



échantillon de sang
pour l'extraction de
l'ADN et séquençage.

Test génétique

Le diagnostic clinique peut être confirmé par un test génétique afin d'évaluer le risque individuel au sein d'une famille lors d'un conseil génétique prénatal. Le gène de «Norrie», *NDP*, est composé de trois exons et il code pour une protéine, Norrin, de 133 acides aminés. Pour la majorité des patients masculins, le séquençage direct du gène permet l'identification d'une mutation causant la maladie. Lorsque la suspicion de la maladie de Norrie ne peut pas être confirmée par le test génétique du gène Norrin, alors d'autres gènes, causant des conditions cliniques similaires, doivent être analysés (*FZD4*, *LRP5*, *TSPAN12*).

Traitement

Au moment où la maladie se manifeste, la rétine est souvent déjà irréversiblement et complètement détachée. Les patients qui n'ont pas complètement perdu la vision, peuvent être traités par la chirurgie ou un traitement au laser. La surdité peut, quand à elle, être soulagé grâce à des implants cochléaires et des appareils auditifs. Une prise en charge par le personnel médical et les éducateurs spécialisés peut améliorer les problèmes neurologiques cognitifs et de comportements. Les hommes souffrants de la maladie de Norrie peuvent ou non, nécessiter de l'assistance adaptée à leur besoin de la part de leur famille, amis et professionnels de santé, et ainsi vivre pleinement. Pour plus d'informations, veuillez contacter l'association d'aide aux malades de Norrie (Norrie Disease Association) ou tout autres professionnels dont le nom et les coordonnées figures sur cette brochure.



MASSACHUSETTS
GENERAL HOSPITAL



HARVARD MEDICAL
SCHOOL

MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL &
HARVARD MEDICAL SCHOOL

Katherine B. Sims, MD
Center for Human Genetic Research
Simches Research Building, 5-238
185 Cambridge St.
Boston, MA 02114, USA
téléphone: +1 (617) 726-5718
email: ksims@partners.org
www.dnablab.org



University of Zurich

UNIVERSITÄT ZÜRICH

Prof. Dr. Wolfgang Berger
Medizinische Molekulargenetik und Gendiagnostik
Schorenstrasse 16
8603 Schwerzenbach, Schweiz
téléphone: +41 (44) 655-7031
email: berger@medgen.uzh.ch
www.medmolgen.uzh.ch



BOSTON
EYE
GROUP



HARVARD MEDICAL
SCHOOL

BOSTON EYE GROUP
& HARVARD MEDICAL SCHOOL

Tatsuo Hirose, MD
1101 Beacon Street, 6W
Brookline, MA 02446, USA
téléphone: +1 (617) 566-0062
email: tatsuohirose@mac.com



Massachusetts
Eye and Ear
Infirmary

A Teaching Hospital of Harvard Medical School



MASSACHUSETTS EYE & EAR INFIRMARY

Chris Halpin, PhD
Department of Audiology
243 Charles St.
Boston, MA 02114, USA
téléphone: +1 (617) 573-3266
email: chris_halpin@meei.harvard.edu

LA MALADIE DE NORRIE



"Une forme rare de cécité bilatérale précoce et congénitale accompagnée plus tardivement par une perte auditive. Cette maladie touche principalement les personnes de sexe masculin, quelques pourront aussi développer des difficultés cognitives ainsi que des anomalies du comportement."



NORRIE DISEASE ASSOCIATION
email: joinnda@norriedisease.org
www.norriedisease.org

L'HÉRÉDITÉ RÉCESSIVE LIÉE AU CHROMOSOME X

La maladie de Norrie (ND) est une maladie héréditaire familiale, elle est causée par des mutations dans le gène «Norrie Disease Pseudoglioma (NDP)». ND est récessive, liée au chromosome X et affecte principalement les personnes de sexe masculin. Les femmes portant une copie du gène muté (hétérozygotes) sont souvent non symptomatiques, mais ont une chance sur deux de transmettre le gène muté à leurs enfants (figure 1A). Ainsi 50% des garçons d'une femme hétérozygote seront malades et la moitié des filles deviendront des femmes hétérozygotes comme leur mère. Tous les garçons des pères malades seront sains, alors que toutes leurs sœurs seront hétérozygotes (figure 1B).

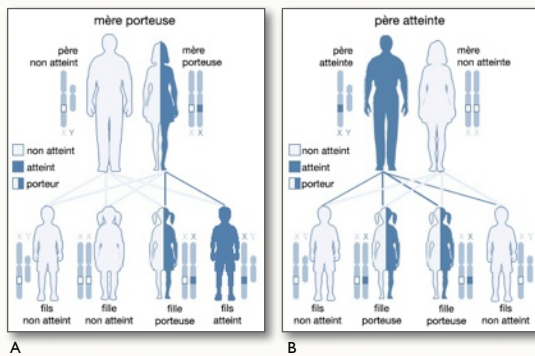


Figure 1: hérédité récessive liée au chromosome X. (A) Mère hétérozygote. (B) Père atteint. Image modifiée de «U.S. National Library of Medicine» (<http://ghc.nlm.nih.gov/handbook/illustrations>).

Quelques femmes hétérozygotes peuvent présenter des signes cliniques variable de la maladie. Ce risque mineur est dû à une inactivation biaisée du chromosome X. Normalement, chez les femmes, un des deux chromosomes X est inactivé de façon aléatoire dans chacune des cellules. Il est parfois possible que la maladie se manifeste dans un groupe de cellules ou un organe lorsque le chromosome portant le gène sain y est majoritairement inactif.

LA MALADIE DE NORRIE

ASPECTS CLINIQUES

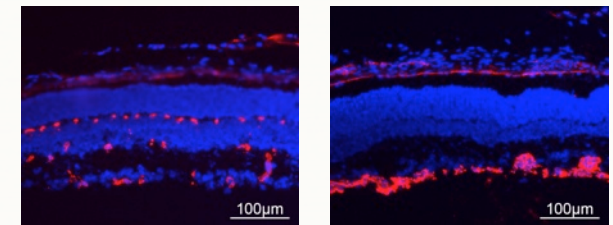
Le premier symptôme visible est un reflet blanc au niveau de la pupille (*leucocorie*, *pseudogliome*). Les symptômes sont très variable (même au sein d'une même famille) et d'autres signes oculaires peuvent être présents comme une *absence de vaisseaux sanguins à la périphérie de la rétine*, des *signes d'hémorragies au niveau du corps vitreux*, *repliement et détachement de la rétine*, et *persistance de la vasculature rétinienne fœtale*. Plus tard, on peut observer un rétrécissement du bulbe oculaire (*phthisis bulbaire*) et une *cataracte* peut apparaître. La *cornée*, l'*iris*, la *partie ciliée*, et ou l'*épithélium pigmentaire* peuvent tous être affectés. Parallèlement aux affections des yeux, la plupart des patients masculins subiront des déficiences auditives, au départ dans les hautes fréquences, tard dans l'enfance ou durant l'adolescence. Jusqu'à la moitié des patients présenteront des troubles cognitifs et du comportement qui ressemblent parfois à de l'autisme. Quelques patients auront des crises épileptiques. Tout ceci pourrait aussi s'accompagner d'*insuffisance veineuse* avec des anomalies de la vasculature périphérique.

DIAGNOSTIQUE DIFFÉRENTIEL

Plusieurs autres maladies présentent des similarités avec la maladie de Norrie, incluant le *rétinoblastome*, la *dysplasie primaire de la rétine* et de *Reese*, l'*hyperplasie du corps vitreux*, certaines *rétinopathies du jeune*, la *maladie de Coats*, le *rétinoschisis juvénile lié à l'X*, le *syndrome du pseudogliome ostéoporose*, et aussi les cas de *rétinopathie exsudative vitreuse familiale (FEVR)*. Cette dernière a été associée à des mutations de quatre gènes différents (*NDP*, *FZD4*, *LRP5*, *TSPAN12*). Ainsi les tests génétiques cliniques sont essentiels pour établir un diagnostic précis.

RECHERCHES

Comment les différentes mutations conduisent à la maladie de Norrie, et quels sont les éléments précis qui aboutissent à la cécité, la surdité, et les problèmes cognitifs et de comportements, restent des sujets actifs de recherches. Grâce à un accroissement continu des connaissances sur ces sujets, nous espérons améliorer la prévention et le traitement des symptômes afin de mieux servir les familles touchées par la maladie de Norrie. La similarité entre ND et FEVR a conduit à la découverte que les produits des gènes (*NDP*, *FZD4*, *LRP5*, *TSPAN12*) faisaient partis d'un complexe protéique agissant dans la voie de signalisation de Wnt. Mutations de l'un de ces gènes affectent la vascularisation des vaisseaux sanguins ce qui est un défaut commun à ces maladies.



Section à travers la rétine d'une souris contrôle (gauche) et d'une souris modèle de la maladie de Norrie (droite). Le marquage des vaisseaux sanguins en rouge montre une différence nette entre les deux sections.

NORRIE DISEASE ASSOCIATION

L'association d'aide aux malades de Norrie (NDA) est une organisation qui cherche à soulager les malades et tous les aidant (famille, cercle social, éducateurs, employeurs, et professionnel de la santé). Nous nous employons à étendre les connaissances sur cette maladie en favorisant les collaborations et interactions entre chaque groupe d'aide. Nous souhaitons devenir la ressource centrale et souhaitons élargir nos liens au sein de la communauté internationale des malades de Norrie. La NDA dépend entièrement de ces volontaires et des membres donateurs pour opérer et la liste de ces services augmentera en relation avec son développement. En apprendre plus sur nous: www.norriedisease.org