

**SYNDROME D'UPSHAW SCHULMAN (USS)**Référence : ANPGM_127
Page 1/8

Numéro de version : 1

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	<i>Pr VEYRADIER Dr BOISSEAU</i>	<i>Lariboisière CHU Hôtel Dieu Nantes</i>	28/12/2015
Vérificateur(s)	Pr COPPO		11/01/2016
Filière	MaRIH : Maladies Rares ImmunoHématologiques		
Approbateur(s)	<u>Pour le CA de l'ANPGM :</u>		
	Benoit ARVEILER	CHU Bordeaux	08/11/2016
	Cécile ACQUAVIVA	CHU Lyon	
	Anne-Sophie LEBRE	CHU Reims	
	Pascale SAUGIER-VEBER	CHU Rouen	

SYNDROME D'UPSHAW SCHULMAN (USS)

Référence : ANPGM_127
Page 2/8

Numéro de version : 1

SOMMAIRE

1. Description du groupe de maladies et diagnostic clinique

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une microangiopathie thrombotique (MAT) rare (prévalence de l'ordre de 5 à 10 cas par million d'habitants) mais grave car mettant en jeu le pronostic vital immédiat en l'absence de traitement approprié. Le PTT évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission clinique. Les poussées de PTT sont définies par une anémie hémolytique mécanique et une thrombopénie de consommation éventuellement associées à des signes d'ischémie multiviscérale systémique. Ces signes clinico-biologiques sont liés à la présence anormale, dans la microcirculation sanguine, de microthrombi riches en plaquettes et en facteur Willebrand (VWF). Le VWF est une protéine multimérique essentielle à l'adhésion et à l'agrégation plaquettaires, notamment aux taux de cisaillement élevés du flux sanguin présents dans les microvaisseaux. La distribution des multimères du VWF et donc leur capacité adhésive, est régulée par une protéase spécifique de clivage nommée ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats, membre 13). Le déficit fonctionnel sévère d'ADAMTS13 (activité inférieure à 10% alors que les normes sont comprises entre 50 et 100%) entraîne une accumulation « d'ultralarge » multimères du VWF très adhésifs aux plaquettes dans la circulation sanguine et par conséquent, la formation spontanée de microthrombi qui vont obstruer les microvaisseaux. Dans la grande majorité des formes de PTT (environ 95% des cas), la cause du déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13 est acquise par le biais d'un mécanisme auto-immun (développement d'auto-anticorps anti-ADAMTS13). Dans de rares cas (environ 5% de tous les cas de PTT), le déficit sévère d'ADAMTS13 est héréditaire et dû à des mutations du gène *ADAMTS13*.

La forme génétique du PTT est appelée **syndrome d'Upshaw-Schulman (USS) (OMIM 604.134)**. La transmission de la maladie est **autosomique récessive**. Dans la littérature internationale, près de 150 mutations génétiques d'*ADAMTS13* ont été rapportées. Le phénotype biologique des patients est constant : activité d'ADAMTS13 constamment inférieure à 10%, antigène d'ADAMTS13 le plus souvent effondré parallèlement au déficit fonctionnel et absence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13.

En général, la première poussée de la maladie a lieu dans l'enfance, avant l'âge de 10 ans, et dans plus de 50% des cas dès la naissance. L'atteinte rénale est d'intensité variable (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale de sévérité variable). Chez le nouveau-né, l'hémolyse et la thrombopénie inexplicables motivent parfois une exsanguino-transfusion. Au début, les poussées sont totalement régressives mais après quelques années d'évolution, peuvent apparaître en l'absence de plasmathérapie prophylactique une insuffisance rénale chronique (pouvant faire porter à tort le diagnostic de syndrome hémolytique et urémique (SHU)) et d'autres défaillances viscérales chroniques, en particulier cérébrales, liées aux épisodes ischémiques répétés. Souvent, l'atteinte hématologique est également chronique, et associe une hémolyse et une thrombopénie modérées.

Dans certains cas cependant, la première poussée de l'USS peut être retardée et avoir lieu à l'âge adulte. Ces formes à révélation tardive sont presque exclusivement des PTT obstétricaux. L'analyse de la littérature montre qu'il s'agit le plus souvent d'une poussée de PTT survenant lors d'une première grossesse (parfois, il s'agit d'une grossesse ultérieure mais des antécédents de fausses couches spontanées liés à des infarctus placentaires, sont quasi systématiquement retrouvés). Lorsqu'une poussée inaugurale de PTT survient à l'occasion d'une première grossesse, la probabilité qu'il s'agisse d'un USS est comprise entre 25 et 45% (ce qui est considérablement plus important que la fréquence de 5% de l'USS retrouvée parmi tous les cas de

SYNDROME D'UPSHAW SCHULMAN (USS)Référence : ANPGM_127
Page 3/8

Numéro de version : 1

PTT). Le traitement curatif de l'USS obstétrical par plasmathérapie est alors associé à un bon pronostic maternel mais à un mauvais pronostic fœtal (mort fœtale *in utero* dans la majorité des cas). Chez une patiente diagnostiquée USS, les grossesses ultérieures devront être menées sous plasmathérapie prophylactique afin de préserver le pronostic fœtal.

2. Quelques points clés :

- **Mode de transmission : autosomique récessif**
- **Code OMIM de la maladie : 604.134**
- **Numéro d'accèsion du gène ADAMTS13 : NM_139025.4(hg19)**

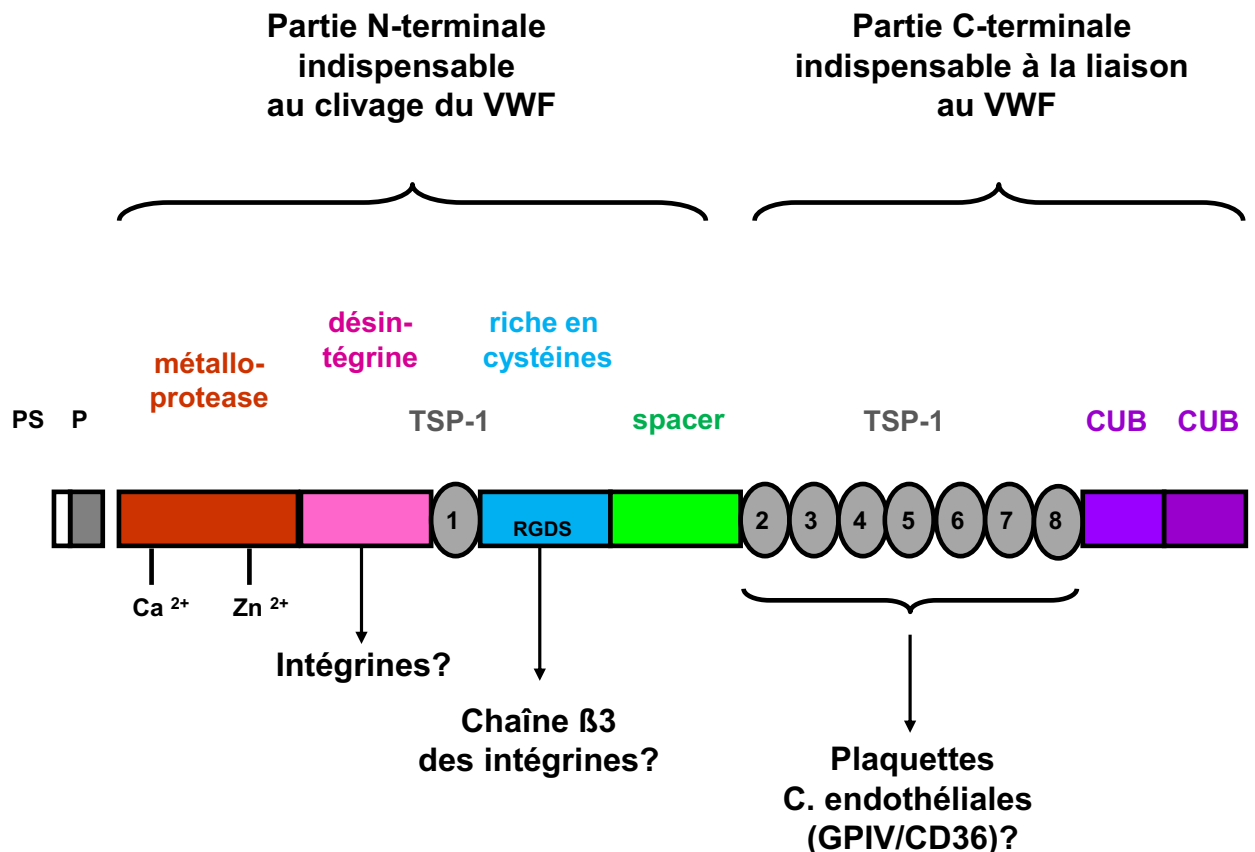
Le gène de la protéase spécifique du VWF a été identifié simultanément grâce au séquençage de l'extrémité N-terminale de la protéine et à une stratégie de clonage positionnel conduisant ainsi à la découverte du 13^{ème} membre de la famille ADAMTS (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats) dont une vingtaine de membres sont identifiés. Le gène codant pour ADAMTS13 (*ADAMTS13*) est localisé sur le chromosome 9q34 et s'étend sur 37 kb incluant 29 exons. L'ARNm complet comprend 4,6 kb mais il existe un épissage alternatif du gène conduisant à plusieurs variants dont la signification demeure inconnue. ADAMTS13 est synthétisée principalement par les cellules stellaires périsinusoïdales (ou cellules de Ito siégeant entre les hépatocytes et les cellules endothéliales) du foie mais aussi par les cellules endothéliales, et les cellules de la lignée mégacaryocytaire. Elle est sécrétée dans le plasma sous forme d'une enzyme active d'environ 200 kDa.

La pré-pro-ADAMTS13 est une monochaîne de 1427 acides aminés (aa). Elle comprend un peptide signal (33 aa) et un propeptide (41 aa) dont la séquence C-terminale est compatible avec une protéolyse par la furine. La protéase mature est glycosylée et cela explique probablement la différence entre sa masse moléculaire calculée (145 kDa) et la masse moléculaire apparente de son produit de purification plasmatique (190 kDa). Après clivage du propeptide, la forme mature d'ADAMTS13 (Figure 2) comprend un domaine métalloprotéase, un domaine de type désintégrine, un domaine thrombospondine de type 1 (TSP1), un domaine riche en cystéines un domaine de type ADAMTS spacer. L'arrangement séquentiel spécifique de ces précédents domaines définit les protéines de la famille ADAMTS (Figure 1) qui comprennent une combinaison propre de domaines TSP1 additionnels et d'autres motifs C-terminaux. Après son domaine spacer, ADAMTS13 contient 7 autres domaines TSP1 et 2 domaines CUB (acronyme formé des initiales de 3 protéines possédant ces domaines : Complement (C1r/C1s), sea Urchin EGF, Bone morphogenetic protein) (cf Figure ci-dessous).

SYNDROME D'UPSHAW SCHULMAN (USS)

Référence : ANPGM_127
Page 4/8

Numéro de version : 1



3. Pathologie moléculaire et corrélations génotype-phénotype

L'USS est distribué de manière ubiquitaire dans le monde. Certaines mutations spécifiques d'*ADAMTS13* sont retrouvées avec une fréquence élevée dans certaines régions géographiques du globe. De manière classique, la consanguinité favorise l'émergence de mutations à l'état homozygote. Il n'y a pas de mutation *de novo* d'*ADAMTS13* rapportée jusqu'à présent.

Dans la littérature internationale, près de 150 mutations génétiques différentes d'*ADAMTS13* ont été rapportées. Les mutations sont disséminées sur toute la longueur du gène *ADAMTS13*, sans hotspot évident. Les mutations d'*ADAMTS13* sont des substitutions dans environ deux tiers des cas et des mutations tronquantes dans environ un tiers des cas.

A ce jour, une vingtaine de mutations *ADAMTS13* retrouvées chez des PTT congénitaux ont été exprimées dans des protéines recombinantes dont la caractérisation fonctionnelle a révélé que l'absence de protéolyse du VWF par *ADAMTS13* pouvait être due soit à un défaut de synthèse ou de sécrétion d'*ADAMTS13* (cas de loin le plus fréquent), soit à une *ADAMTS13* non fonctionnelle. Cependant, la majorité des mutations décrites jusqu'à présent restent candidates en

SYNDROME D'UPSHAW SCHULMAN (USS)Référence : ANPGM_127
Page 5/8

Numéro de version : 1

l'absence d'expression et de caractérisation des protéines recombinantes mutées correspondantes qui valideraient leur caractère délétère.

En outre, aucune analyse rigoureuse de la corrélation phénotype/génotype sur de grandes séries de PTT héréditaire lié à des mutations génétiques d'*ADAMTS13* n'a été publiée à ce jour. Des rares études ont cependant montré que les mutations d'*ADAMTS13* localisées dans la partie N-terminale de la protéine ADAMTS13 seraient associées à un phénotype biologique plus sévère (activité d'ADAMTS13 < 5%) et potentiellement à une symptomatologie clinique également plus sévère (formes chroniques ou très récurrentes).

De manière intéressante, une mutation particulière, la c.3097G>A (p.Arg1060Trp), n'est retrouvée que chez les patients atteints d'USS à révélation tardive (typiquement PTT obstétricaux révélés à l'âge adulte). Cette mutation génétique n'a jamais été retrouvée dans les formes d'USS à révélation pédiatrique.

A l'état hétérozygote, les mutations d'ADAMTS13 ne sont pas symptomatiques cliniquement. En revanche, leur effet sur le phénotype biologique est variable puisqu'elles s'associent soit à une activité d'ADAMTS13 strictement normale (comprise entre 50% et 100%) soit à une activité d'ADAMTS13 partiellement diminuée (taux compris entre ~20% et 50%), selon leur degré de pénétrance.

4. *Méthode de diagnostic moléculaire*

La stratégie diagnostique consiste, pour un cas index, en un séquençage haut débit des 29 exons du gène *ADAMTS13* qui permet de retrouver plus de 80% des mutations responsables, associées ou non à des variants modulateurs du phénotype.

Cette sensibilité élevée est la conséquence d'une gestion rigoureuse des inclusions par le centre de référence.

Pour un apparenté, seul le ou les exons mutés chez le cas index sont séquencés.

5. *Arbre(s) décisionnel(s) pour la prise en charge en diagnostic d'un échantillon, selon les différents contextes cliniques, par exemple : diagnostic, étude chez les apparentés, diagnostic prénatal.*

Chez le propositus, l'arbre décisionnel pour le séquençage du gène d'*ADAMTS13* est présenté dans la figure ci-dessous. L'étude génétique des apparentés doit toujours être accompagnée d'une étude phénotypique plasmatique en parallèle.

L'étude génétique des parents du propositus est conseillée pour confirmer la transmission héréditaire (le plus souvent, chaque parent est porteur à l'état hétérozygote d'une des 2 mutations retrouvées chez le propositus et est donc transmetteur sain).

L'enquête familiale est surtout conseillée dans la fratrie du propositus : *1/ a fortiori* s'il est découvert un phénotype biologique de déficit fonctionnel sévère d'ADAMTS13 (un génotype

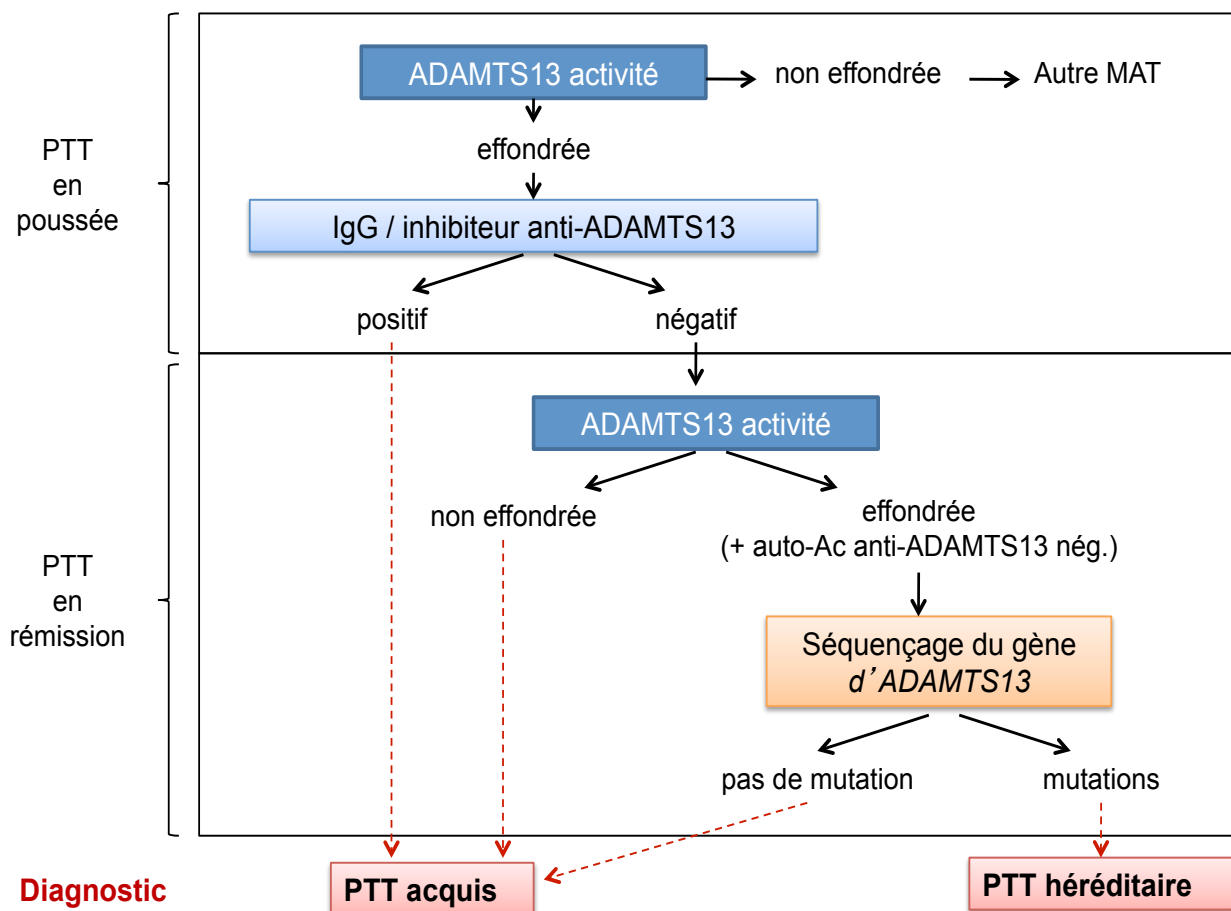
SYNDROME D'UPSHAW SCHULMAN (USS)

Référence : ANPGM_127
Page 6/8

Numéro de version : 1

similaire au propositus est alors attendu) et 2/ même si l'activité d'ADAMTS13 n'est pas effondrée car une hétérozygotie ne peut jamais être totalement exclue.

Le diagnostic prénatal peut se justifier en cas de frère/sœur aîné(e) déjà atteint d'USS dans la famille.



SYNDROME D'UPSHAW SCHULMAN (USS)Référence : ANPGM_127
Page 7/8

Numéro de version : 1

6. *Eventuelles recommandations sur le rendu des résultats, notamment en termes d'interprétation et de conseil génétique, dans le contexte spécifique de la maladie ou du groupe de maladies*

Le rendu des résultats de l'analyse génétique d'*ADAMTS13* doit être réalisé dans le cadre d'un compte rendu de confrontation phénotypique (clinique et biologique) et génotypique, destiné au médecin clinicien prescripteur qui prend en charge le patient.

Ce compte rendu est réalisé et validé par un groupe pluridisciplinaire d'experts (clinicien, biologiste, généticien) de la plateforme ADAMTS13 du Centre de Référence Maladies Rares des MicroAngiopathies thrombotiques (CNR-MAT) labellisé en 2006 par le Plan National Maladies Rares du Ministère de la Santé.

7. *Cotation des analyses selon le RIHN****Cas index : N350 BHN3270******Apparenté : N353 BHN720******les forfaits RIHN concernés sont :**

- pour un cas index, le N350 BHN 3270 (882.90euros) : pour 90% des patients reçus
- pour un apparenté, le N353 BHN 720 (194.40euros) : pour 10% des patients reçus

le nombre de BHN moyen:*Avant les RIHN : cas index : BHN7520 ; apparenté : BHN720****Après les RIHN : cas index : BHN3270 ; apparenté : BHN720*****Le temps moyen pour rendu de résultat****Avant les RIHN : cas index : 12 mois ; apparenté : 1 mois****Après les RIHN : cas index : 4 mois (objectif) ; apparenté :1 mois*****Le % de diag positifs : environ 80% avant et après.**

SYNDROME D'UPSHAW SCHULMAN (USS)Référence : ANPGM_127
Page 8/8

Numéro de version : 1

8. Références bibliographiques

Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413: 488-94.

Lotta LA, Garagiola I, Palla R, Cairo A, Peyvandi F. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hum Mutat.* 2010; 31:11-9.

Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara medical university during 1998-2008. *Inter Med* 2010; 49: 7-15.

Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost* 2011; 9 Suppl 1: 283-301.

Zheng XL. Structure-function and regulation of ADAMTS-13 protease. *J Thromb Haemost* 2013; 11 suppl 1: 11-23.

Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2012; 119:5888-97.

Lotta LA, Wu HM, Musallam KM, Peyvandi F. The emerging concept of residual ADAMTS13 activity in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Rev* 2013; 27: 71-6.

Annexes éventuelles (à insérer dans le même document) :

Un laboratoire unique réalise le génotype du gène ADAMTS13 en France :

Laboratoire de Génétique Moléculaire du CHU de Nantes (Pr BEZIEAU, Dr BOISSEAU, Mme GIRAUD)