

INTRODUCTION

En 1996 , on obtient alors une première information sur une [Purification partielle et caractérisation d'une protéase du plasma humain clivant le facteur von Willebrand en fragments produits par protéolyse in vivo.](#) Les propriétés observées de l'enzyme dégradant le vWF diffèrent de celles de toutes les autres protéases décrites jusqu'à présent. Le vWF purifié a été incubé avec la protéase et le matériel dégradé a été soumis à une électrophorèse sur gel de dodécyl sulfate de sodium et de polyacrylamide après réduction du disulfure. La taille, la composition en acides aminés et la séquence amino terminale des fragments réduits ont confirmé que la liaison peptidique 842Tyr-843Met avait été clivée, c'est-à-dire la même liaison qui a été proposée pour être clivée in vivo.

En 1998 cette analyse porte sur [la protéase clivant le facteur von Willebrand dans le purpura thrombocytopénique thrombotique et le syndrome hémolytique et urémique.](#) Il fut alors examiné 30 patients atteints de purpura thrombocytopénique thrombotique et 23 patients atteints du syndrome hémolytique et urémique. Sur 24 patients atteints de purpura thrombocytopénique thrombotique non familial, 20 présentaient un déficit en protéase sévère et 4 un déficit en protéase modéré au cours d'un événement aigu. Un inhibiteur trouvé chez 20 de ces patients s'est avéré être de l'IgG dans cinq des cinq échantillons de plasma testés. Sur les 13 patients atteints du syndrome hémolytique-urémique non familial, 11 présentaient des niveaux normaux d'activité de la protéase clivant le facteur de von Willebrand pendant l'épisode aigu, alors que chez 2 patients, l'activité était légèrement diminuée. Les 6 patients atteints de purpura thrombocytopénique thrombotique familial n'avaient pas d'activité de la protéase clivant le facteur von Willebrand mais n'avaient pas d'inhibiteur, alors que les 10 patients atteints de syndrome hémolytique et urémique familial avaient une activité normale de la protéase. **La dégradation protéolytique in vitro du facteur von Willebrand par la protéase a été étudiée chez 5 patients atteints du syndrome hémolytique et urémique familial et 7 patients atteints du syndrome hémolytique et urémique non familial, et elle était normale chez les 12 patients.** Conclusions : Le purpura thrombocytopénique thrombotique non familial est dû à un inhibiteur de la protéase de clivage du facteur von Willebrand, alors que la forme familiale semble être causée par une déficience constitutionnelle de la protéase. Les patients atteints du syndrome hémolytique et urémique ne présentent pas de déficit en protéase de clivage du facteur de von Willebrand ni d'anomalie de la protéine de von Willebrand.

La même année une étude indique l'existence d'[un Anticorps contre la protéase du facteur von Willebrand dans le purpura thrombocytopénique thrombotique aigu.](#) Trente-neuf échantillons de plasma provenant de 37 patients atteints de purpura thrombocytopénique thrombotique aigu présentaient un déficit sévère en protéase clivant le facteur de von Willebrand. Aucun déficit n'a été détecté dans 16 échantillons de plasma provenant de patients atteints de purpura thrombocytopénique thrombotique en rémission ou dans 74 échantillons de plasma provenant de sujets normaux, de patients hospitalisés ou ambulatoires sélectionnés au hasard, ou de patients atteints d'hémolyse, de thrombocytopénie ou de thrombose due à d'autres causes. **Une activité inhibitrice contre la protéase a été détectée dans 26 des 39 échantillons de plasma (67 %) obtenus pendant la phase aiguë de la maladie.** Les inhibiteurs étaient des anticorps IgG. La contrainte de cisaillement a augmenté l'activité du cofacteur ristocétine du facteur de von Willebrand dans le surnageant cryogénique d'échantillons de plasma obtenus pendant la phase aiguë, mais a diminué

l'activité dans le surnageant cryogénique du plasma de sujets normaux. Conclusions : Des anticorps inhibiteurs contre la protéase de clivage du facteur de von Willebrand sont présents chez les patients atteints de purpura thrombocytopénique thrombotique aigu. Une déficience de cette protéase est susceptible de jouer un rôle critique dans la pathogenèse de la thrombose plaquettaire dans cette maladie.

En 1999, une nouvelle étude porte sur [La protéase clivant le facteur von Willebrand dans le purpura thrombocytopénique thrombotique et le syndrome hémolytique et urémique.](#) Cet article apporte la preuve de l'existence d'un inhibiteur de la protéase de clivage du facteur von Willebrand dans la pathogenèse du purpura thrombocytopénique thrombotique, mais pas dans celle du syndrome hémolytique et urémique. **Dans cette étude, les patients ont été classés comme présentant l'un ou l'autre syndrome sans connaître les résultats du dosage de la protéase clivant le facteur von Willebrand.** Cependant, les auteurs n'ont pas décrit les critères selon lesquels le diagnostic a été posé. En outre, certaines caractéristiques distinctives, telles que la chronicité de la maladie et la probabilité de rechute, n'ont pu être déterminées que rétrospectivement.

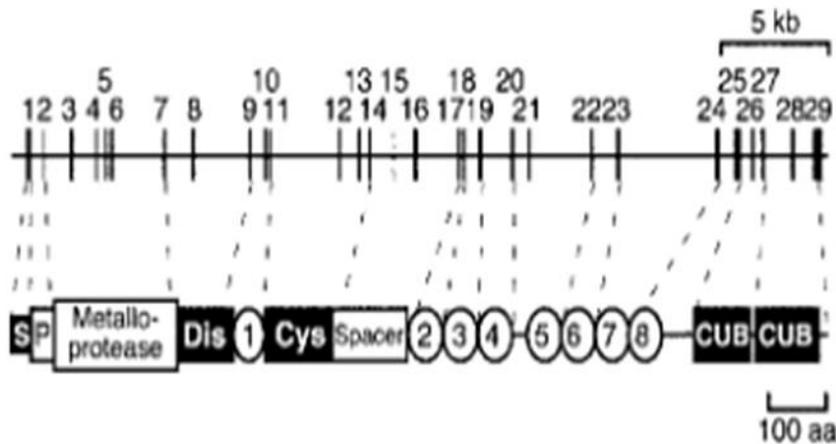
En 2000 il est indiqué dans ce travail la présence d'une activité soutenue [pour la protéase du facteur Von Willebrand dans le purpura thrombotique thrombocytopénique congénital.](#) Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) congénital a récemment été associé à un déficit d'une nouvelle protéase clivant le facteur von Willebrand (FVW). Afin de déterminer si l'activité protéasique résiduelle détermine les manifestations cliniques, nous avons déterminé l'activité protéasique chez trois patients atteints de PTT congénital de gravité variable. **L'activité protéasique intrinsèque de divers produits dérivés du plasma a également été évaluée, étant donné qu'un patient avait été maintenu avec succès pendant de nombreuses années, d'abord en utilisant un concentré de facteur VIII de pureté intermédiaire (Kryobulin), puis du cryoprécipité.** Les trois patients présentaient un déficit absolu sévère de l'activité de la protéase liant le FVW (< 3 %) jusqu'à 5 mois après les symptômes cliniques. Trois membres de la famille présentaient également une légère réduction de l'activité protéasique (25-50%). Néanmoins, l'activité protéasique intrinsèque des produits dérivés du plasma est en corrélation avec leur efficacité clinique : une activité protéasique significative (100%) a été trouvée dans le PFC, le surnageant de cryoprécipité, le plasma traité par solvant-détergent, le cryoprécipité et la Kryobuline. Deux produits de facteur VIII cliniquement inefficaces (Fahndi et Haemate P) ne possédaient qu'une faible activité protéasique (6,25 % et 12,5 % respectivement). Bien que ces résultats suggèrent que l'activité protéasique du FVW joue un rôle central dans la pathogenèse du PTT congénital, de petites différences dans l'activité protéasique, inférieures à 3 %, ou des résultats jusqu'à présent inconnus dans l'activité protéasique du FVW ne peuvent pas être considérés comme des facteurs de risque.

En 2001 de nouvelles informations sont obtenues dans cette analyse sur [l'activité du facteur von Willebrand et de la métalloprotéase qui élimine le facteur von Willebrand dans le syndrome hémolytique et urémique associé à Escherichia coli O157:H7.](#) Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) survient généralement après une infection par des bactéries productrices de la toxine de Shiga. Le purpura thrombocytopénique thrombotique, qui présente des manifestations cliniques similaires, est associé à une activité déficiente d'une métalloprotéase circulante qui clive le facteur de von Willebrand au niveau de la liaison

peptidique Tyr842-Met843 en fonction de la contrainte de cisaillement. Il fut alors analysé l'activité de la métalloprotéase clivant le facteur de von Willebrand et le statut du facteur de von Willebrand chez 16 enfants ayant développé un SHU après une infection par Escherichia coli O157:H7 et chez 29 enfants infectés n'ayant pas développé cette complication. L'activité de la métalloprotéase clivant le facteur von Willebrand était normale chez tous les sujets, mais la taille du facteur von Willebrand était diminuée dans le plasma de chacun des 16 patients atteints de SHU. **La diminution de la taille du facteur von Willebrand circulant était corrélée à la sévérité de la thrombocytopénie et était proportionnelle à une augmentation des fragments protéolytiques du facteur von Willebrand dans le plasma.** Les études immunohistochimiques des reins de quatre autres patients décédés du SHU ont mis en évidence des thrombi glomérulaires chez trois patients et des thrombi artériels et artériolaires chez un patient. Les thrombi glomérulaires contenaient de la fibrine mais peu ou pas de facteur von Willebrand. Une diminution de la taille du facteur von Willebrand circulant était corrélée à la sévérité de la thrombocytopénie et était proportionnelle à une augmentation des fragments protéolytiques du facteur von Willebrand dans le plasma. Les études immunohistochimiques des reins de quatre autres patients décédés du SHU ont mis en évidence des thrombi glomérulaires chez trois patients et des thrombi artériels et artériolaires chez un patient. Les thrombi glomérulaires contenaient de la fibrine mais peu ou pas de facteur von Willebrand. Une diminution des grands multimères du facteur von Willebrand, probablement causée par une protéolyse accrue due à une contrainte de cisaillement anormale dans la microcirculation, est fréquente dans le SHU.

Cette année là une étude permet de définir mieux la [Structure de la protéase de clivage du facteur von Willebrand \(ADAMTS13\), une métalloprotéase impliquée dans le purpura thrombocytopénique thrombotique.](#) Le purpura thrombocytopénique thrombotique est associé à un déficit acquis ou congénital d'une protéase plasmatique clivant le facteur von Willebrand (VWF_{CP}). Sur la base d'une séquence partielle d'acides aminés, la VWF_{CP} a été récemment identifiée **comme un nouveau membre de la famille des métalloprotéases ADAMTS et désignée ADAMTS13.** La séquence d'ADNc de 4,6 paires de kilobases de la VWF_{CP} a été déterminée. Par Northern blotting, l'ARNm du VWF_{CP} de pleine longueur a été détecté uniquement dans le foie. Le VWF_{CP} est constitué de 1 427 résidus d'acides aminés et possède un peptide signal, un court propeptide se terminant par la séquence RQRR, un domaine métalloprotéase de type reprotéase, un domaine de type désintégration, une répétition de thrombospondine-1, un domaine riche en Cys, un espaceur ADAMTS, sept répétitions supplémentaires de thrombospondine-1 et deux domaines CUB. La VWF_{CP} est apparemment produite sous forme de zymogène qui nécessite une activation protéolytique, peut-être par la furine au niveau intracellulaire. Les sites pour les ions Zn(2+) et Ca(2+) sont conservés dans le domaine de la protéase. Le domaine riche en Cys contient une séquence RGDS qui pourrait servir de médiateur pour la liaison dépendante de l'intégrine aux plaquettes ou à d'autres cellules. L'épissage alternatif donne lieu à au moins sept variantes potentielles qui tronquent la protéine à différentes positions après le domaine de la protéase. L'épissage alternatif peut avoir une signification fonctionnelle, produisant des protéines avec des capacités distinctes d'interaction avec les cofacteurs, le tissu conjonctif, les plaquettes, Le schéma ci-contre présente la structure de ADMST13

von Willebrand factor-cleaving protease (VWFCP).



Selon Zheng et al., J Biol Chem. 2001 Nov 2;276(44):41059-63.

On aura progressivement de plus amples informations sur cette protéine et un tableau récapitulatif permet de résumer ces données.

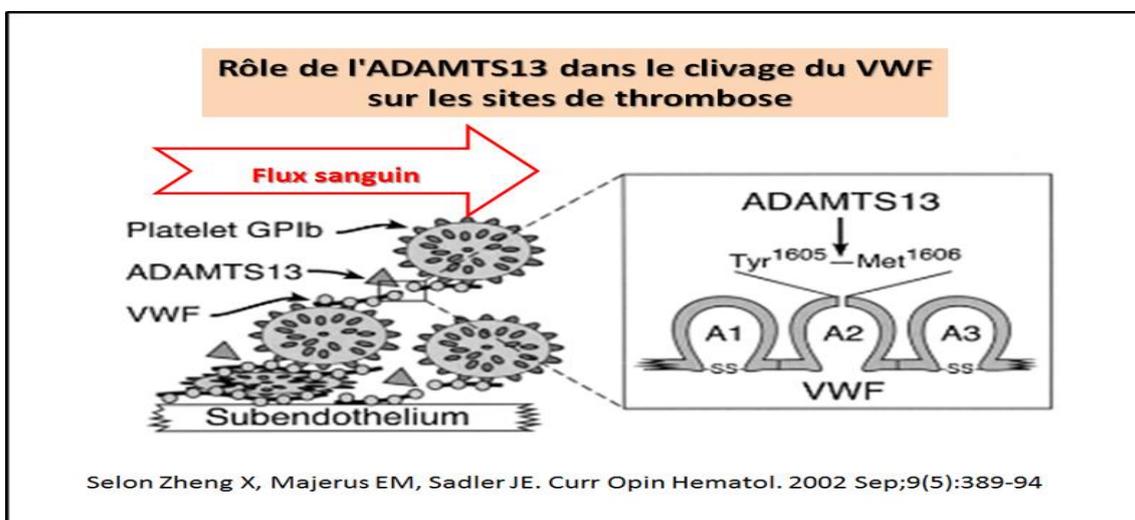
Tableau récapitulatif des différentes séquences de la disintégrine et metalloproteïnase motif 13 de la thrombospondine : ADAMST13

Protéine	PM	Locus gène	Distribution
ADAMTS13	153 kDa	9q34	Surface cellulaire

En 2002 l'étude suivante porte sur le [Facteur Von Willebrand, ADAMTS13 et purpura thrombocytopénique thrombotique](#). Le facteur Von Willebrand (vWF), une glycoprotéine essentielle pour favoriser l'adhésion et l'agrégation des plaquettes sur les sites de lésions vasculaires, existe dans le plasma sous la forme d'une série de multimères. Des études récentes ont montré qu'une métalloprotéase clive le vWF endothélial en une série de

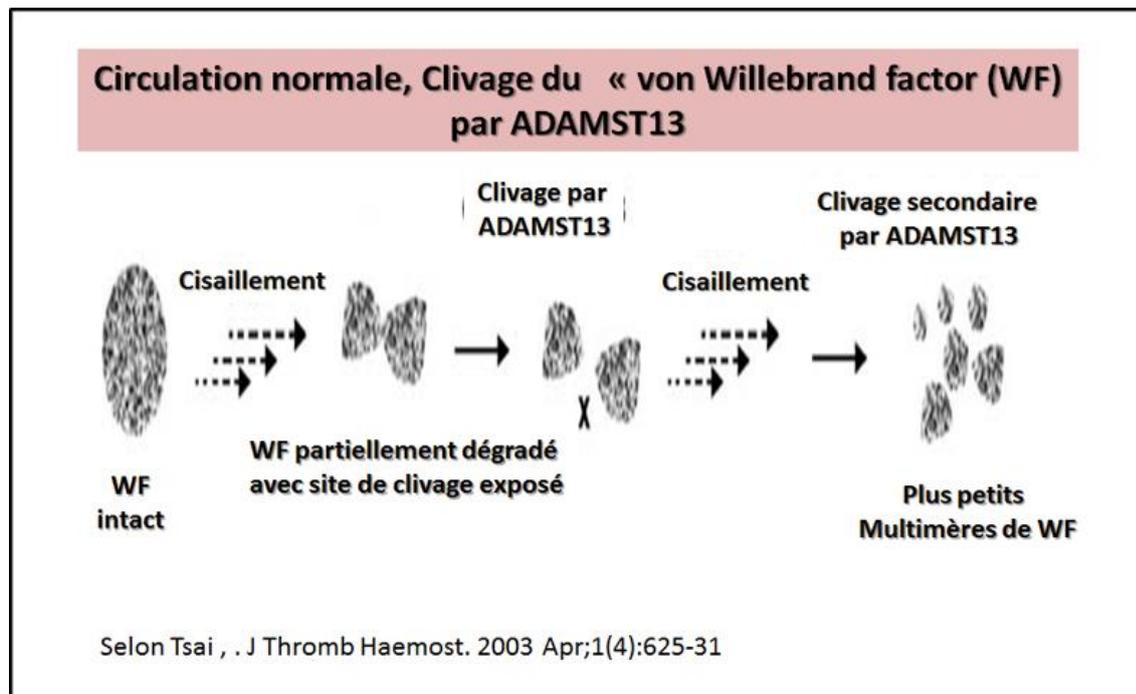
multimères. Un déficit de l'activité protéase dû à des inhibiteurs IgG auto-immuns ou à des mutations génétiques est associé au purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). **Le clonage positionnel basé sur des lignées présentant un déficit génétique de la protéase et le séquençage des acides aminés de la protéine purifiée ont permis d'identifier la protéase comme un nouveau membre de la famille des métalloprotéases à zinc ADAMTS (a disintegrin and métalloprotéase with thrombospondine type 1 repeat) située sur le bras long du chromosome 9.** Des mutations du gène sont détectées chez les patients atteints de la forme congénitale du PTT. Ces résultats confirment que la protéolyse du vWF est essentielle pour réguler l'interaction entre le vWF et les plaquettes et ouvrent la voie à l'amélioration du diagnostic et du traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique.

Cette nouvelle étude concerne [la protéase ADAMTS13 et le purpura thrombocytopénique thrombotique \(PTT\)](#) qui est une maladie mystérieuse et mortelle qui a souvent pu être traitée efficacement par des échanges de plasma, mais sans que l'on comprenne vraiment la physiopathologie sous-jacente. Des avancées récentes suggèrent maintenant que la déficience d'une protéase de clivage spécifique du facteur von Willebrand (FVW) favorise les lésions tissulaires dans le PTT. Les multimères de VWF participent à la formation des thrombus plaquettaires. **Le clivage protéolytique des multimères de VWF limite normalement la croissance du thrombus plaquettaire, et l'absence de clivage du VWF semble favoriser la thrombose microvasculaire. La protéase clivant le FVW s'avère être un nouveau membre de la famille des métalloprotéases ADAMTS, désignée ADAMTS13. Les auto-anticorps qui inhibent l'ADAMTS13 sont à l'origine du PTT sporadique, et les mutations du gène ADAMTS13 provoquent une forme autosomique récessive de PTT chronique récidivant. D'autres études sur l'ADAMTS13 semblent susceptibles de modifier notre approche du diagnostic et du traitement du PTT et d'autres microangiopathies thrombotiques. Un schéma montre comment le WF se lie aux constituants du tissu conjonctif sous-endothélial et se lie ensuite à la glycoprotéine Ib des plaquettes, ce qui permet l'adhésion des plaquettes. D'autres plaquettes peuvent être recrutées par un mécanisme similaire. La contrainte de cisaillement dans le sang en circulation permet à l'ADAMTS13 de cliver une liaison Tyr-Met spécifique dans le deuxième des trois domaines A des sous-unités du FVW. Le clivage réduit la taille des multimères du VWF et inhibe l'adhésion des plaquettes. La déficience en ADAMTS13 permet à la thrombose microvasculaire dépendante des plaquettes de se développer, provoquant ainsi la PTT. Un schéma résume la situation.**



En 2003, cette étude rapporte un [cas de dystrophie musculaire de Duchenne compliquée par un purpura thrombocytopénique thrombotique](#). Il a été ainsi rencontré un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) compliquée par un purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). Ce patient a présenté une forte fièvre soudaine, un dysfonctionnement rénal et une thrombocytopénie depuis le 2 février 2002. L'hémolyse était également indiquée par une hyperbilirubinémie dominante indirecte, bien que l'hémoglobine n'ait été que légèrement diminuée. **Aucun signe ou symptôme du système nerveux central n'a été détecté. Le PTT a été suggéré par ces résultats et confirmé par une diminution de l'activité (21 %) de la protéase de clivage du facteur von Willebrand.** Un échange de plasma a été effectué pendant 4 jours à partir du 5 février et a permis le rétablissement du patient. Des thromboses, telles que des infarctus cérébraux et pulmonaires, ont été occasionnellement observées dans la DMD. Récemment, plusieurs observations associant la dégénérescence musculaire à l'hypercoagulation ont été rapportées, par exemple une forte corrélation entre le taux de CK sérique et le FDP. Dans sept cas de DMD avec infarctus pulmonaire, une élévation transitoire du taux de CK sérique a été détectée avant l'élévation des LDH. Cependant, aucun cas de PTT n'a été rapporté chez des patients atteints de DMD. Étant donné que le taux de CK sérique n'était pas élevé pendant l'évolution clinique de notre patient, il est peu probable que la dégénérescence musculaire ait joué un rôle dans le PTT chez ce patient. Il convient de noter que des anomalies endothéliales ont été signalées dans la DMD, les lésions endothéliales étant considérées comme un facteur fondamental du PTT.

Ce travail révèle l'existence [d'un déficit sévère en ADAMTS-13 qui serait spécifique du purpura thrombocytopénique thrombotique ?](#) **Voilà la question et la réponse est : Oui.** Des études récentes démontrent qu'un défaut de la protéase qui clive le facteur von Willebrand (VWF), ADAMTS (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif)-13, provoque le développement du purpura thrombocytopénique thrombotique, suggérant que le dosage de l'activité de la protéase permettra de distinguer le PTT du SHU et d'autres types de microangiopathies thrombotiques. Le cas normal est présenté ci-contre



En 2004, cette analyse porte sur un [Déficit sévère en ADAMTS-13 dans l'enfance](#). Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) est une maladie microangiopathique rare qui s'accompagne d'une morbidité élevée et d'une mortalité importante. La forme primaire du PTT est causée par une déficience sévère, acquise ou héréditaire, de la protéase de clivage du facteur von Willebrand (VWF-CP), ADAMTS-13. **Le PTT étant moins fréquent chez les enfants, les pédiatres généralistes ne sont pas bien informés du spectre des symptômes cliniques et des valeurs de laboratoire altérées, ce qui augmente le risque de non-diagnostic et d'issue fatale.** En cas d'atteinte rénale, l'affection peut facilement être diagnostiquée à tort comme un syndrome hémolytique et urémique (SHU). Il est ainsi présenté une série de cas d'enfants atteints d'un déficit sévère en VWF-CP en mettant l'accent sur l'hétérogénéité clinique responsable d'un diagnostic erroné et d'un traitement inapproprié. La forme héréditaire peut entraîner l'apparition de symptômes allant d'une thrombocytopénie isolée au tableau clinique complet caractéristique du PTT classique. Les diagnostics présumés les plus courants des formes oligosymptomatiques sont respectivement la thrombocytopénie immunitaire (PTI) et le syndrome d'Evans. Cet article s'adresse donc aux pédiatres des unités de soins néonataux et intensifs, ainsi qu'à leurs collègues spécialisés en néphrologie, en hématologie et en neurologie.

Il est présenté dans cette étude un [effet de l'échange de plasma sur l'activité de la métalloprotéase ADAMTS13, le niveau d'inhibiteur et le résultat clinique chez les patients atteints de purpura thrombocytopénique thrombotique idiopathique et non idiopathique](#).

L'échange thérapeutique de plasma est un traitement empirique efficace du purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT), mais la façon dont le traitement affecte le niveau de l'activité de l'a-disintégrine and metalloprotease with thrombospondine type 1 motif 13 (ADAMTS13) ou de l'inhibiteur n'a pas été rapportée chez de nombreux patients. **Il fut ainsi analysé prospectivement l'activité de l'ADAMTS13 et les niveaux d'inhibiteurs chez 37 adultes atteints de PTT.** Le taux d'ADAMTS13 à la présentation était inférieur à 5 % chez 16 des 20 patients atteints de PTT idiopathique et chez aucun des 17 patients atteints de PTT associé à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, à un cancer, à des médicaments ou à une grossesse ($P < 0,00001$). Sept des 16 patients ayant une activité ADAMTS13 inférieure à 5 % (environ 44 %) avaient des inhibiteurs. Pour 8 patients suivis en série avec une activité ADAMTS13 inférieure à 5% mais sans inhibiteur au moment de la présentation, l'échange de plasma a conduit à une rémission clinique complète et à une augmentation du taux d'ADAMTS13. En revanche, 4 patients ayant une faible activité ADAMTS13 mais un titre d'inhibiteur élevé (> 5 unités/mL) n'ont pas eu d'augmentation de l'activité ADAMTS13 ni de réduction du titre d'inhibiteur : 3 ont eu une récurrence de la maladie et 1 est décédé. Parmi les 17 patients dont l'activité AD-AMTS13 à la présentation était supérieure à 25 %, 10 sont décédés. Le taux de mortalité pour le PTT idiopathique était de 15 %, tandis que le taux de mortalité pour le PTT non idiopathique était de 59 % ($P < 0,02$). La conclusion est donc que les dosages de l'activité et des inhibiteurs de l'ADAMTS13, en plus des catégories cliniques (PTT idiopathique et PTT non idiopathique), permettent de prédire l'issue de la maladie et peuvent être utiles pour adapter le traitement des patients.

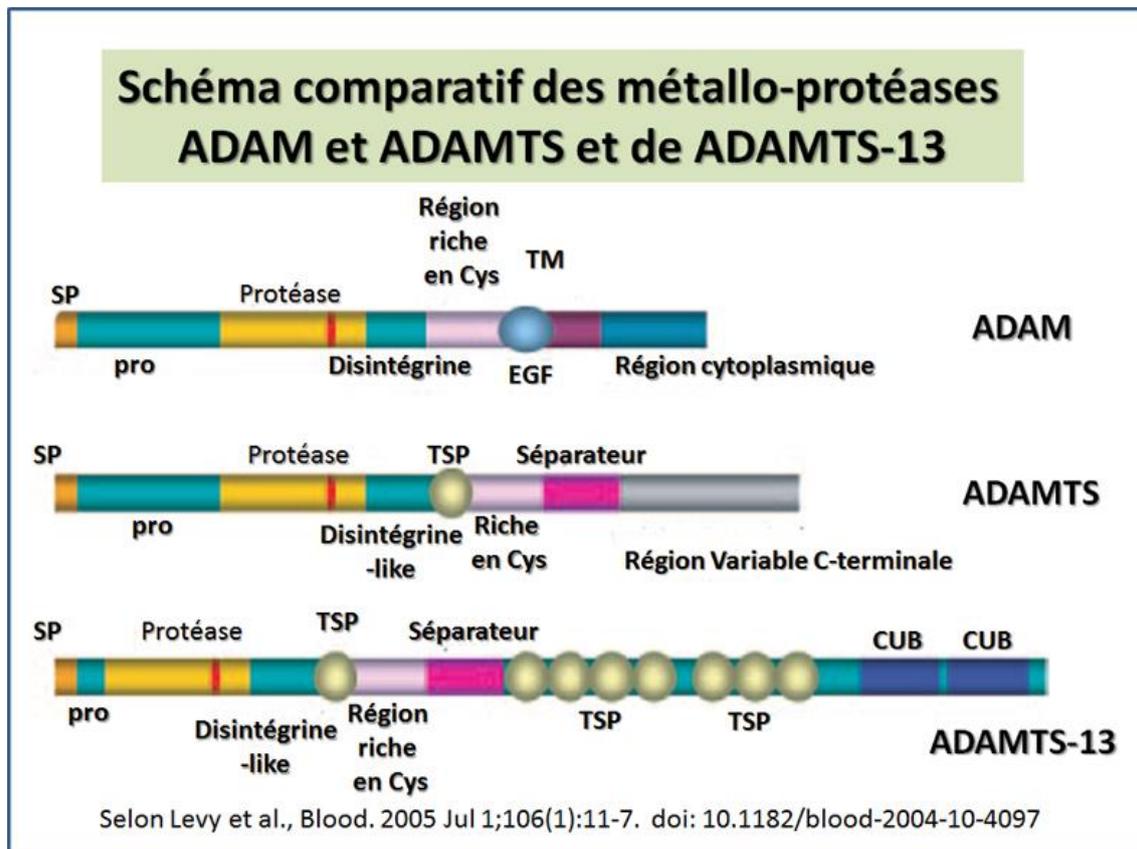
En 2005, avec cette étude il est enfin possible de mieux connaître la [localisation de l'ADAMTS13 dans les cellules stellaires du foie humain](#). Bien que la localisation chromosomique (9q34) du gène codant pour la forme humaine de l'ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondine type-1 motifs 13) et son expression exclusive dans le foie aient été établies, les cellules qui produisent cette enzyme

n'ont pas encore été déterminées. **Il fut ainsi étudié l'expression de l'ARNm et de la protéine ADAMTS13 dans des échantillons frais congelés obtenus lors de biopsies du foie de 8 patients atteints de maladies hépatiques.** Les hybridations in situ visant à localiser l'ARNm ADAMTS13 ont montré des signaux positifs exclusivement dans les cellules périsinusoidales avec des processus dendritiques irrégulièrement allongés s'étendant entre les hépatocytes. En outre, l'ADAMTS13 a été détecté par immunohistochimie dans les cellules périsinusoidales, alors qu'aucune coloration n'a été observée dans les hépatocytes. La forme des cellules positives variait d'unipolaire à dendritique avec des processus cytoplasmiques irrégulièrement allongés, caractéristiques communes aux cellules stellaires hépatiques (CSH). Des expériences de double marquage ont révélé que les cellules positives à l'ADAMTS13 exprimaient également l'actine musculaire lisse alpha, confirmant que ces cellules étaient des CSH activées. Ces résultats suggèrent que les CSH pourraient être les principales cellules productrices d'ADAMTS13 dans le foie humain.

Puis la même année une étude présente le [clivage de multimères ultralarges du facteur de von Willebrand par des mutants tronqués en C-terminal de l'ADAMTS-13 sous flux.](#) L'ADAMTS-13 (disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondine type 1-motif 13) clive le domaine A2 du facteur de von Willebrand (FVW), convertissant les multimères de FVW ultralarge (UL) et hyperactifs fraîchement libérés des cellules endothéliales en des formes plus petites et moins actives trouvées dans le plasma. L'ADAMTS-13 recombinant dépourvu de la région C-terminale est actif dans des conditions statiques, mais ses fonctions dans des conditions de flux n'ont pas été déterminées. Il est démontré ici que l'activité de clivage du VWF mesurée sous flux est préservée dans un mutant d'ADAMTS-13 dépourvu des deuxième à huitième motifs de thrombospondine-1 et des domaines C1r/C1s, Uegf, fibropellines d'oursin et CUB (bone morphogenic protein 1), **mais qu'elle est gravement déficiente dans un mutant qui a été tronqué pour supprimer le domaine d'espacement.** Il est également montré que le mutant dépourvu des domaines TSP-1 et CUB est hyperactif sous flux, ce qui suggère que la région C-terminale peut réguler négativement l'activité de l'ADAMTS-13. Le type sauvage et le mutant sans l'espaceur étaient plus actifs en présence de plasma, ce qui soulève la possibilité de cofacteurs d'ADAMTS-13 dans le plasma.

Enfin, cette année-là il est possible de fêter la découverte depuis [3 ans de l'ADAMTS13.](#) Cela fait maintenant trois ans que la protéase qui élimine le facteur von Willebrand (FVW) et qui est impliquée dans la pathogenèse du purpura thrombocytopénique (PTT) a été identifiée comme étant l'ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondine type 1 motif 13). Plus de 50 mutations de l'ADAMTS13 entraînant un PTT familial ont été signalées. Des progrès considérables ont également été réalisés dans la compréhension du rôle de l'ADAMTS13 dans l'hémostase normale, ainsi que des mécanismes par lesquels la déficience en ADAMTS13 contribue à la pathogenèse du PTT. **La mesure de l'activité de l'ADAMTS13 dans le PTT et dans d'autres conditions pathologiques reste également au centre d'un important effort de recherche clinique.** Sur la base de ces études, la poursuite des recherches sur l'ADAMTS13 et le VWF est très prometteuse pour mieux comprendre la pathogenèse du PTT et devrait permettre d'améliorer le diagnostic et le traitement de cette importante maladie hématologique. Un schéma présente en résumé les portraits comparatifs des métallo-protéases ADAM et ADAMTS et de l'ADAMTS13. Le sigle SP indique le peptide signal ; pro, propeptide ; protéase, métalloprotéase (l'emplacement du motif de liaison au zinc est indiqué en rouge) ; désintégrine, domaine désintégrine ; dis-like, domaine désintégrine-like ; cys-rich, domaine riche en cystéine ; TSP, motif

thrombospondine de type 1 ; EGF, répétition de type facteur de croissance épidermique ; TM, domaine transmembranaire ; CUB, domaine CUB.



En 2006, au cours de cette étude il est découvert un [Titre élevé de l'inhibiteur de l'ADAMTS13 associé à une microangiopathie thrombotique de l'intestin et du muscle squelettique après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques](#). La microangiopathie thrombotique associée à la transplantation (TMA) est l'une des principales complications après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT). **Au moment de l'apparition de l'AMT intestinale, un patient a développé un titre élevé d'un inhibiteur du type non-immunoglobuline G à ADAMTS13, qui hydrolyse physiologiquement le facteur von Willebrand pour contrôler la formation spontanée de thrombus intravasculaire.** Le patient a développé des symptômes de myosite, un trouble qui a parfois été rapporté comme se manifestant après une HSCT et ressemblant à certaines maladies auto-immunes idiopathiques. Cependant, un échantillon de biopsie musculaire a présenté des résultats pathologiques de TMA, y compris la formation de thrombus plaquettaire microvasculaire, sans infiltration lymphocytaire inflammatoire. Les activités de l'ADAMTS13 sont revenues à la normale après un traitement aux stéroïdes, et l'amélioration des symptômes de l'AMT a suivi. Ce patient semble représenter un cas rare d'AMT post-CSH associée au développement d'un inhibiteur de l'ADAMTS13.

En 2007, avec cette analyse il est possible d'obtenir [un rapport activité sur ADAMTS13/antigène dans des conditions physiologiques et pathologiques associées à un risque accru de thrombose](#). La métalloprotéase plasmatique ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondine type 1 motif 13) clive les multimères ultralarges

prothrombotiques de la protéine adhésive aux plaquettes, le facteur von Willebrand (ULVWF), en multimères moins actifs qui favorisent l'hémostase dans les vaisseaux sanguins lésés. **Lorsque l'enzyme est dysfonctionnelle ou indétectable, le facteur de von Willebrand circulant peut provoquer une agrégation intravasculaire massive des plaquettes et un purpura thrombotique thrombocytopénique.** Cette étude a comparé l'antigène et l'activité de l'ADAMTS13 dans un grand nombre de plasmas prélevés chez des sujets présentant divers états de santé et de maladie, la plupart d'entre eux étant associés à une tendance thrombotique accrue. Les conditions pathologiques étaient la cirrhose du foie (n = 90), les maladies inflammatoires de l'intestin (n = 44) et la chirurgie cardiaque (n = 30). Les conditions saines étaient la grossesse (n = 42), la prise de contraceptifs oraux (n = 33) et l'état néonatal (n = 41). Des individus normaux d'âges différents ont été pris comme témoins (n = 132). Le dosage de l'antigène a montré moins de variabilité que le dosage de l'activité basée sur la liaison au collagène. Les valeurs de l'antigène sont bien corrélées avec l'activité chez les individus normaux, mais sont discordantes à divers degrés chez les nouveau-nés, les grossesses à un âge maternel avancé et les chirurgies cardiaques. Aucune divergence n'a été observée en cas de cirrhose du foie et de maladie inflammatoire de l'intestin, qui étaient toutes deux associées à de faibles taux plasmatiques

En 2008, dans cette analyse il est découvert une [Origine hématopoïétique des cellules stellaires hépatiques dans le foie adulte](#). Les cellules stellaires hépatiques joueraient un rôle clé dans le développement de la fibrose hépatique. Plusieurs études ont rapporté que les cellules de la moelle osseuse peuvent donner naissance à des cellules stellaires hépatiques. Nous avons émis l'hypothèse que les cellules stellaires hépatiques sont dérivées de cellules souches hématopoïétiques. Pour tester cette hypothèse, Il fut généré des souris chimériques par transplantation de populations clonales de cellules dérivées de cellules Lin(-)Sca-1(+)c-kit(+)CD34(-) marquées à la protéine fluorescente verte améliorée (EGFP) et nous avons examiné l'histologie des tissus hépatiques obtenus à partir des souris chimériques présentant des lésions induites par le tétrachlorure de carbone (CCl₄). Après 12 semaines de traitement au CCl₄, Il est alors détecté des cellules EGFP(+) dans le foie, et certaines cellules contenaient des gouttelettes lipidiques intracytoplasmiques. **L'analyse par immunofluorescence a montré que 50 à 60 % des cellules EGFP(+) étaient négatives pour le CD45 et positives pour la vimentine, la protéine acide fibrillaire gliale, l'ADAMTS13 et l'actine musculaire lisse alpha.** De plus, les cellules EGFP(+) isolées du foie synthétisaient du collagène I en culture. Ces phénotypes sont cohérents avec ceux des cellules stellaires hépatiques. Les cellules stellaires hépatiques dérivées de cellules souches hématopoïétiques observées dans les greffes mâle-mâle ne présentaient qu'un seul chromosome Y. Ces résultats suggèrent que les cellules souches hématopoïétiques contribuent à la génération de cellules stellaires hépatiques après une lésion du foie et que le processus n'implique pas de fusion cellulaire.

Cette même année il sera établi une [Relation entre l'activité ADAMTS13 en rémission clinique et le risque de rechute de la PTT](#). La présente étude a utilisé un test modifié pour détecter l'activité de l'ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondine type 1 motif, 13) à un niveau aussi bas que 0,5 %. Cette amélioration analytique permet une mesure adéquate des niveaux d'activité ADAMTS13 dans 97% des échantillons de rémission utilisés pour la modélisation statistique. L'activité ADAMTS13 et l'anticorps ADAMTS13 (IgG) ont été mesurés dans 157 échantillons sériels prélevés prospectivement chez 24 patients atteints de PTT pendant des périodes de rémission clinique. **Ces patients ont fait l'objet d'un suivi trimestriel pendant 23 mois en moyenne, au cours desquels six patients ont connu neuf épisodes de rechute du PTT.** Enfin, un modèle de régression logistique a été utilisé

pour définir la relation entre les niveaux d'activité de l'ADAMTS13 (0,5-100 %) et la probabilité de rechute du PTT. Ces données ont montré qu'une activité ADAMTS13 plus faible et un âge plus jeune étaient significativement associés à un risque plus élevé de rechute dans les 3 mois suivant les prélèvements. En revanche, les taux d'anticorps IgG ADAMTS13 n'étaient pas prédictifs des rechutes de la PTT. L'identification d'une faible activité ADAMTS13 pendant la rémission clinique comme facteur de risque clé pour les rechutes du PTT fournit une nouvelle stratégie de dépistage pour identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement prophylactique avant les rechutes de la maladie.

En 2009, au cours de cette analyse il est présenté [une atteinte cardiaque dans le purpura thrombocytopenique thrombotique aigu](#) : association avec la troponine T et les anticorps IgG contre ADAMTS 13. Chez 54% (22/41) des patients, la troponine T était $\geq 0,05$ microg L(-1) (plage normale 0-0,01 microg L(-1)). La moitié des patients (12/22) présentaient des symptômes cardiaques et 8/22 ayant une troponine T élevée ont signalé des douleurs thoraciques. Des modifications de l'ECG étaient présentes chez 62 % des patients ayant une troponine T élevée. La médiane des anticorps IgG anti-ADAMTS 13 était significativement plus élevée ($P=0,018$) chez les patients ayant une troponine T $\geq 0,05$ microg L(-1) (58,5 % (intervalle 17-162 %), par rapport aux patients ayant une troponine T $< 0,05$ microg L(-1) (35 %, intervalle 9-134 %). Les patients décédés présentaient des taux de troponine T plus élevés (médiane 0,305 microg L(-1)) et un taux élevé d'IgG anti-ADAMTS 13 (médiane 66,5 %). **À l'admission, il n'y a pas eu de décès chez les patients dont le taux de troponine T était inférieur ou égal à 0,04 microg L(-1). L'histologie a confirmé l'existence de thrombi microvasculaires myocardiques étendus.** Conclusion : Les symptômes cliniques, les modifications de l'ECG et les échocardiogrammes sont de mauvais prédicteurs de la maladie cardiaque dans le PTT aigu. La troponine T est spécifique du muscle cardiaque et constitue un marqueur sensible des lésions myocardiques. Chez les patients atteints de PTT, des taux élevés ($\geq 0,05$ microg L(-1)) signifient une nécrose myocardique associée à des thrombus microvasculaires. La mortalité et la morbidité aiguë ont été associées à un taux de troponine T plus élevé à l'admission et à un taux élevé d'anticorps IgG (>67 %) contre l'ADAMTS 13.

La même année il est observé une [production accrue d'ADAMTS13 dans les cellules stellaires hépatiques contribue à l'augmentation de l'activité plasmatique d'ADAMTS13 dans les modèles de cholestase et de stéatohépatite chez le rat.](#) Il a été démontré précédemment que l'endommagement sélectif des cellules stellaires hépatiques chez le rat entraînait une diminution de l'activité plasmatique de l'ADAMTS13. Pour mieux comprendre la contribution potentielle des cellules stellaires hépatiques à la régulation de l'activité ADAMTS13 plasmatique, cette étude a examiné l'activité ADAMTS13 plasmatique lorsque les cellules stellaires hépatiques prolifèrent au cours du processus de fibrose hépatique en utilisant des modèles de fibrose hépatique chez le rat dus à la cholestase, à la ligature des voies biliaires et à la stéatohépatite, un régime alimentaire défini par une carence en acides aminés L et en choline. L'expression de l'ADAMTS13 a augmenté avec une co-localisation avec l'alpha-actine du muscle lisse, un marqueur des cellules stellaires hépatiques, dans les foies ligaturés par le canal cholédoque jusqu'à quatre semaines, dans lesquels une corrélation étroite entre les expressions de l'ARNm de l'ADAMTS13 et de l'alpha-actine du muscle lisse a été déterminée. L'activité plasmatique de l'ADAMTS13, mesurée par un test ELISA en sandwich impliquant un substrat spécifique de l'ADAMTS13, a augmenté chez les rats ligaturés par le canal cholédoque, avec une corrélation significative avec les niveaux d'expression de l'ARNm de l'ADAMTS13 dans le foie. **En outre, l'expression de l'ARNm de l'ADAMTS13 a augmenté en même temps que l'expression de l'ARNm de l'alpha-actine du muscle lisse**

dans le foie de rats nourris pendant 16 semaines avec un régime pauvre en choline et défini par l'acide aminé L, dans lequel on a déterminé une augmentation de l'activité plasmatique de l'ADAMTS13. Ainsi, l'augmentation de l'activité plasmatique de l'ADAMTS13 dans la cholestase et la stéatose hépatique a été déterminée.

En 2011 , cette étude porte principalement sur la protéine [ADAMTS13](#) - marqueur du phénotype contractile des cellules musculaires lisses artérielles perdues dans la néphrosclérose bénigne. L'expression d'ADAMTS13 est confirmée dans les VSMC. Dans la bN, l'immunomarquage ADAMTS13 des VSMC artérielles est inversement corrélé avec les lésions fibrotiques mais pas hyalinotiques. La chaîne lourde de myosine du muscle lisse a montré une corrélation inverse avec les lésions hyalinotiques, par opposition aux lésions fibrotiques de la bN. La smothéline a montré une corrélation inverse avec les lésions hyalinotiques et fibrotiques de la NCB. **Le VWF était absent chez les témoins normaux et dans les lésions hyalinotiques, mais présent exclusivement dans les lésions fibrotiques dans 7/54 (13 %) cas de bN.** Le CD61 était absent de toutes les parois artériolaires. Conclusions : Les présents résultats établissent que l'ADAMTS13 est un nouveau marqueur des VSMC contractiles qui est conservé dans les bN hyalinotiques précoces mais partiellement perdu plus tard dans les bN fibrotiques. La perte d'ADAMTS13 et l'accumulation de VWF dans les parois artériolaires fibrotiques mais non hyalinotiques pourraient propager davantage la fibrose dans les bN.

En 2012, une revue récapitule les différentes Expressions [des ADAMTS-2, -3, -13 et -14 dans les lésions coronariennes coupables chez les patients souffrant d'infarctus aigu du myocarde ou d'angine de poitrine stable.](#) Les protéases ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondine type 1 motifs) apparaissent comme des acteurs clés dans la pathogenèse des maladies vasculaires. Il fut étudié l'expression des ADAMTS-2, -3, -4 et -14 dans les plaques coupables de patients présentant un infarctus aigu du myocarde (IAM) par rapport à un angor stable. Des échantillons de tissus ont été prélevés sur 52 patients souffrant d'IAM (n = 35) ou d'angine stable (n = 17) ayant subi une athérectomie coronaire directionnelle. Les échantillons ont été colorés à l'hématoxyline-éosine et analysés par immunohistochimie à l'aide d'anticorps spécifiques à l'ADAMTS-2, -3, -13 et -14, et de marqueurs pour les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules musculaires lisses. **Les caractéristiques de base des groupes étaient pour la plupart similaires.** La proportion de zones immunopositives pour l' α -actine des muscles lisses était plus faible dans le groupe IAM que dans le groupe angor stable, mais les zones immunopositives pour le CD31 ou le CD68 étaient plus élevées dans le groupe IAM. Les zones relatives immunopositives pour ADAMTS-2, -3 et -13 dans l'IAM étaient significativement plus grandes que dans l'angor stable. Cependant, la proportion de zones immunopositives pour l'ADAMTS-14 ne différait pas entre les deux groupes. Les zones colorées pour ADAMTS-2, -3, -13 et -14 se chevauchaient largement avec celles positives pour CD31 ou CD68. Les zones immunopositives pour les protéases ADAMTS étaient significativement corrélées avec les zones immunopositives pour le CD31 ou le CD68. Les zones immunopositives pour les protéases ADAMTS étaient significativement corrélées avec les zones colorées par le CD31 ou le CD68. En conclusion, l'expression des ADAMTS-2, -3 et -13, mais pas celle de l'ADAMTS-14, est accrue dans les plaques causant un IAM par rapport à celles associées à un angor stable. Ces résultats confirment le rôle de ces enzymes dans la pathogenèse de l'IAM.

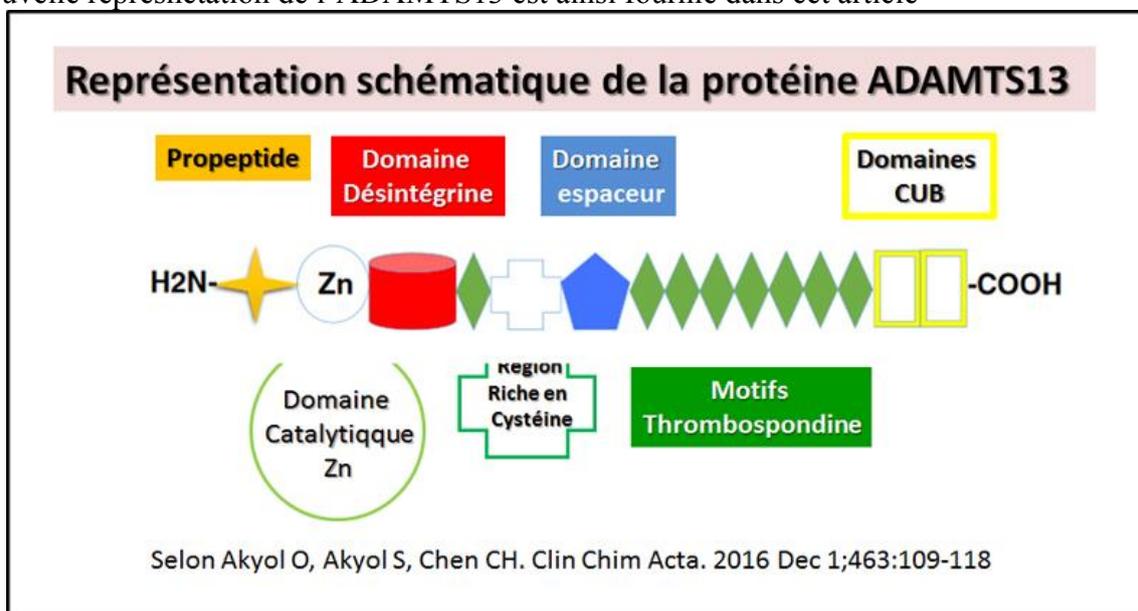
Puis ce fut un article sur [la Prise en charge réussie du purpura thrombocytopénique thrombotique associé à la grossesse par la surveillance de l'activité de l'ADAMTS13](#). Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) pendant la grossesse est très rare et est causé par l'absence ou l'épuisement de l'ADAMTS13 (a disintegrin-like and metallopeptidase with thrombospondine type 1 motif, 13). Une femme multigravida de 37 ans a développé un PTT accompagné d'une anémie et d'une thrombocytopénie sévères à la 22e semaine de grossesse. L'activité de l'ADAMTS13 était nettement réduite à 3 % et l'inhibiteur de l'ADAMTS13 était positif, ce qui a permis de poser un diagnostic définitif de PTT. Elle a été traitée avec succès par plasmaphérèse à six reprises, ce qui a permis de soulager les symptômes. **Un suivi étroit avec mesure périodique de l'ADAMTS13 a facilité la réalisation de plasmaphérèses à des moments appropriés et à une fréquence minimale pendant la grossesse. En raison d'un retard de croissance intra-utérin à partir de la 28e semaine de gestation, une césarienne élective a été pratiquée à la 30e semaine de gestation.** Après l'accouchement, la mère et l'enfant n'ont présenté aucun problème notable. À notre connaissance, il s'agit du premier cas de prise en charge réussie d'une PTT associée à la grossesse par la surveillance de l'activité de l'ADAMTS13 pendant la grossesse et la période postnatale.

Par ailleurs une étude illustre plus spécifiquement la [déficience en ADAMTS13 qui exacerbe les lésions d'ischémie/reperfusion myocardique aiguës dépendantes du VWF chez la souris](#). Des études épidémiologiques suggèrent que des niveaux élevés de VWF et une activité réduite d'ADAMTS13 dans le plasma sont des facteurs de risque d'infarctus du myocarde. Cependant, on ne sait toujours pas si l'axe ADAMTS13-VWF joue un rôle causal dans la physiopathologie de l'infarctus du myocarde. Dans la présente étude, il fut testé l'hypothèse selon laquelle ADAMTS13 réduit les lésions myocardiques aiguës d'ischémie/reperfusion (I/R) médiées par le VWF chez la souris. La taille de l'infarctus, l'infiltration de neutrophiles et l'apoptose des myocytes dans la zone ventriculaire gauche ont été quantifiées après 30 minutes d'ischémie et 23,5 heures de reperfusion. Les souris Adamts13(-/-) ont présenté des infarctus significativement plus grands, concordant avec une augmentation de l'infiltration des neutrophiles et de l'apoptose des myocytes par rapport aux souris de type sauvage (WT). **En revanche, les souris Vwf(-/-) présentent une réduction significative de la taille des infarctus, de l'infiltration des neutrophiles et de l'apoptose des myocytes par rapport aux souris WT, ce qui suggère un rôle néfaste du VWF dans les lésions I/R du myocarde.** Le traitement des souris WT ou Adamts13(-/-) avec des anticorps neutralisants contre le VWF a réduit de manière significative la taille de l'infarctus par rapport aux souris traitées avec des Ig de contrôle. Enfin, les lésions myocardiques I/R chez les souris Adamts13(-/-)/Vwf(-/-) étaient similaires à celles des souris Vwf(-/-), ce qui suggère que les lésions myocardiques I/R exacerbées observées dans le cadre d'une déficience en ADAMTS13 sont dépendantes du VWF. Ces résultats révèlent que l'ADAMTS13 et le VWF sont impliqués de manière causale dans l'I/R myocardique.

En 2013, cette analyse permet de découvrir une [nouvelle présentation de l'ADAMTS13 sur un CMH associé au PTT](#). Dans cet article de Blood, Sorvillo et al étudient les déclencheurs moléculaires possibles conduisant au purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) idiopathique et auto-immun en identifiant des peptides dérivés de l'A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondine type 1 motif 13 (ADAMTS13) traités naturellement et présentés sur des cellules dendritiques humaines.

En 2016, ce travail tente de répondre à la question : [Le rôle de l'ADAMTS13 dans l'infarctus aigu du myocarde : cause ou conséquence](#) ? Aucune corrélation n'a été trouvée entre le VWF/ADAMTS13 et la taille de l'infarctus chez les patients. Cependant, les patients souffrant d'HIM avaient une activité VWF significativement plus élevée et une activité ADAMTS13 plus faible. L'administration intracoronaire de rADAMTS13 n'a pas diminué la taille de l'infarctus ou l'HMI dans un modèle porcin d'ischémie-reperfusion myocardique. Ces données contestent le déséquilibre entre ADAMTS13 et VWF comme cause de l'absence de reflux.

Puis cette même année c'est une [Mise à jour sur ADAMTS13 et VWF dans les troubles cardiovasculaires et hématologiques](#). Les cellules endothéliales (CE) réagissent aux lésions en libérant de nombreux facteurs, dont le facteur von Willebrand (VWF). Des taux circulants élevés de multimères de VWF de taille inhabituelle (UL-VWFM) ont une forte activité procoagulante et facilitent l'adhésion et l'agrégation plaquettaire en interagissant avec les plaquettes après un événement aigu superposé à une maladie artérielle périphérique et à une maladie coronarienne. L'ADAMTS13 - une métalloprotéinase de type désintégrine avec motif de thrombospondine de type 1 membre 13 - régule un processus physiologique clé de la coagulation dans la circulation en clivant les multimères de FVW en petits fragments inactifs. **De faibles niveaux d'ADAMTS13 dans le sang peuvent jouer un rôle dans les troubles cardiovasculaires et hématologiques, et la clarification de son rôle peut aider à améliorer la gestion de la maladie.** Les aspects génétiques, pharmacologiques, physiologiques et pathologiques liés à ADAMTS13/VWF ont été largement étudiés. Il est présenté ici le point sur les découvertes récentes concernant la relation entre ADAMTS13 et les troubles hématologiques/cardiovasculaires, notamment le purpura thrombotique thrombocytopénique, la thrombose artérielle, la microangiopathie thrombotique, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle. Une nouvelle représentation de l'ADAMTS13 est ainsi fournie dans cet article



En 2017 Une nouvelle étude présente le rôle du calcium dans la régulation du clivage intra- et extracellulaire du facteur von Willebrand par la protéase ADAMTS13. Étant donné qu'un faible taux de calcium favorise la protéolyse du domaine A2 du FVW par ADAMTS13, la dépendance des taux de protéolyse par rapport au calcium a été évaluée à la fois dans les CE et dans le sang. Les études de microscopie confocale démontrent une colocalisation périnucléaire partielle du VWF avec l'ADAMTS13 dans les CE de la veine ombilicale

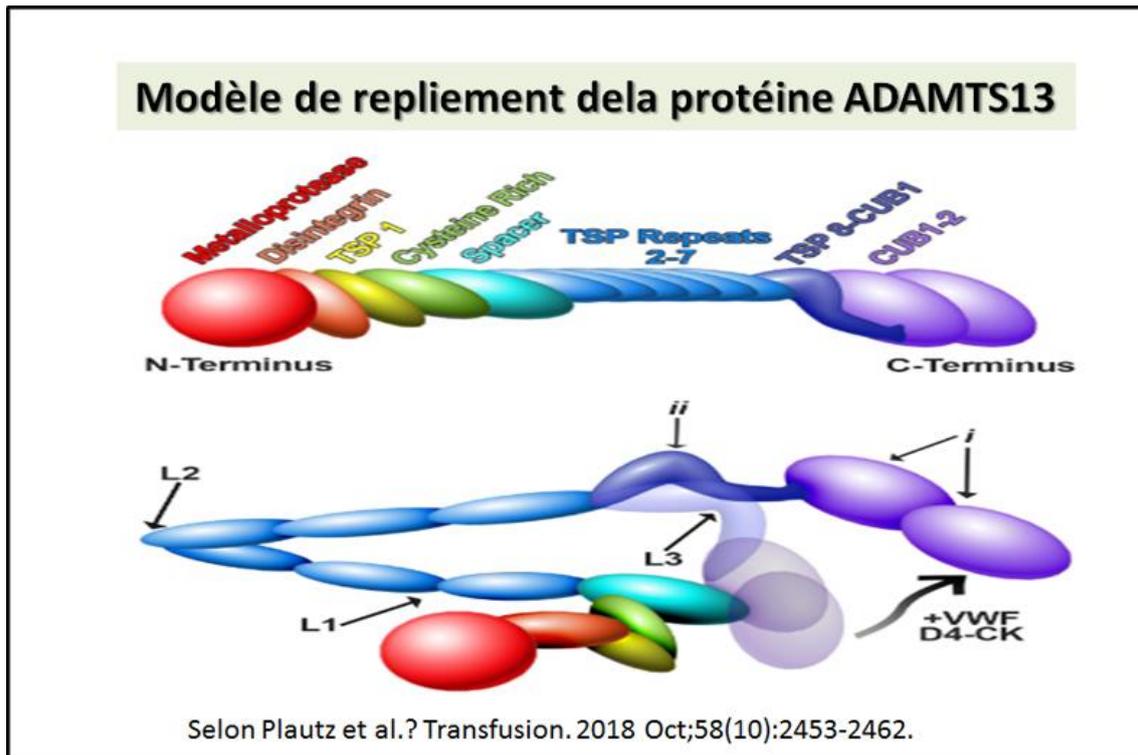
humaine (HUVEC). Par conséquent, de faibles niveaux (5 à 10 %) de produits de clivage du FVW ont été détectés dans les lysats de HUVEC et également dans le surnageant de culture après stimulation des CE. Cette protéolyse s'est produite avant la formation de la liaison disulfure. Par rapport au domaine A2 du VWF de type sauvage, les mutants de liaison au calcium, y compris le mutant R1597W du type 2A de la maladie de von Willebrand, ont été exprimés dans une conformation ouverte dans les CE et étaient très sensibles à la protéolyse intracellulaire. **Les mesures de transfert d'énergie par résonance de fluorescence démontrent de forts changements de conformation du VWF-A2 dépendant du calcium à des concentrations <500 μ M, avec des taux de dépliage quatre fois plus élevés pour le VWF monomérique à domaine A2 que pour le VWF multimérique à pleine longueur.** Sous cisaillement, les niveaux physiologiques d'ADAMTS13 n'ont pas clivé les chaînes de VWF sur les HUVEC, à moins que des plaquettes n'aient été attachées pour étirer ces chaînes sous flux. En outre, le clivage des chaînes VWF-plaquettes sous cisaillement s'est déroulé avec la même efficacité en l'absence et en présence de calcium à une contrainte de cisaillement ≥ 1 dyn/cm². Dans l'ensemble, de faibles niveaux de calcium peuvent favoriser la protéolyse intracellulaire du FVW, en particulier au cours de la maladie de von Willebrand de type 2A. Le calcium a un effet négligeable sur la protéolyse de la chaîne VWF-plaquettes sous un cisaillement de fluide physiologiquement pertinent.

En 2017 Une nouvelle étude présente le [rôle du calcium dans la régulation du clivage intra- et extracellulaire du facteur von Willebrand par la protéase ADAMTS13.](#) Étant donné qu'un faible taux de calcium favorise la protéolyse du domaine A2 du FVW par ADAMTS13, la dépendance des taux de protéolyse par rapport au calcium a été évaluée à la fois dans les CE et dans le sang. Les études de microscopie confocale démontrent une colocalisation périnucléaire partielle du VWF avec l'ADAMTS13 dans les CE de la veine ombilicale humaine (HUVEC). Par conséquent, de faibles niveaux (5 à 10 %) de produits de clivage du FVW ont été détectés dans les lysats de HUVEC et également dans le surnageant de culture après stimulation des CE. Cette protéolyse s'est produite avant la formation de la liaison disulfure. Par rapport au domaine A2 du VWF de type sauvage, les mutants de liaison au calcium, y compris le mutant R1597W du type 2A de la maladie de von Willebrand, ont été exprimés dans une conformation ouverte dans les CE et étaient très sensibles à la protéolyse intracellulaire. **Les mesures de transfert d'énergie par résonance de fluorescence démontrent de forts changements de conformation du VWF-A2 dépendant du calcium à des concentrations <500 μ M, avec des taux de dépliage quatre fois plus élevés pour le VWF monomérique à domaine A2 que pour le VWF multimérique à pleine longueur.** Sous cisaillement, les niveaux physiologiques d'ADAMTS13 n'ont pas clivé les chaînes de VWF sur les HUVEC, à moins que des plaquettes n'aient été attachées pour étirer ces chaînes sous flux. En outre, le clivage des chaînes VWF-plaquettes sous cisaillement s'est déroulé avec la même efficacité en l'absence et en présence de calcium à une contrainte de cisaillement ≥ 1 dyn/cm². Dans l'ensemble, de faibles niveaux de calcium peuvent favoriser la protéolyse intracellulaire du FVW, en particulier au cours de la maladie de von Willebrand de type 2A. Le calcium a un effet négligeable sur la protéolyse de la chaîne VWF-plaquettes sous un cisaillement de fluide physiologiquement pertinent.

En 2018, cette analyse porte sur le [Purpura thrombotique thrombocytopénique acquis associé à un déficit sévère en ADAMTS13 chez un garçon de 3 ans](#) : rapport de cas et revue de la littérature. Lors de la présentation, le purpura thrombocytopénique thrombotique acquis chez un très jeune enfant est couramment diagnostiqué à tort comme d'autres affections telles que le purpura thrombocytopénique idiopathique, le syndrome d'Evans, le syndrome

hémolytique-urémique atypique ou une tumeur maligne. **Le dosage de l'ADAMTS13 doit être effectué rapidement en cas de suspicion de purpura thrombocytopenique thrombotique, car cette affection est associée à des conséquences désastreuses.**

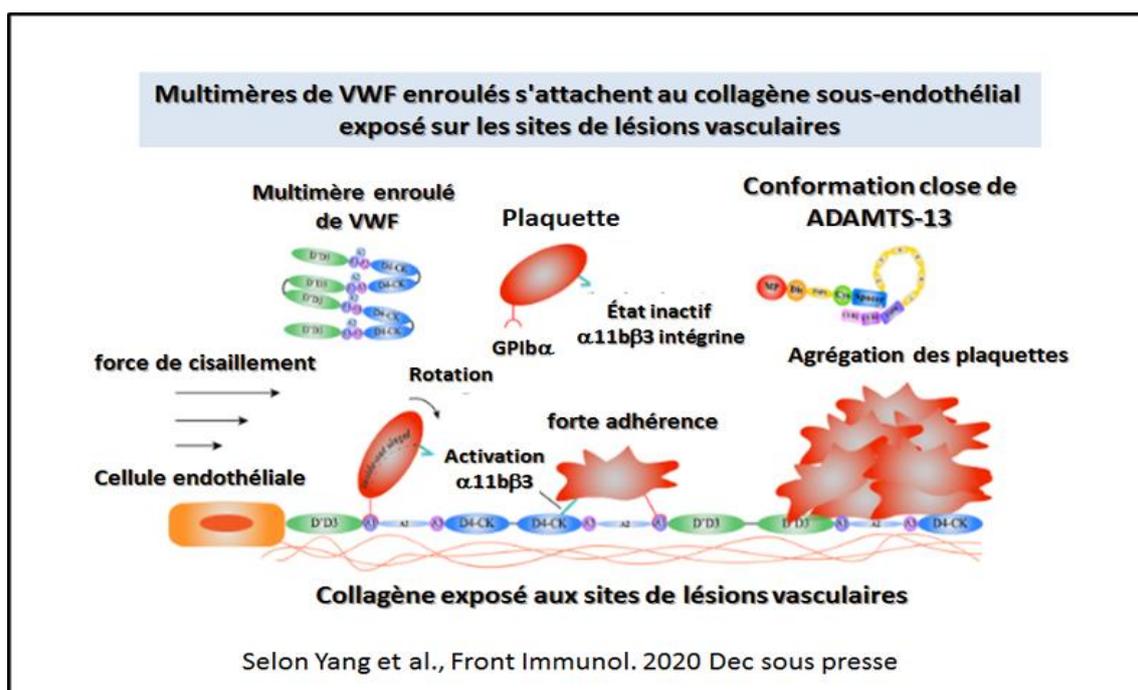
Puis cette année-là une revue fait le point sur les données concernant [ADAMTS13 : origines, applications et perspectives](#). L'ADAMTS13 est une enzyme qui agit en clivant les multimères prothrombotiques du facteur von Willebrand (VWF) dans le système vasculaire d'une manière hautement régulée. Dans des états pathologiques tels que le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) et d'autres microangiopathies thrombotiques (MAT), le FVW peut se lier à l'endothélium et former de grands multimères. Au fur et à mesure que les chaînes de FVW ancrées se développent, elles offrent une plus grande surface pour lier les plaquettes circulantes (PLT), générant des thrombus uniques qui caractérisent le PTT. Il en résulte une thrombose de la microvasculature, une obstruction du flux sanguin et, en fin de compte, des lésions des organes terminaux. Les premières présentations du PTT se font généralement de manière aiguë, en raison d'une réponse auto-immune à l'ADAMTS13 ou, plus rarement, d'une déficience congénitale de cette enzyme. Les déclencheurs d'AMM pouvant être associés à un déficit en ADAMTS13, y compris le PTT, ont été liés à des événements qui pèsent sur la régulation hémostatique, tels que les traumatismes majeurs et la grossesse. Le plan de traitement des cas de PTT suspectés consiste en un échange plasmatique thérapeutique d'urgence qui se poursuit quotidiennement jusqu'à la normalisation de la numération des globules rouges. Cependant, un sous-ensemble de ces patients ne répond pas favorablement aux thérapies standard. Ces patients ont besoin d'une meilleure compréhension de leur maladie afin d'améliorer les options thérapeutiques futures. Étant donné le rôle clé de l'ADAMTS13 dans le clivage du VWF et la prévention des thrombus riches en PLT dans la microvasculature, les traitements futurs pourraient inclure des thérapies anti-VWF, des perfusions d'ADAMTS13 recombinant et l'expression de l'ADAMTS13 par thérapie génique. Un schéma structurel de l'ADAMTS13 décrit ses domaines, à l'exclusion du propeptide et du peptide signal. **Les ellipsoïdes sont étiquetés avec le nom de chaque domaine principal et sont repris dans le schéma utilisé en B. (B) Un modèle d'ADAMTS13, adapté de South et al.¹⁹, démontre l'effet autoinhibiteur de son domaine CUB1. ADAMTS13 atteint un état articulé et inactif au moyen de trois linkers flexibles intercalés (L1-L3) ; ces linkers fournissent la motilité nécessaire pour permettre au domaine CUB1 d'interagir de manière intramoléculaire avec l'exosite du domaine espaceur. Il est proposé que l'ajout du VWF ou d'un fragment du domaine D4-CK du VWF entraîne une activation conformationnelle de l'ADAMTS13.¹⁹ (i) Le VWF se positionne au moyen d'interactions entre son domaine D4-CK et les domaines CUB de l'ADAMTS13. (ii) Après orientation, la structure rigide du VWF applique un couple à l'élément de liaison flexible L3 en liant le domaine TSP8 de l'ADAMTS13. Ce couple ouvre la charnière ADAMTS13 et expose le domaine d'espacement exosite, qui peut alors interagir avec le domaine A2 du VWF et contribuer à son dépliage.**



Puis cette nouvelle analyse concerne plus particulièrement [l'activité ADAMTS-13 qui prédit le résultat chez les patients victimes d'un AVC ischémique aigu soumis à un traitement endovasculaire](#). Une faible activité ADAMTS-13 ($p = 0,009$) et l'absence de traitement par statine ($p = 0,038$) à l'admission étaient indépendamment associées à une issue défavorable (mRS : 5-6). Les patients dont la reperfusion a échoué (mTICI : 0-1) présentaient des taux d'ADMA plus élevés à l'admission ($p = 0,018$). **Cependant, cette association n'a pas pu être confirmée dans l'analyse de régression logistique binaire.** Conclusion : Une faible activité d'ADAMTS-13 est un facteur prédictif d'une issue défavorable chez les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral ischémique et bénéficiant d'une thérapie endovasculaire. D'autres études sont nécessaires pour élucider le rôle clinique et thérapeutique potentiel de l'ADAMTS-13 dans l'AVC ischémique aigu.

En 2019, dans ce travail on trouve une [imagerie AFM qui révèle des états conformationnels multiples de l'ADAMTS13](#). L'ADAMTS13 de type sauvage (WT-ADAMTS13) et la variante de gain de fonction (GOF-ADAMTS13) avec cinq mutations (R568K / F592Y / R660K / Y661F / Y665F) dans le domaine espaceur ont été imagés par microscopie à force atomique (AFM) à pH 6 et pH 7,5. Les données ont révélé qu'à pH 6 et pH 7,5, WT-ADAMTS13 a adopté deux états conformationnels distincts (état I et état II), tandis qu'un état supplémentaire (état III) a été observé dans GOF-ADAMTS13. **Dans la présente étude, il fut proposé que l'état I soit la conformation « fermée », l'état III la conformation « ouverte » et l'état II une conformation intermédiaire.** Par rapport à un pH de 7,5, les pourcentages de l'état II du WT-ADAMTS13 et de l'état III du GOF-ADAMTS13 ont augmenté à un pH de 6, avec une diminution de l'état I pour le WT-ADAMTS13 et de l'état I et de l'état II pour le GOF-ADAMTS13, ce qui suggère qu'un pH plus bas étend la conformation de l'ADAMTS13. Conclusion : La WT-ADAMTS13 et la GOF-ADAMTS13 présentent toutes deux de multiples états conformationnels et un pH plus faible pourrait modifier la structure tertiaire et/ou perturber les interactions intra-domaines, augmentant ainsi la flexibilité des molécules d'ADAMTS13.

En 2020, dans cette investigation le sujet est [l'endothélium CD40 qui est le médiateur de l'adhésion plaquettaire microvasculaire dépendante du facteur von Willebrand, induisant une veinopathie inflammatoire chez les souris knock-out ADAMTS13](#). Le rôle de CD40L dans la formation de chaînes de plaquettes reflétant leur adhésion à des fibres de facteur de von Willebrand ultralarge (ULVWF) a été analysé dans la microcirculation crémasculaire murine in vivo. L'expression de CD40 et de vWF a été étudiée par immunohistochimie dans des crémasters isolés et fixés. Le CD40 microvasculaire n'était exprimé que dans des conditions inflammatoires et exclusivement dans l'endothélium veineux. Il fut démontré que le traitement par CD40L augmentait le nombre de chaînes plaquettaires, reflétant la formation de multimères de vWF exclusivement dans les veinules et les petites veines. Chez les souris knock-out ADAMTS13, le nombre de cordons plaquettaires a encore augmenté de manière significative. En conséquence, la formation de thrombus étendus a été induite dans les veinules des souris knock-out ADAMTS13. En outre, les leucocytes circulants ont montré une adhésion primaire et rapide à ces chaînes de plaquettes, suivie d'une extravasation préférentielle dans ces zones. Conclusion : **Le CD40L est un stimulus important de la libération de l'ULVWF par l'endothélium microvasculaire, de la formation subséquente de chaînes plaquettaires et de l'extravasation des leucocytes, mais uniquement dans les vaisseaux veineux dans des conditions inflammatoires.** Ici, l'absence d'ADAMTS13 entraîne la formation d'un thrombus grave. Les résultats identifient l'expression du CD40 et l'activité de l'ADAMTS13 comme des cibles importantes pour prévenir la thrombose inflammatoire microvasculaire. Ci-dessous est présenté un schéma des mécanismes du VWF et de l'ADAMTS13 dans la formation du thrombus. La fonction du VWF dans la thrombose. Les multimères de VWF enroulés s'attachent au collagène sous-endothélial exposé sur les sites de lésions vasculaires. Ensuite, le VWF globulaire est progressivement étiré en un état allongé sous tension. Ensuite, le récepteur plaquettaire GPIIb/IIIa se lie au domaine A1 du VWF pour induire le roulement des plaquettes et activer l'intégrine α IIb β 3 qui interagit avec les domaines D4-CK, ce qui entraîne une adhésion ferme et favorise l'agrégation plaquettaire.



La même année une large étude présente un aperçu de l'immun thrombose [L'interaction entre le piège extracellulaire des neutrophiles, le facteur von Willebrand et l'ADAMTS13..](#)

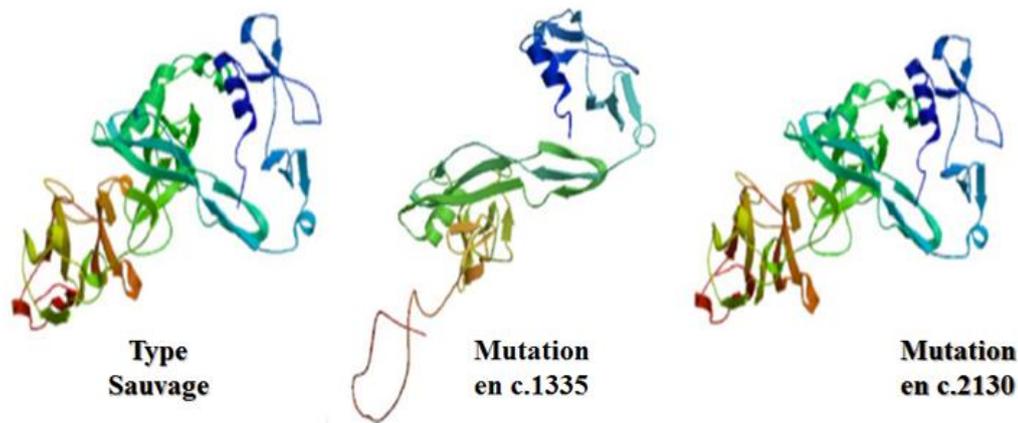
Les pièges extracellulaires à neutrophiles (NET) et le facteur von Willebrand (VWF) sont tous deux essentiels à la thrombose et à l'inflammation. Au cours de ces processus, une série complexe d'événements, comprenant l'activation endothéliale, la formation de NET, la sécrétion de VWF et l'adhésion, l'agrégation et l'activation des cellules sanguines, se produit de manière ordonnée dans le système vasculaire. L'activité adhésive des multimères de FVW est régulée par une métalloprotéase spécifique, l'ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondine type 1 motifs, membre 13). De plus en plus de preuves indiquent que l'interaction entre les NETs et le VWF contribue à la thrombose artérielle et veineuse ainsi qu'à l'inflammation. En outre, le contenu libéré par les neutrophiles activés ou les TNE induit la réduction de l'activité de l'ADAMTS13, ce qui peut se produire à la fois dans les microangiopathies thrombotiques (MAT) et les accidents ischémiques cérébraux aigus (AIS). Récemment, la NET a été considérée comme un facteur de lésions endothéliales et d'immunothrombose dans le COVID-19. En outre, les niveaux de VWF et d'ADAMTS13 peuvent prédire la mortalité des patients atteints de COVID-19. **Dans cette revue, il est résumé les caractéristiques biologiques et les interactions des NET, du VWF et de l'ADAMTS13, et nous discutons de leurs rôles dans les TMA, l'AIS et le COVID-19.** Le ciblage de l'axe NET-VWF pourrait constituer une nouvelle stratégie thérapeutique pour les TMA, les AIS et le COVID-19 associés à l'inflammation.

Puis de nouvelles données figurent alors sur [la structure de l'ADAMTS13 : impact sur le diagnostic et la gestion du purpura thrombocytopénique thrombotique.](#) ADAMTS13 agit par le biais d'un mécanisme de fermeture éclair moléculaire pour protéolyser son substrat, le facteur von Willebrand (VWF). Des connaissances récentes sur la structure et la fonction de l'ADAMTS13 ont conduit à l'identification d'un mécanisme d'activation allostérique. L'ADAMTS13 est grossièrement pliée en deux, le domaine espaceur (S) N-terminal et les domaines T7-CUB2 C-terminaux interagissant pour adopter une conformation fermée. Lors de la liaison du substrat, ADAMTS13 adopte une conformation ouverte dans laquelle l'interaction S-T7-CUB2 est abrogée pour positionner davantage le VWF vers la fente catalytique, induisant l'activation du domaine métalloprotéase latent et aboutissant au clivage du VWF. **L'élucidation de la relation structure-fonction de l'ADAMTS13 a permis d'identifier l'ADAMTS13 ouvert comme un biomarqueur nouveau et unique pour le TTP à médiation immunitaire (iTTP).** Ce nouveau biomarqueur présente un potentiel pour le diagnostic, le traitement et le suivi du PTT à médiation immunitaire. En Résumé : cette revue aborde les découvertes les plus récentes sur la structure et le mécanisme de fonctionnement de l'ADAMTS13. En outre, la façon dont ces résultats ont conduit à l'identification d'un nouveau biomarqueur et la façon dont ce nouveau biomarqueur pourrait avoir un impact sur le diagnostic, la prise en charge et le suivi des patients atteints d'iTTP sont discutés.

En 2021, cette étude rapporte [une mutation ADAMTS13 à l'origine d'un purpura thrombocytopénique thrombotique héréditaire](#) : rapport de cas et revue de la littérature. Cette étude rapporte un cas très rare de PTT génétique causé par deux variantes hétérozygotes composées dans le gène ADAMTS13. L'effet de ces deux mutations sur la sécrétion d'ADAMTS13 doit être confirmé par d'autres expériences in vitro. Ci-contre une vue de la structures de la protéine codée par le gène ADAMTS13. A Structure de la protéine ADAMTS13 de type sauvage. B Structure de la protéine ADAMTS13 avec la mutation en c.1335. C Structure de la protéine ADAMTS13 avec la mutation en c.2130.

Structures de la protéine codée par le gène ADAMTS13

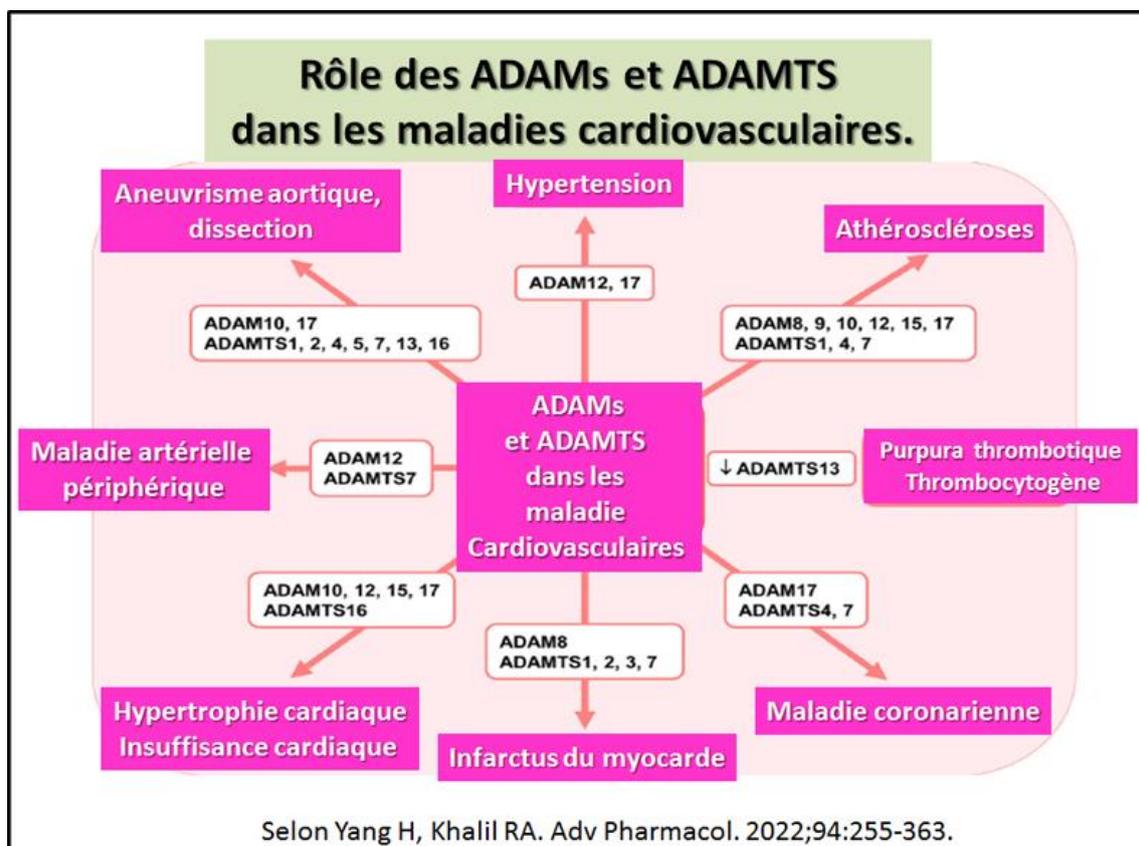
Selon Li et al. *BMC Med Genomics* (2021) 14:252



Avec cette étude il est fait part [des relations intrigantes entre le facteur von Willebrand, l'ADAMTS13 et la maladie cardiaque](#). Le facteur von Willebrand (FVW) est une protéine adhésive impliquée dans l'hémostase primaire et qui facilite l'adhésion des plaquettes aux sites de lésions vasculaires, favorisant ainsi la formation de thrombus. Le FVW existe dans le plasma sous forme de multimères de taille croissante, les plus grands (poids moléculaire élevé ; HMW) exprimant la plus grande activité fonctionnelle. Un déficit en FVW est associé à un trouble de la coagulation appelé maladie de von Willebrand (MVW), tandis qu'un excès de FVW, en particulier les formes de haut poids moléculaire, est associé à la thrombose. L'ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondine type 1 motif-13), également connue sous le nom de « VWF-cleaving protease », a pour fonction de modérer l'activité du VWF en clivant les multimères du VWF et en limitant l'expression des multimères les plus importants du VWF. Un déficit en ADAMTS13 est donc associé à un excès de VWF (formes HMW), et donc à une thrombose. En effet, toute perturbation du rapport ou de l'« axe » VWF/ADAMTS13 peut être associée à des processus physiopathologiques, notamment à une tendance prothrombotique. Cependant, la thrombose ou l'hémorragie peuvent être associées à ces perturbations, en fonction des événements présentés. Cette étude évalue la relation entre le VWF et l'ADAMTS13 et les maladies cardiaques, y compris l'insuffisance cardiaque, ainsi que la physiopathologie associée.

En 2022, ce nouveau travail porte sur [les désintégrines et métalloprotéinases ADAM et ADAMTS en tant que facteurs majeurs et cibles moléculaires dans le dysfonctionnement et les maladies vasculaires](#). On sait que les membres de la famille ADAMTS ont un pro-domaine et un domaine métalloprotéinase, désintégrine et riche en cystéine, mais qu'au lieu d'un domaine transmembranaire, ils ont des motifs thrombospondine. La plupart des ADAM et ADAMTS sont activés par des pro-protéines convertases et peuvent être régulés par des récepteurs agonistes couplés aux protéines G, des ionophores Ca^{2+} et la protéine kinase C. Les ADAM et ADAMTS activés participent à de nombreux processus vasculaires, notamment l'angiogenèse, la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires, l'apoptose des cellules vasculaires, la survie des cellules, la réparation des tissus et la

cicatrisation des plaies. Les ADAM et ADAMTS jouent également un rôle dans les dysfonctionnements vasculaires et les maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension, l'athérosclérose, la maladie coronarienne, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, la maladie artérielle périphérique et l'anévrisme vasculaire. Une diminution de l'ADAMTS13 est impliquée dans le purpura thrombocytopénique thrombotique et les microangiopathies. L'activité des ADAM et ADAMTS peut être régulée par des inhibiteurs tissulaires endogènes des métalloprotéinases et d'autres inhibiteurs synthétiques à petites molécules. Les ADAM et ADAMTS peuvent être utilisés comme biomarqueurs diagnostiques et cibles moléculaires dans les maladies cardiovasculaires, et les modulateurs de l'activité des ADAM et ADAMTS peuvent fournir de nouvelles approches potentielles pour la gestion des troubles cardiovasculaires. On trouve en particulier dans l'article ci-dessus un récapitulatif sur le Rôle des ADAM et ADAMTS dans les maladies cardiovasculaires.

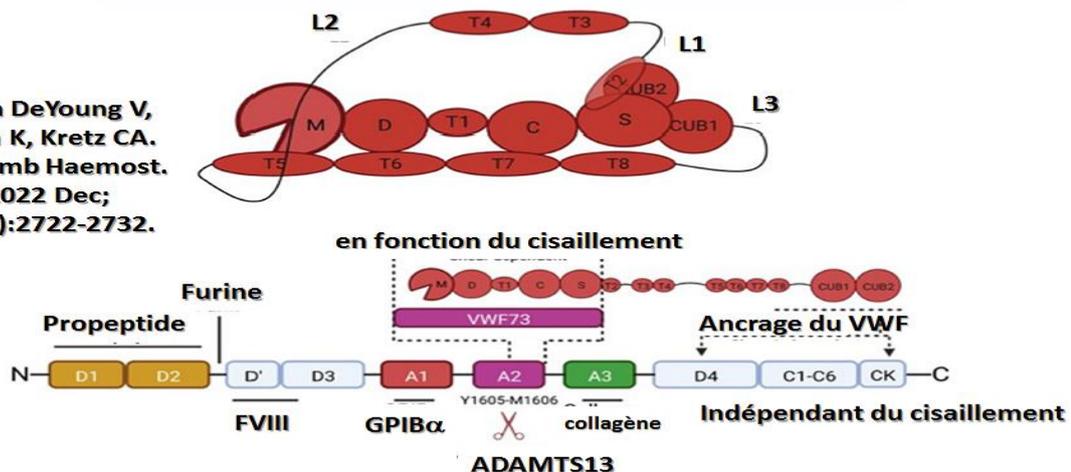


Cette nouvelle investigation apporte des informations sur [les Mécanismes de régulation de l'ADAMTS13](#). L'ADAMTS13 recombinant fait actuellement l'objet d'essais cliniques en tant que traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique héréditaire, une affection microvasculaire mortelle résultant d'une déficience en ADAMTS13. Des études précliniques ont également démontré son efficacité dans le traitement de la thrombose artérielle et de l'inflammation sans provoquer de saignement, ce qui suggère que l'ADAMTS13 recombinant pourrait avoir une large applicabilité en tant qu'agent antithrombotique. Malgré ces progrès, nous ne comprenons pas encore les mécanismes qui régulent l'activité de l'ADAMTS13 in vivo. ADAMTS13 échappe aux moyens canoniques de régulation des protéases car il est sécrété en tant qu'enzyme active et a une longue demi-vie dans la circulation, ce qui suggère qu'il n'est pas inhibé par les inhibiteurs naturels des protéases. **Bien que le cisaillement puisse activer spatialement et temporellement le facteur von Willebrand pour capturer**

les plaquettes circulantes, il est également nécessaire pour le clivage par l'ADAMTS13. Par conséquent, la régulation spatiale et temporelle de l'activité de l'ADAMTS13 peut être nécessaire pour stabiliser les chaînes de facteurs von Willebrand et de plaquettes sur les sites de lésions vasculaires. Cette revue décrit les mécanismes potentiels qui régulent l'ADAMTS13 *in vivo*, y compris la dépendance au cisaillement, l'inactivation locale et la régulation biochimique et structurale de la liaison au substrat. Les données structurales récemment publiées sur l'ADAMTS13 sont discutées, ce qui pourrait contribuer à générer de nouveaux mécanismes de régulation de l'ADAMTS13. Le présent schéma montre la Liaison de l'ADAMTS13 au VWF et son organisation des domaines. La partie haute de cette illustration concerne les domaines proximaux de l'ADAMTS13 qui comprennent les domaines de la métalloprotéase (M), le domaine de type désintégrine (D), le domaine de la thrombospondine de type 1 (T), le domaine de la thrombospondine de type 1 (T), le domaine riche en cystéine (C) et l'espaceur riche en cystéine (C) et le domaine espaceur (S). Les domaines CUB distaux sont reliés aux domaines proximaux par sept domaines de thrombospondine de type-1 thrombospondine de type 1 et trois régions de liaison, qui confèrent à ADAMTS13 une flexibilité conformationnelle. ADAMTS13 adopte une conformation fermée en l'absence de liaison au VWF, dans laquelle les domaines C-terminal C-terminal se lient à l'exosite de liaison au VWF sur le domaine d'espacement. VWF sur le domaine d'espacement. La conformation fermée est facilitée par la flexibilité inhérente inhérente fournie par les régions de liaison reliant T2-T3, T4-T5, et T8-CUB1. La partie basse de cette illustration présente , ADAMTS13 qui se lie au VWF à la fois de manière indépendante du cisaillement et de manière indépendante du cisaillement. indépendant du cisaillement dépendant du cisaillement indépendant du cisaillement et dépendant du cisaillement. Les domaines CUB se lient à l'intervalle D4-CK du VWF dans un mécanisme indépendant du cisaillement. indépendant du cisaillement, qui positionne MDTCS près du domaine A2. Cette interaction facilite la localisation de l'ADAMTS13 sur les brins de VWF sous flux. Lors de l'activation par cisaillement du substrat, l'espaceur, riche en cystéine, et de type désintégrine se lient au domaine VWF A2 déplié, stabilisant son état dénaturé et facilitant la protéolyse du VWF. et facilitant la protéolyse de la liaison scissile Tyr1605-Met1605 par le domaine métalloprotéase. VWF73, comprenant les résidus Asp1596-Arg1668 du VWF, est un outil biochimique utilisé pour étudier l'activité de l'ADAMTS13 en l'absence de cisaillement, et n'engage que les domaines MDTCS proximaux d'ADAMTS13.

Liaison de l'ADAMTS13 au VWF et son organisation des domaines.

Selon DeYoung V,
Singh K, Kretz CA.
J Thromb Haemost.
2022 Dec;
20(12):2722-2732.



Il est alors rapporté la même année la découverte d'une [Nouvelle mutation ADAMTS13 dans une famille avec trois décès néonataux récurrents](#) : rapport de cas et revue de la littérature. Ce cas a sensibilisé les cliniciens au diagnostic et au traitement de l'USS. Une nouvelle mutation rare de l'ADAMTS13 élargit le spectre des causes génétiques de cette maladie rare et le spectre phénotypique.

En 2023, on indique dans cette investigation le fait que [les Biomarqueurs ADAMTS13 et non ADAMTS13 sont présents dans le purpura thrombocytopénique thrombotique à médiation immunitaire](#). Le purpura thrombocytopénique thrombotique à médiation immunitaire (PTTM) est une urgence médicale rare pour laquelle un diagnostic correct et précoce est essentiel. Comme la physiopathologie sous-jacente est un déficit sévère en A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondine type 1 repeats, membre 13 (ADAMTS13), les stratégies de diagnostic nécessitent une surveillance opportune des paramètres ADAMTS13 pour différencier le PTT des autres microangiopathies thrombotiques (MAT) et pour guider la prise en charge initiale du patient. Les tests conventionnels de l'ADAMTS13 se concentrent sur l'activité enzymatique et la présence d'anticorps anti-ADAMTS13 (inhibiteurs) afin de différencier le PTT à médiation immunitaire (PTI) du PTT congénital et d'orienter la prise en charge du patient. **Toutefois, le diagnostic du PTT à médiation immunitaire reste difficile à établir lorsque les patients présentent une activité ADAMTS13 limite.** Il serait donc utile de disposer de biomarqueurs supplémentaires pour étayer un jugement clinique correct. Au cours des dernières années, l'évaluation de la conformation de l'ADAMTS13 s'est révélée être un outil précieux pour confirmer le diagnostic d'ITTP aiguë lorsque l'activité de l'ADAMTS13 se situe entre 10 et 20 %. Le dépistage de la conformation de l'ADAMTS13 au cours du suivi à long terme des patients suggère qu'il s'agit d'un marqueur de substitution pour les anticorps indétectables. En outre, certains paramètres autres que l'ADAMTS13 ont suscité un intérêt notable pour prédire l'issue de la maladie, proposant un suivi méticuleux des patients atteints de PTT. Cette revue résume les biomarqueurs non-ADAMTS13 dont l'inclusion dans les tests cliniques de routine pourrait largement favoriser le diagnostic différentiel et le suivi des patients atteints de PTT.

Cette analyse indique une mise au point de la découverte [de l'ADAMTS13 vers la compréhension actuelle de son rôle dans la santé et la maladie](#). ADAMTS13 (a disintegrin-like metalloprotease domain with thrombospondine type 1 motif, member 13) est une protéase d'une importance cruciale dans la régulation de la taille des multimères du facteur von Willebrand. Des niveaux d'activité ADAMTS13 très bas entraînent un purpura thrombocytopénique thrombotique, une maladie rare qui met en jeu le pronostic vital. Les mécanismes impliqués peuvent être acquis (purpura thrombocytopénique thrombotique à médiation immunitaire [PTTM]) ou congénitaux (PTTc, syndrome d'Upshaw-Schulman) causés par la transmission autosomique récessive de variants responsables de la maladie (DCV) situés le long du gène ADAMTS13, qui se trouve sur le chromosome 9q34. **Outre son rôle dans le PTT et en tant que régulateur de la microthrombose, l'ADAMTS13 a commencé à être identifié comme marqueur pronostique et/ou diagnostique d'autres maladies, telles que celles liées aux processus inflammatoires, aux lésions hépatiques, aux métastases de tumeurs malignes, à la septicémie et à différents troubles liés à l'angiogenèse.** Depuis sa première description il y a près de 100 ans, l'amélioration des tests de laboratoire et la description de nouvelles VCD le long du gène ADAMTS13 ont contribué à un diagnostic meilleur et plus rapide des patients dans des conditions critiques. La capacité de l'ADAMTS13 à dissoudre les agrégats plaquettaires in vitro et ses propriétés antithrombotiques font du traitement par ADAMTS13 humain recombinant une approche

thérapeutique potentielle ciblant non seulement les patients atteints de cTTP, mais aussi d'autres conditions médicales.

En 2024, ce travail propose des informations nouvelles [sur le Profil immunologique et marqueurs du dysfonctionnement endothélial chez les patients âgés atteints de troubles cognitifs](#). Les données obtenues soutiennent deux hypothèses interdépendantes. En tenant compte des facteurs biochimiques primaires qui déclenchent les processus pathologiques associés à la pathologie vasculaire et aux maladies connexes, la première hypothèse est que la dégradation de la purine dans le muscle squelettique peut être un facteur majeur dans la production d'acide urique, suivie par sa production par des cellules non musculaires, dont les principales sont les cellules endothéliales. **Une autre hypothèse est que les facteurs thérapeutiques qui augmentent les niveaux de cellules progénitrices endothéliales peuvent avoir un effet thérapeutique en réduisant le risque de maladie cérébrovasculaire et de maladies neurodégénératives connexes.**

Par ailleurs cette analyse porte sur le [facteur Von Willebrand qui exacerbe l'insuffisance cardiaque par la formation de pièges extracellulaires à neutrophiles](#). Des niveaux élevés de NET ont été observés chez des patients atteints d'HF et dans des modèles de souris TAC d'HF. Le knock-out PAD4 et les inhibiteurs de NET ont amélioré la fonction cardiaque. Mécaniquement, les NET ont induit un dysfonctionnement mitochondrial dans les cardiomyocytes, inhibant la biogenèse mitochondriale via la suppression de PGC-1 α médiée par NE-TLR4. En outre, le VWF/ADAMTS13 a régulé la formation de NET par l'intermédiaire de SLC44A2. **En outre, le sacubitril/valsartan amplifie les effets cardioprotecteurs du blocage de l'axe VWF-SLC44A2-NET.** Conclusions : Cette étude a établi le rôle d'un nouvel axe VWF-SLC44A2-NET dans la régulation de l'homéostasie et de la fonction mitochondriales, conduisant à l'apoptose cardiaque et contribuant à la pathogenèse de l'insuffisance cardiaque. Le ciblage de cet axe pourrait constituer une approche thérapeutique potentielle pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Cette analyse donne de plus amples informations sur la [Détermination du niveau du facteur von Willebrand, de l'ADAMTS13 et du ratio ADAMTS13:facteur von Willebrand chez les patients atteints de drépanocytose](#). Les âges moyens des sujets SCA et des témoins étaient respectivement de $23,5 \pm 7,2$ ans et de $26,5 \pm 5,6$ ans ($P = 0,706$). Il y avait 23 (38,3 %) hommes dans le groupe SCA et 21 (42,0 %) femmes dans les témoins. Il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des sexes ($P = 0,063$). La moyenne (écart-type [ET]) du FVW dans le COV, l'état stable et les témoins était respectivement de $2,52 \pm 0,34$, $1,34 \pm 0,23$ et $1,41 \pm 0,23$ UI/mL. Les différences de moyenne étaient significativement plus élevées à l'état VOC ($P = 0,003$). La moyenne \pm SD de l'ADAMTS13 dans le COV, l'état stable et les contrôles étaient respectivement de $0,61 \pm 0,10$, $0,44 \pm 0,06$ et $0,62 \pm 0,10$ $\mu\text{g/L}$. Les taux d'ADAMTS13 ne différaient pas significativement entre les groupes ($P = 0,270$). De même, il n'y avait pas de différence significative entre les ratios ADAMTS13:VWF dans les groupes ($P = 0,318$). En conclusion : **Le niveau de VWF est élevé dans l'état de COV et peut donc être impliqué dans la pathogenèse de l'état de COV. ADAMTS13 et le ratio ADAMTS13:VWF ne sont pas significativement affectés dans le COV.**

Cet article fait un bilan de mise à jour sur [Les hauts et les bas de l'activité de l'ADAMTS13](#). Un déficit sévère en ADAMTS13 (<10 iu/dL) permet de diagnostiquer le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) et entraîne l'accumulation de multimères de vWF ultra-grands, l'agrégation plaquettaire et des microthrombi étendus, qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Cependant, les implications cliniques d'un faible niveau d'activité de l'ADAMTS13 ne sont pas seulement importantes dans un épisode aigu de PTT. Dans cet article, **Il est examiné l'ensemble des effets d'une faible activité de l'ADAMTS13 chez les patients atteints de PTT congénital ou à médiation immunitaire, non seulement au moment de la présentation de la maladie, mais aussi après une rémission clinique.** Les effets cliniques d'une faible activité d'ADAMTS13 dans d'autres domaines pathologiques que le PTT sont de plus en plus évidents et il est exploré ici l'impact plus large d'une faible activité d'ADAMTS13 sur l'endothélium vasculaire et le potentiel d'une thérapie par ADAMTS13 recombinant dans d'autres états pathologiques thrombotiques.

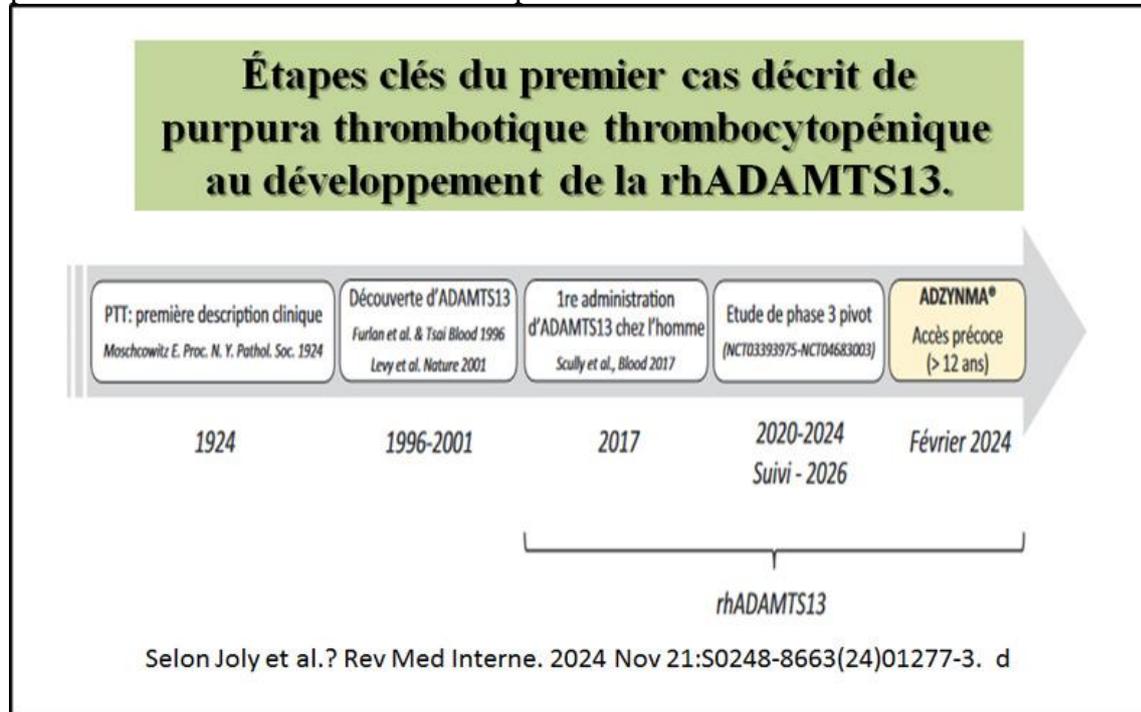
Cette investigation concerne plus particulièrement [une évaluation du rôle médiateur potentiel de l'activité ADAMTS13 dans la relation entre l'obésité et la sévérité du COVID-19](#) :

Une étude de cohorte rétrospective. L'obésité et une faible activité de l'enzyme « A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondine type-1 motif-13 » (ADAMTS13) ont été associées à une mauvaise maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Étant donné que l'obésité peut influencer l'activité de l'ADAMTS13, cela est possible ; cependant, on ne sait toujours pas si l'activité de l'ADAMTS13 agit comme un médiateur entre l'obésité et les résultats de la maladie COVID-19. Il fut alors étudié le lien entre l'indice de masse corporelle (IMC) et les résultats de l'étude COVID-19, en utilisant l'activité ADAMTS13 comme médiateur. L'activité ADAMTS13 a été mesurée chez 86 patients COVID-19 hospitalisés. L'IMC, l'activité ADAMTS13 et les résultats du COVID-19 ont été évalués. Les patients obèses présentaient un rapport de cotes élevé pour les faibles niveaux d'activité ADAMTS13. Lorsque différents niveaux d'activité ADAMTS13 ont été pris en compte, la gravité du COVID-19 chez les patients obèses était 4,5 fois supérieure à celle du groupe à IMC normal. En outre, l'augmentation des indicateurs de coagulopathie est corrélée à une faible activité ADAMTS13. Les patients présentant des taux élevés d'ALT et d'AST avaient 3 à 4 fois plus de chances d'avoir une faible activité ADAMTS13 (OR:3,19, 95% CI:1,22-8,90, P = .021 ; OR:2,17, 95% CI:0,91-5,27, P = .082, respectivement). Lorsque l'activité ADAMTS13 était prise en compte, les patients obèses présentaient une plus grande sévérité de COVID-19 et une clairance virale plus lente que ceux dont l'IMC était normal. **Une faible activité ADAMTS13 et une altération de la fonction hépatique sont associées à des résultats médiocres dans le cadre de l'étude COVID-19.** Ces résultats encouragent les chercheurs à utiliser l'identification des composants moléculaires pour étudier les effets de l'obésité sur l'axe facteur von Willebrand (VWF)/ADAMTS13, la pathogenèse du COVID-19 et les résultats que cela implique.

Ce récent travail représente une étude historique [sur la Prise en charge du purpura thrombopénique thrombotique congénital à l'ère de la protéine recombinante ADAMTS13](#) :

Recommandations du Centre de Référence des Microangiopathies Thrombotiques (CNR-MAT). Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) est une maladie rare caractérisée par un déficit sévère en ADAMTS13, la protéase spécifique qui clive le facteur von Willebrand. La forme congénitale du PTT (cTTP) résulte de variants pathogènes du gène ADAMTS13. Le cTTP présente deux pics d'incidence : l'un dans l'enfance et l'autre à l'âge adulte, principalement dans un contexte obstétrique. Le traitement du cTTP repose sur une thérapie de remplacement de l'ADAMTS13 en prophylaxie ou à la demande, en fonction de la nature évolutive de la maladie, ainsi que sur la prise en charge des facteurs de risque

cardiovasculaire. **Le traitement historique du cTTP est la thérapie plasmatique de substitution.** Depuis 2017, une protéine ADAMTS13 humaine recombinante (rhADAMTS13) a été évaluée dans le cTTP dans le cadre d'essais cliniques internationaux. La protéine rhADAMTS13, en perfusion intraveineuse utilisée en prophylaxie ou à la demande, a obtenu un accès précoce ou une utilisation compassionnelle dans le cTTP en France en 2024. L'objectif de ce document est d'établir des recommandations académiques pour l'utilisation de la protéine rhADAMTS13 dans le cTTP.



En 2025, cette étude porte [sur la protéine baptisée ADAMTS13 qui atténue la fibrose rénale en supprimant l'activation du TGF-beta1/Smad3 par la thrombospondine 1](#). La fibrose rénale est une voie pathologique commune pour la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC) vers l'insuffisance rénale terminale (IRT). Ses mécanismes ne sont pas clairs et il n'existe pas de traitement efficace. Il a été confirmé que l'activation du facteur de croissance transformant- β 1 (TGF- β 1) par la thrombospondine 1 (TSP1) favorise la fibrose rénale. Récemment, il a été signalé qu'une désintégrine et métalloprotéase avec répétitions de thrombospondine de type 1, membre 13 (ADAMTS13), inhibait la signalisation Ca²⁺ médiée par la thrombospondine 1 (TSP1) dans les cellules myocardiques, en plus de son clivage du facteur de von Willebrand (VWF). Il est donc émis l'hypothèse que l'ADAMTS13 pourrait protéger contre la fibrose rénale en inhibant l'activation du TGF- β 1 médiée par la TSP1. Dans cette étude, des données cliniques sur la fibrose rénale et des témoins sains ont été collectées. Des modèles de fibrose rénale ont été établis à la fois in vivo et in vitro. In vivo, des souris ont subi une obstruction urétérale unilatérale (UUO) pendant 14 jours. In vitro, des cellules épithéliales tubulaires proximales humaines (HK-2) ont été exposées au TGF- β 1. **Les résultats ont montré que l'expression d'ADAMTS13 était diminuée et que l'expression de TSP1 était augmentée chez les patients atteints de fibrose rénale et dans les modèles de fibrose rénale in vivo et in vitro.** L'administration de rhADAMTS13 a réduit la protéinurie et la fibrose rénale chez les souris UUO. La rhADAMTS13 a inhibé l'expression de TSP1 et l'activation de la voie de signalisation TGF- β 1/Smad. Le knockdown d'ADAMTS13 a donné un résultat contraire. La régulation de TSP1 a directement affecté le rôle protecteur d'ADAMTS13 dans la fibrose rénale. De plus, le rhADAMTS13 a atténué

l'inflammation induite par l'UO. En conclusion, ADAMTS13 atténue la fibrose rénale induite par l'UO. ADAMTS13 exerce son rôle protecteur en inhibant la signalisation TGF- β 1 /Smad via TSP1. NOUVEAUTÉ : ADAMTS13 peut être utilisé comme un nouveau marqueur moléculaire et une nouvelle cible thérapeutique pour la fibrose rénale. Dans cet article, il est aussi constaté que l'ADAMTS13 avait un effet antifibrotique indépendant de son clivage du vWF.

Ce travail concerne une nouvelle analyse de [l'ADAMTS13 pendant la rémission clinique du purpura thrombocytopénique thrombotique immunitaire](#) : une revue critique. Le purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI), une maladie auto-immune caractérisée par une thrombocytopénie et une anémie hémolytique microangiopathique, est associé à une morbidité importante. Le diagnostic est posé lorsque l'activité de l'ADAMTS13 est <10% et que les caractéristiques cliniques le justifient. Le traitement comprend l'échange de plasma avec des thérapies immunosuppressives et anti-facteur de von Willebrand. **Si le diagnostic et la prise en charge de l'iTTP aiguë sont bien établis, notre compréhension de la surveillance optimale pendant la rémission clinique reste incomplète.** La rechute clinique de l'iTTP survient le plus souvent au cours de la première année de rémission, mais il n'y a pas de consensus sur la fréquence de la surveillance de l'ADAMTS13 pendant la rémission clinique et sur le moment d'intervenir en cas de déficience persistante. En sélectionnant des études qui ont testé l'activité de l'ADAMTS13 pendant la rémission clinique de l'iTTP, il a été de manière critique la recherche actuelle sur la surveillance de l'ADAMTS13 pendant la rémission clinique et suggérons des domaines de recherche supplémentaires en mettant l'accent sur les résultats importants sur le plan clinique.

Puis cette nouvelle investigation concerne plus particulièrement [des tests rapides de l'activité ADAMTS13 pour le purpura thrombocytopénique thrombotique](#) : une revue systématique et une méta-analyse. Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) est une microangiopathie thrombotique rare et potentiellement mortelle causée par un déficit sévère en ADAMTS13. Un traitement rapide améliore la survie ; cependant, les tests de référence ELISA et FRET-VWF73 de l'activité ADAMTS13 ont de longs délais d'exécution qui nécessitent un traitement empirique chez de nombreux patients qui, en fin de compte, ne sont pas atteints de PTT. Des tests rapides avec des délais d'analyse de moins d'une heure sont disponibles depuis peu. **Il fut ainsi réalisé une revue systématique et une méta-analyse des caractéristiques de performance des tests rapides par rapport aux tests standard de référence pour l'activité ADAMTS13 chez les patients dont le PTT est suspecté ou confirmé.** Dix-neuf études représentant trois tests rapides ADAMTS13 et 4 207 échantillons de patients ont été inclus. Le test HemosIL AcuStar CLIA a démontré une sensibilité élevée (0,98, IC à 95 % 0,94 - 1,00), une spécificité élevée (0,99, 0,97 - 1,00) et une valeur prédictive positive (0,96, 0,90 - 0,98) et négative (0,99, 0,99 - 1,00). Les tests Technofluor FRET et Technoscreen avaient une sensibilité de 0,93 (0,86 - 0,96) et 0,98 (0,42 - 1,00), une spécificité de 0,98 (0,95 - 0,99) et 0,87 (0,76 - 0,94), une VPP de 0,97 (0,85 - 1,00) et 0,71 (0,59 - 0,80), et une VPN de 0,96 (0,93 - 0,98) et 0,99 (0,72 - 1,00), respectivement. La proportion de résultats discordants (par rapport aux tests de référence) était de 0,04 (0,03 - 0,05) pour HemosIL AcuStar, de 0,04 (0,02 - 0,0) pour HemosIL AcuStar et de 0,04 (0,02 - 0,0) pour HemosIL AcuStar.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la **protéine ADAMST13** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

1.) La **Protéine ADAMTS13** avec son lot de références historiques.
2.) La principale maladie actuellement connue qui résulte d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

La Protéine : A DISINTEGRIN-LIKE AND METALLOPROTEASE WITH THROMBOSPONDIN TYPE 1 MOTIF, 13; [ADAMTS13](#)

La Pathologie [THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA, HEREDITARY; TTP](#)