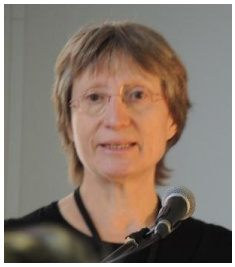
association française Genespoir des albinismes
La Lettre
n° 29

DIAGNOSTIC, VOUS AVEZ DIT DIAGNOSTIC ?



Par Béatrice JOUANNE, présidente de Genespoir

Mais pourquoi parle-t-on sans cesse de diagnostic à Genespoir ?

Et de quel diagnostic nous rebat-on les oreilles ?

Le diagnostic, cela fait longtemps qu'il est fait. Vos problèmes de vue, votre nystagmus, votre teint et votre chevelure si particulière sont dus à votre albinisme. Pour la plupart d'entre vous, on vous le dit depuis l'enfance. Et si ce n'est pas votre cas, c'est celui de votre enfant ou de quelqu'un de proche. Alors quels autres examens veut-on vous faire subir et à quoi cela peut-il bien servir ?

Quand je parle de diagnostic, je parle du diagnostic génétique ou diagnostic moléculaire, celui qui va permettre de connaître le gène muté responsable de votre albinisme ou de celui de votre enfant. Et alors, me direz-vous, à quoi cela peut-il bien me servir de connaître le gène muté ? Je vais l'accrocher dans un cadre au dessus de la cheminée ? Je serai bien avancé avec ça !

Et alors, me direz-vous, à quoi cela peut-il bien me servir de connaître le gène muté ?

Alors à quoi peut bien servir le diagnostic génétique ? Faire faire son diagnostic génétique ou celui de son enfant est utile à plusieurs titres.

D'abord pour soi-même et pour maintenant.

Nous avons la chance d'avoir à Bordeaux l'un des laboratoires de diagnostic de l'albinisme les plus performants au monde. Ça n'est rien d'autre que la totalité des 18 gènes connus aujourd'hui comme responsables d'une forme d'albinisme qui peuvent y être analysés. Et cette compétence a été acquise grâce au soutien de Genespoir. En 7 ans on est passé d'un diagnostic portant uniquement sur les 4 premières formes d'albinisme oculocutané (AOC 1 à 4) et l'albinisme oculaire lié à l'X (OA1) à un diagnostic sur 18 gènes incluant les formes syndromiques d'Hermansky Pudlak, de Chediak Higashi. et de FHONDA.

Peut-être croyez-vous qu'au vu de la simple apparence d'une personne albinos (le phénotype), le généticien, fort de son expérience est capable de déterminer le type d'albinisme dont vous êtes porteur. Et bien détrompez-vous. Plus on avance, plus on se rend compte que ces à priori peuvent se révéler faux. Et cela peut avoir de graves conséquences. Certains auxquels on avait dit depuis l'enfance qu'ils avaient un albinisme oculaire, ont découvert à la suite de ce fameux diagnostic moléculaire qu'ils

Au sommaire de ce numéro :

- Vous avez dit diagnostic ? …….. p. 1
- Le syndrome Hermansky Pudlak .... p. 3
- Les surprises de la génétique ……. p.5
- Genespoir a parlé d'albinisme …... p.7
- Aides et prestations ……... p.7
- Examens : procédure simplifiée … p.8

ont en réalité une forme syndromique, le syndrome d'Hermansky Pudlak (SHP). Et cela leur a expliqué bien des choses. Le récit de Daniel qui va suivre vous le montrera. D'autres qui ne se sont pas écoutés, ont attendu trop longtemps pour se faire soigner. C'est malheureusement ce qui est arrivé à l'une de nos anciennes membres dont nous avons appris avec grande tristesse le décès récent dû aux conséquences d'une forme grave de SHP non diagnostiquée et non prise en charge.

Quelle démarche pour réaliser son diagnostic génétique ?

Faire remplir le formulaire[1] par l'un de vos médecins (ophtalmologue, dermatologue ou généraliste) et prendre rendez-vous en contactant Mme Dambon, secrétaire de la consultation spécialisée[2] soit par téléphone au 05 56 79 56 22 soit par mail à l'adresse suivante : christine.dambon@chu-bordeaux.fr.

Si vous ne pouvez pas imprimer le formulaire à faire remplir par votre médecin, contactez directement Mme Dambon qui vous expliquera la marche à suivre et vous enverra le document à faire remplir par votre médecin par courrier.

Si vous souhaitez faire faire votre diagnostic génétique sans attendre de rendez-vous pour la consultation pluridisciplinaire, l'un de vos médecins (ophtalmologue, dermatologue, généraliste) peut vous prescrire une consultation de génétique. Prenez alors rendez-vous dans le service de génétique hospitalier le plus proche de chez vous qui enverra les prélèvements nécessaires aux analyses génétiques au laboratoire du Pr Arveiler à Bordeaux.

[1] http://www.dermatobordeaux.fr/images/DOCS_PDF/albinismes/aocv1.pdf

[2] http://www.genespoir.org/documents/A04_Albinisme/Consult-Bordeaux-12-2013.pdf

Savoir si on a une forme syndromique ou non est donc essentiel. Jusqu'à présent il n'existait aucun traitement pour prévenir les conséquences graves voire mortelles de certaines formes de SHP, mais ce n'est plus le cas maintenant. Des thérapies peuvent être proposées et des essais cliniques sont en cours pour des traitements préventifs des fibroses pulmonaires causées par certaines formes de SHP.

Ensuite pour soi-même et pour plus tard.

Si des thérapies sont mises au point pour corriger les conséquences de l'albinisme, il s'agira de thérapies ciblées. A chaque gène muté sa thérapie. Des essais cliniques sont déjà en cours pour les formes dites d'AOC1B.

Pour pouvoir bénéficier de futures thérapies, il faudra connaître son diagnostic génétique, alors inutile d'attendre.

Enfin pour faire avancer la connaissance génétique de l'albinisme.

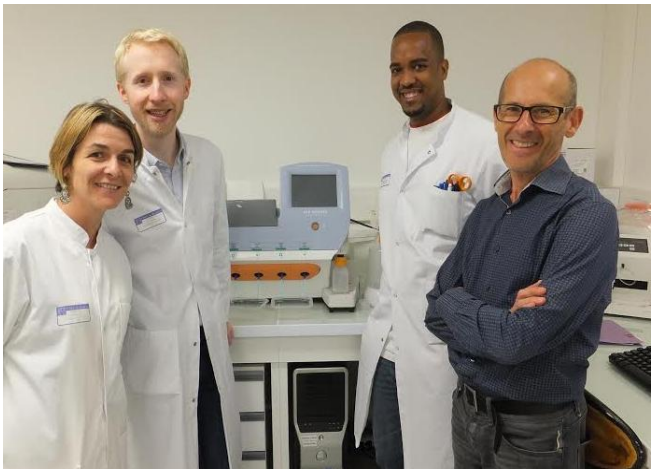
Plus de 20% des demandes de diagnostic moléculaire restent sans réponse. Tous les gènes responsables de formes d'albinisme ne sont pas connus et plus il y aura de cas inexpliqués plus les chercheurs auront matière à analyser. En génétique, plusieurs cas inexpliqués peuvent plus facilement donner lieu à une recherche efficace qu'un seul cas isolé.

En vous informant sur le SHP, notre but n'est pas de vous alarmer. Pour autant ne nous cachons pas derrière notre petit doigt, prenons rendez-vous et faisons faire notre diagnostic moléculaire.

A Bordeaux, au laboratoire de génétique humaine du Pr. Benoît Arveiler, on travaille sans relâche au diagnostic moléculaire de l'albinisme. Aujourd'hui ce sont environ 175 demandes de diagnostic qui y sont reçues annuellement. Grâce aux nouvelles technologies d'analyse génétique, les délais de diagnostic ont été notablement réduits ces dernières années.

Toutefois, environ 20% des cas restent encore non expliqués.

Lors de sa visite du laboratoire, début septembre 2015, Antoine Gliksohn, membre du Conseil Scientifique de Genespoir, a pu constater l'engagement et le dévouement de l'équipe du Pr Arveiler. *"Il faut savoir qu'un cas non résolu n'est jamais abandonné",* indique, Eulalie Lasseaux. Ainsi, pour des patients pour lesquels le diagnostic n'avait pas abouti il y a 5 ou 10 ans, de nouvelles analyses sont lancées aujourd'hui avec les nouveaux équipements du laboratoire et certains cas sont enfin élucidés.



Eulalie Lasseaux, Antoine Gliksohn, Claudio Plaisant et Benoît Arveiler,

■ 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[1], et plus rarement d'une insuffisance rénale, d'une cardiomyopathie[2] ou d'une diminution du nombre de globules blancs dans le sang

[1] 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.

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

(neutropénie), pouvant augmenter le risque d'infections.

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[3], 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'issu est parfois fatale.

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 malades 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.

[3] **Epistaxis** : hémorragie nasale.

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) 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

Par 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.

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

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 connaitre 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.

■ GENESPOIR A PARLÉ D'ALBINISME AU FESTIVAL AFRICLAP

Pour la deuxième édition de son festival qui s'est déroulée du 4 au 13 septembre 2015 à Toulouse, l'association Africlap - dont la vocation est d'œuvrer pour la diversité culturelle et la promotion de la solidarité internationale par le biais du cinéma - proposait une programmation très riche : des films inédits, une foire culturelle, des expositions photo, des concerts, des rencontres et débats avec des réalisateurs, des acteurs socioculturels et humanitaires. C'est dans ce cadre qu'après la projection du film documentaire "Nègre blanc" de Cheikh N'diayee, Bénédicte, vice présidente de Genespoir, était invitée à animer une conférence sur l'albinisme. Elle était accompagnée de Maëlle et Sergine, toutes deux membres de notre association. Elles ont pu répondre aux nombreuses questions du public qui s'est montré extrêmement intéressé par le sujet. D'ailleurs, suite à cette conférence, Bernard Djatang, journaliste et organisateur du festival a exprimé le souhait que cette expérience de communication sur l'albinisme soit renouvelée en juin 2016.

.

■ MALADIES RARES : AIDES ET PRESTATION

Les personnes handicapées peuvent aujourd'hui bénéficier d'aides financières et humaines afin que leur évolution dans la société (activités quotidiennes, scolarisation, insertion professionnelle, socialisation, culture, sport) soit la plus proche possible de celle des personnes valides. Ces aides sont listées et décrites dans le Cahier d'Orphanet ***"Vivre avec une maladie rare en France, aides et prestations pour les personnes atteintes et leurs proches"*** édité en décembre 2014.

Ce document a été initialement créé dans le cadre d'une convention entre la Direction Générale de la Santé et l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) pour la mise en œuvre de l'axe 3 du premier Plan National Maladies Rares (2005-2008) relatif à l'accès à l'information. Sa mise à jour régulière entre aujourd'hui dans l'application de l'axe A-7 du deuxième Plan National Maladies Rares (2011-2014) relatif à l'accès à l'information et à sa diffusion. Le document a été conçu par un comité éditorial multidisciplinaire composé par des représentants de la Direction

Générale de l'Offre de Soins, de la Direction Générale de la Cohésion Sociale, de la Direction de l'Enseignement Scolaire, de l'Institut National Supérieur de formation et de recherche pour l'éducation des jeunes Handicapés et les Enseignements Adaptés, de l'Alliance Maladies Rares, de Maladies Rares Info Services, et de l'Association Française contre les Myopathies.

■ PROCÉDURES SIMPLIFIÉES POUR LES EXAMENS

Le décret n° 2015-1051 du 25 août 2015 publié au Journal Officiel du 26 août 2015, relatif à *"l'aménagement des épreuves des examens et concours de l'enseignement scolaire pour les élèves en situation de handicap"* rationalise et simplifie la procédure de demande d'aménagements afin de *"mieux anticiper"* leur mise en œuvre et d'offrir *"un plus grand confort"*. Cette mesure ne sera applicable qu'aux sessions d'examens et concours organisées à partir de 2016. La circulaire d'application n°2015-127 précise en particulier les conditions dans lesquelles, les élèves handicapés pourront avoir recours à une assistance humaine ou technique, notamment numérique, dans le respect du principe d'égalité entre tous les candidats.

Les élèves handicapés pourront avoir recours à une assistance humaine ou technique.

Plusieurs préconisations d'aménagements sont possibles : elles peuvent porter sur l'accès aux locaux, l'installation matérielle dans la salle d'examen, l'utilisation de machine ou de matériel technique ou informatique. Mais concernent aussi l'aide humaine avec la présence éventuelle de secrétaire ou d'assistant. L'avis peut éventuellement porter sur l'adaptation dans la présentation des sujets (format papier ou numérique…), définir un temps de composition majoré (qui ne peut excéder le tiers temps normalement prévu pour chaque épreuve, sauf exceptions). Des dispenses ou l'étalement du passage d'épreuves peuvent enfin être envisagé.

L'AGENDA DE GENESPOIR

8 au 12 décembre 2015 :
Journées Dermatologiques de Paris

19 et 20 mars 2016 :
Rencontre annuelle de Genespoir à Paris

7 au 8 avril 2016 :
3rd European Days of Albinism à Milan

13 juin 2016 :
Journée internationale de sensibilisation à l'albinisme

La Lettre est un document d'information pluriannuel de GENESPOIR, association française des albinismes. Éditée exclusivement sous format électronique, elle est diffusée à l'ensemble des membres de l'association, à ses donateurs et à ses partenaires professionnels et associatifs.
Réalisation : René LOTTON
Contact : redaction.genespoir@gmail.com
Site web : www.genespoir.org