

Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT) chez l'adulte : place du caplacizumab

Editorial 1

Dr Nahema ISSA

Médecin – Praticien Hospitalier
Service de Médecine Intensive – Réanimation
Hôpital Saint-André – CHU de Bordeaux (33)

Caplacizumab : une avancée thérapeutique majeure dans le traitement du PTT

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une forme rare et grave de microangiopathie thrombotique (MAT), le plus souvent d'origine auto-immune, qui se caractérise par un [déficit sévère en ADAMTS13](#), enzyme qui clive les multimères de facteur Willebrand.

Sans traitement, l'évolution est généralement fatale mais de nouvelles stratégies thérapeutiques permettent désormais une amélioration du pronostic des patients et un taux de rémission de plus de 95 %.

Un régime thérapeutique triple

Parallèlement à la compréhension de la physiopathologie, le traitement du PTT auto-immun a été marqué par plusieurs avancées majeures : l'avènement des échanges plasmatiques (EP) à partir des années 1990, du rituximab au milieu des années 2000 et enfin plus récemment du caplacizumab.

Le traitement optimal actuellement recommandé à la phase aiguë par le centre national de référence des MAT repose désormais sur une [association thérapeutique qualifiée de « triplette »](#) :

EP permettant à la fois d'apporter des volumes importants de plasma palliant le déficit en ADAMTS13 et d'extraire les auto-anticorps circulants
+ immunomodulation par corticoïdes
+ rituximab afin d'éviter les rechutes
et enfin caplacizumab.

Caplacizumab : un traitement innovant

Approuvé en Europe en août 2018 et par la HAS en 2021, le caplacizumab est un *nanobody* bivalent humanisé anti-facteur Willebrand : il s'agit du premier médicament approuvé pour traiter le PTT en association aux EP et immunosuppresseurs. Il empêche la formation de nouveaux microthrombi dans les vaisseaux en inhibant l'interaction entre les multimères de facteur Willebrand et les plaquettes. Ce mécanisme d'action protège les organes nobles (cœur, cerveau) de l'ischémie et améliore le pronostic des patients.

Les 2 études pivots internationales TITAN et HERCULES montrent une réduction du temps de réponse plaquettaire confirmée par la suite par les études en vie réelle. Les patients présentent également moins d'événements macro-thrombotiques et d'exacerbations. Les autres bénéfices du traitement sont : une réduction de moitié du traitement par EP et une diminution de la durée de séjour en réanimation ainsi que de la durée d'hospitalisation. Le principal obstacle reste son prix élevé qui est à mettre en balance avec la diminution de la charge en soins des patients et l'amélioration du pronostic.

Dans cet article de Dossier du CNHIM, les auteurs ont réalisé un [remarquable travail de synthèse de la littérature](#) actuelle sur le sujet afin de mieux comprendre cette pathologie et l'amélioration de sa prise en charge au cours des 30 dernières années.

Editorial 2

Dr Pascale POULLIN

Chef de Service Hémaphérese - CRMR constitutif microangiopathies thrombotiques
Hôpital de La Conception
AP-HM Hôpitaux universitaires de Marseille (13)

Le Purpura Thrombocytopénique Thrombotique (PTT) : de grands progrès dans le diagnostic, le traitement et la prévention des rechutes dans un parcours de soins polyvalent et complexe

Le PTT, une maladie très rare

Le Purpura Thrombocytopénique Thrombotique (PTT) est une microangiopathie thrombotique extrêmement rare et d'évolution spontanément mortelle, caractérisée par un déficit sévère en *ADAMTS13* (*A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin-1 motifs*, 13^e membre de la famille). Dans de très rares cas ce déficit peut être congénital (PTTc), mais il est le plus souvent induit par des auto-anticorps neutralisants (PTTi).

La fonction de l'ADAMTS13 est de cliver les facteurs Willebrand (FvW) de très haut poids moléculaire (FvW-THPM) sécrétés par les cellules endothéliales. Son déficit est responsable d'une accumulation des FvW-THPM dans les capillaires et les artéioles où les forces de cisaillement induisent un changement de leur conformation et exposent leur domaine A1. Ce changement conformationnel déclenche une adhésion et une agrégation excessive des plaquettes via l'interaction entre le domaine A1 du FvW-THPM et le récepteur de la glycoprotéine 1b-IX des plaquettes. L'obstruction de la microcirculation par ces agrégats riches en plaquettes consomme les plaquettes et entraîne par la suite une anémie hémolytique avec des globules rouges fragmentés (schizocytes), une thrombocytopenie sévère et des lésions ischémiques des organes caractéristiques du PTT.

Bien que pratiquement tous les organes puissent être touchés, l'atteinte du système nerveux central, du cœur et du tube digestif prédominent. À l'inverse, l'atteinte rénale est généralement rare ou modérée.

Echanges plasmatiques - pierre angulaire du traitement - et immunosuppresseurs associés en première ligne : des avancées thérapeutiques décisives dans la phase aiguë

Le traitement du PTT a été marqué par deux avancées décisives : l'avènement des échanges plasmatiques (EP) à partir des années 90 qui a transformé le pronostic de cette maladie réduisant la mortalité à moins de 15-20%, puis du rituximab au milieu des années 2000. Cette combinaison a permis de réduire les exacerbations et les rechutes, mais avec un gain modeste sur la survie globale qui stagne autour de 85 % en raison d'une mortalité précoce du fait du délai d'action du rituximab. Une troisième révolution est en marche depuis ces dernières années témoins de profondes modifications en termes de diagnostic, de traitement et de prévention des rechutes.

Des connaissances récentes sur la physiopathologie du PTT ont conduit au développement de nouvelles thérapies ciblant le remplacement de l'ADAMTS13, les anticorps anti-ADAMTS13 et les interactions entre le facteur von Willebrand et les plaquettes.

De nouvelles stratégies thérapeutiques maximalistes basées sur la trithérapie sont en train d'émerger. Dans le PTTi, si les échanges plasmatiques restent encore à l'heure actuelle la pierre angulaire du traitement de la phase aiguë, l'introduction précoce de traitements immunosuppresseurs en première ligne (corticostéroïdes et rituximab), a conduit à une réduction des exacerbations et des rechutes, mais sans amélioration significative de la survie.

Phase aiguë : le caplacizumab associé aux échanges plasmatiques et au traitement immunosuppresseur

Le caplacizumab, un nanocorps bivalent humanisé anti-facteur von Willebrand, est sur le point de révolutionner le traitement de la phase aiguë. En inhibant l'interaction entre les multimères du facteur von Willebrand et les plaquettes, le caplacizumab empêche l'adhésion des plaquettes, prévient la formation de nouveaux microthrombi et protège les organes de l'ischémie.

Son association précoce aux échanges plasmatiques et au traitement immunosuppresseur permet d'éviter les issues défavorables et de réduire la charge des soins. Soutenu par des dosages répétés de l'ADAMTS13, le rituximab prévient la rechute chez les patients présentant un déficit persistant ou récurrent en ADAMTS13 en rémission clinique.

Enfin le PTTc bénéficie de l'arrivée prochaine sur le marché du recombinant d'ADAMTS13.

Cette revue exhaustive de Dossier du CNHIM examine comment les progrès en matière de diagnostic et de thérapies ciblées modifient le paradigme thérapeutique actuel, tant dans la phase aiguë que dans la phase de rémission, et contribuent à améliorer considérablement le pronostic du PTT. Elle montre par ailleurs à quel point le parcours de soins du patient atteint de PTT est complexe, et nécessite une parfaite coordination entre médecins traitants, non spécialistes et spécialistes hospitaliers (réanimateurs, hématologues, internistes, néphrologues, hémobiologistes).