Autour d'un cas de syndrome d'Hermansky-Pudlak

Juliette Maurin

Encadrée par le Dr Mathieu Fiore

Mr S., 18 ans

- Originaire de Centrafrique
- En France depuis peu
- Albinisme oculo-cutané, peu/pas pris en charge avant la venue en France

<u>Prise en charge dermatologique</u>

Multiples lésions actiniques

➢ Exérèse de 2 lésions ulcérées : hémorragie, saignement arrêté par pansement compressif, cicatrisation compliquée

Bilan d'hémostase	
TP	78%
rTCA	1,16
Fibrinogène	3,2 g/L

Bilan génétique

- Analyse d'un panel de gènes impliqués dans différents types d'albinisme

Liste des gènes étudiés dans ce panel :

- Gènes impliqués dans l'albinisme (*TYR**, *OCA2**, *TYRP1*, *SLC45A2**, *SLC24A5*, *LRMDA*, *DCT*, *GPR143**, *HPS1**, *AP3B1*, *HPS3*, *HPS4*, *HPS5*, *HPS6*, *DTNBP1*, *BLOC1S3*, *BLOC1S6*, *AP3D1*, *BLOC1S5*, *LYST* et *SLC38A8* impliqué dans le syndrome FHONDA *et FRMD7* impliqué dans nystagmus congénital)
- Gènes impliqués dans le diagnostic différentiel de l'albinisme (liste complète disponible sur demande).

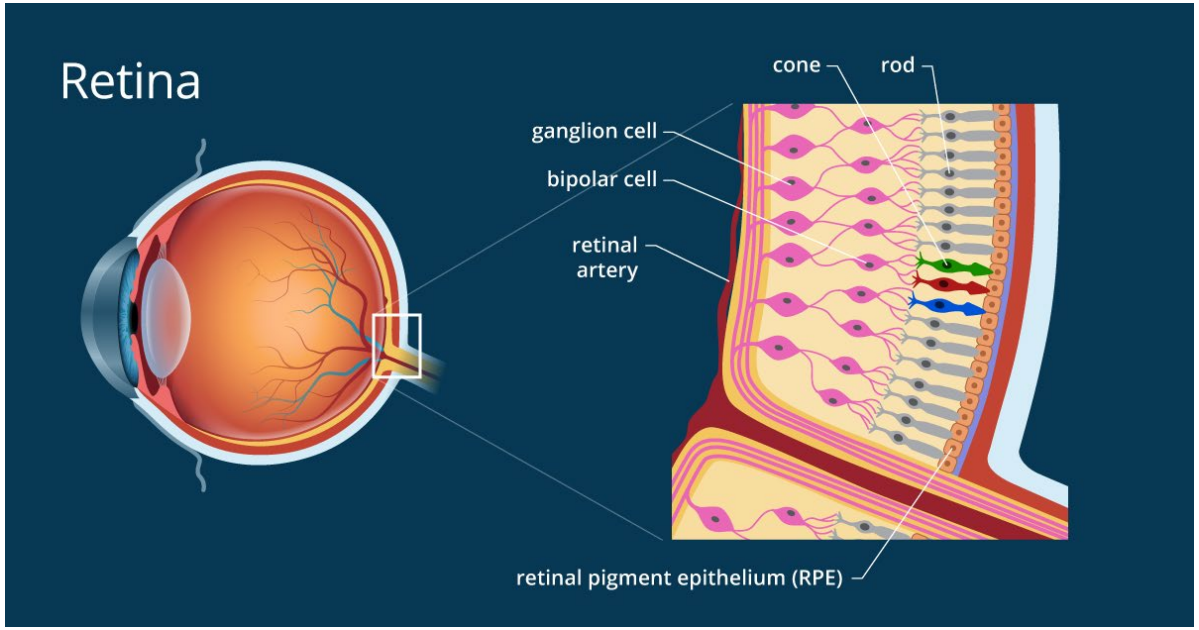
De nombreux gènes sont impliqués dans l'albinisme

- Du latin « albus » = blanc
- Affection génétique, transmission majoritairement autosomique récessive
- Mutation de gènes codant pour des protéines qui interviennent dans différentes étapes de la mélanogenèse
- 21 gènes connus à ce jour

<table>
<tr><th colspan="2">Albinisme oculocutané</th><th>Albinisme oculaire</th><th>Formes syndromiques</th></tr>
<tr><td>AOC1</td><td>AOC5</td><td rowspan="4">Albinisme oculaire lié à l'X</td><td rowspan="2">Syndrome de Chediak-Higashi</td></tr>
<tr><td>AOC2</td><td>AOC6</td></tr>
<tr><td>AOC3</td><td>AOC7</td><td rowspan="2">Syndromes d'Hermansky-Pudlak types 1 à 11</td></tr>
<tr><td>AOC4</td><td></td></tr>
</table>

PNDS Albinisme 2019
Garrido et al. Pigment Cell Melanoma Res, 2021

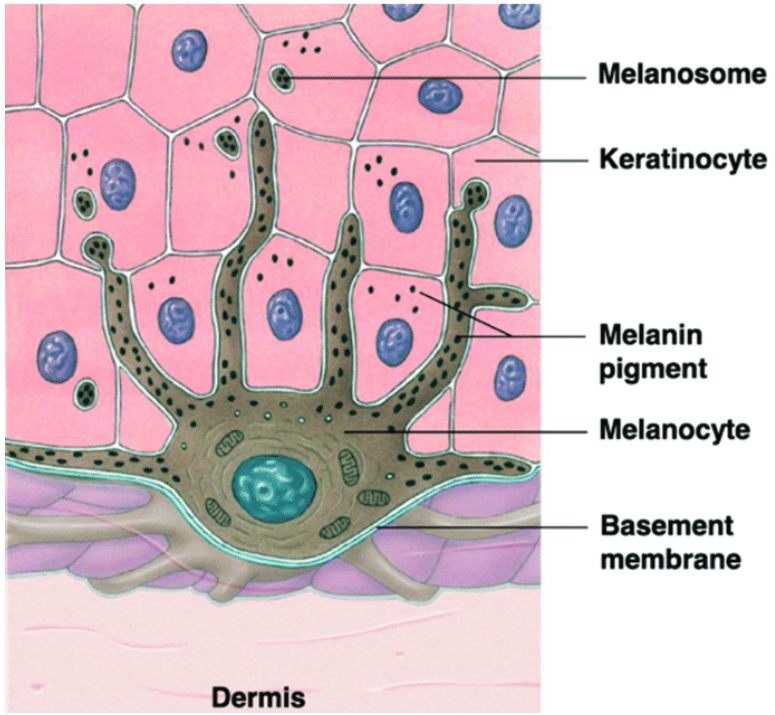
Défaut de mélanine oculaire



Allaboutvision.com

Déficit visuel
Photophobie
Nystagmus
…

Défaut de mélanine cutanée



Pearson, Education Inc, 2015

Hypopigmentation
Vulnérabilité aux rayons UV

Résultats du bilan génétique

Identification d'un variant à l'état homozygote dans l'exon 7 du gène *HPS1*:

Niveau cDNA: NM_001322477.2:c.517C>T

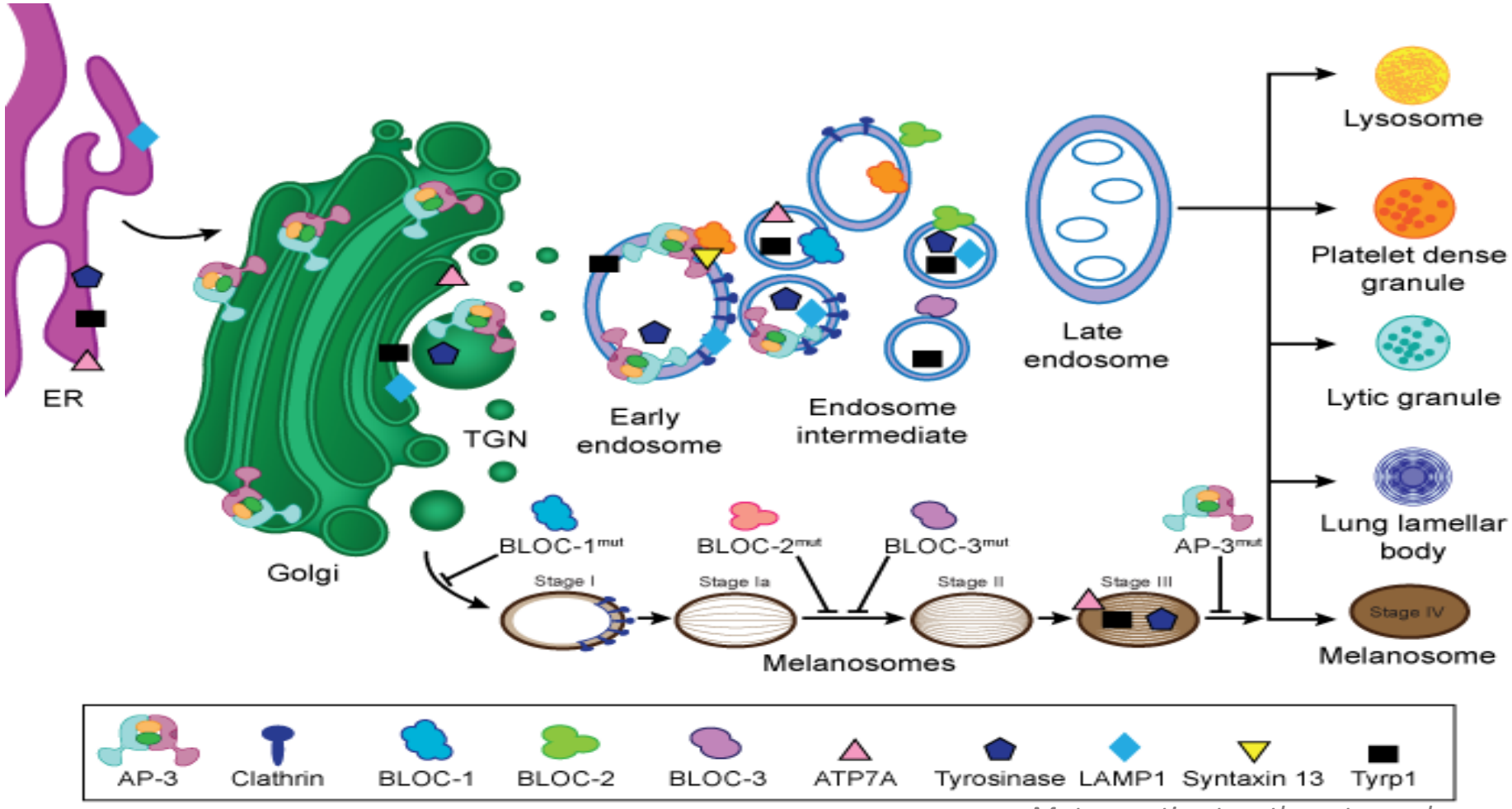
Niveau gDNA: NC_000010.11:g.98431282G>A

Niveau protéique: NP_001309406.1:p.Arg173*

Ce variant est annoté comme variant pathogène dans la base de données ClinVar (937794).
Classification ACMG: **Classe 5** (Pathogenic selon Richards et al. Genet Med 2015 May).

Ce résultat est en faveur du diagnostic de syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 1 chez Mr S. avec la présence d'un variant à l'état homozygote de classe 5 (ACMG) dans l'exon 7 du gène *HPS1*.

Le SHP est causé par un défaut de biogénèse des organites apparentés aux lysosomes



Mutagenetix.utsouthwestern.edu

Syndrome d'Hermansky-Pudlak

Symptômes ophtalmologiques : nystagmus, strabisme, photophobie, déficit visuel

Symptômes cutanés : albinisme

Symptômes hématologiques : épistaxis, ecchymoses, saignements prolongés…

→ Absence de granules denses plaquettaires

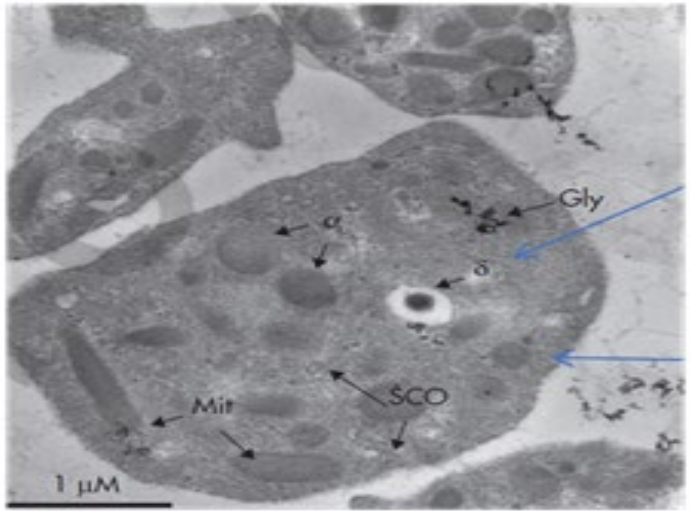
Symptômes respiratoires : fibrose pulmonaire → HPS-1, HSP-2 et HSP-4

Symptômes gastrointestinaux : MICI → HSP-1, HSP-3, HSP-4 et HSP-6

Immunodéficience → HSP-2 et HSP-10

PNDS Albinisme 2019
Rojas, Young, Semin Respir Crit Care Med, 2020
K. J. O'Brien et al. , J. Intern Med, 2021

Que contiennent les granules α et δ ?



δ-granule
~ 150 nm
3-8/plt

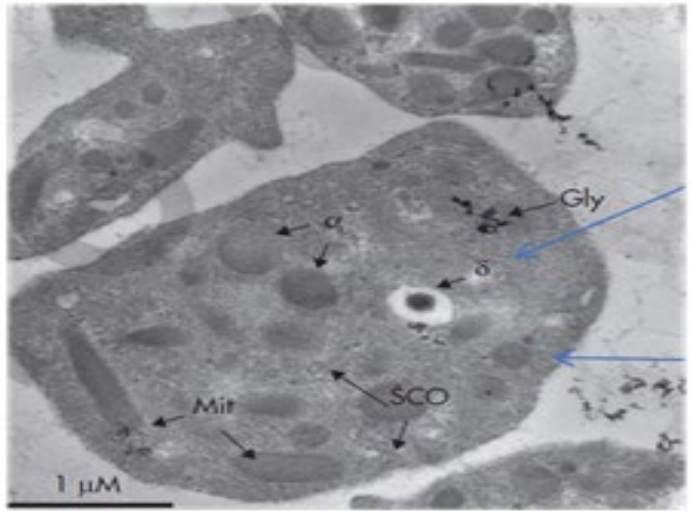
- ADP
- ATP
- Calcium
- Sérotonine
- Polyphosphates
- Pyrophosphates

α-granule
200-500 nm
50-80/plt

- PF4
- vWF
- TGFβ
- Fibrinogène
- …

Modified from Dupuis, Hématologie, 2017

Que contiennent les granules α et δ ?



Modified from Dupuis, Hématologie, 2017

δ-granule
~ 150 nm
3-8/plt

- ADP
- ATP
- Calcium
- Sérotonine
- Polyphosphates
- Pyrophosphates

α-granule
200-500 nm
50-80/plt

- PF4
- vWF
- TGFβ
- Fibrinogène
- …

Activation plaquettaire

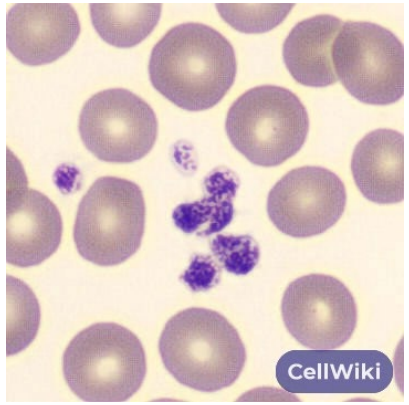
➢ fusion des granules avec la membrane plasmique, libération du contenu

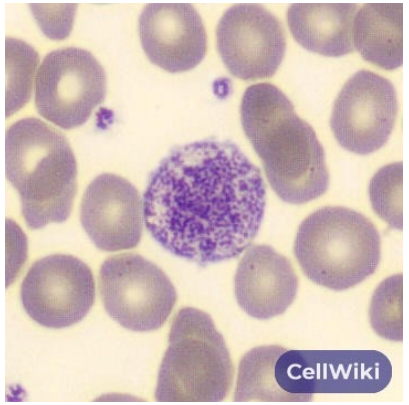
Quelles analyses pour évaluer l'atteinte hématologique?

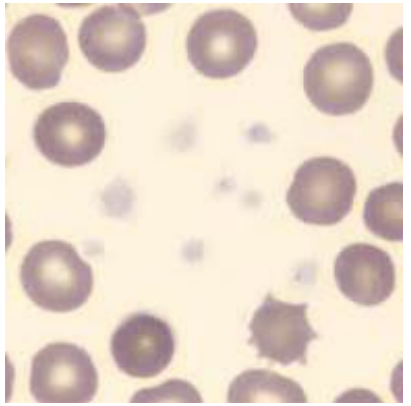
- NFS ?
- Frottis sanguin ?
- Temps d'occlusion plaquettaire ?

Quelles analyses pour évaluer l'atteinte hématologique?

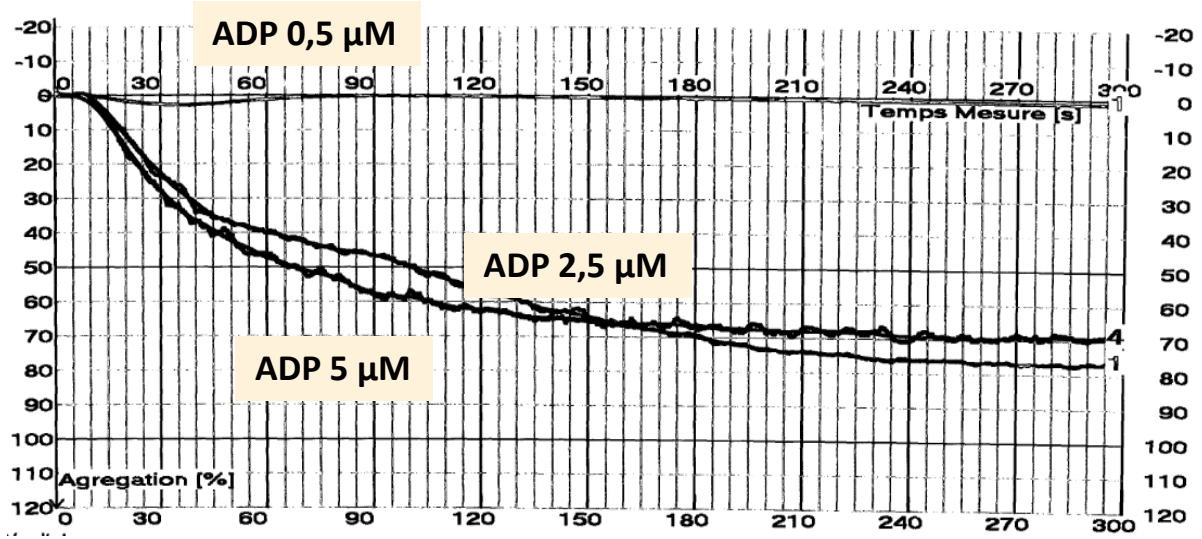
- NFS → pas de thrombopénie
- Frottis sanguin → granules denses non visibles au frottis sanguin
- Temps d'occlusion plaquettaire → manque de sensibilité pour les thrombopathies modérées







Agrégation plaquettaire

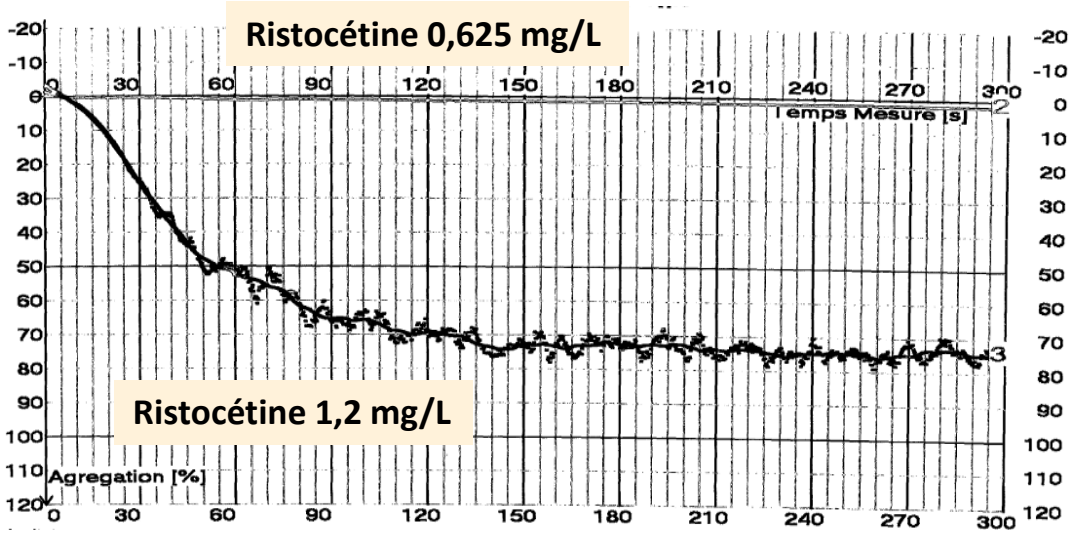


ADP : récepteurs $P2Y_1$ et $P2Y_{12}$

ADP 0,5 µM : 3% (N < 14%)

ADP 2,5 µM : 77% (N > 26%)

ADP 5 µM : 70% : (N > 57%)

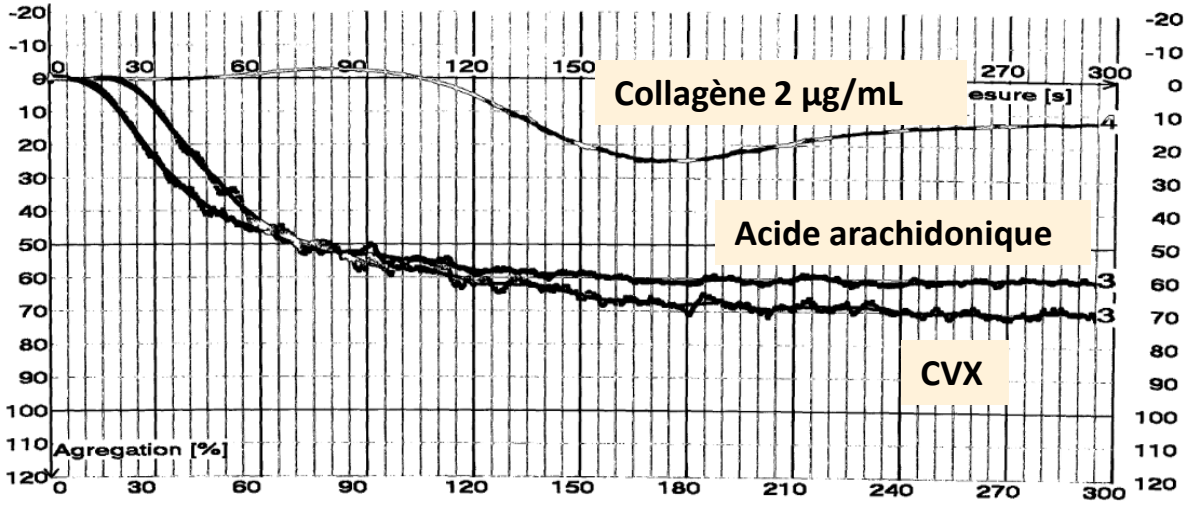


Ristocétine : interaction GPIb et vWF

Ristocétine 0,625 mg/mL : Absence d'agglutination

Ristocétine 1,2 mg/mL : **76%** (N > 77%)

Agrégation plaquettaire

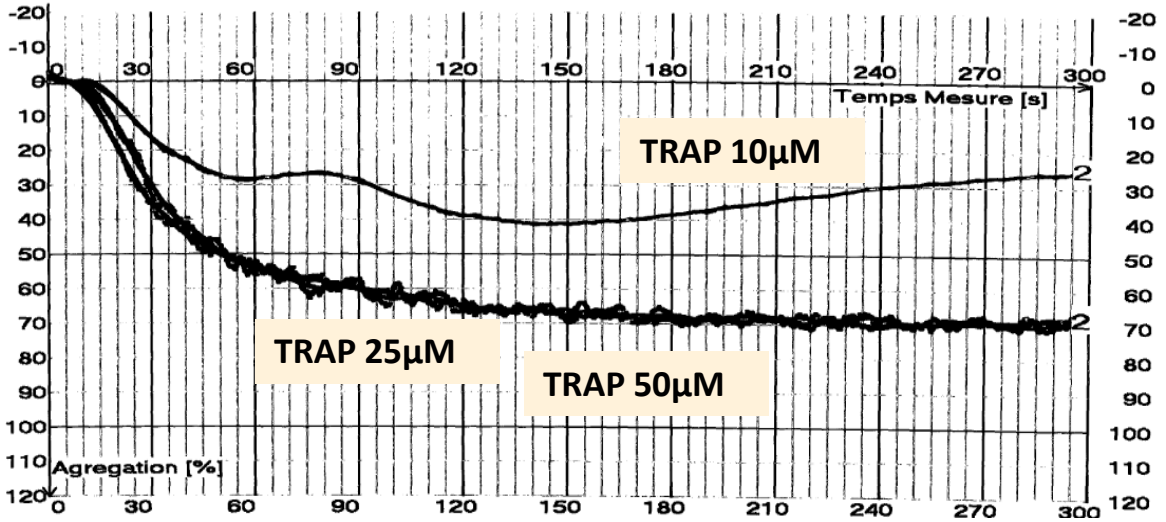


Collagène : récepteurs GPIa-IIa et GPVI
Acide arachidonique : voie du TxA2
Convulxine : récepteurs GPVI

Coll 2 µg/mL : **25%** (N > 73%)

AA : **61%** (N > 73%)

CVX 10 ng/mL: **71%** : (N > 76%)



TRAP : récepteurs de la thrombine

TRAP 10 µM : **41%** (N > 74%)

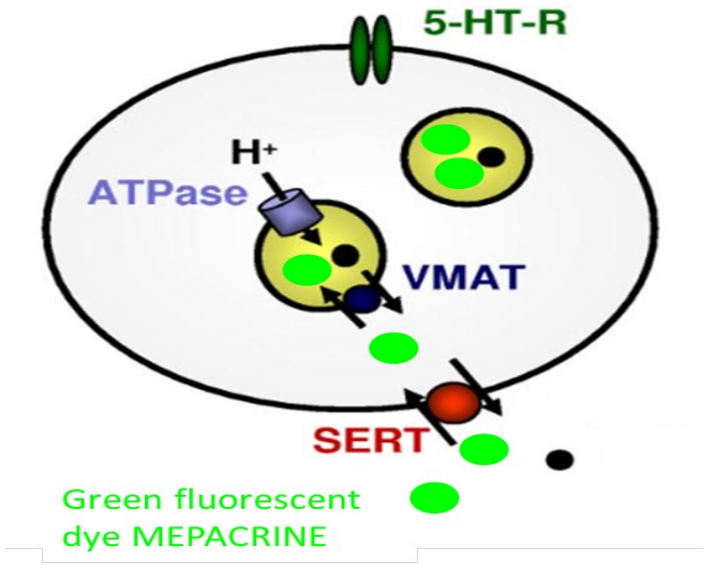
TRAP 25 µM : **70%** (N > 74%)

TRAP 50 µM : **70%** : (N > 77%)

➢ Anomalies modérées de l'agrégation plaquettaire

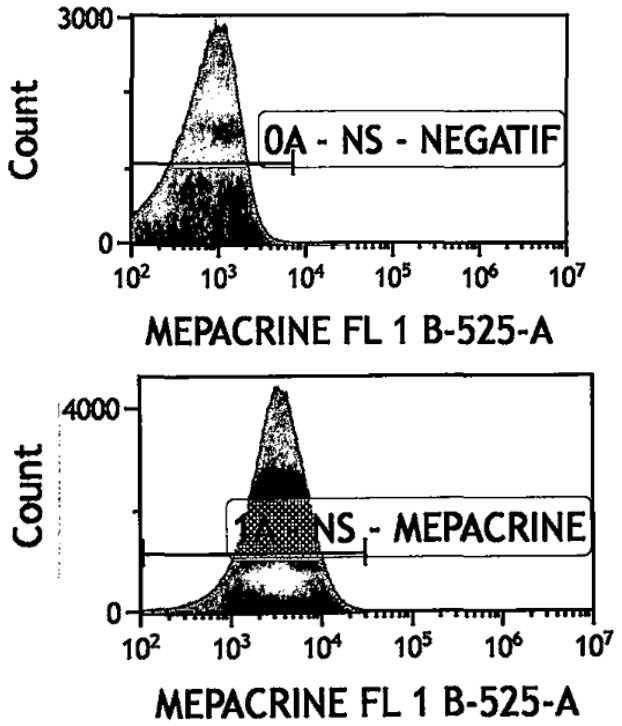
Test à la mépacrine

Principe du test



- Analyse par cytométrie en flux

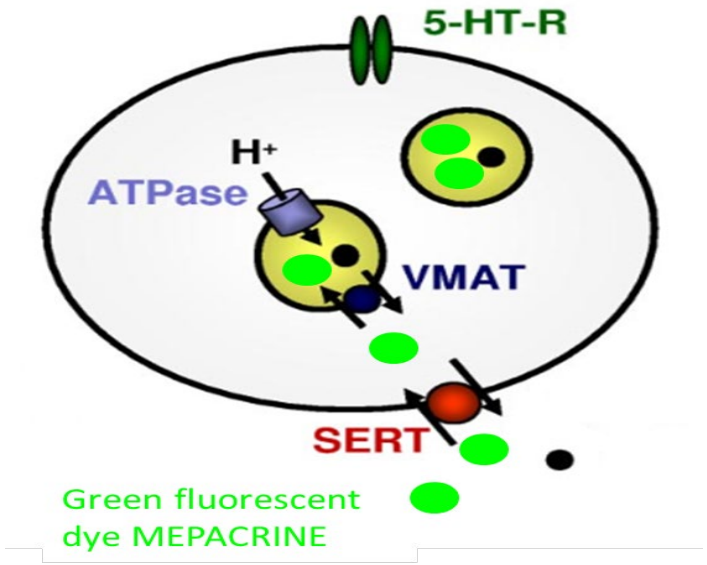
Résultats de Mr S.



Modified from Jedlitschky , Blood, 2012

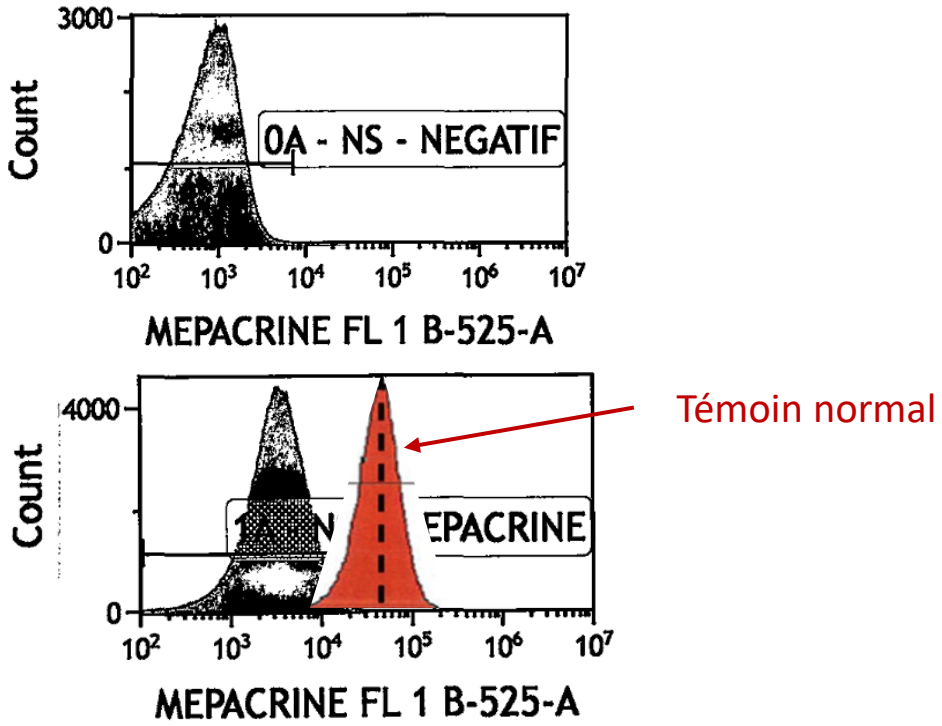
Test à la mépacrine

Principe du test



- Analyse par cytométrie en flux

Résultats de Mr S.

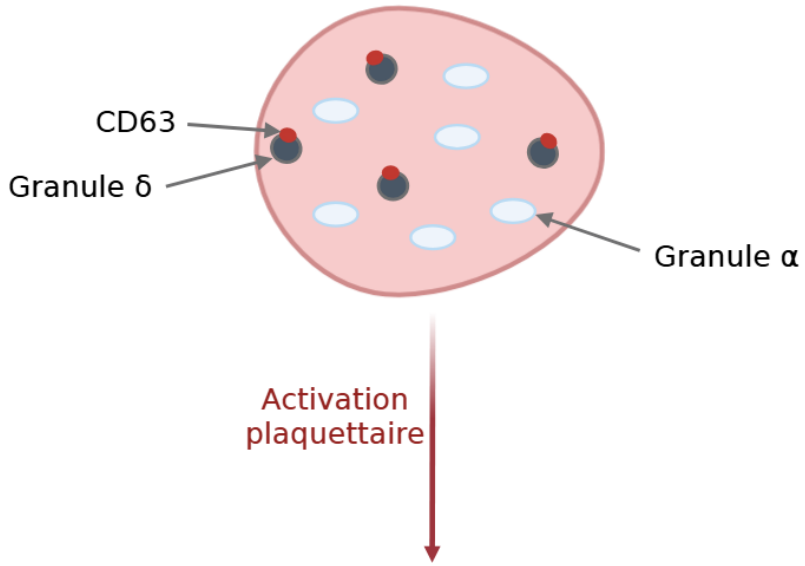


Témoin normal

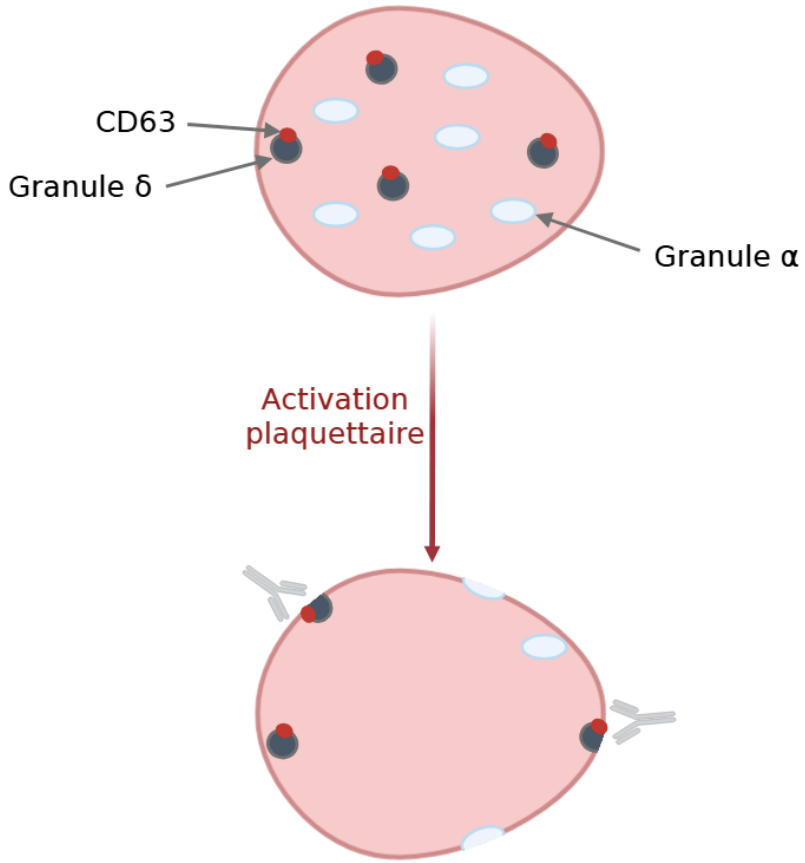
- Capture de mépacrine fortement diminuée

Modified from Jedlitschky , Blood, 2012

Etude de la sécrétion des granules denses (CD63)



Etude de la sécrétion des granules denses (CD63)



➢ Analyse par cytométrie en flux

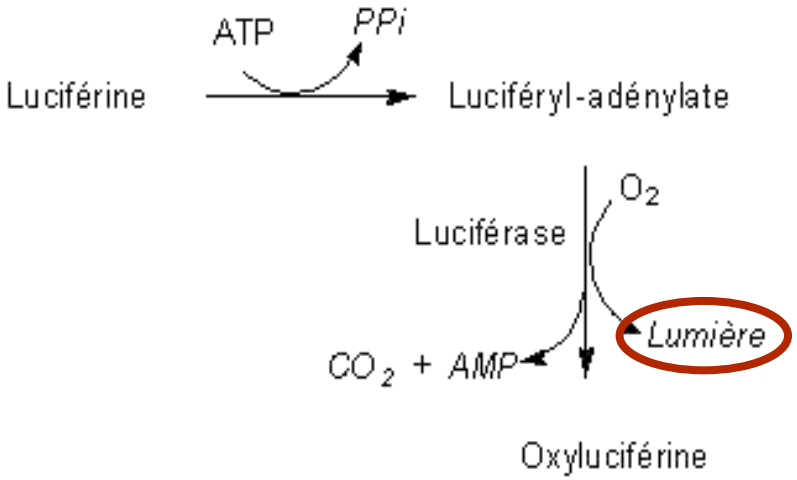
Résultats de Mr S. :

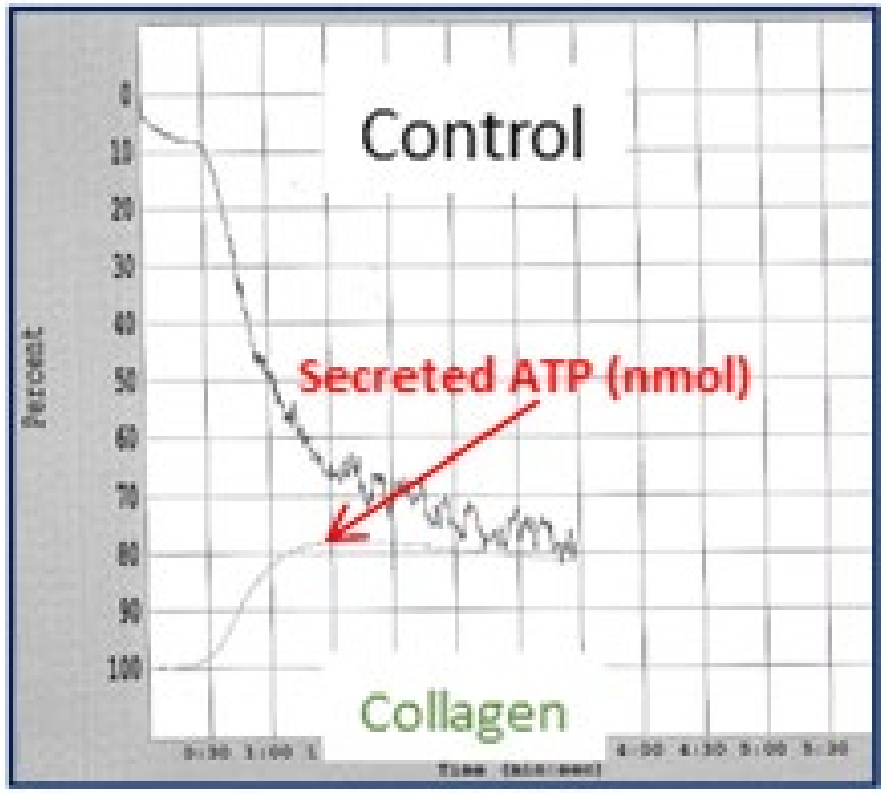
- Basal 69% (N <150%)
- Activé TRAP 62,5 µM **10%** (N > 70%)

➢ Expression de CD63 après activation plaquettaire diminuée

Etude de la sécrétion d'ATP

- Réaction de bioluminescence



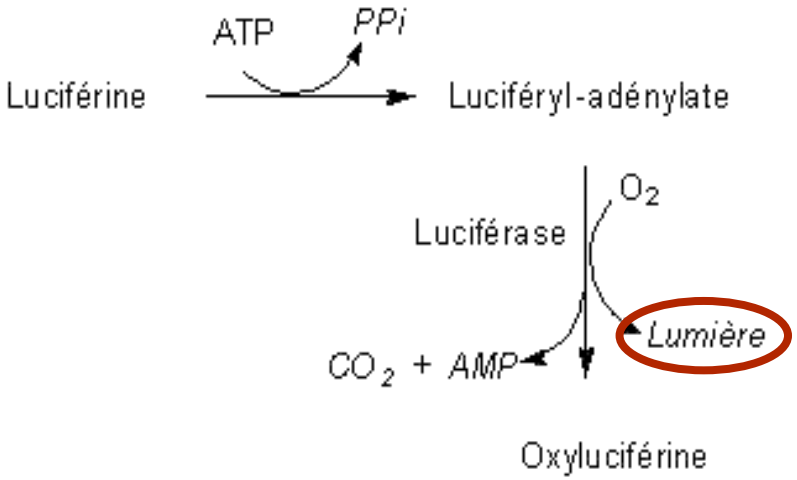


Utilisation de différents inducteurs

- Sécrétion d'ATP ?

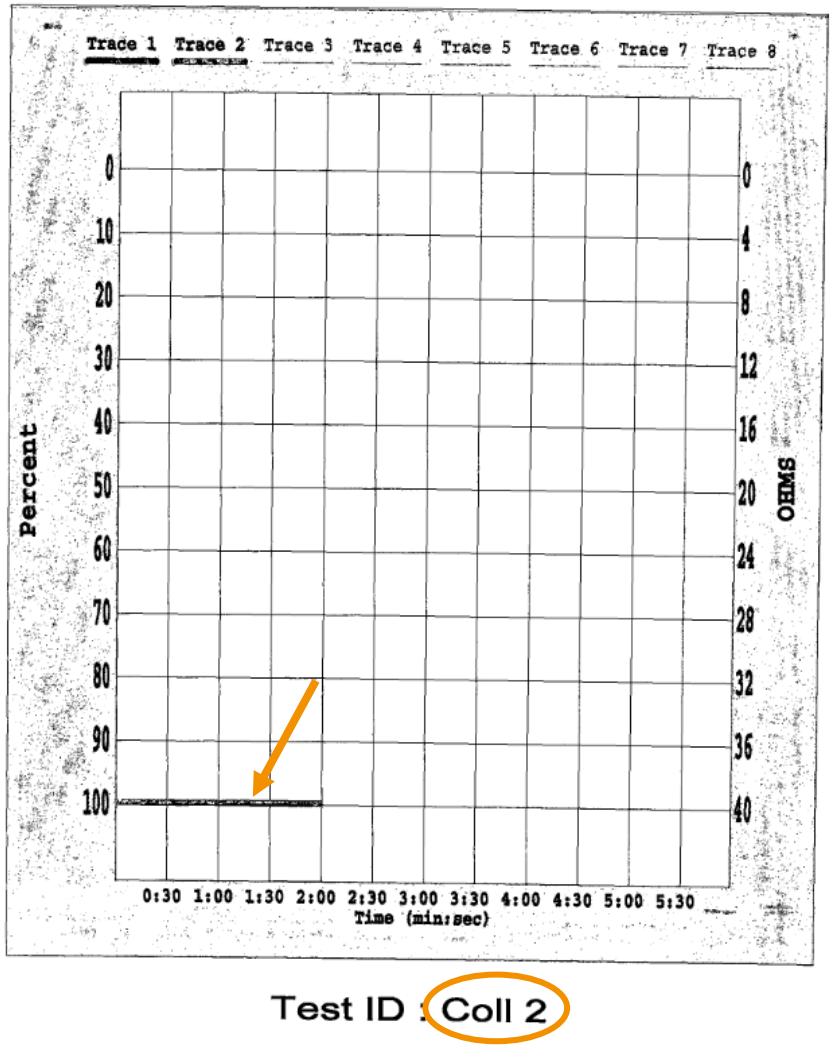
Etude de la sécrétion d'ATP

- Réaction de bioluminescence



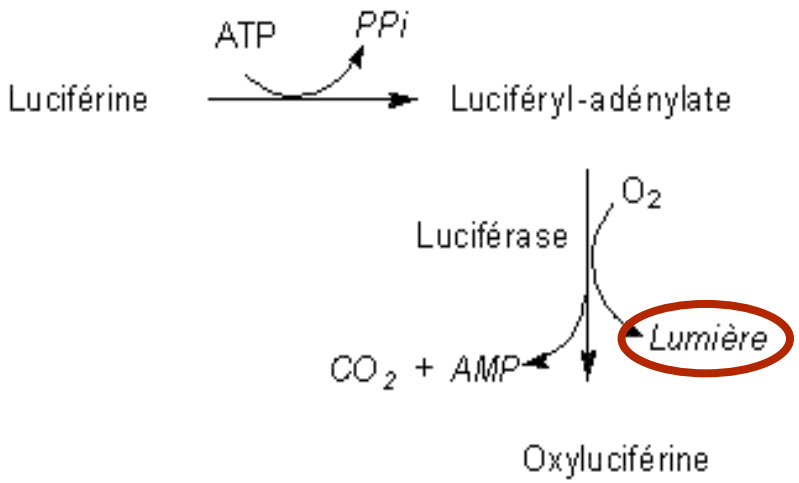
Utilisation de différents inducteurs

- Sécrétion d'ATP ?



Etude de la sécrétion d'ATP

➢ Réaction de bioluminescence



Utilisation de différents inducteurs

➢ Sécrétion d'ATP ?

Résultats de Mr S. :

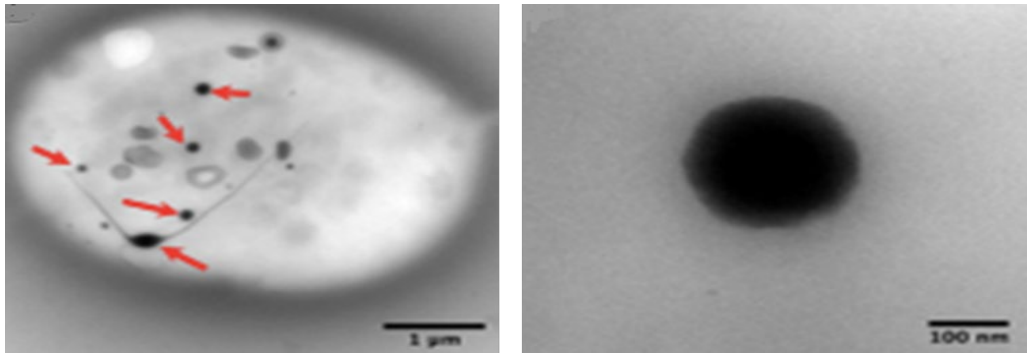
- ADP 10 µM : **0,00 nmol** (N > 0,69)
- Collagène 2µg/mL : **0,00 nmol** (N > 0,49)
- TRAP 50 µM : **0,00 nmol** (N > 0,35)

➢ Test de sécrétion d'ATP fortement perturbé

Microscopie électronique

Microscopie électronique à transmission

- Granules électro-opaques (calcium)



Dupuis A et al., J Clin Med, 2020

Prise en charge thérapeutique

Suivi pluridisciplinaire +++

- Dermatologique
- Ophtalmologique
- Pneumologique
- …

<u>Prise en charge hématologique</u>



Traitements hémostatiques locaux

Acide tranexamique

Desmopressine

Transfusion de concentrés plaquettaires

Eviter l'aspirine et les AINS

Bargehr et al., Hamostaseologie, 2023
Obeng-Tuudah D et al., Int J Gynecol Obstet, 2021

Take home message

Syndrome d'Hermansky-Pudlak

Forme syndromique d'albinisme

Plusieurs types : HSP-1 à HSP-11

Physiopathologie

Défaut de biogenèse des organites apparentés aux lysosomes

- Mélanosomes
- Granules denses plaquettaires

Diagnostic

- Génétique
- Hémostase spécialisée → absence des granules denses plaquettaires

Prise en charge

Pluridisciplinaire ++

Traitements adaptés à la sévérité du saignement

Merci pour votre attention