



SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Le produit de clivage par la plasmine du facteur Willebrand : un nouveau biomarqueur de microthrombose

Plasmin-cleaved von Willebrand factor as a biomarker for microvascular thrombosis

El Otmani H, Frunt R, Smits S, Barendrecht AD, de Maat S, Fijnheer R, *et al.* *Blood* 2024 ; 143 : 2089-98.

Analyse commentée réalisée par Alexandre GUY

Date de publication : 2 septembre 2024

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

Les patients avec un purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) acquis ont des anticorps dirigés contre l'enzyme ADAMTS13, enzyme qui clive le facteur Willebrand (VWF), ce qui entraîne des niveaux de VWF de haut poids moléculaire élevés et favorisant la survenue d'occlusions microvasculaires. Cependant, des travaux récents montrent que la survenue de ces occlusions n'est pas exclusivement dépendante de l'ADAMTS13 et d'autres mécanismes semblent rentrer en jeu. Ainsi, il a été montré que l'activation du plasminogène et la formation de plasmine jouait un rôle au cours des épisodes aigus de PTT avec un rôle protecteur de cette activation et la capacité de la plasmine à atténuer la formation des microthrombi (1). En effet, la plasmine participant à la destruction du caillot formé lors de ces épisodes, les auteurs de cette nouvelle étude publiée dans la revue *Blood* proposent un nouvel outil permettant de mesurer le niveau de VWF spécifiquement clivé par la plasmine et nommé cVWF (*cleavage product of cVWF*) qui pourrait servir de nouveau biomarqueur au cours du PTT.

METHODES

Les auteurs de l'étude ont premièrement caractérisé *in vitro* le VWF clivé par la plasmine. Ils ont ensuite développé un test ELISA utilisant un fragment VHH (qui correspond au domaine de liaison à l'antigène des anticorps de camélidés) qui reconnaît spécifiquement le cVWF. Après vérification de la spécificité du VHH utilisé, les auteurs ont analysé la capacité de ce test à reconnaître le VWF clivé *in vitro* à partir d'agrégats plaquettaires et dans un modèle de flux. Puis des dosages de cVWF ont été réalisés dans le plasma de patients à la phase aiguë du PTT (n = 26), ou après rémission (n = 20), et chez des sujets contrôles (n = 10). Enfin, les auteurs ont évalué le potentiel thérapeutique d'un traitement activateur du plasminogène dans un modèle murin de PTT.

RESULTATS

L'analyse du cVWF clivé par la plasmine a permis de mettre en évidence qu'il est majoritairement polymérique et toujours lié par des ponts disulfures mais que ce clivage permet une dégradation des multimères de hauts poids moléculaires de VWF. La mise au point du test ELISA a montré qu'il permettait le dosage spécifique du cVWF sans détection du VWF non clivé ou du VWF clivé par l'ADAMTS13. *In vitro*, le dosage de cVWF après ajout de plasmine à des microthrombi plaquettaires, obtenu à partir de plaquettes perfusées dans des conditions de flux sur une monocouche de cellules endothéliale, montre une augmentation graduelle au cours du temps de la concentration de cVWF. Les auteurs ont ensuite effectué un dosage de cVWF chez des patients avec un PTT acquis et montrent un taux significativement augmenté à la phase aiguë (n = 26) en comparaison des patients avec PTT en rémission (n = 20) et des sujets contrôles (n = 10). De manière intéressante, ils mettent en évidence une corrélation entre le cVWF et la numération plaquettaire ($r^2 = 0,40$; $p = 0,0005$), et le complexe plasmine-anti-plasmine (PAP) ($r^2 = 0,65$; $< 0,0001$), ce qui suggère que la plasmine aurait un rôle majeur dans le clivage du VWF *in vivo* chez les patients avec PTT. Enfin, dans un modèle murin de PTT, déficient pour l'ADAMTS13 soumis à une injection de facteur Willebrand recombinant, l'injection d'activateur du plasminogène (Microlyse) permet d'améliorer la clairance du facteur Willebrand, de manière concomitante avec une augmentation du taux de cVWF.

AVIS D'EXPERT

Cette étude est intéressante pour plusieurs aspects. Premièrement, elle permet une meilleure compréhension de la physiopathologie du PTT avec un focus réalisé sur l'implication de l'axe plasminogène-plasmine-VWF et son rôle important dans la genèse des épisodes d'occlusion microvasculaires chez les patients. De plus, d'un point de vue thérapeutique, les auteurs apportent des données suggérant qu'une action activatrice sur le plasminogène permettrait d'améliorer les microthrombi dans un modèle murin déficient en ADAMTS13. Enfin, d'un point de vue diagnostique, les auteurs effectuent une caractérisation convaincante d'un test ELISA permettant de détecter le produit de clivage du facteur Willebrand et démontrent que le cVWF mesuré est élevé chez les patients avec PTT en poussée, pouvant potentiellement constituer un nouveau biomarqueur d'activité chez ces patients. A noter un taux de cVWF (en pourcentage par rapport au VWF total) très faible chez les patients, de l'ordre de 0,1 %, suggérant une demi-vie courte de ce VWF clivé. Les données générées sur ce nouveau marqueur permettent d'envisager des dosages au cours d'autres MAT (MAT post-transplantation, notamment) ou dans d'autres pathologies (infection COVID-19) dans lesquelles la dysfonction endothéliale est importante.

RÉFÉRENCE

1. Tersteeg C, de Maat S, De Meyer SF, Smeets MW, Barendrecht AD, Roest M, *et al.* Plasmin cleavage of von willebrand factor as an emergency bypass for ADAMTS13 deficiency in thrombotic microangiopathy. *Circulation* 2014 ; 129 : 1320-31.