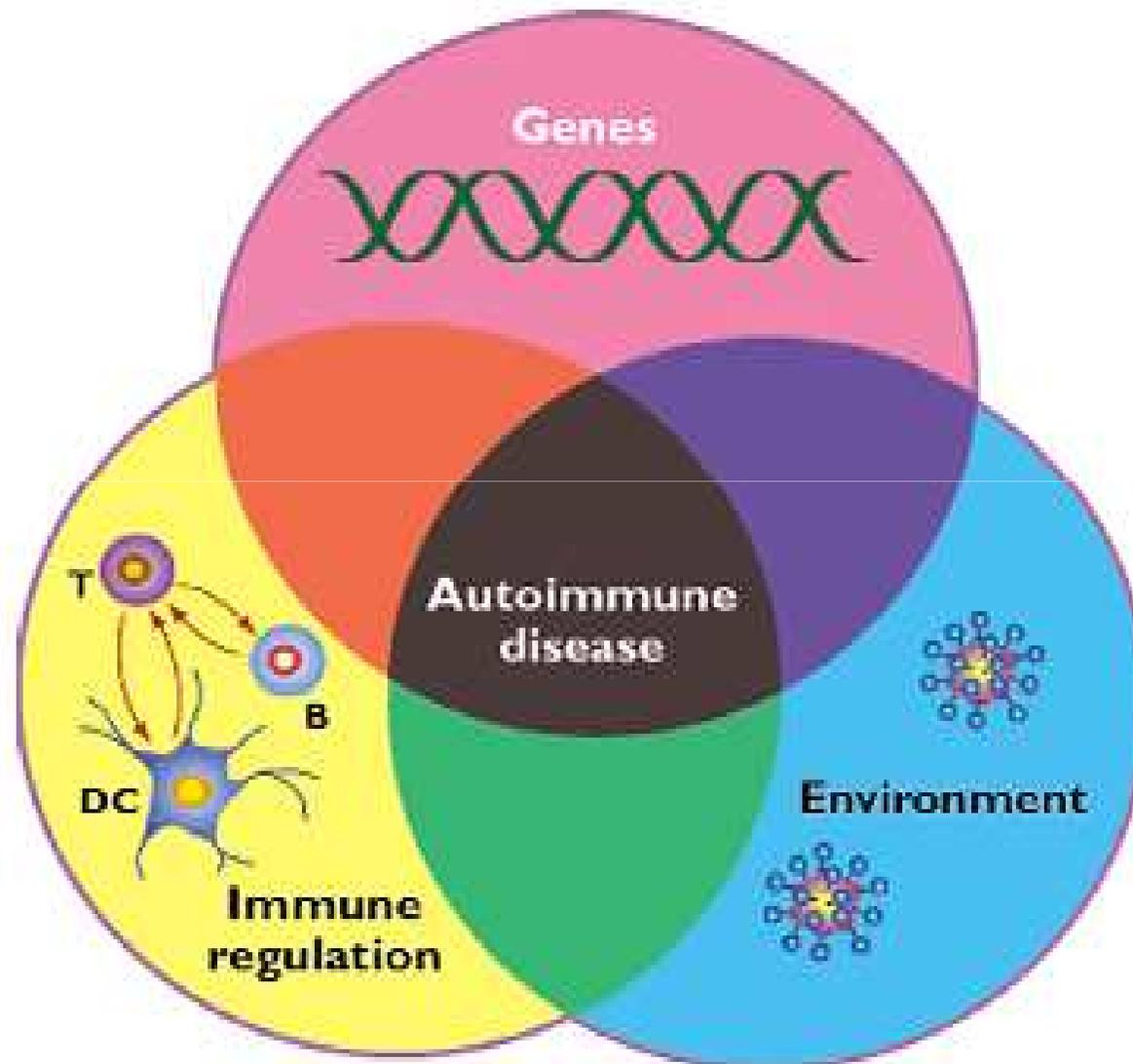


Les anticorps anti-plaquettes n'expliquent pas tout !

Kuwana, JCI 1999

J Immunol. 2002

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

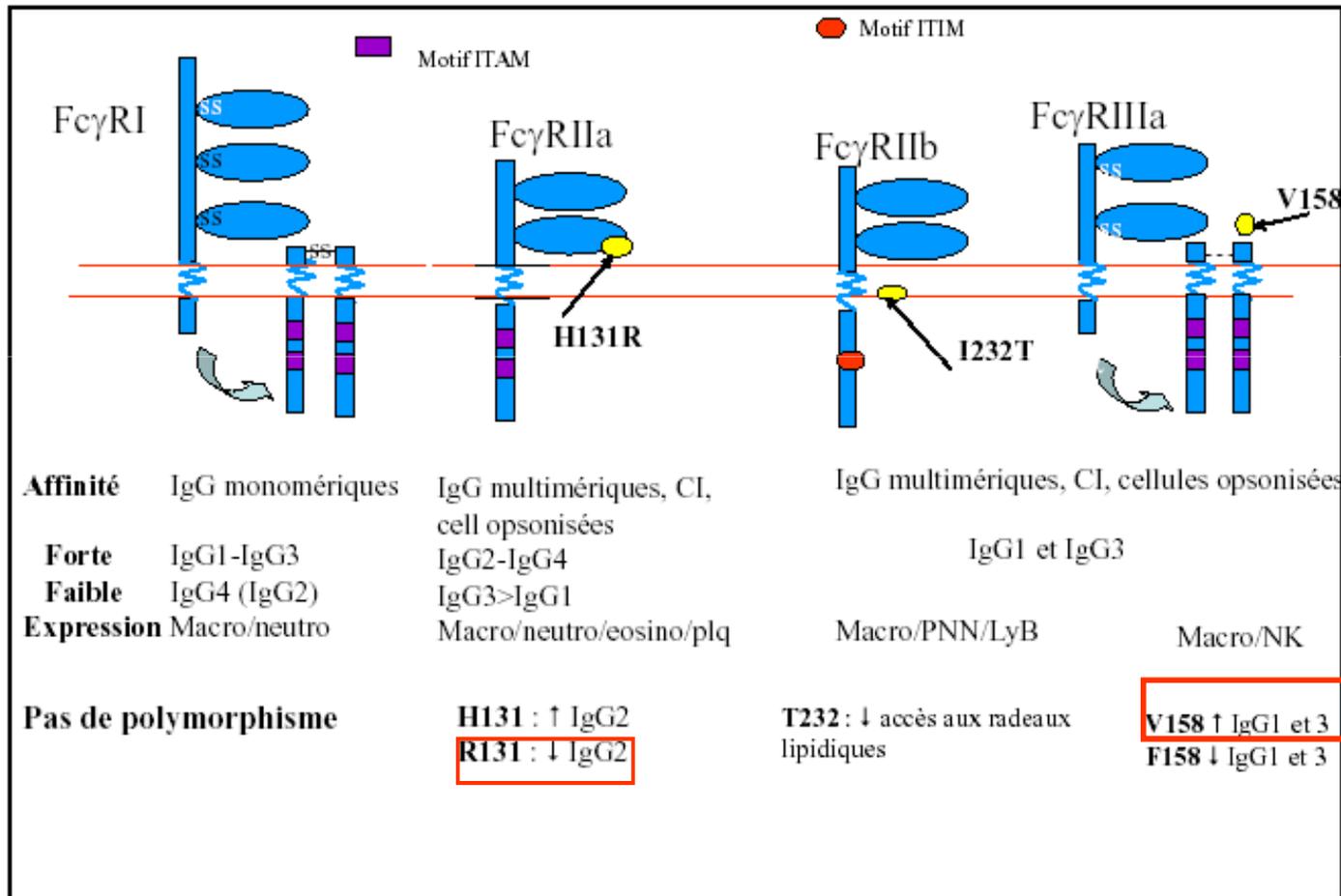


# PTI et facteurs génétiques (1)

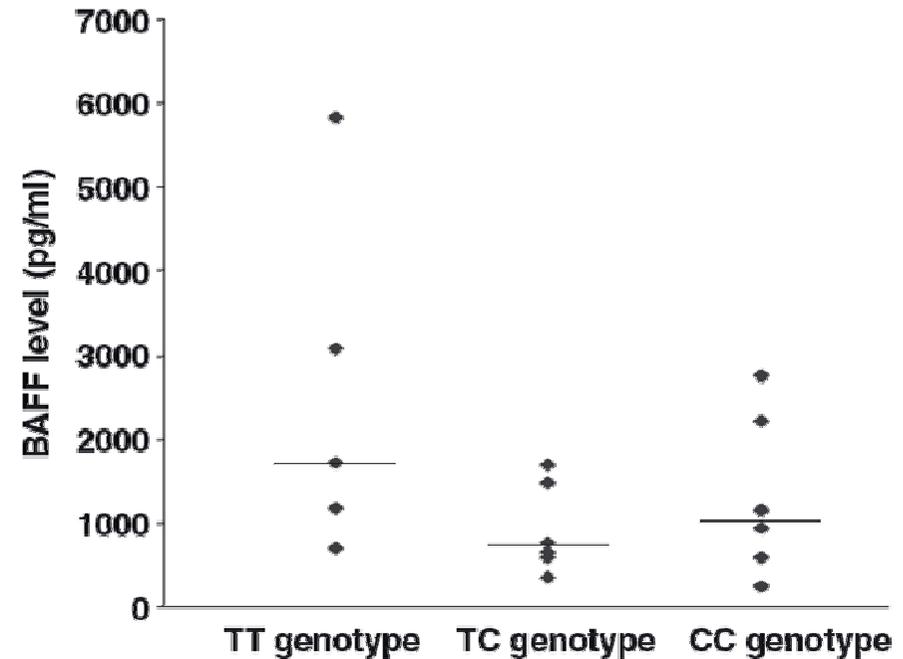
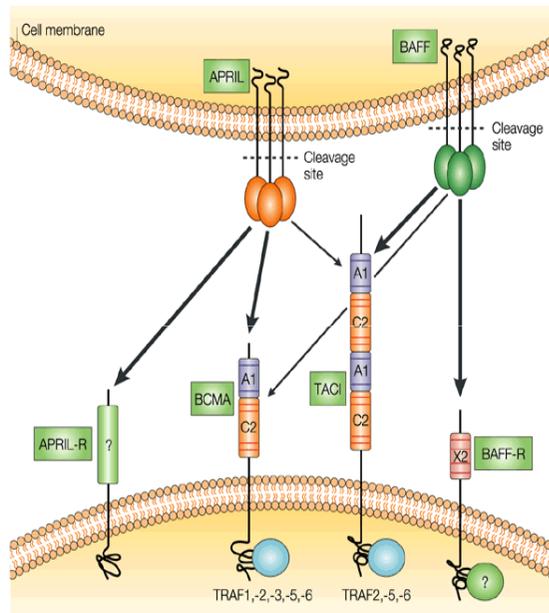
- Formes familiales rares (~ 1%)
- Rôle mineur avec quelques différences selon les populations.
- **Peu de susceptibilité HLA** et association inconstante.
  - HLA DR4 population japonaise
- Polymorphisme de MICA (gène A associé au complexe majeur d'histocompatibilité), de FCYR (YRIIIA (158V/F)), BAFF,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

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)

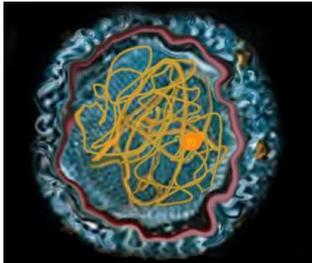


**BAFF** ↑ ↑ chez 28% PTI vs 10% sujets sains

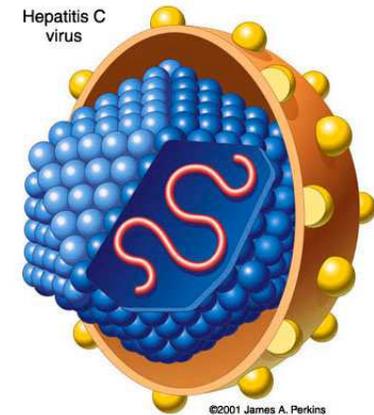
*Emmerich, 2007*

# 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)

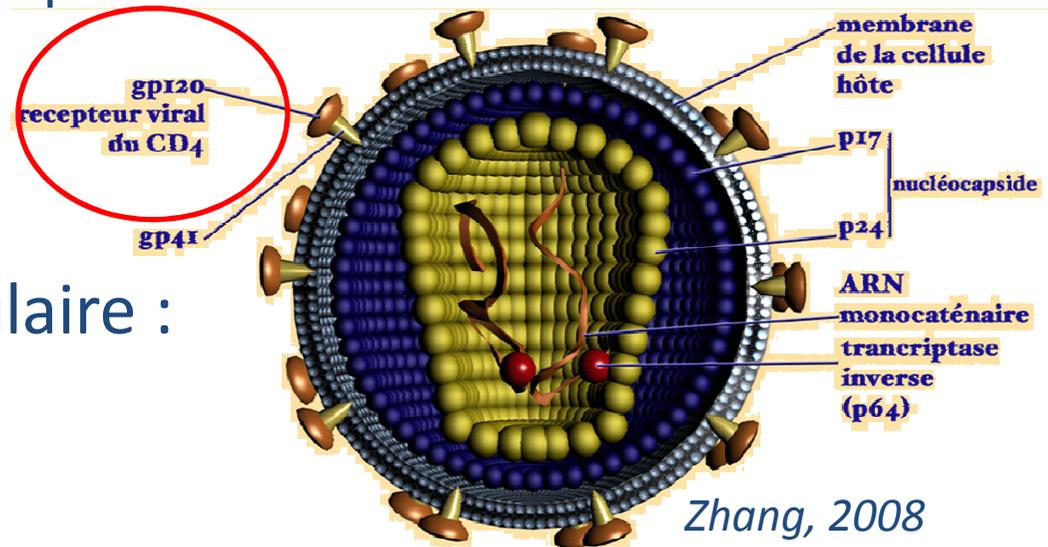


- **VHC**

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

- **VIH**

- Mimétisme moléculaire :
  - GPIIIa et GP120

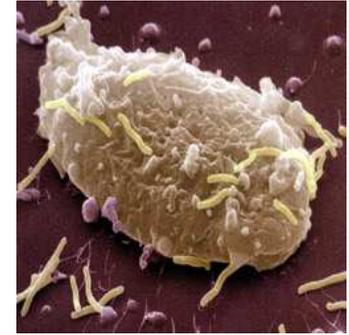


Zhang, 2008

Doi, 2002

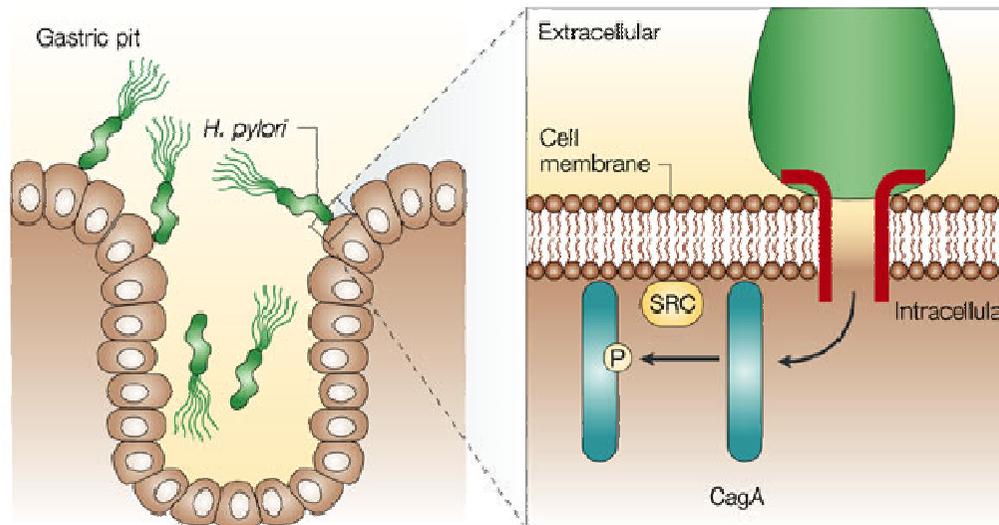
Bettaieb, 1996

# Environnement (3)

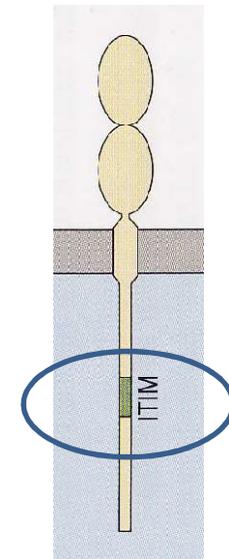


- *Helicobacter pylori*

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

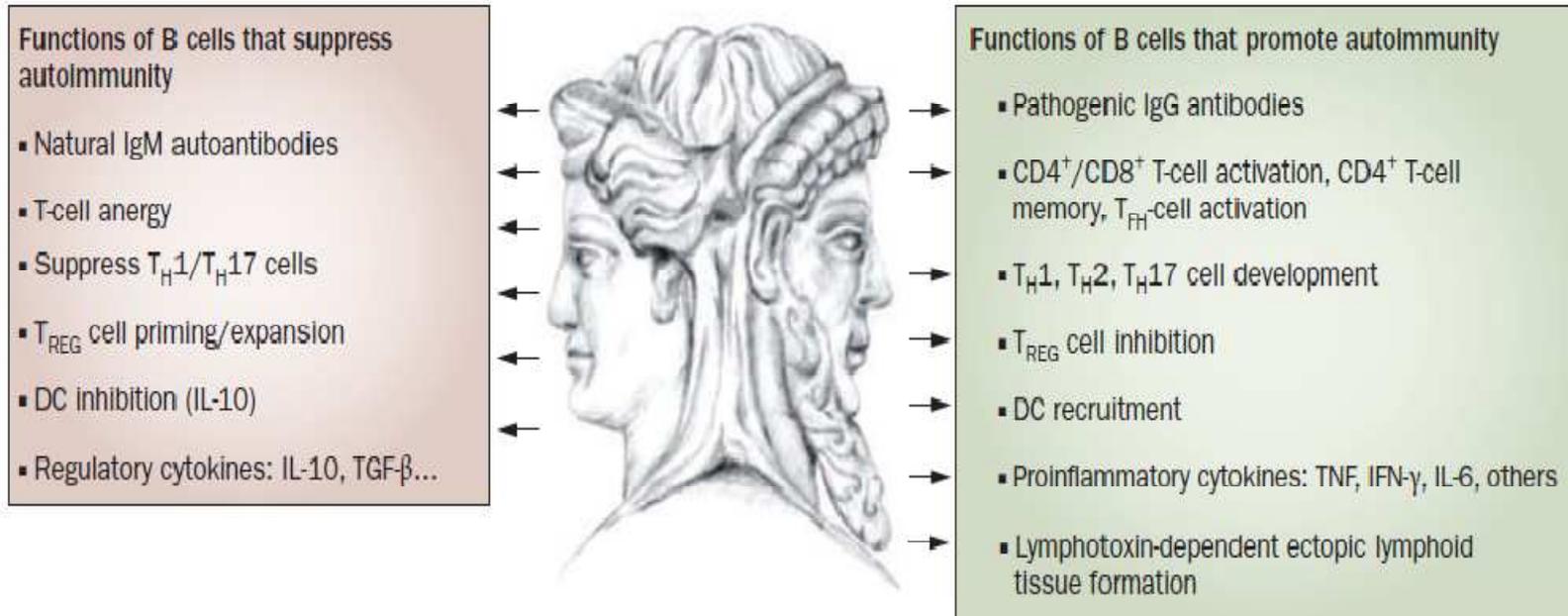


Nature Reviews | Cancer



Stasi, 2009  
Takahachi, 2004  
Asahi, 2008

# PTI: rôle du lymphocyte B



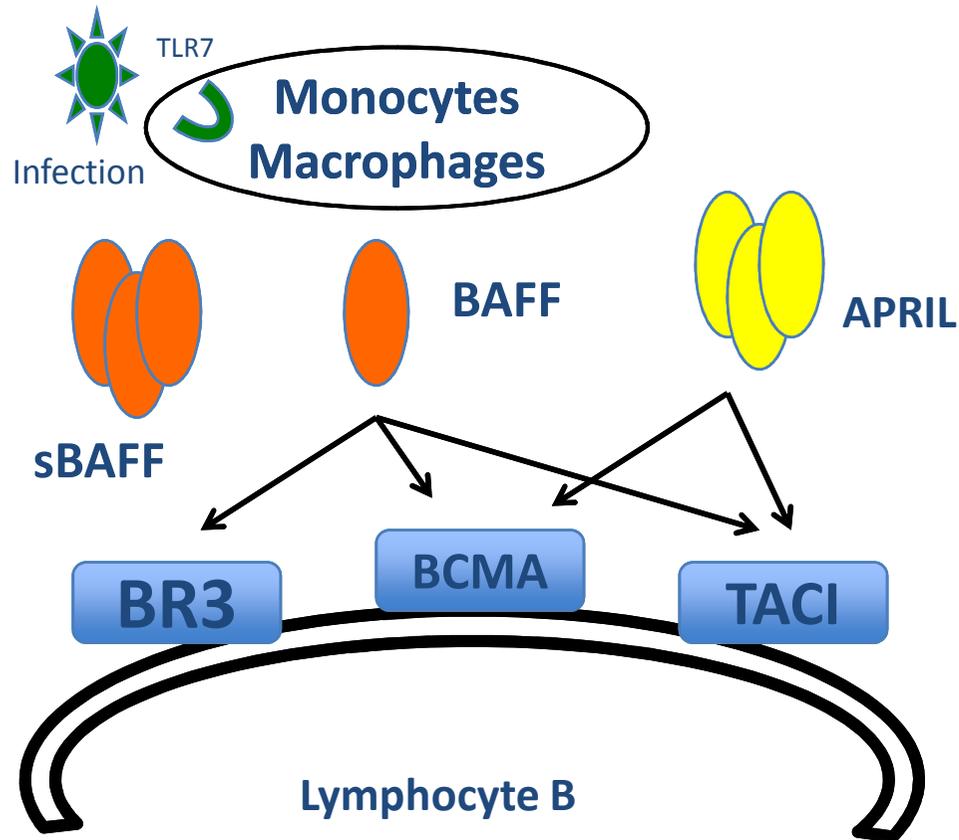
Déplétion B par le rituximab => 40% de réponse à 1 an, 20% à 5 an

## Où se fait la rupture de tolérance ?

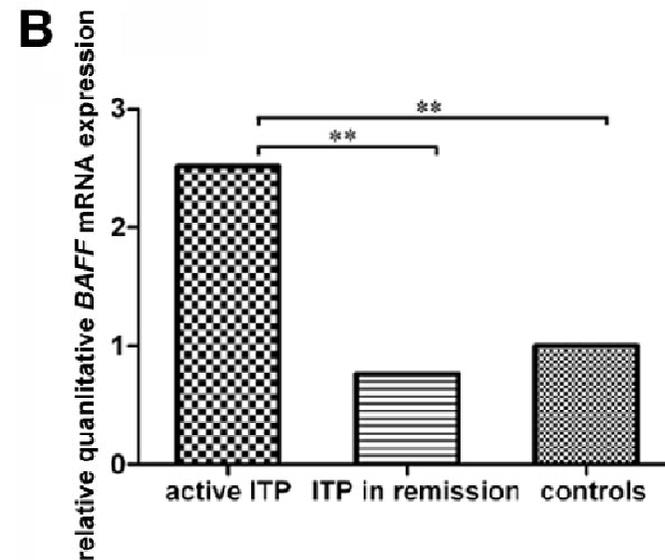
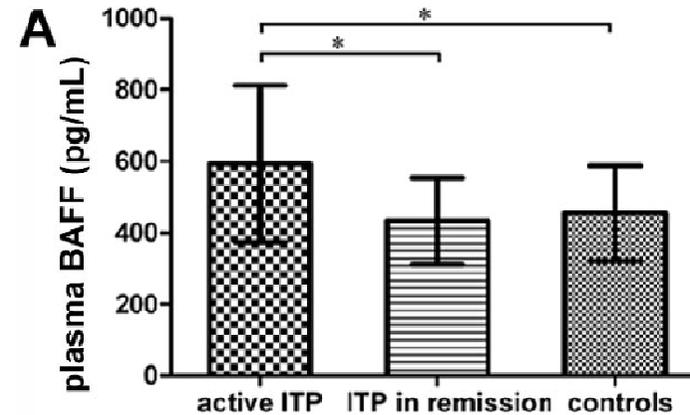
Extrinsèque: (Cellules T, Déficit en Treg, autres ?, excès de BAFF)

Intrinsèque: répertoire B ? Polymorphisme gain de fonction

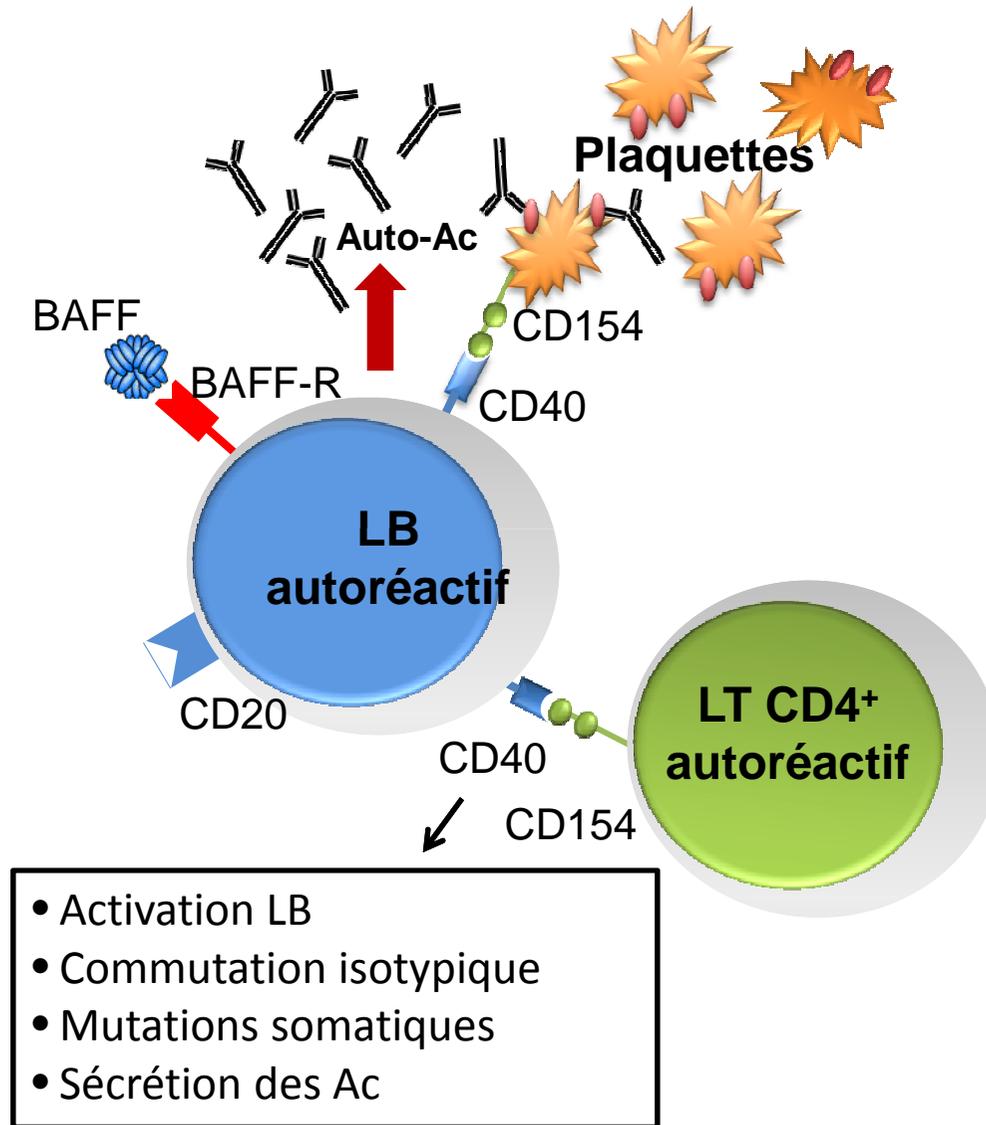
# BAFF (*B-cell Activator Factor of the TNF Family*) facteur de survie des lymphocytes B autoréactifs

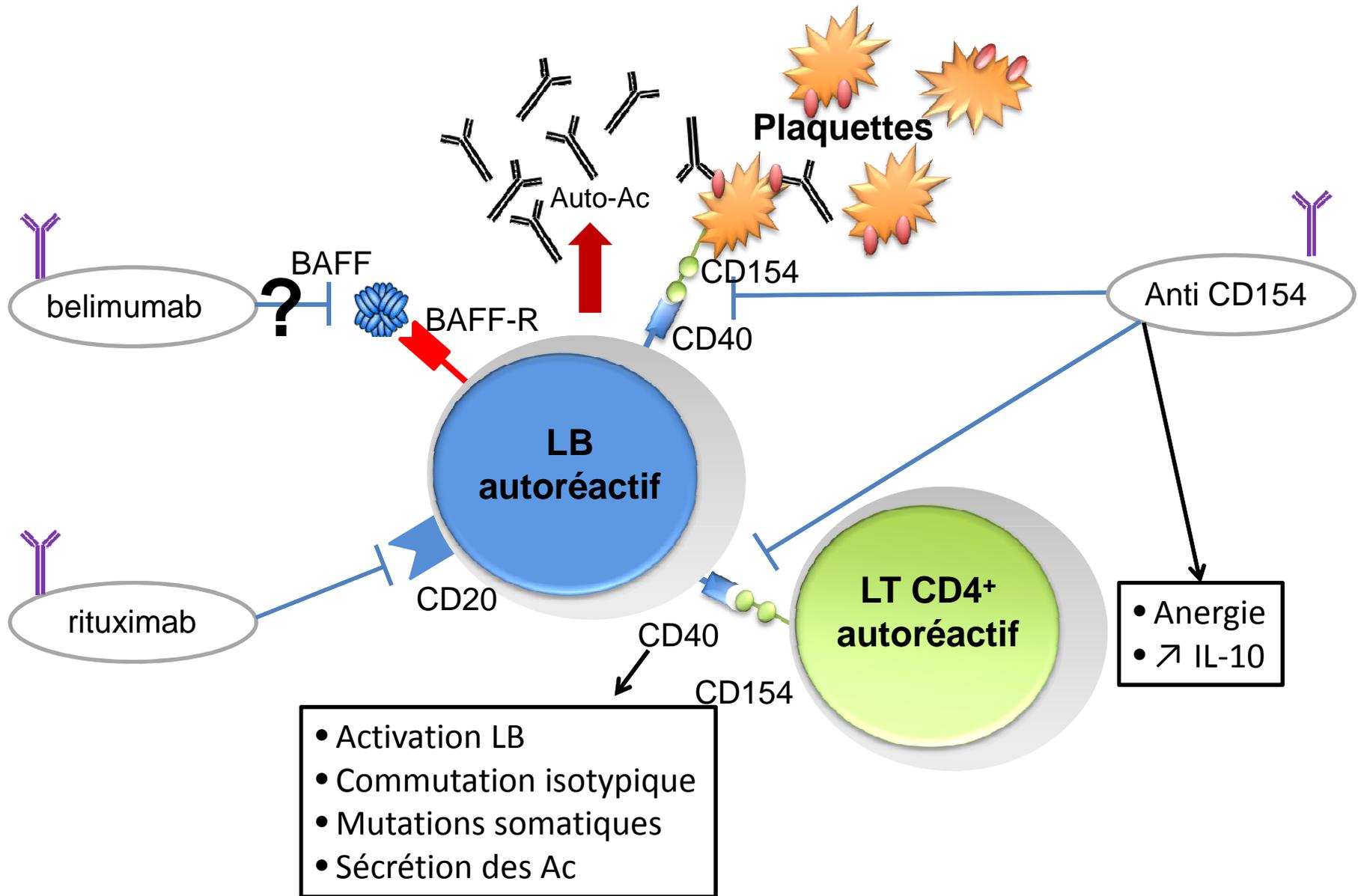


- Développement et survie des lymphocytes B
- Réponse Th1
- Commutations isotypiques



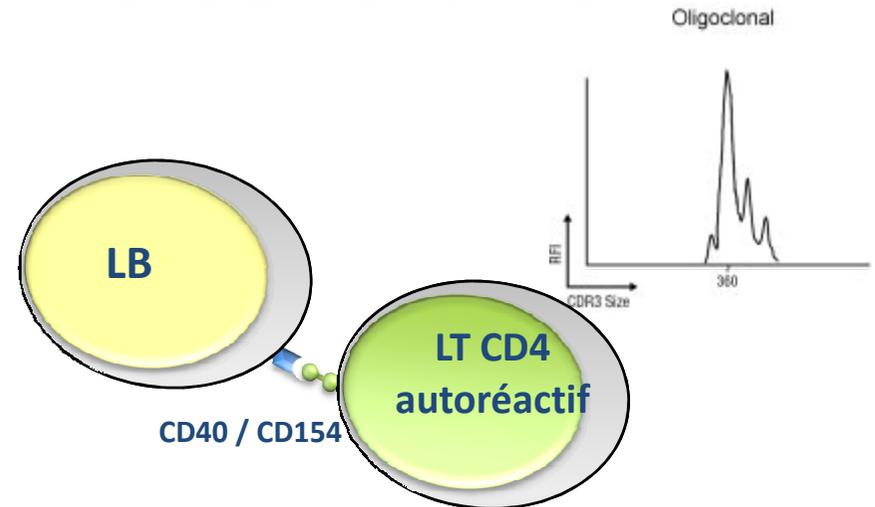
## PTI: rôle du lymphocyte B





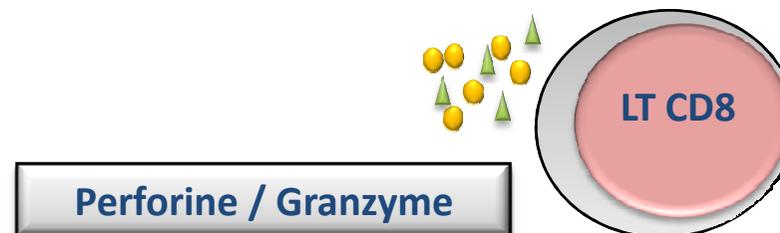
# Réponse immunitaire cellulaire

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

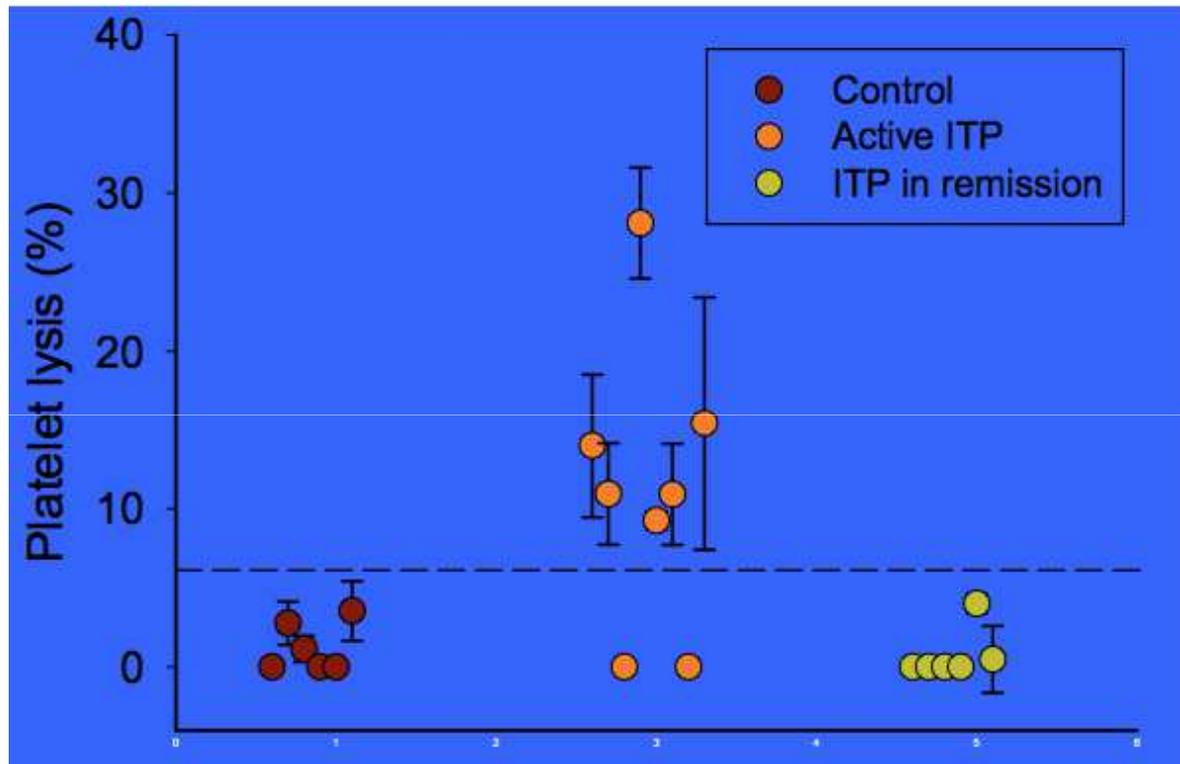


Th1	>	Th2
		↓ IL-4
↑ IFN-g		↓ IL-5
		↓ IL-10

Tc1	>	Tc2
-----	---	-----



# Le lymphocyte T: acteur de la lyse plaquettaire

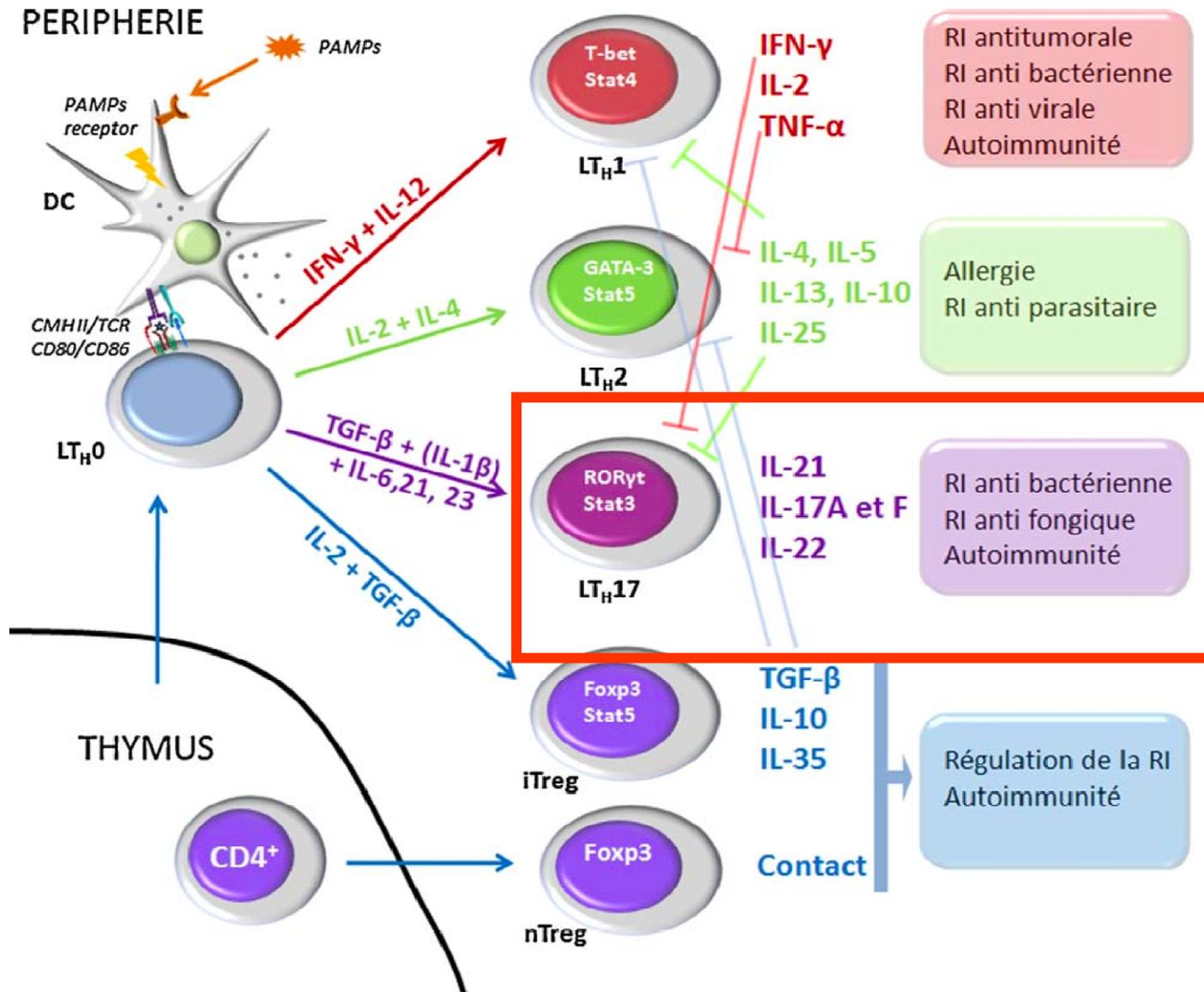


Lymphocytes T (CD3+, CD8+)

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

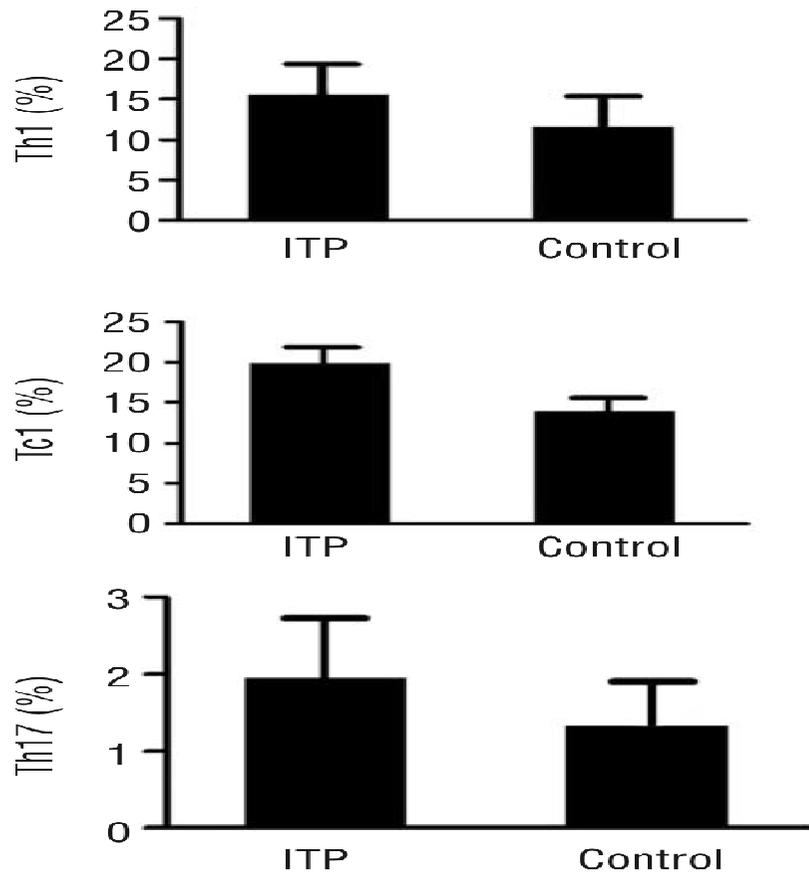
Olsson B et al. Nat Med. 2003

# La différenciation lymphocytaire T



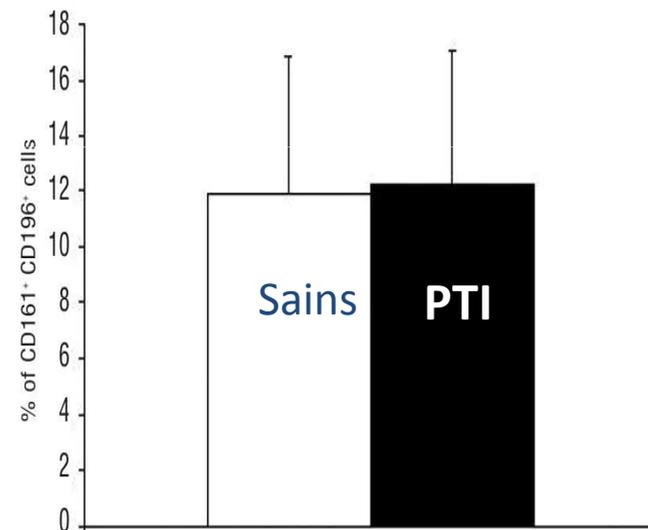
# Th17 et PTI (1)

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



Circulating CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>CD196<sup>+</sup> 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*

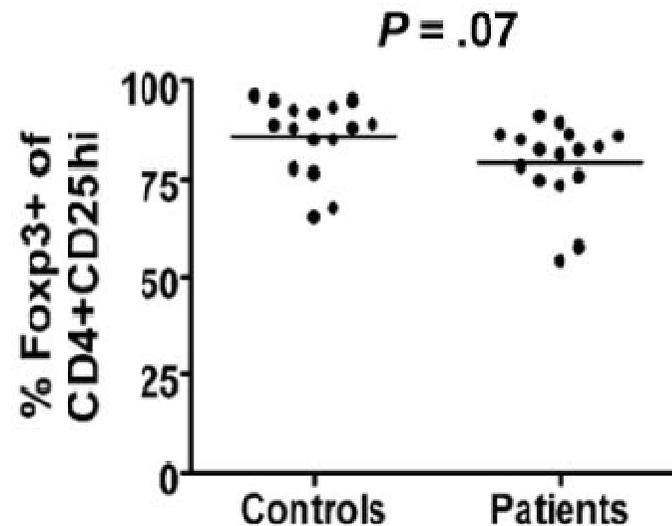
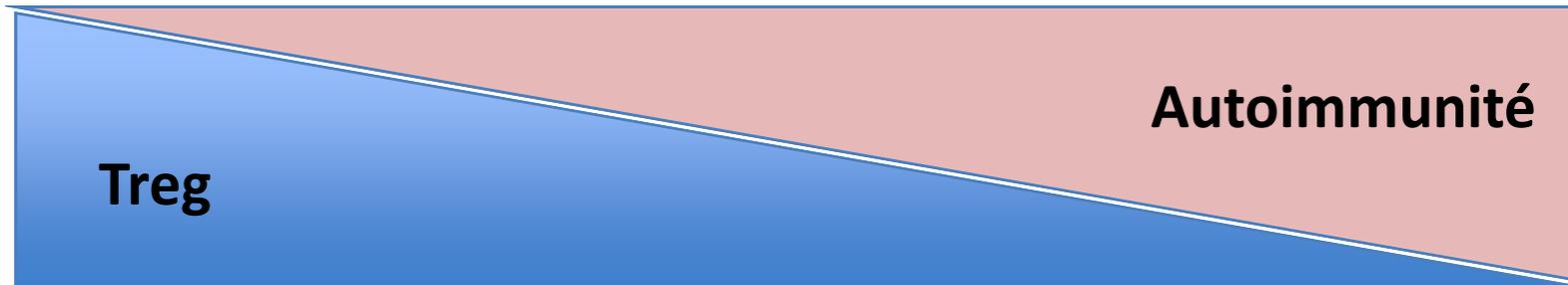
- Augmentation de IL-22 (Th22) corrélée avec un profil Th1 et régressant sous Dexaméthasone (40mg/j 4J)

*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)

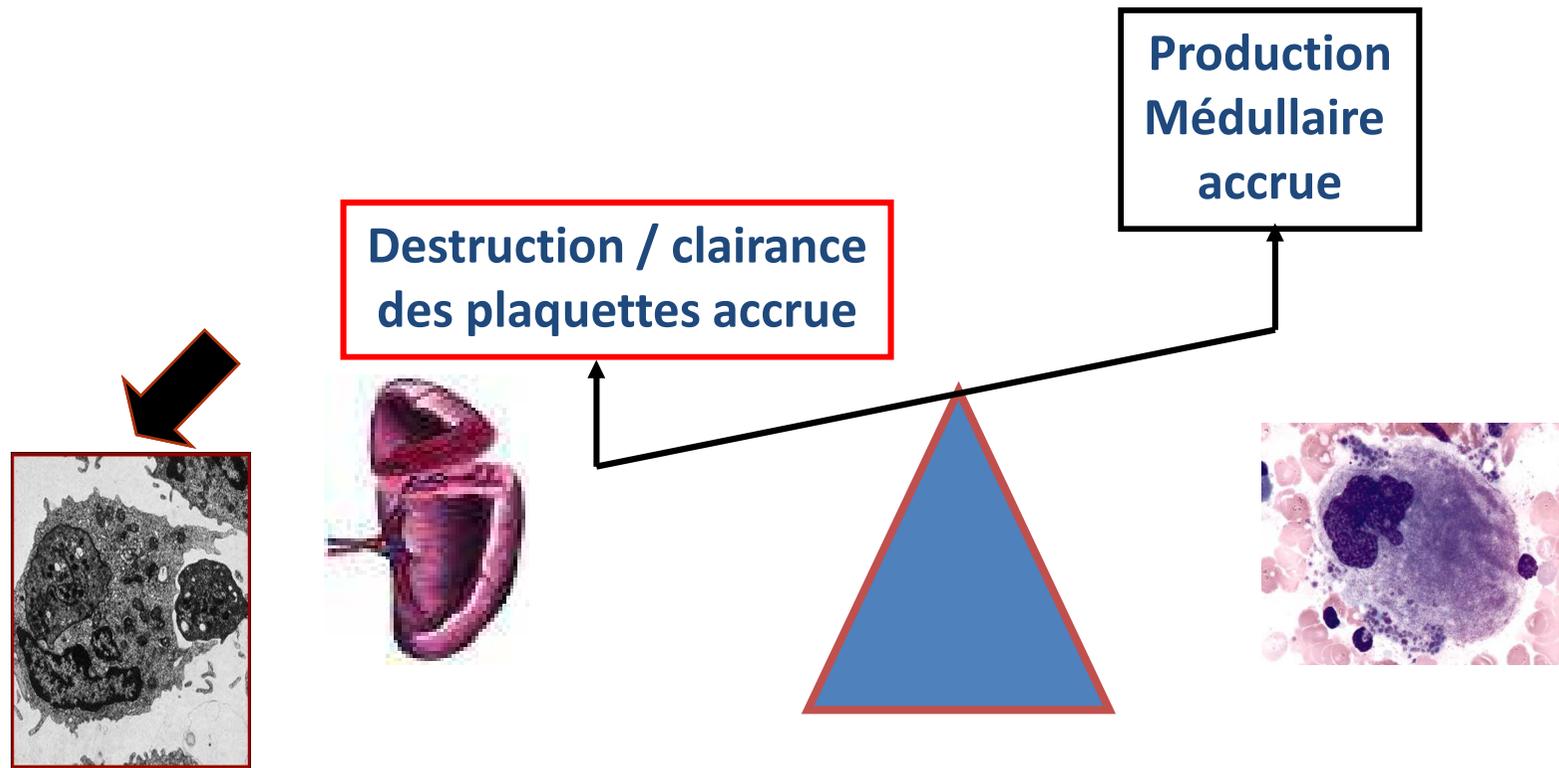
# Le lymphocyte T: chef d'orchestre de la réponse immunitaire

Inflammation

Tolérance

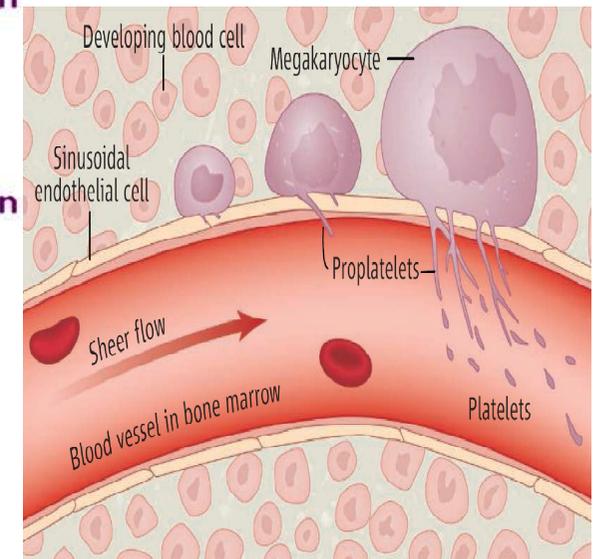
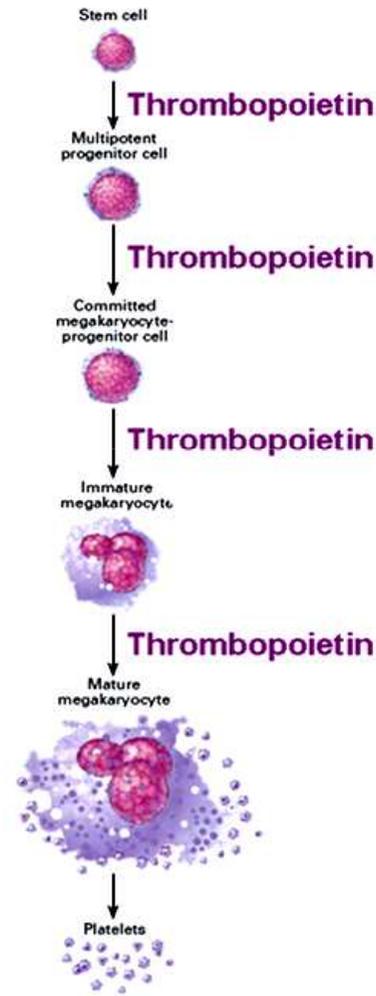
- Profil **Th1**
    - IL-2, IL-10, IFN $\gamma$
    - Production IgG
    - Cytotoxicité à médiation cellulaire
    - PTI chronique
  - **Th17**
  - Profil oligoclonal
- **Diminution** des T reg quantitative et qualitative.

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

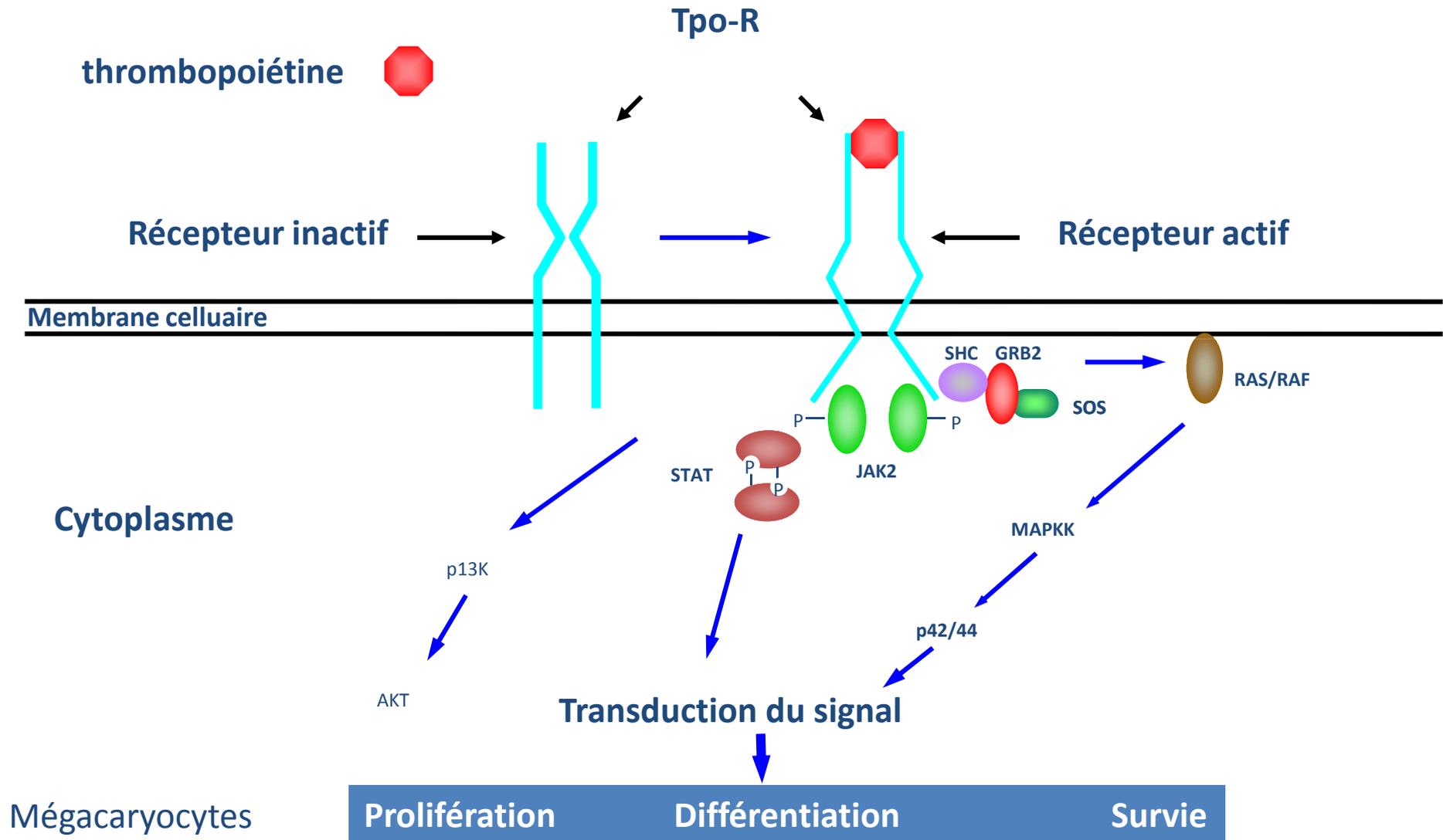


# Thrombopoïèse

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



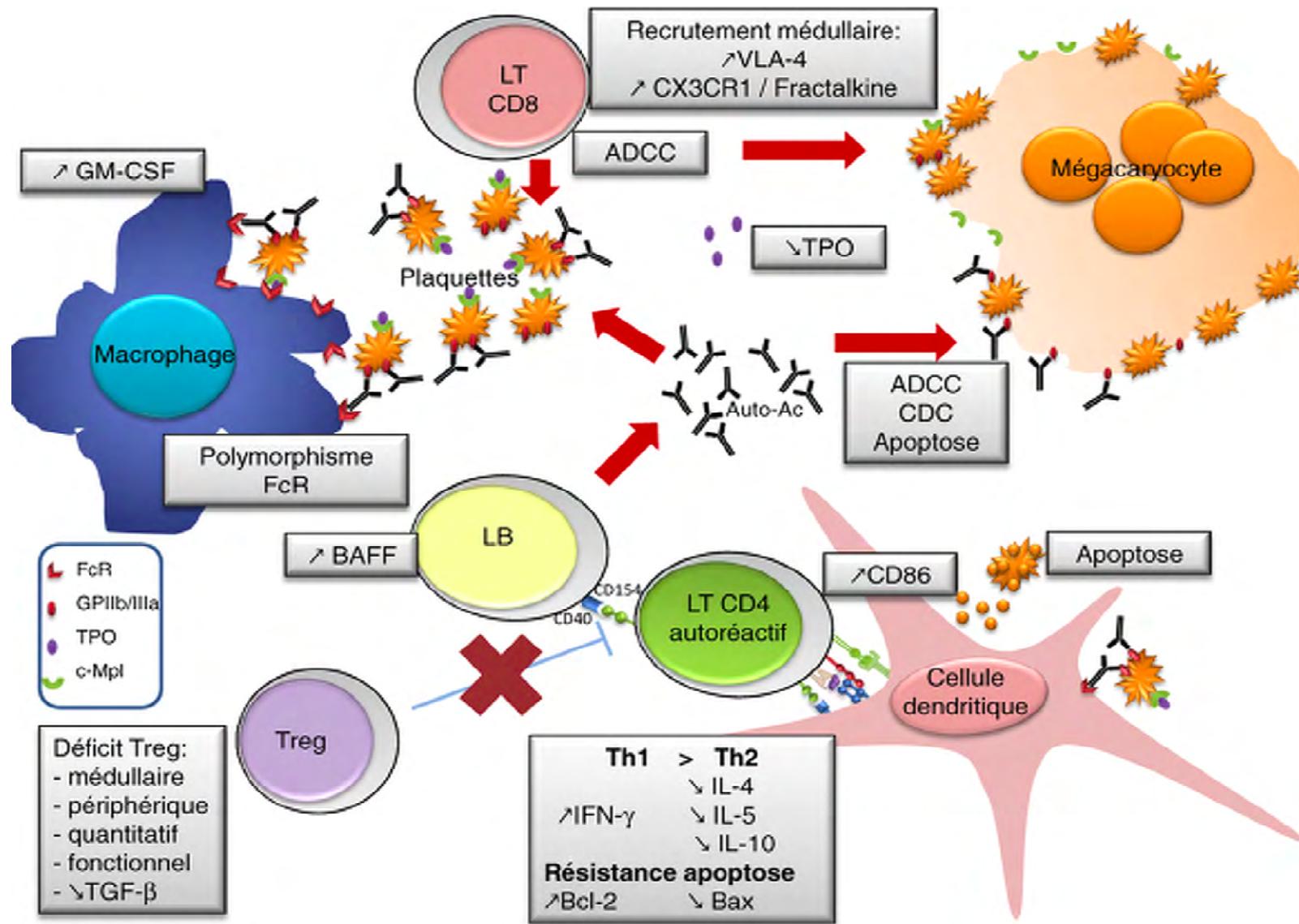
# Thrombopoïétine - mécanismes d'action



# PTI => aussi un problème de production plaquettes

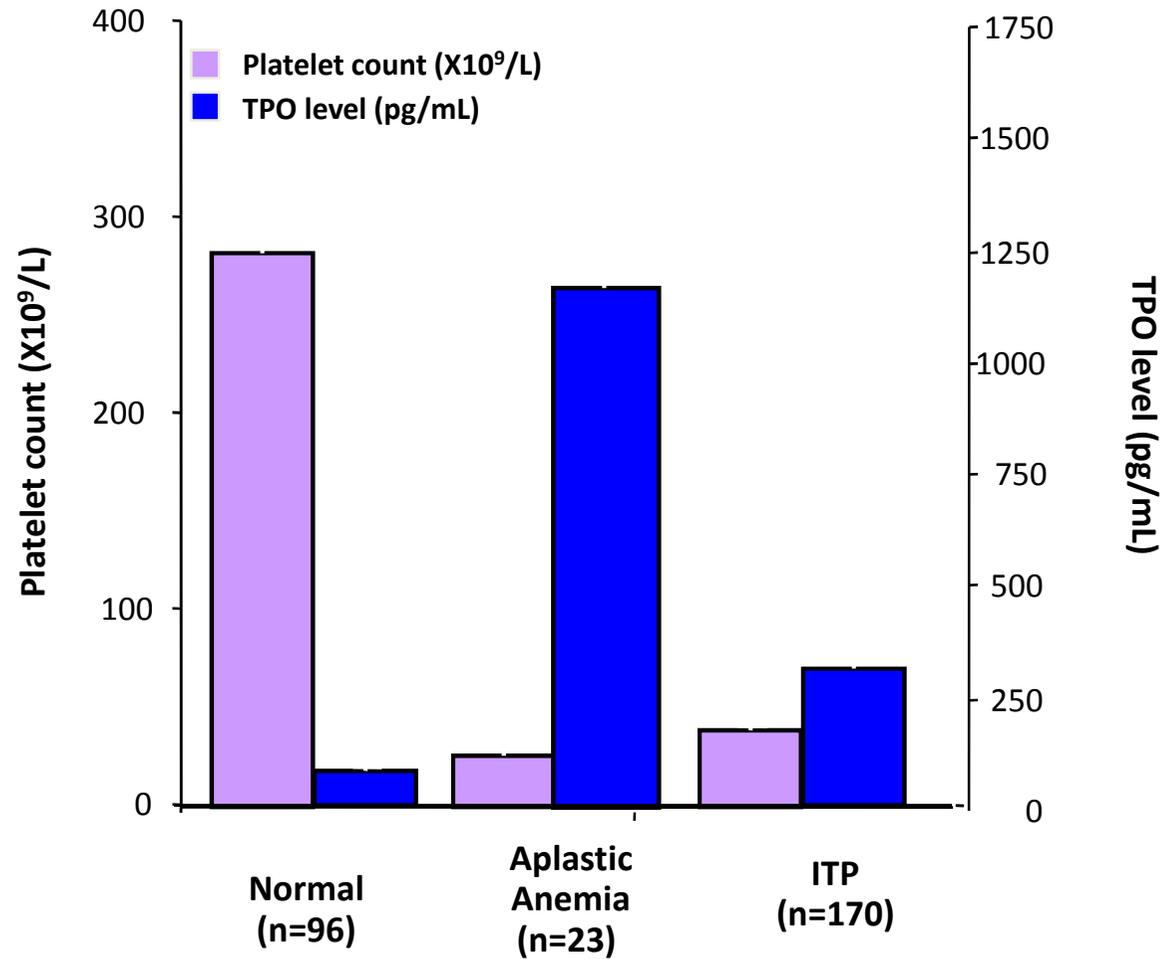
- « Turnover » plaquettes NI voir ↘ dans 2/3 des cas
- Défaut relatif de Tpo libre dans le sérum
- Effet direct des auto-Ac.et/ou des TCD8 sur la mégacaryopoïèse (apoptose)
- Défauts ultra-structuraux des Mégas
- Effet « clinique » des agonistes du Tpo-R dans 60-80% des cas

# Physiopathologie du PTI: résumé



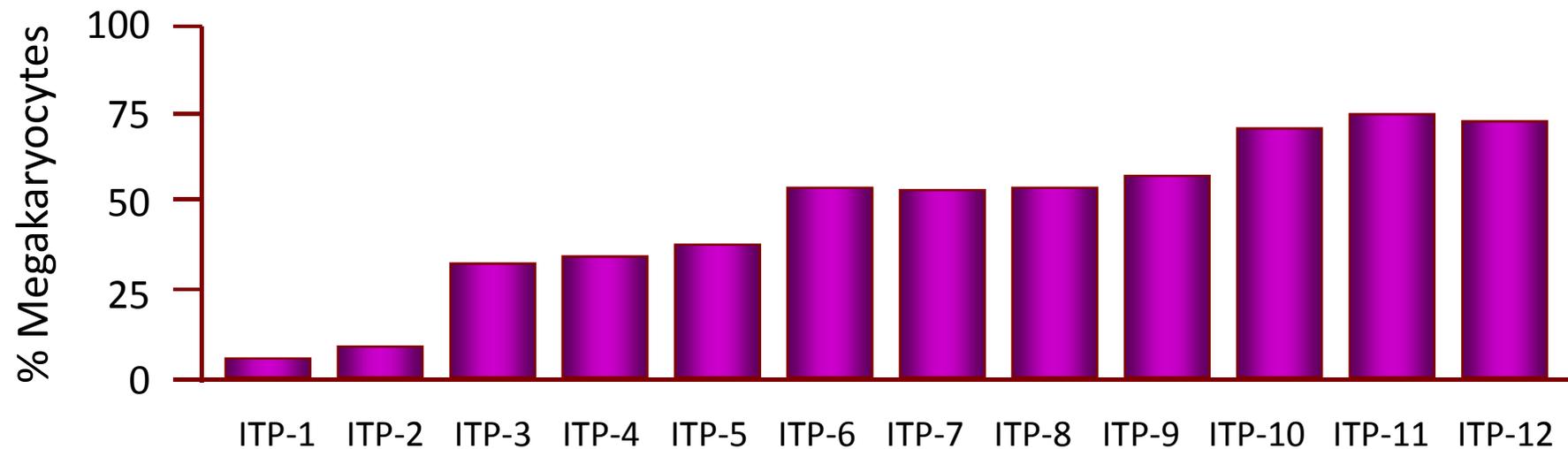
Back-up

# Tpo sérique et PTI

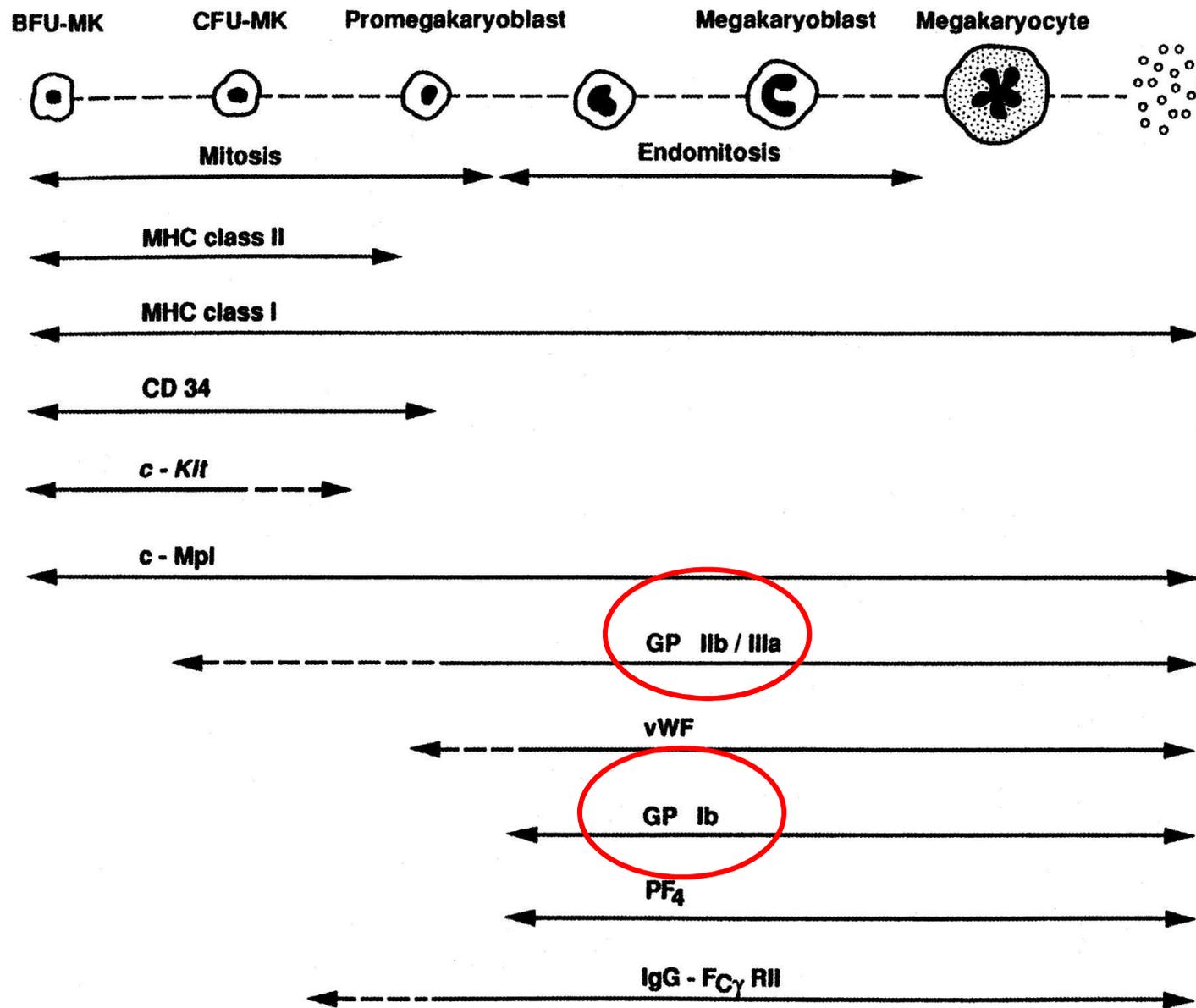


Nichol JL. *Stem Cells* 1998; 16 (Suppl 2): 165-75

# Suppression de la mégacaryopoïèse par adjonction de plasma de patients PTI

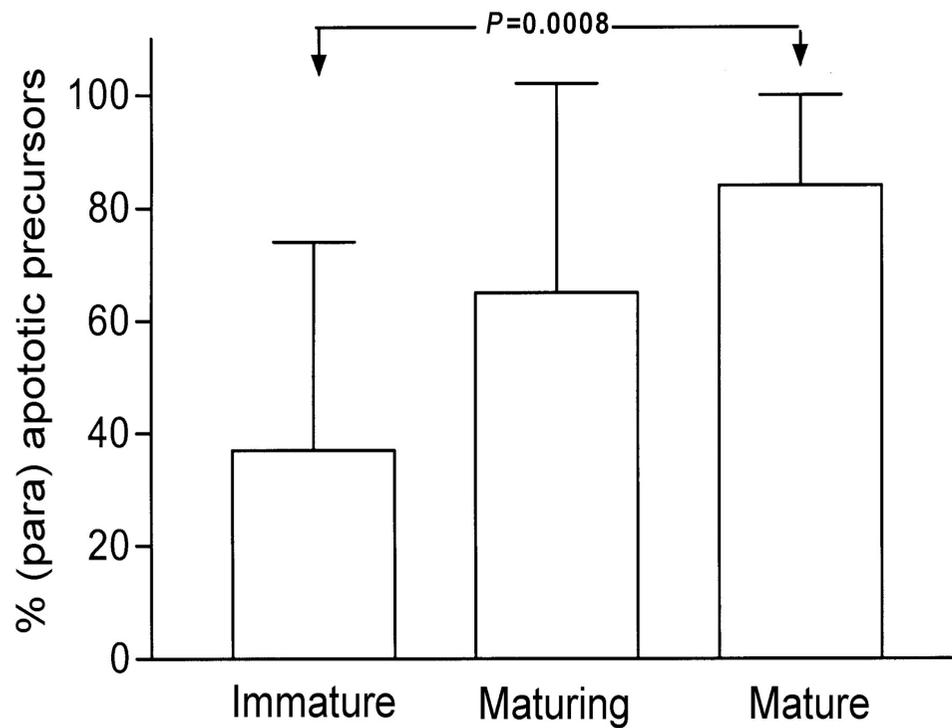


# Auto-anticorps et mégacaryopoïèse

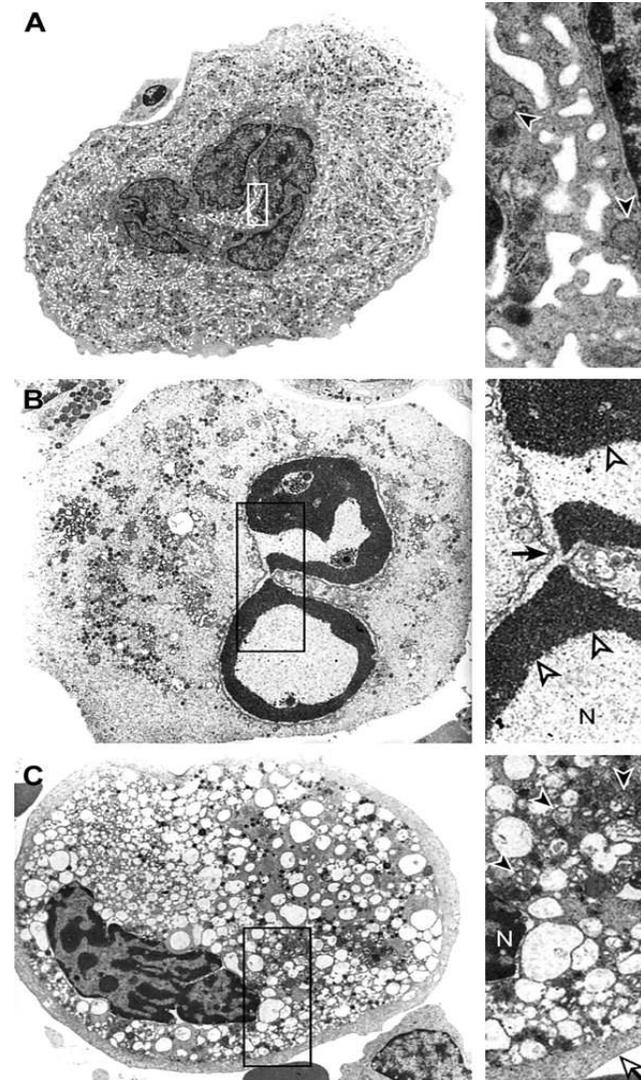


# Altérations structurelles des Mégacaryocytes

Ultrastructural features of (para-) apoptotic damage



Houwerzijl EJ et al, Blood 2004



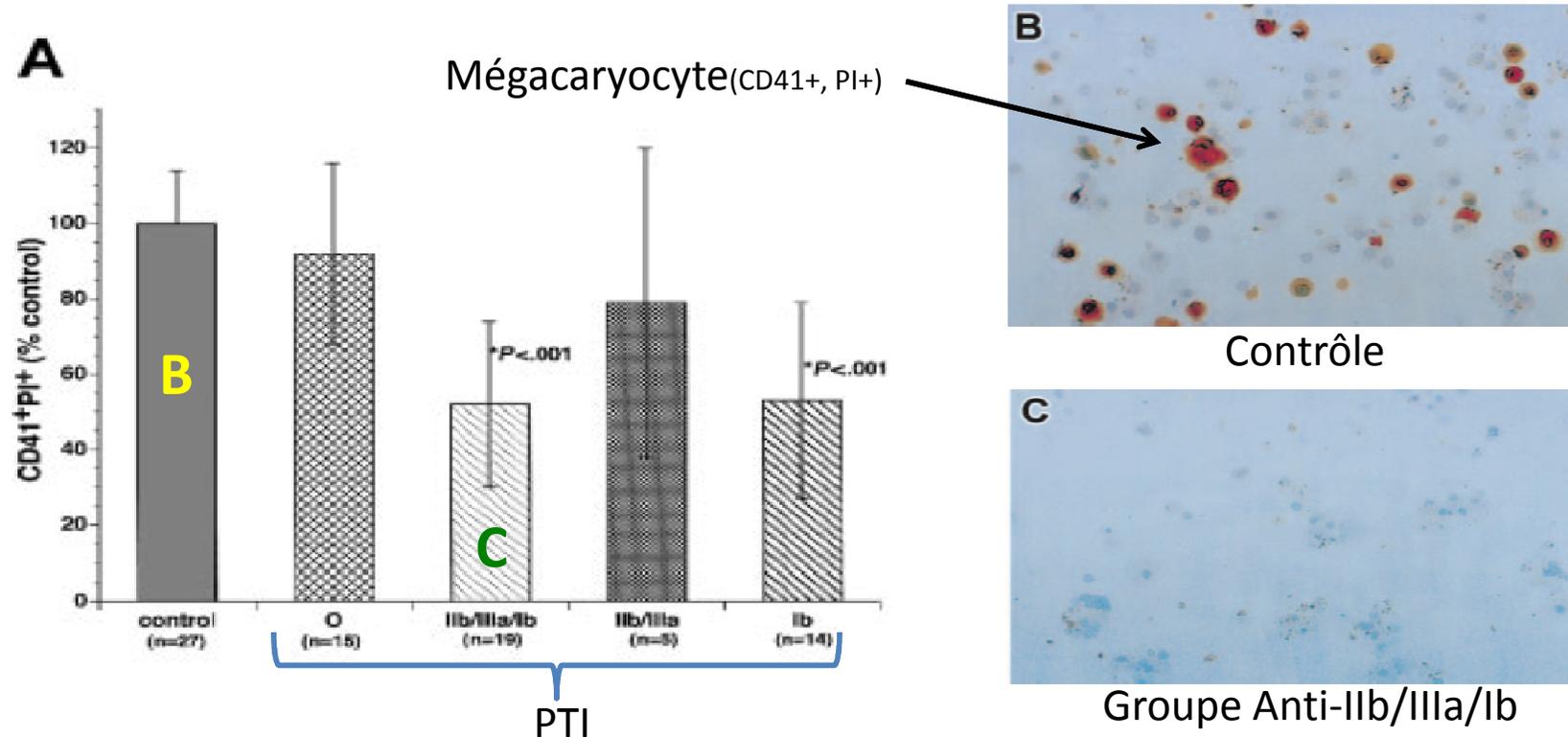
# Diminution de la production des plaquettes.

- 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