



## ■ LE SYNDROME D'HERMANSKY PUDLAK



Par Maëlle DUPERRAY,  
biologiste, membre de  
Genespoir

Le syndrome d'Hermansky Pudlak (abrégé SHP) fut décrit pour la première fois en 1959 par les tchèques F. Hermansky, interniste, et P. Pudlak, hématologue. Il fait parti des formes rares d'albinisme dites syndromiques. En effet, outre un albinisme oculocutané, ce syndrome d'origine génétique entraîne notamment des problèmes hémorragiques et pulmonaires pouvant conduire à de graves complications.

Tout comme l'albinisme oculocutané, le SHP est provoqué par une anomalie génétique qui se transmet de façon autosomique récessive. C'est-à-dire que le gène responsable se situe sur un chromosome non sexuel (autosome), et que les deux copies du gène, chacune héritée d'un parent, doivent être défectueuses pour que la pathologie s'exprime. Autrement dit, le SHP touche aussi bien les garçons que les filles et se manifeste lorsque les deux parents sont porteurs et transmettent chacun un gène défectueux à l'enfant.

Les personnes atteintes de ce syndrome possèdent les caractéristiques (phénotype) communes aux personnes albinos, à savoir une hypopigmentation plus ou moins prononcée de la peau, des cheveux et des poils, ainsi que des défauts du système visuels : acuité visuelle réduite, hypopigmentation de la rétine, transillumination de l'iris, nystagmus, absence

de fovéa et défaut de croisement des nerfs optiques. Dans certains cas, aucun défaut fragmentaire n'est constaté ce qui laisser penser en premier lieu à une forme d'albinisme oculaire. L'albinisme s'accompagne également de troubles de la coagulation (diathèse hémorragique) causés par un dysfonctionnement des plaquettes sanguines, possiblement d'une inflammation intestinale chronique (colite granulomateuse), d'atteintes pulmonaires pouvant aller jusqu'à une fibrose<sup>1</sup>, et plus rarement d'une insuffisance rénale, d'une cardiomyopathie<sup>2</sup> ou d'une diminution du nombre de globules blancs dans le sang (neutropénie), pouvant augmenter le risque d'infections.

---

<sup>1</sup> La **fibrose** désigne la transformation de certains tissus en un tissu composé de fibres, proche du tissu conjonctif. Elle intervient souvent à la suite d'une lésion tissulaire ou d'une inflammation d'un tissu où ceux-ci ne se régénèrent pas correctement : les tissus initialement sains sont alors remplacés par un tissu fibreux.

<sup>2</sup> Une **cardiomyopathie** ou myocardiopathie correspond à un groupe hétérogène de maladies touchant le myocarde, et responsable d'un dysfonctionnement de ce muscle.

Dans un premier temps, des examens ophtalmologiques orientent généralement le diagnostic vers une forme classique d'albinisme



Diversité phénotypique des personnes atteintes du syndrome Hermansky Pudlak (crédit photo HPS Network)

oculocutané ou oculaire suivant le niveau de pigmentation cutanée. Les symptômes non visuels ou pigmentaires quant à eux, apparaissent plus ou moins tardivement au cours de la vie avec une sévérité variable. Les premières manifestations peuvent être une tendance aux ecchymoses, des épistaxis<sup>3</sup>, des infections récurrentes et des saignements prolongés qui passent parfois inaperçus. Lors de saignements importants à la suite d'une intervention chirurgicale ou d'un accouchement - ou dans le cas de ménorragies chez la femme - des examens sanguins sont parfois pratiqués. Ils montrent alors des facteurs de coagulation et un nombre de plaquettes normaux mais une absence de corps denses dans les plaquettes (impliqués dans l'agrégation plaquettaire qui participe à la coagulation du sang et l'arrêt des saignements). Par la suite, le patient peut souffrir d'atteintes intestinales et de complications pulmonaires, survenant en moyenne entre 40 et 60 ans, et dont l'issue est parfois fatale.

<sup>3</sup> **Epistaxis** : hémorragie nasale.

Ces manifestations cliniques ne sont pas toujours toutes présentes, et sont d'intensité très variable en fonction des individus mais aussi du type de SHP (au nombre de neuf actuellement), ce qui peut rendre le diagnostic difficile. Actuellement nous estimons qu'il touche environ 1/500.000 à 1/1.000.000 de personnes dans le monde. Le nombre de personnes atteintes est donc très faible mais certainement largement sous-estimé. En effet, une atteinte légère ou tardive peut ne pas être décelée ou non mise en relation avec l'albinisme. En outre, seul le diagnostic moléculaire permet de distinguer avec certitude les formes syndromiques des formes non syndromiques d'albinisme.



A ce jour, neuf gènes ont été identifiés pouvant être responsables d'un SHP : HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, BLOC1S3 et BLOC1S6, provoquant respectivement les formes 1 à 9. Ces gènes sont inclus dans la liste des gènes analysés par l'équipe du Pr Arveiler, qui réalise au CHU de Bordeaux, le diagnostic génétique des albinismes. Grâce à la [consultation spécialisée en albinisme](#), mise en place depuis 2014 au centre de référence des maladies rares de la peau du Pr Taieb à Bordeaux, plusieurs patients atteints de SHP ont été diagnostiqués. Ainsi, sur environ 600 diagnostics réalisés à ce jour à Bordeaux, 26 cas de syndrome d'Hermansky Pudlak ont été identifiés (soit 4.3%), c'est à dire 1 patient sur 23.

L'analyse moléculaire est indispensable puisqu'elle permet de poser ou de confirmer un diagnostic de SHP, qui nécessite une prise en charge médicale spécifique.

Un suivi dermatologique et ophtalmologique est nécessaire et seule la prévention peut éviter ou ralentir l'apparition des complications hémorragiques, intestinales et pulmonaires notamment. Une attention particulière doit être portée lors d'une prise médicamenteuse, d'une intervention chirurgicale ou d'un accouchement, mais également vis-à-vis de certains facteurs de risques liés aux habitudes de vie. La fibrose pulmonaire est la complication la plus grave.

A ce jour, le seul traitement est la greffe de poumon mais un essai clinique pour soigner certains types de fibroses est en cours aux États-Unis.

Au vu de toutes les complications qui peuvent survenir avec ce syndrome, il est indispensable

que le diagnostic soit posé le plus précocement possible, pour permettre un suivi médical et une prise en charge adaptés. La connaissance de sa réelle condition génétique est donc absolument primordiale pour toutes les personnes albinos, ou pour lesquelles on soupçonne un albinisme. En plus d'un impact direct et parfois vital sur la santé, le diagnostic moléculaire permet une meilleure connaissance des albinismes syndromiques et non syndromiques par le monde médical, ce qui permettra peut-être un jour d'apporter de vraies solutions thérapeutiques.

**Il existe une autre forme d'albinisme syndromique : le syndrome de Chediak Higashi.** Plus rare que le syndrome d'Hermansky Pudlak, ce syndrome génétique provoque un albinisme oculocutané ainsi qu'une déficience immunitaire grave pour lequel la seule solution est la greffe de moelle osseuse.



Le **HPS Network** (Réseau Hermansky Pudlak) est une association créée aux États-Unis en 1995. Elle regroupe des familles américaines et des familles vivant aux quatre coins du monde, toutes touchées par le syndrome d'Hermansky-Pudlak ou par celui de Chediak-Higashi.

Le réseau œuvre pour une meilleure connaissance et une meilleure prise en charge médicale de ces formes syndromiques d'albinisme, il apporte du soutien aux familles et travaille activement au développement de projets de recherche.

Genespoir est en contact direct avec le HPS Network ([www.hpsnetwork.org](http://www.hpsnetwork.org)) et s'engage à maintenir un lien permanent entre ses membres et cette association, véritable référence mondiale pour les formes syndromiques d'albinisme.

## ■ LES SURPRISES DE LA GÉNÉTIQUE



Témoignage de Daniel FAURE, coordinateur des antennes de Genespoir.

En 1951, vers l'âge de 3 ans, mes parents, conscients de ma malvoyance, m'ont présenté à un médecin ophtalmologiste qui avait alors diagnostiqué un albinisme oculaire avec nystagmus, strabisme, photophobie et

amblyopie avec acuité visuelle de 1/20, qui a évolué à 1/10 au cours de l'enfance. Pour moi, les faits étaient établis : j'étais albinos oculaire.

Cependant, lorsqu'en janvier 2014 la [consultation spécialisée en albinisme](#) a été mise en place au CHU de Bordeaux, j'ai rapidement saisi toute l'importance que revêtait pour moi l'opportunité d'effectuer un bilan ophtalmologique et génétique et, au vu de l'évolution des techniques d'exploration, je

souhaitais pouvoir bénéficier d'un bilan aussi complet que possible.

En janvier 2015, j'ai donc contacté le service du Pr Taïeb par mail. Très rapidement un rendez-vous a été fixé pour le 9 mars. J'ai été très agréablement surpris de la qualité de l'écoute et de l'accueil avant et pendant la consultation, que ce soit au niveau des démarches administratives d'inscription, de la transmission d'informations sur les possibilités d'hébergement dans l'une des deux maisons d'accueil des familles, ainsi que de la circulation au sein de l'hôpital Pellegrin grâce au plan sur lequel sont indiqués les différents lieux de la consultation. J'ai beaucoup apprécié l'accueil chaleureux dans le service tout au long de la consultation.

Lorsque quelques mois plus tard, je pris connaissance du compte rendu des examens d'analyses génétiques qui m'avaient été adressés suite à la consultation, quelle ne fût pas ma surprise ! *"Le diagnostic est en faveur d'une forme syndromique d'albinisme oculo-cutané ou syndrome d'Hermansky Pudlak de type 5" !*

Dans les brochures de Genespoir, le syndrome Hermansky Pudlak est cité avec l'indication de troubles hémorragiques de la coagulation. Une recherche sur des sites Internet et notamment sur [Orphanet](#) m'a permis d'avoir un peu plus d'informations, mais m'a surtout amené à réfléchir et à reconsidérer des épisodes de ma vie. Effectivement, je me rends compte que je cumule plusieurs troubles. Rien de très grave ou d'important, je n'ai pas, et n'ai jamais eu, de problèmes pulmonaires ou respiratoires par exemple, mais néanmoins des maux m'ont parfois bien inquiétés : une grande facilité aux contusions et aux ecchymoses, même lors de chocs anodins, des saignements de gencives avec parfois la complication d'inflammations buccales, ceci alors que le bilan sanguin de coagulation réalisé lors d'une consultation en génétique au CHU de Montpellier en 2006 n'avait révélé aucune anomalie. J'ai d'ailleurs subi plusieurs interventions chirurgicales ou extractions dentaires sans aucun problème hémorragique, mais j'avais cependant

d'énormes ecchymoses aux points d'injections sous cutanées d'anticoagulants administrés en post opératoire à titre préventif.

Les souvenirs d'autres troubles - qu'au fil du temps j'ai intériorisé comme faisant partie de moi en me disant : *"je suis à part, je ne fais rien comme tout le monde"* - sont alors revenus à ma mémoire. Ainsi je me suis souvenu qu'au cours de mon enfance j'avais des maux de ventre fréquents souvent accompagnés de troubles intestinaux. A cette époque j'étais assez frêle et le médecin me prescrivait régulièrement des traitements vitaminés ainsi que des injections intramusculaires d'ampoules de Placentafil. J'ai aussi été régulièrement confronté à des soucis de colites ou d'entérites et d'infections locales à répétition. Parfois déçu par les résultats obtenus avec la médecine classique, j'ai recherché moi-même des solutions d'aide en ayant

recours à l'homéopathie ou à la phytothérapie. Lorsqu'au cours de la consultation de Bordeaux, le Professeur Taïeb et le Docteur Morice-Picard m'ont demandé si je souffrais de douleurs abdominales et si j'avais des infections fréquentes, j'ai spontanément répondu non. Mais je me rends compte après coup combien je les ai involontairement induits en erreur.

Voilà bien l'intérêt de connaître sa condition génétique. Pour ce qui me concerne, ça me permet de mieux me connaître et de mieux comprendre certains vécus et certaines difficultés. Tout au long de mon existence, je n'ai cessé de rechercher à m'adapter pour ne pas subir mon albinisme et, compte tenu de mon expérience, je n'ai surtout pas l'intention de changer mes habitudes de vie. D'ailleurs, mon médecin généraliste est tout à fait de mon avis. Quant au médecin ophtalmologiste que j'ai consulté très récemment encore, il m'a dit toute l'importance que Genespoir soit parvenu à obtenir la mise en place d'un centre de référence, de consultations spécialisées et de recherche sur albinisme.

Les souvenirs  
d'autres  
troubles sont  
alors revenus  
à ma mémoire.