UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Caractérisation phénotypique et génétique d'une cohorte de patients présentant un tableau clinique d'albinisme oculo-cutané.

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2022 à 14 heures
au Pôle Recherche

par Julia JACQUEMART

_____

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Madame le Docteur Céline TON VAN

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Isabelle DRUMARE

_____

Avertissement

La Faculté n’entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
ANPGM	Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire
AO	Albinisme oculaire
AP	*Adaptator Protein*
AV	Acuité visuelle
BLOC	*Biogenesis of lysosome-related organelle complex*
CGH	Hybridation génomique comparative
CHS	Syndrome de Chediak-Higashi
CPDPN	Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal
CSNB	Congenital stationary night blindness
CDT	DOPAchrome tautomerase
FHONDA	*Foveal hypoplasia, optic nerve decussation defect and anterior segment dysgenesis*
HPS	Syndrome d'Hermansky-Pudlak
ILV	Vésicule intra-luminale
L-DOPA	L-dihydrophénylalaline
LRO	*Lysosome related organelles*
LYST	*Lysosomal trafficking regulator*
MATP	*Membrane associated transporter protein*
OCA	Albinisme oculo-cutané
OCT	Tomographie en coherence optique
ONL	*Outer nuclear layer*
OS	*Outer segment*
PEV	Potentiels évoqués visuels
PMEL	*Premelanosome protein*
SD	Standard deviation
SHD	Séquençage haut débit
SNAT	*Sodium-coupled neutral amino acid transporter*
SNG	Séquençage nouvelle génération
SW	Syndrome de Waardenburg
TI	Transillumination irienne
TYR	*Tyrosinase*
TYRP1	*Tyrosinase-related protein 1*
UV	Ultraviolet

Table des matières

AVERTISSEMENT **2**

LISTE DES ABREVIATIONS **3**

I- INTRODUCTION **6**

A. ÉPIDEMIOLOGIE 6
B. PHYSIOPATHOLOGIE 8
1. Mélanogenèse 8
2. Les mélanocytes, cellules spécialisées de la pigmentation 10
3. Les mélanosomes 11
4. Les enzymes 14
C. CLINIQUE 16
1. Peau et phanères 16
2. Signes ophtalmologiques 17
D. FORMES NON SYNDROMIQUES D'ALBINISME 26
1. OCA 1 26
2. OCA 2 27
3. OCA 3 28
4. OCA 4 29
5. OCA 5 29
6. OCA 6 30
7. OCA7 30
8. OCA8 30
9. Albinisme oculaire lié à l'X 31
10. Syndrome FHONDA 31
E. FORMES SYNDROMIQUES 32
1. Syndrome d'Hermansky-Pudlak 32
2. Syndrome de Chediak-Higashi 33
3. Syndrome de Forsius-Eriksson ou Albinisme des Iles Åland 35
F. TRAITEMENT ET PREVENTION 35
1. Photoprotection cutanée et traitement des complications cutanées 35
2. Développement visuel 36
G. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE L'ALBINISME 36
1. Le séquençage haut débit 37
2. CGH-array (puces ADN) 38
3. Indications d'étude moléculaire 38
4. Autres explorations complémentaires 39
H. OBJECTIFS DE L'ETUDE 39

II- MATERIELS ET METHODE **40**

A. TYPE D'ETUDE ET POPULATION ETUDIEE 40
B. RECUEIL DES DONNEES 40
C. METHODOLOGIE 41
1. Examen clinique et examens complémentaires 41
2. PEV 41
3. Génotypage des mutations 46
4. Analyses statistiques 47

III- RESULTATS **48**

A. POPULATION TOTALE 48
1. Caractéristiques cliniques 49
2. Résultats de biologie moléculaire 51
B. POPULATION ALBINISME INCOMPLET 53
1. Caractéristiques cliniques de la population albinisme atypique 54

2. Résultats génétiques dans la population albinisme incomplet *57*
C. DESCRIPTIF DE LA POPULATION SELON LE NOMBRE DE MUTATIONS RETROUVEES 60
D. COMPARAISON DES PHENOTYPES EN FONCTION DU DIAGNOSTIC MOLECULAIRE POSE 64
E. ÉTUDE DU SIGNE CLINIQUE LE MIEUX CORRELE A L'ACUITE VISUELLE 68

IV- DISCUSSION **69**

A. REPARTITION DES FORMES D'ALBINISME 69
B. SIGNES CLINIQUES 70
C. ANALYSE GENETIQUE 71
1. Rentabilité diagnostique de la recherche génétique dans les tableaux classiques *71*
2. Rentabilité diagnostique dans la population présentant un albinisme incomplet *72*
3. Intérêts de la recherche génétique *72*
D. LIMITES DE L'ETUDE 76
E. PERSPECTIVES 77
1. Réaliser des études de corrélation génotype-phénotype *77*
2. Découverte de nouveaux variants *78*
3. Perspectives de traitement *79*

CONCLUSION **80**

LISTE DES TABLEAUX **81**

LISTE DES FIGURES **82**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES **84**

ANNEXE **88**

I- INTRODUCTION

L'albinisme oculo-cutané est une pathologie autosomique récessive due à un manque ou une absence de biosynthèse de mélanine dans les mélanocytes (1).

A. Épidémiologie

L'albinisme oculo-cutané rassemble un groupe de pathologies caractérisées par une hypopigmentation cutanée et oculaire associée à une atteinte de la fonction visuelle. L'albinisme touche environ 1/17 000 personnes dans le monde (1–3), ce qui suppose que 1 personne sur 70 porte un gène d'albinisme oculo-cutané (3), et constitue la deuxième cause la plus fréquente de perte congénitale d'acuité visuelle dans les pays industrialisés après l'atrophie optique (4).

Il existe trois grandes formes d'albinisme :

- L'albinisme oculo-cutané, dont il existe 8 sous-types (OCA 1 à 8)
- L'albinisme oculaire lié au chromosome X (OA1)
- Et l'albinisme syndromique (syndrome d'Hermansky-Pudlak (HPS 1-11), syndrome de Chediak-Higashi (CHS1), syndrome de Forsius-Eriksson) (1).

La prévalence varie en fonction de l'origine géographique.

La prévalence estimée d'AOC est de 1/20 000 en Europe, 1/16 000 aux Etats-Unis et 1/18 000 en Chine (1). Les études en Afrique sub-Saharienne suggèrent une prévalence plus élevée allant de 1/1 000 à 1/5 000 (1).

La forme OCA2 est la plus fréquente dans le monde, correspondant à la moitié des formes d'albinisme, variant de 1/36 000 aux Etats-Unis à 1/5 000-1/15 000 dans la population africaine (3). Dans les populations européennes, la forme la plus

représentée est OCA1 (40%) (2), suivie de OCA2 et OCA4. Dans la population japonaise, la forme OCA4 est la plus fréquente avec 18% des formes d'albinisme (3).

Les formes syndromiques sont rares, avec une prévalence estimée à 1 sur 500 000 à 1 sur 1 000 000 dans le monde.

	Gène	Localisation chromosomique	Classification	Mode de transmission
Albinismes non syndromiques	TYR	11q14-q21	OCA1	AR
	OCA 2	15q11.2-q12	OCA2	AR
	TYRP1	9p23	OCA3	AR
	SLC45A2	5p13.3	OCA4	AR
		4q24	OCA5	AR
	SLC24A5	15q21.1	OCA6	AR
	C10orf11	10q22.2-q22.3	OCA7	AR
	DCT	13q32.1	OCA8	AR
	GPR143	Xp22.3	OA1	Lié à l'X
	SLC38A8	16q23.3	FHONDA	AR
Albinismes syndromiques	LYST	1q42.1-q42.2	CHS1	AR
	HPS1	10q23.1-q23.3	HPS1	AR
	AP3B1	5q14.1	HPS2	AR
	HPS3	3q24	HPS3	AR
	HPS4	22cen-q12.3	HPS4	AR
	HPS5	11p14	HPS5	AR
	HPS6	10q24.32	HPS6	AR
	DTNBP1	6p22.3	HPS7	AR
	BLOC1S3	19q13.32	HPS8	AR
	BLOC1S6	15q21.1	HPS9	AR
	AP3D1	19p13.3	HPS10	AR
	BLOC1S5	6p24.3	HPS11	AR

Tableau 1: Différentes formes d'albinisme

B. Physiopathologie

L'acquisition de la pigmentation nécessite la mise en jeu de nombreux acteurs depuis la période embryonnaire jusqu'à la fin de la vie. Une anomalie de fonctionnement à tout niveau du processus peut entraîner un défaut de pigmentation. Les gènes intervenant dans la survenue des albinismes codent pour des protéines qui jouent un rôle clé dans la biologie et la physiologie des cellules pigmentées où se produit la mélanine.

1. Mélanogenèse

La mélanine est le pigment majoritaire intervenant dans la pigmentation. C'est un polymère non protéique, hétérogène et insoluble, composé d'unités issues de la modification de l'acide aminé L-tyrosine (5).

Les mélanocytes humains produisent deux types de mélanine (6): l'eumélanine, un pigment de couleur brun-noir et la phéomélanine, un pigment de couleur jaune-rouge. Les eumélanines ont un pouvoir photoprotecteur environ 1 000 fois supérieur à celui des phéomélanine (5).

Au niveau des yeux, la mélanine est retrouvée au niveau du stroma irien, de l'épithélium irien, de l'épithélium pigmentaire de la rétine et de la choroïde. Au niveau de l'œil, elle a pour rôle d'empêcher la dispersion de la lumière dans l'œil, de détoxifier les cellules oculaires des produits oxydants qui proviennent de la dégradation des segments externes des photorécepteurs ou de la synthèse de la mélanine (7).

La synthèse de la mélanine est réalisée dans des organelles spécialisées appelées mélanosomes au sein des mélanocytes, suivie par le transfert des mélanosomes

aux kératinocytes environnants qui vont ultérieurement transporter le pigment et éventuellement le dégrader. Au cours de leur maturation, les mélanosomes migrent de la région périnucléaire où ils sont produits, vers l'extrémité des dendrites (7).

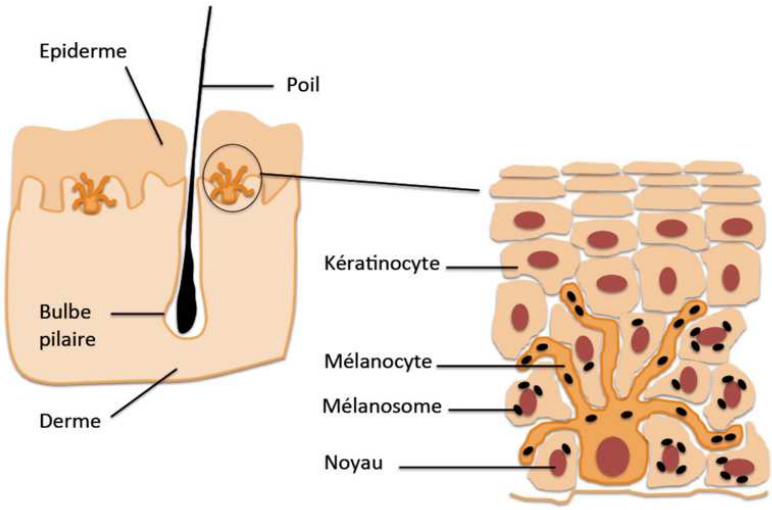


Figure 1: Représentation schématique de l'épiderme humain : les mélanocytes de la peau sont situés à la base de l'épiderme. Ils ont pour rôle de synthétiser la mélanine, qu'ils transfèrent aux kératinocytes voisins via des organites appelés mélanosomes. Un seul mélanosome peut entrer en contact avec une quarantaine de kératinocytes, formant ainsi l'unité épidermique de mélanisation (8).

Sous l'effet des ultraviolets (UV), la synthèse de mélanine augmente et leur transfert aux kératinocytes est accéléré. Après une irradiation, les mélanosomes se rassemblent autour du noyau (phénomène de capping) et protègent ainsi le matériel génétique des kératinocytes.

On distingue la pigmentation constitutionnelle, basale, de la pigmentation acquise. Après stimulation par les UV, les mélanocytes produisent une pigmentation facultative traduisant la capacité de chaque individu à développer un bronzage, le mécanisme naturel de protection de la peau. La pigmentation humaine est génétiquement prédéterminée et la quantité basale de pigment produit détermine la pigmentation cutanéo-phanérienne ou phototype, classé en 6 grades.

2. Les mélanocytes, cellules spécialisées de la pigmentation

Les mélanoblastes, précurseurs des mélanocytes, dérivant des crêtes neurales (9), migrent après la fermeture du tube neural en traversant le derme. La localisation, le nombre et la répartition des mélanoblastes est régulée dans le temps et l'espace. Lors de la migration à travers le derme, l'épiderme et finalement dans le follicule pileux, les mélanoblastes reçoivent des signaux développementaux distincts, ce qui implique que le contexte environnemental va déterminer les taux de survie, de prolifération et la différenciation. Ces étapes aboutissant à la cellule effectivement capable de produire de la mélanine sont finement régulées par l'interaction avec les cellules dorsales du tube neural, l'ectoderme et les kératinocytes. Les mélanoblastes restant dans l'épiderme contribuent à la pigmentation cutanée.

Les mélanocytes sont des cellules hautement spécialisées situés à la base de l'épiderme et produisent des mélanosomes qui sont transférés aux kératinocytes pour assurer la pigmentation de l'épiderme et sa photoprotection contre les rayons ultraviolets.

Les mélanosomes, organites apparentés aux lysosomes, sont le lieu de synthèse et de stockage de la mélanine. Leur formation dépend de protéines mélanosomales qui transitent par les voies de biosynthèse et d'endocytose et exploitent les mécanismes moléculaires du trafic intracellulaire. Un mélanocyte va établir des contacts cellulaires avec les kératinocytes voisins, environ 30 à 40, à travers lesquelles les mélanosomes sont transférés vers les kératinocytes (10). L'interaction entre ces deux types cellulaires met en cause de multiples protéines d'adhésion créant une synapse pigmentaire.

3. Les mélanosomes

Les mélanosomes sont des organelles intracellulaires de la famille des Lysosome-Related-Organelles (LRO), organites apparentés aux lysosomes, appartenant au système endocytique et sécrétoire, et qui permet le tri et l'adressage des molécules au compartiment approprié ainsi que la maturation des différentes organelles impliquées. Ces organites sont présents dans différents types cellulaires, lymphocytes, macrophages, plaquettes et cellules endothéliales. Cette dénomination de LRO provient des caractéristiques qu'ils partagent avec les lysosomes : ils possèdent des protéines lysosomales (protéines de la membrane du lysosome et hydrolases), sont accessibles à la voie d'endocytose, et leur pH est acide. Cependant, leurs structures et leurs fonctions sont très différentes.

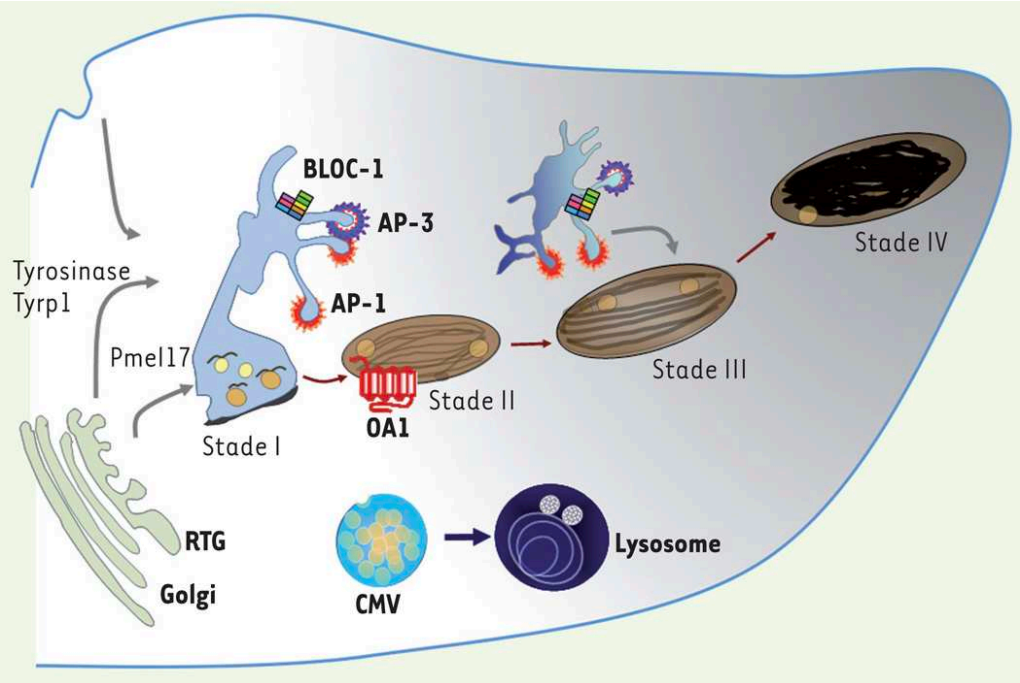


Figure 2 Biogenèse des mélanosomes. La protéine pré mélanosomale Pmel17 transite par les endosomes précoces afin de générer les fibres intraluminales caractéristiques des pré mélanosomes de stade II. Les enzymes de la mélanogenèse, tyrosinase et Tyrp1, sont adressées depuis des intermédiaires endosomaux aux mélanosomes en cours de maturation (stades II et III). Les mélanosomes matures, contenant la mélanine (stade IV), sont transportés grâce au réseau de microtubules vers la périphérie de la cellule, dans les extrémités dendritiques, avant d'être transférés aux kératinocytes (10).

Quatre stades de maturation du mélanosome sont définis sur la base de leur morphologie. La mélanogenèse se déroule en deux étapes majeures qui permettent tout d'abord de former un organite immature dit non pigmenté (pré mélanosomes de stades I et II), qui poursuit progressivement sa maturation en mélanosomes pigmentés (dits de stades III et IV). Les mélanosomes de stade IV sont ensuite transférés aux kératinocytes des couches supérieures de l'épiderme.

Les stades les plus précoces (stade I) correspondent à des endosomes communs à la voie d'endocytose et à la biogenèse des mélanosomes. Les mélanosomes de stade I sont des endosomes précoces contenant des vésicules intraluminales (ILV). On les distingue des autres endosomes précoces par leur contenu en fibrilles amyloïdes composées de la protéine PMEL, émergeant des ILV.

La ségrégation des deux voies a lieu lors de la formation des pré mélanosomes de stade II qui, eux, adoptent une forme ellipsoïdale particulière. Cette particularité morphologique est due à la présence de fibres protéiques de nature amyloïde qui servent de support physique à la séquestration de la mélanine. Le constituant principal de ces fibres est une protéine transmembranaire appelée Pmel17. La polymérisation des domaines luminaux de Pmel17 générés lors de son clivage protéolytique constitue l'élément de base de ces fibres. Ce clivage a lieu dans les endosomes lors du tri et de la séquestration de Pmel17 sur les vésicules intraluminales des endosomes précoces précurseurs des pré mélanosomes (stade I). La maturation des mélanosomes requière l'arrivée des enzymes mélanogéniques au mélanosome de stade II. La synthèse de mélanine commence à ce stade par l'acheminement au mélanosome des enzymes clés tels que tyrosinase et TYRP1, ainsi que d'autres acteurs tels ATP7A (transporteur du cuivre) et OCA2. Le transport

des protéines se fait par trafic vésiculaire ou tubulaire et résulte dans le dépôt de la mélanine sur les fibrilles (10).

Ceci conduit à l'épaississement et l'assombrissement des fibres de la matrice qui définit le stade III. Le stade IV est atteint lorsque toutes les structures sont obscurcies.

Dans les mélanocytes, les mélanosomes les plus pigmentés (stades III et IV) se distribuent à la périphérie cellulaire. Cette particularité spatiale nécessite que les enzymes de la mélanogenèse soient transportées du centre de la cellule, où elles sont synthétisées, vers la périphérie, où elles agissent. Les moteurs moléculaires, de types myosines ou kinésines, s'associent respectivement au cytosquelette d'actine ou au réseau de microtubules et sont nécessaires à la formation des intermédiaires de transport et à leur déplacement jusqu'au compartiment cible (10).

L'arrivage des enzymes et transporteurs membranaires dans les mélanosomes en cours de maturation se fait par au moins deux voies distinctes, dépendantes de deux familles de complexes distincts. Ces voies dépendent de signaux d'adressages spécifiques :

- Les AP, complexes protéiques adaptateurs, qui sont une famille de 5 complexes qui servent d'adaptateurs solubles de tri, recrutés aux membranes puis se liant à leur cargo pour ensuite les regrouper dans des domaines membranaires.
- Les complexes BLOC (Biogenesis of Lysosome-Related-Organelles Complex, 1, 2 et 3) (10).

Le pH intra mélanosomal est d'importance et des gènes impliqués dans la pigmentation sont impliqués dans la régulation de ce pH, notamment OCA2,

SLC24A5 et SLC45A2, ainsi que ATP7A et TPC2. Ces protéines seraient responsables d'échanges ioniques permettant l'abaissement du pH, l'enzyme Tyrosinase étant inactive en dessous d'un pH de 6 (5).

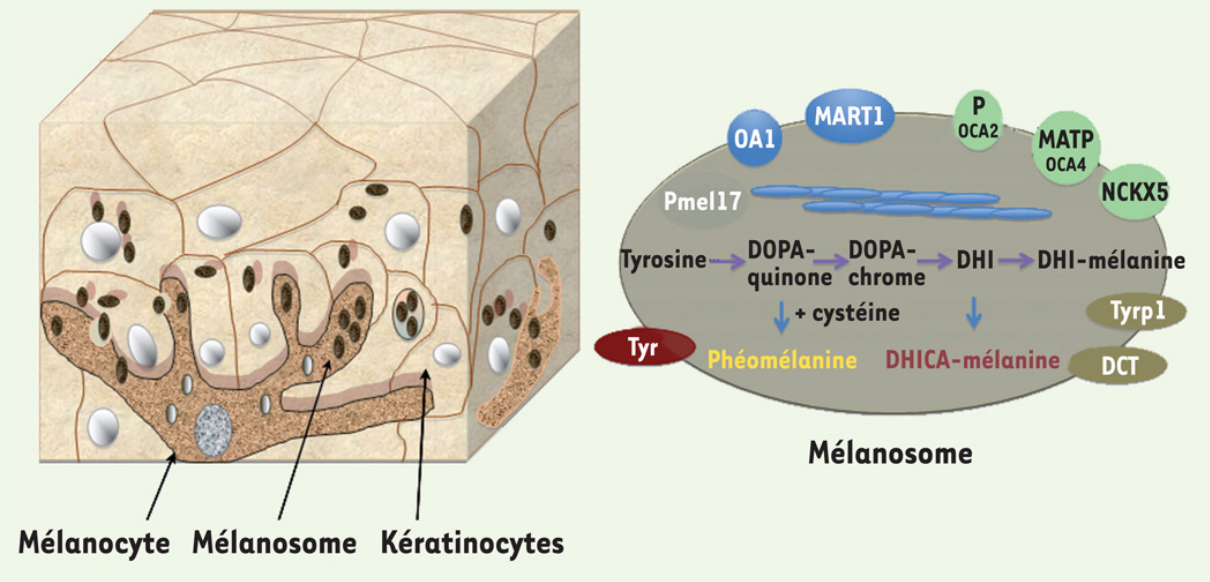


Figure 3: L'unité mélano-épidermique, les protéines mélanosomales et la synthèse de mélanine (10).

4. Les enzymes

Les enzymes impliquées dans la synthèse de la mélanine sont transportées vers les pré mélanosomes, permettant ainsi la progression de ces derniers vers des stades où ils contiennent du pigment (III et IV) (10).

La réaction chimique responsable de la synthèse des différents types de pigments fait intervenir au moins trois enzymes transmembranaires spécifiques des mélanocytes : la tyrosinase, Tyrp1 (tyrosinase-related protein 1) et Tyrp2 ou DCT (DOPAchrome tautomerase). La tyrosinase catalyse la formation des précurseurs de la phéomélanine et de l'eumélanine, alors que Tyrp1 et 2 permettent la synthèse de l'eumélanine. La séquestration du pigment à l'intérieur des mélanosomes protège le mélanocyte des résidus oxygénés libérés lors de la synthèse et du transfert du pigment. Une fois synthétisée, la mélanine est transférée du mélanocyte au

kératinocyte. C'est un processus à plusieurs étapes dans lequel la tyrosine est tout d'abord hydroxylée en 3,4-dihydrpxyphenylalanine (L-DOPA). La DOPA est ensuite oxydée en dopaquinone (DQ), le précurseur commun aux deux formes de mélanine (8). Ensuite, il existe une cascade de réactions qui aboutissent à la formation d'eumélanine (mélanine noire et marron) et de phéomélanine (mélanine rouge et noire).

D'autres protéines interviennent :

- La protéine-P (codée par le gène OCA2) qui permet la régulation du pH intra mélanosomal
- La protéine « membrane associated transporter protein » (MATP codée par SLC45A2) qui avec sa fonction supposée de transporteur membranaire influe sur la maturation du mélanosome
- La protéine de transport calcium/sodium potassium dépendant SLC24A5 (11,12).

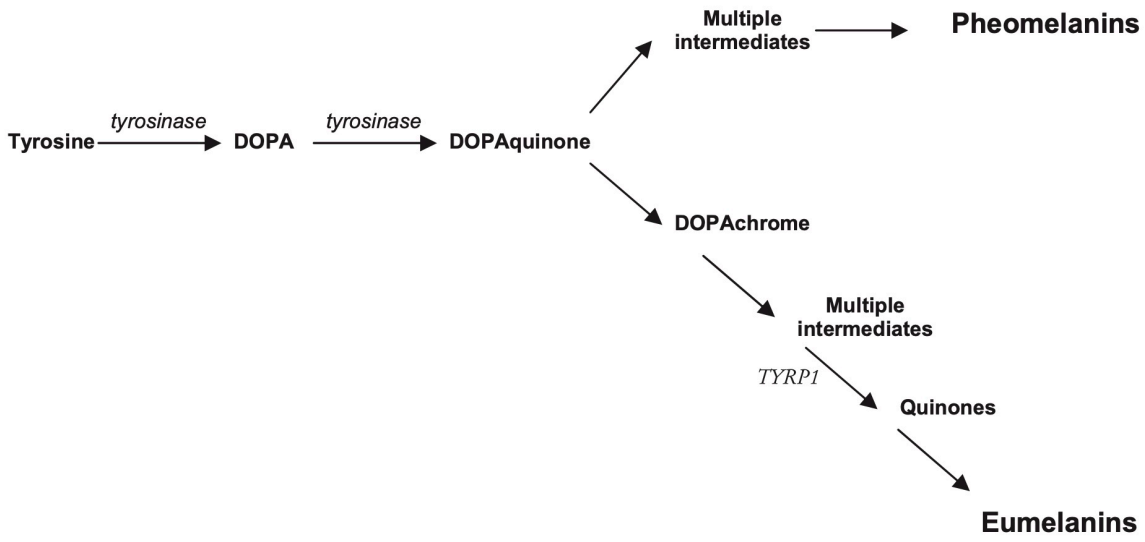


Figure 4: Les étapes de la mélanogenèse (13)

C. Clinique

1. Peau et phanères

L’albinisme cutané est caractérisé par une hypopigmentation de la peau et des phanères. Les mélanocytes sont présents mais ne produisent pas du tout, ou uniquement en quantité limitée, de la mélanine.

Les patients atteints d’albinisme ont en général un phototype I (voir Figure 5). Le degré d'hypopigmentation cutanéo-phanérienne est très variable d'un patient à l'autre. Il peut aller d'une absence totale de pigmentation (peau blanche, cheveux blancs) à un certain degré de pigmentation (peau de couleur crème, cheveux jaunes à châtain clair), jusqu'à une pigmentation normale (peau pigmentée, cheveux marrons). C’est pourquoi l’albinisme peut rester longtemps non diagnostiqué jusqu’à ce que les symptômes ophtalmologiques n’apparaissent, surtout chez les populations à peau blanche.

Le risque de cancer de la peau des personnes OCA est plus élevé que dans la population générale, dû au manque de mélanine et donc au manque de protection contre les ultraviolets et représente un véritable problème chez les patients vivant dans les régions du globe les plus ensoleillées (1).

PHOTOTYPE	CARACTÉRISTIQUES	RÉACTION AU SOLEIL	CONSEILS DE PROTECTION
1	· Peau très blanche · Cheveux roux ou blonds · Yeux bleus/verts · Souvent des tâches de rousseur	· Coups de soleil systématiques · Ne bronze jamais, rougit toujours	· Exposition fortement déconseillée · Rester à l'ombre le plus possible, ne pas chercher à bronzer, ne jamais s'exposer entre 12 h et 16 h · Au soleil, protection maximale indispensable : vêtements, chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS très haute protection (50+).
2	· Peau claire · Cheveux blonds/roux à châtains · Yeux clairs à bruns · Parfois apparition de tâches de rousseur	· Coups de soleil fréquents · Bronze à peine ou très lentement	
3	· Peau intermédiaire · Cheveux châtains à bruns · Yeux bruns	· Coups de soleil occasionnels · Bronze graduellement	· Exposition prudente et progressive · Éviter le soleil entre 12 h et 16 h · Au soleil, haute protection recommandée : vêtements, chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS haute protection (30 - 50) ou protection moyenne (15 à 25).
4	· Peau mate · Cheveux bruns/noirs · Yeux bruns/noirs	· Coups de soleil occasionnels lors d'expositions intenses · Bronze bien	
5	· Peau brun foncé · Cheveux noirs · Yeux noirs	· Coups de soleil rares · Bronze beaucoup	· Exposition progressive · Éviter le soleil entre 12 h et 16 h · Au soleil, protection recommandée :chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS protection moyenne (15 à 25).
6	· Peau noire · Cheveux noirs · Yeux noirs	· Coups de soleil très exceptionnels	

Figure 5: Échelle de phototypes selon Fitzpatrick (5).

2. Signes ophtalmologiques

Les signes ophtalmologiques comportent une photophobie, un nystagmus, un strabisme, des troubles réfractifs, une transillumination irienne, une hypopigmentation rétinienne, une hypoplasie fovéolaire et une anomalie de décussation des voies optiques (asymétrie croisée). Ces atteintes entrainent une baisse d'acuité visuelle variable.

a. Nystagmus

Le nystagmus est une oscillation rythmique involontaire de l'un ou des deux yeux qui peut survenir à tout âge, mais apparaît souvent après l'âge de 3-4 mois (14,15).

Il est en général congénital, horizontal, conjugué, et pendulaire avec une augmentation de la vitesse de la phase lente, de l'intensité du nystagmus et une

modification de la forme d'onde lors des changements de direction du regard (14). Il est en général le premier signe ophtalmologique à apparaitre, peut être au premier plan des signes cliniques, ou il peut être plus fin et uniquement visible lors de l'examen en lampe à fente.

Une position de torticolis est fréquemment associée (14). Ce torticolis permet au système visuel de trouver une zone de blocage où le battement du nystagmus est plus faible, ce qui permet d'accroitre les performances visuelles.

Le nystagmus est presque constamment présent chez les personnes présentant un albinisme, bien que de rares cas n'en présentent pas (13).

Un strabisme est très fréquent dans l'albinisme comparé aux autres nystagmus congénitaux.

Les causes les plus fréquentes de nystagmus congénital ont été étudiées dans une étude (16) avec 202 patients inclus : il s'agit en premier lieu de l'albinisme (19%), puis de l'amaurose congénitale de Leber (14%) et des autres dystrophies rétiniennes (13%). Le nystagmus congénital peut également être héréditaire, le plus fréquent étant la forme liée à la mutation du gène FRMD7 sur le chromosome Xq26.2 (15).

b. Amétropies

Toutes les amétropies peuvent être retrouvées. Les amétropies les plus fréquemment retrouvées sont l'hypermétropie et l'astigmatisme (13,17). Une correction optique adaptée (correction optique totale et verres teintés) doit être proposée au patient pour améliorer la fonction visuelle (18).

c. Transillumination irienne

La transillumination irienne est due à une hypopigmentation irienne entrainant un défaut d'opacité. Elle est variable et peut être transitoire suivant les types d'albinisme, pouvant disparaitre au cours de la maturation de l'iris qui survient dans les premiers mois de vie. Il n'est parfois détectable que par un examen attentif à la lampe à fente. Les iris sont généralement bleus mais peuvent parfois se pigmenter légèrement et être verts ou noisettes. L'épaisseur de l'iris en OCT est 10,7% plus fine chez les patients ayant un albinisme par rapport à un groupe témoin (7).

Elle peut être partielle (grade I) à totale (grade IV) et est facilement mise en évidence à l'examen en lampe à fente. Elle entraine une photophobie importante et peut se traduire par un reflet pupillaire rouge.

Elle est classée en quatre grades (Figure 6) :

- Grade 1: transillumination périphérique ponctuée
- Grade 2: transillumination périphérique diffuse
- Grade 3: transillumination diffuse avec l'équateur du cristallin bien visible
- Grade 4: transillumination totale y compris le bord pupillaire.

La photophobie est variable en intensité et dans le temps.

La transillumination irienne peut exister dans d'autres pathologies non liées à l'albinisme comme la pseudoexfoliation, le syndrome de dispersion pigmentaire, la mégalocornée récessive liée à l'X, les traumatismes, les atrophies iriennes (après infection herpétique ou uvéite) et dans le spectre Axenfeld-Rieger (13).

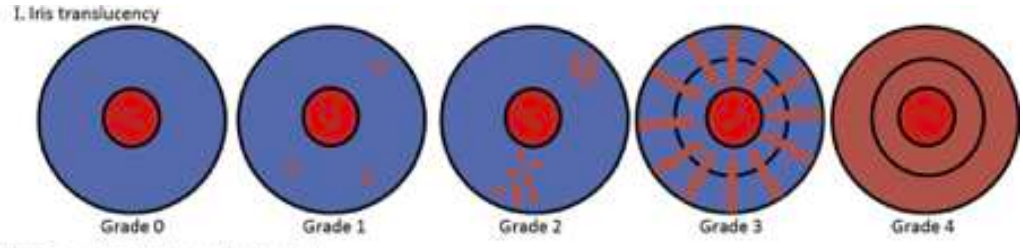
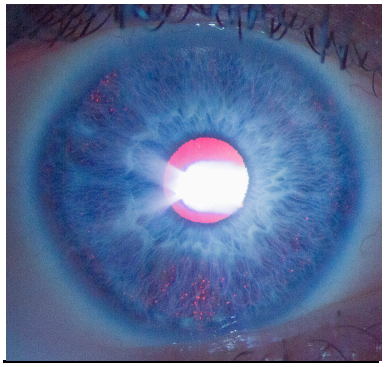
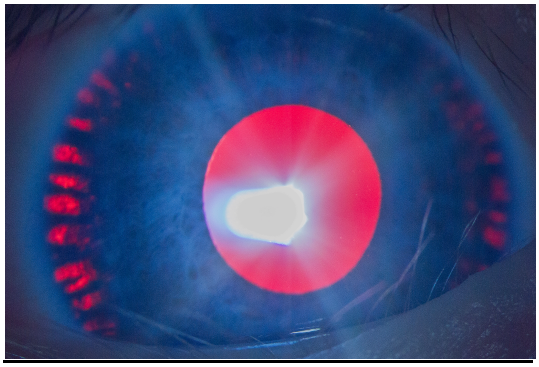


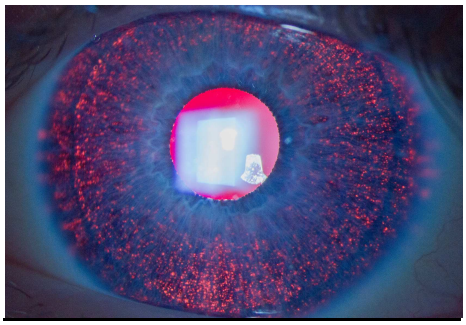
Figure 6: Grades de transillumination irienne (19).



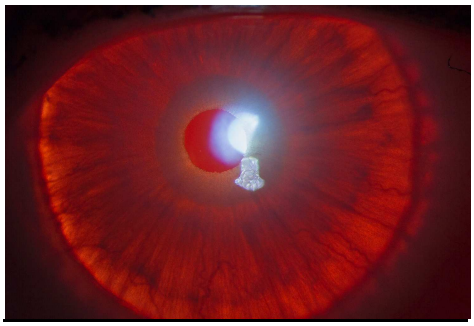
Grade 1



Grade 2



Grade 3



Grade 4

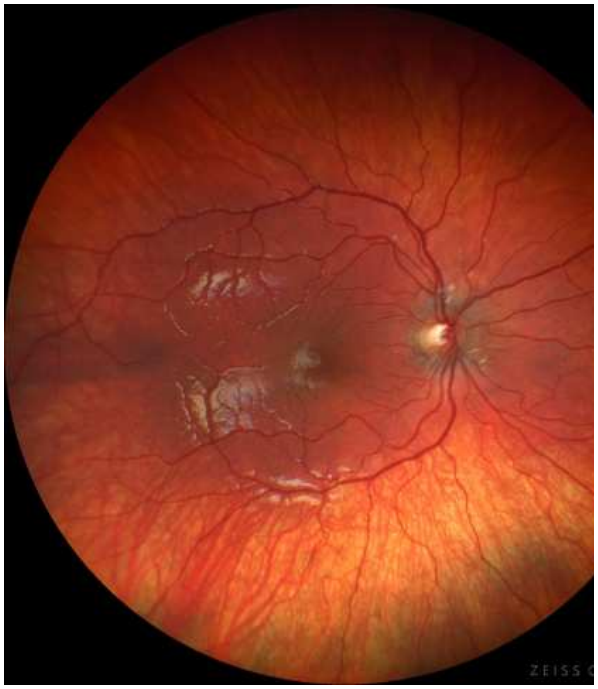
Figure 7: Photos représentant les grades de transillumination irienne. Remerciements au Docteur Drumare, service des EVNO.

d. Hypopigmentation rétinienne

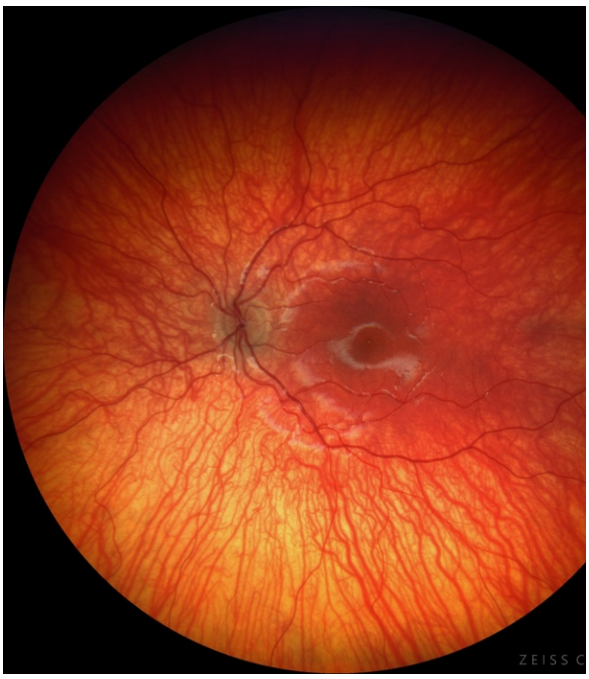
La rétine est également hypopigmentée avec une visibilité excessive des vaisseaux rétiniens.

Elle est classée en 4 grades (5) :

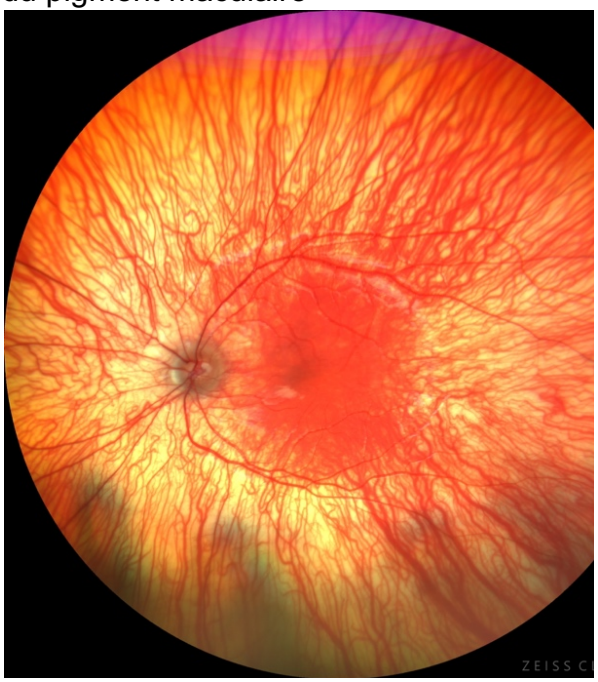
Grade 1 : hypopigmentation périphérique, au-delà des arcades vasculaires



Grade 2 : hypopigmentation périphérique et centrale épargnant la macula



Grade 3 : hypopigmentation périphérique et centrale avec diminution du pigment maculaire



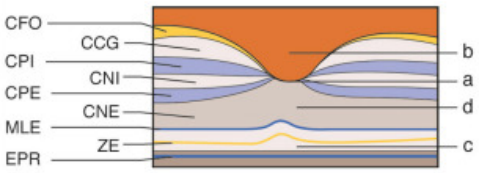
Grade 4 : hypopigmentation diffuse, absence d'augmentation locale de la pigmentation au niveau de la macula

Figure 8: Grades d'hypopigmentation rétinienne. Remerciements au Docteur Drumare, service des EVNO.

e. Hypoplasie fovéolaire

Elle se caractérise par l'absence d'interruption des couches rétiniennes internes postérieures à la fovéola. Normalement, au cours du développement de la rétine, les cellules de la couche interne de la rétine migrent loin de la fovéa (déplacement centrifuge) avec une migration des cônes dans la macula (déplacement centripète) et un allongement des photorécepteurs. Ce processus est arrêté prématurément en cas d'albinisme, entrainant un défaut de maturation de la fovéola, c'est pourquoi une hypoplasie fovéolaire est fréquemment retrouvée, même si elle n'est pas pathognomonique (7). Elle peut être visible lors de l'examen du fond d'œil, avec un reflet fovéolaire peu ou pas développé. Elle est surtout facilement retrouvée lors de l'OCT (20). Elle est classée en 4 grades :

- Grade 1: fosse fovéale peu profonde avec la présence d'un élargissement de la couche nucléaire externe et d'un allongement du segment externe des photorécepteurs
- Grade 2: grade 1 mais avec une absence de dépression fovéolaire.
- Grade 3: grade 2 avec une absence d'allongement d'OS en plus
- Grade 4: grade 3 avec l'absence d'élargissement d'ONL associée. Absence de dépression fovéolaire et persistance des couches internes de la rétine (7).

Aspects de la macula normale en SD-OCT	Illustration
a. Rejet des couches rétiniennes internes en dehors de la fovéola : les couches suivantes ne sont donc pas retrouvées dans la fovéola normale : CPE, CNI, CPI et CFO b. Dépression fovéolaire c. Allongement des segments externes (SE) d. Augmentation fovéolaire de l'épaisseur de la CNE	

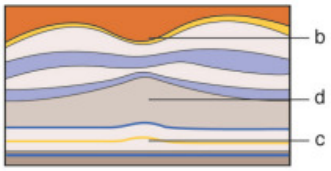
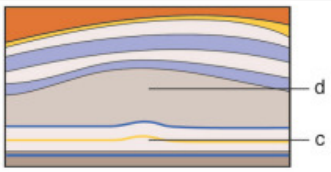
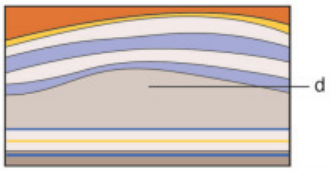
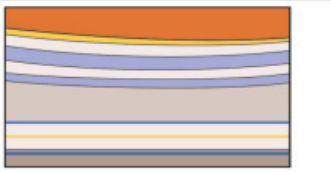
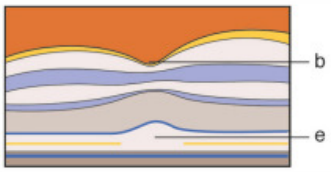
Grade d'hypoplasie fovéolaire	Caractéristiques structurelles détectées en OCT	Présent ou absent	Illustration	Acuité visuelle moyenne en logMAR avec écart type moyen
1	**a. Rejet des couches internes en dehors de la fovéola** b. Dépression fovéolaire très estompée c. Allongement des SE d. Augmentation fovéolaire de l'épaisseur de la CNE	**a. Absent** b. Présent c. Présent d. Présent		0,20 (0,12)
2	**a. Rejet des couches internes en dehors de la fovéola** **b. Dépression fovéolaire** c. Allongement des SE d. Augmentation fovéolaire de l'épaisseur de la CNE	**a. Absent** **b. Absent** c. Présent d. Présent		0,44 (0,18)
3	**a. Rejet des couches internes en dehors de la fovéola** **b. Dépression fovéolaire** **c. Allongement des SE** d. Augmentation fovéolaire de l'épaisseur de la CNE	**a. Absent** **b. Absent** **c. Absent** d. Présent		0,60 (0,0)
4	**a. Rejet des couches internes en dehors de la fovéola** **b. Dépression fovéolaire** **c. Allongement des SE** **d. Augmentation fovéolaire de l'épaisseur de la CNE**	**a. Absent** **b. Absent** **c. Absent** **d. Absent**		0,78 (0,11)
Atypique	**a. Rejet des couches internes en dehors de la fovéola** b. Dépression fovéolaire peu profonde e. Interruption de la ZE des photorécepteurs	**a. Absent** b. Présent e. Présent		1,0 (0,08)

Figure 9: Types d'hypoplasie fovéolaire d'après Thomas et. Al (7)

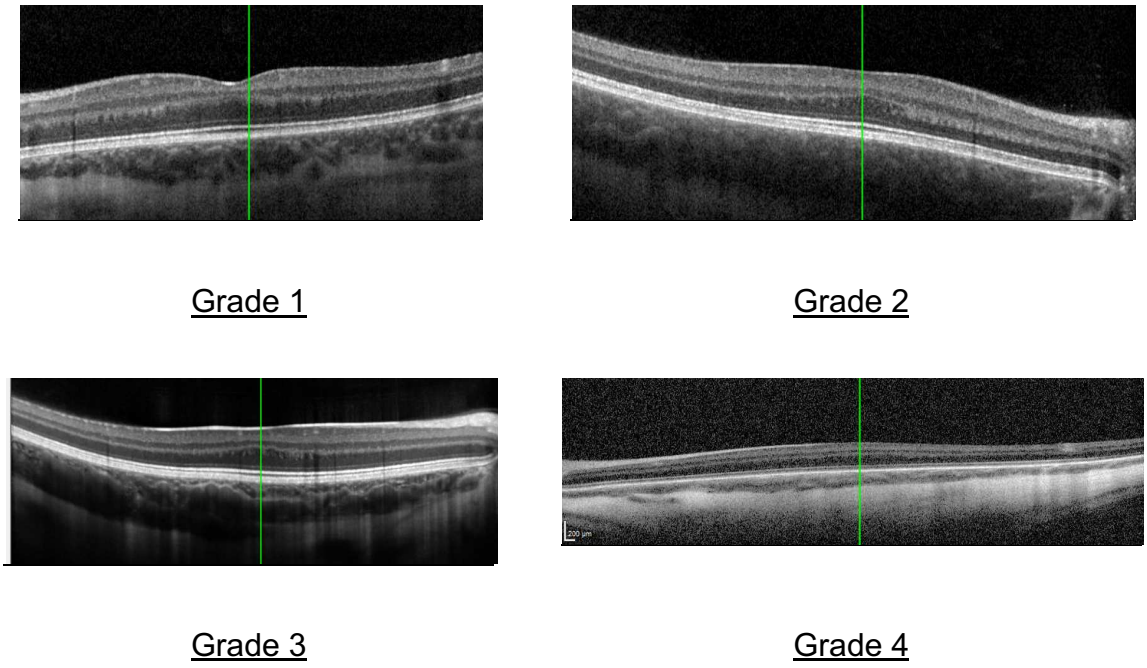


Figure 10: Images en OCT des différents grades d'hypoplasie fovéolaire. Remerciements au Docteur Drumare, service des EVNO.

Le grade de l'hypoplasie fovéolaire a la meilleure corrélation positive avec l'acuité visuelle (19,21). C'est l'anomalie limitant le plus la vision chez les patients présentant un albinisme (13).

Une étude multicentrique rassemblant 907 patients de 9 pays présentant une hypoplasie fovéolaire a été réalisée, retrouvant les principales étiologies génétiques de l'hypoplasie fovéolaire que sont albinisme (67,5%), les mutations liées aux gènes PAX6 (21,8%), SLC38A8 (6,8%) et FRMD7 (3,5%) (22). La proportion de l'hypoplasie fovéolaire dans ces pathologies est de 94% dans l'albinisme, 98% dans les pathologies liées aux gènes PAX6, 100% pour celles liées à SLC38A8, 16% pour FRMD7, et 67% pour l'achromatopsie (7,22).

f. Asymétrie croisée

Une des caractéristiques les plus importantes de l'albinisme est un croisement anormal des axones du chiasma. Cela peut être détecté par une asymétrie croisée aux PEV (14,20,23,24) . Elle est à rechercher par des PEV 5 voies.

Chez un individu normal, environ 55% des fibres du nerf optique de chaque œil décussent vers le côté controlatéral du cerveau. Chez les patients présentant un albinisme, il y a une décussation anormale par laquelle 75 à 85% des fibres décussent vers le côté controlatéral (13). Ainsi, la stimulation d'un œil entrainera une réponse plus ample au niveau du lobe controlatéral. En rapport avec cette particularité anatomique, une absence de vision stéréoscopique est fréquemment associée à l'albinisme, même en l'absence de strabisme (13).

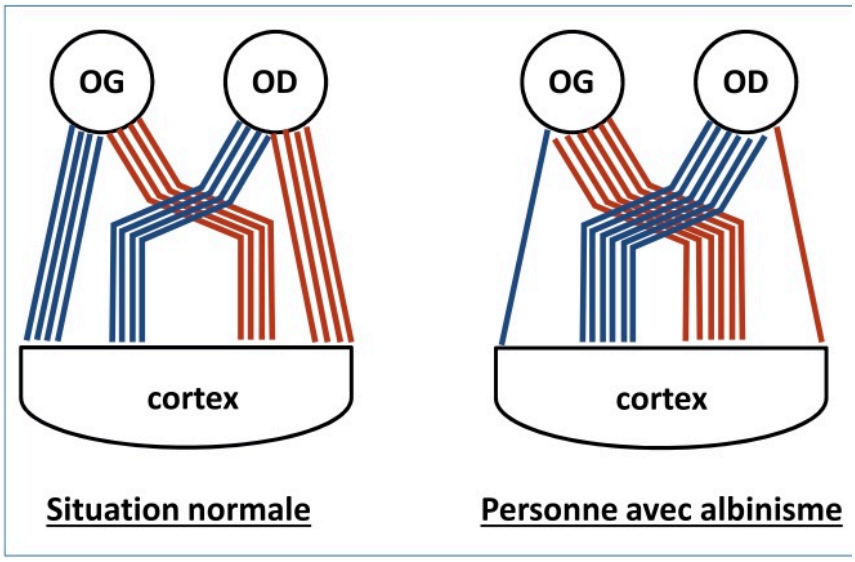


Figure 11: Représentation schématique de l'anomalie de décussation optique dans l'albinisme(4)

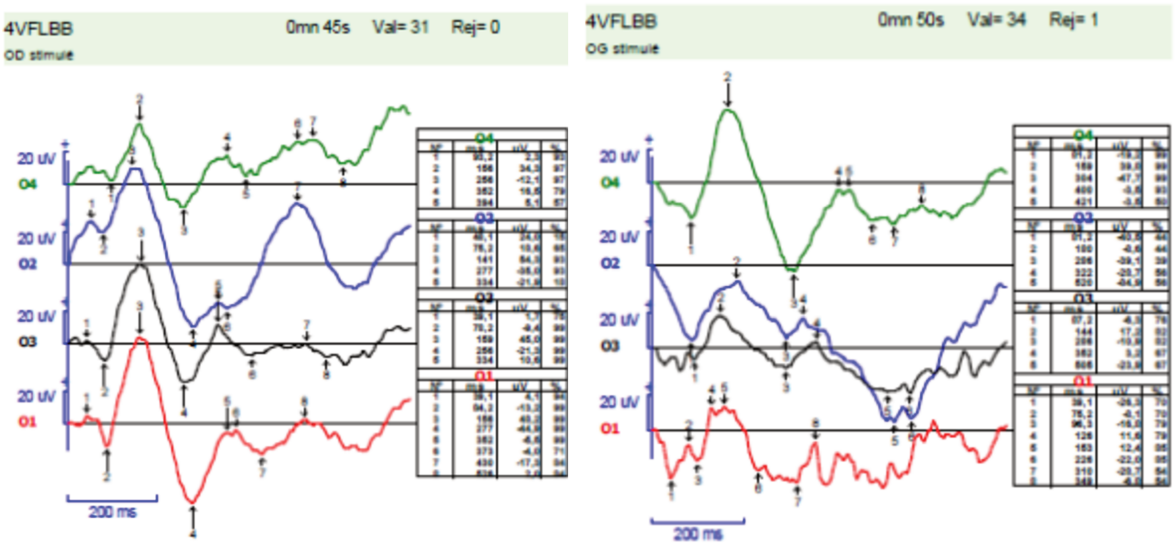


Figure 12: Asymétrie croisée mise en évidence aux PEV flashs chez un bébé. La réponse est plus importante sur le lobe gauche à la stimulation de l'oeil droit et sur le lobe droit à la stimulation de l'oeil gauche. Remerciements au Docteur Drumare, service des EVNO.

D. Formes non syndromiques d'albinisme

1. OCA 1

La forme OCA1 est causée par une mutation dans le gène TYR, situé sur le bras long du chromosome 11 (11q14.2) (6,13). Il est composé de 5 exons couvrant environ 65 kb d'ADN génomique et se compose de 529 acides aminés codant pour une protéine appelée tyrosinase (TYR). La protéine TYR est une enzyme contenant du cuivre qui catalyse la première des deux étapes de la voie de la biosynthèse de la mélanine en réalisant la conversion de la tyrosine en L-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) et par la suite l'oxydation pour créer la dopaquinone (29). Les mutations qui abolissent complètement l'activité de la tyrosinase donnent le sous-type OCA1A, alors que les mutations où persiste un peu d'activité enzymatique donnent la forme OCA1B (7).

OCA1 a une prévalence d'environ 1/40 000, mais est très rare dans la population afro-américaine (3,11). Il est retrouvé dans 46% des cas en Europe, avec une incidence de 1 pour 16 à 20 000 naissances (13).

Le type 1A est le plus sévère avec une absence complète de production de mélanine (11). Il y a une mutation nulle dans chaque copie du gène de la tyrosinase, entrainant une absence de production de mélanine. Le phénotype est donc sévère, avec un teint très clair, une peau qui ne bronze pas (11), des cheveux blancs, une transillumination irienne marquée, un nystagmus et une acuité visuelle faible, souvent aux alentours de 1/10 (13). Ces patients ont un fort risque de cancer de la peau et ont une plus grande fréquence de signes et symptômes visuels. La photophobie est intense (11). Les symptômes ne varient pas beaucoup avec l'âge (11). Ils ont typiquement l'acuité visuelle la plus basse par rapport aux autres types d'albinisme et on retrouve en général une forte hypermétropie (25).

Dans le type 1B, l'activité de la tyrosinase est diminuée à environ 7%. Les cheveux et la peau peuvent développer un peu de pigment dans le temps (après 1 à 3 ans), et les iris bleus peuvent se modifier vers des iris verts/marrons. L'acuité visuelle est d'environ 2/10 (11).

2. <u>OCA 2</u>

Le gène OCA2, responsable d'OCA2, est composé de 24 exons sur 345 kb d'ADN génomique dans la région 15q11.2q12. Ce gène code pour la protéine P ou pink-eyed dilution protein, de 838 acides aminés, qui se compose de 12 domaines transmembranaires. Cette protéine agit comme un précurseur de la synthèse de la

mélanine au sein des mélanocytes. De plus, elle stabilise les protéines mélanosomales et leur trafic au sein du mélanosome (7).

Il s'agit de la forme la plus représentée en Afrique (3,26). La prévalence d'OCA2 est estimée à 1/36 000 aux USA, contre 1/10 000 en Afrique (1,3). Il affecte même 1/3 9000 personnes dans la population de certains pays d'Afrique du Sud (3).

La quantité de pigment peut varier, et les nouveau-nés ont presque toujours des cheveux pigmentés. La couleur de l'iris varie également. L'acuité visuelle est en général meilleure que dans la forme OCA1. Elle peut atteindre 3/10 (3).

Il existe une discrimination sociale dirigée contre cette population en Afrique due à leur apparence, entrainant une stigmatisation. Les croyances concernant l'étiologie de l'albinisme continuent à être fortement influencées par la culture et la superstition, plutôt que par la génétique (26).

3. OCA 3

Le gène TYRP1, responsable de la forme OCA3, est constitué de 8 exons et 7 introns, situés dans la région 9p23. Il code pour une protéine apparentée à la tyrosinase qui s'appelle tyrosinase 1 (Tyrp1) et qui semble être la protéine mélanosomale la plus abondante du mélanocyte. Tyrp1 partage une homologie des acides aminés avec la tyrosinase (TYR). Tyrp1 est impliqué dans le maintien de la structure des mélanosomes et affecte la prolifération des mélanocytes et la mort cellulaire. Tyrp1 est également impliqué dans la conversion de la L-tyrosine en DOPA avec faible rentabilité. Il est un cofacteur essentiel pour l'activité de la tyrosinase (7).

Il est rare en Europe. Il atteint 1 personne sur 8 500 en Afrique du Sud, mais est quasi-inexistant dans les populations caucasiennes ou asiatiques (3).

Les anomalies visuelles ne sont pas toujours détectables (2).

4. OCA 4

Le gène SLC45A2, responsable de OCA4, code pour une protéine de 530 acides aminés qui comprend 12 domaines transmembranaires appelée MATP (membrane-associated transporter protein). Elle jouerait un rôle dans le transport transmembranaire des mélanosomes (10).

OCA4 est la forme la plus fréquence d'OCA au Japon (27) où il représente un tiers des OCA (1,28). Dans le monde, sa prévalence est estimée à 1/100 000 (29). La clinique est très hétérogène, allant d'une hypopigmentation marquée à une coloration presque normale de la peau avec l'apparition, pour certains patients, d'une augmentation de la pigmentation au cours du temps, et pour d'autres, une stabilité de l'hypopigmentation au cours de leur vie.

OCA4 ne peut pas être distingué d'OCA2 par les caractéristiques cliniques (3).

5. OCA 5

Le gène responsable de la forme OCA5 n'a pas encore été déterminé. Il a été localisé en 4q24, mais aucun variant n'a pu être mis en évidence dans l'un des 14 gènes de cet intervalle à ce jour (5).

OCA5 n'a pas été décrit en Europe. Il a juste été décrit chez une famille consanguine d'origine pakistanaise.

6. OCA 6

Le gène SLC24A5 responsable de la forme OCA6 est situé sur le chromosome 15q21.1. Il code pour une protéine NCKX5 échangeur de cations qui permettrait d'abaisser les organites Na+ par les transports couplés avec Ca+ et K+ au niveau du cytoplasme par transport des ions. Cette protéine serait située dans le mélanosome à un stade avancé ou dans le réseau trans-Golgi mais son interaction précise avec le Ca2+ dans le mélanosome doit être encore déterminée (7).

Il présente des signes cliniques ophtalmologiques classiques mais une atteinte très hétérogène des cheveux allant de l'hypopigmentation à une couleur normale. Sa prévalence dans le monde est inconnue mais en Europe elle est estimée à 1,25% des OCA.

7. OCA7

Le gène LRMDA (anciennement C10ORF11) est responsable de la forme OCA7(5). Il code pour 198 acides aminés et jouerait un rôle dans la différenciation des mélanocytes (7).

Il est très rare et a été décrit dans 2 publications: une famille de l'île de Féroé au Danemark et un patient lithuanien (30).

8. OCA8

Le gène OCA8 a récemment été découvert par l'équipe du professeur Arveiler du CHU de Bordeaux. Ils ont trouvé deux personnes non apparentées ayant des

changements pathogènes dans l'ADN du gène DCT (connu comme TYRP2). Ces deux femmes (une d'origine française et l'autre d'origine d'Afrique du nord), présentaient toutes les deux un phénotype modéré: une hypopigmentation modérée, une acuité visuelle à 5/10, un phénotype oculaire classique et une hypoplasie fovéolaire de bas grade (31).

9. Albinisme oculaire lié à l'X

L'albinisme oculaire (OA) est une pathologie liée à l'X qui affecte en première intention les yeux, avec une pigmentation des cheveux et de la peau relativement normale. La prévalence estimée est de 1 homme sur 60 000 (20). OA est causé par des mutations dans le gène GPR143, localisé sur le chromosome Xp22, qui code pour une protéine transmembranaire située dans la membrane des mélanosomes. Cette protéine joue le rôle de récepteur de la tyrosine, de L-DOPA et de la dopamine et joue donc un rôle important dans la biogenèse des mélanosomes (32).

Les femmes porteuses de mutations de GPR143 présentent un mosaïcisme en raison de de différents degrés de lyonisation ou d'inactivation aléatoire du chromosome X, le résultat le plus caractéristique étant le reflet tapétal (reflet radial brillant) sur l'imagerie en auto fluorescence du fond d'œil (32).

10. Syndrome FHONDA

Le syndrome FHONDA (foveal hypoplasia, optic nerve decussation defects and anterior segment dysgenesis) est rare, et présente plusieurs points similaires à l'albinisme: sont retrouvées une hypoplasie fovéolaire, des anomalies de décussation chiasmatique et une dysgénésie du segment antérieur (7).

Il est lié à une mutation du gène SLC38A8, situé dans la région 16q23.3-24.1(33). Le gène SLC38A8 code pour une protéine membre d'une famille de protéines SLC38, transporteurs d'acide aminé neutre couplé au sodium (sodium-coupled neutral amino acid transporter [SNAT]) qui ont comme substrat préféré la glutamine. Les personnes concernées par ce syndrome se distinguent des personnes ayant un albinisme oculaire par le fait que leurs iris et leurs rétines sont normalement pigmentées (33).

E. Formes syndromiques

1. Syndrome d'Hermansky-Pudlak

La syndrome d'Hermansky-Pudlak (HPS) est caractérisé par un albinisme oculo-cutané, une diathèse hémorragique, et chez certains, une fibrose pulmonaire (34), une colite granulomateuse ou une immunodéficience (35).

La prévalence est estimée de 1/500 000 à 1/1 000 000 dans la population non portoricaine et de 1/1 800 dans le nord de Porto Rico à cause d'un effet fondateur (36).

Il existe 11 types de syndrome d'Hermansky-Pudlak en fonction de l'atteinte génétique, qui ont le même phénotype clinique avec des degrés de sévérité variables.

Le HPS résulte de la mutation de gènes codant pour des protéines qui participent à diverses étapes du trafic intracellulaire. Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans la biogenèse des organelles liées aux lysosomes (BLOC). Ces organelles BLOC se retrouvent y compris dans les mélanosomes des mélanocytes

et des granules delta des plaquettes. Il existe des anomalies du stockage des plaquettes avec apparition d'hémorragies lors de traumatismes mineurs (épistaxis, saignements après des interventions chirurgicales mineures, hémorragie du post-partum, règles hémorragiques) (13).

La fibrose pulmonaire cause typiquement des symptômes qui apparaissent vers 30 à 40 ans et elle peut entrainer le décès en une dizaine d'années. La colite granulomateuse est sévère chez 15% des personnes atteintes (35). La neutropénie et les déficits immunitaires atteignent principalement les individus avec les variants pathogènes dans AP3B1 et AP3D1 (35).

Le diagnostic de syndrome d'Hermansky-Pudlak est suspecté par les signes cliniques d'hypopigmentation de la peau et des cheveux, et la démonstration de l'absence de granules denses plaquettaires (35).

L'identification bi-allélique des variants pathogènes dans les gènes responsables confirme le diagnostic.

Le dernier variant découvert est HPS11/ BLOC1S5, retrouvé chez deux patientes avec deux variants différents. L'hypopigmentation est modérée et la fovéa normale chez une des deux patientes (5,37).

2. Syndrome de Chediak-Higashi

Il associe des signes d'albinisme oculo-cutané, une immunodéficience et des problèmes neurologiques. Ce syndrome, de transmission autosomique récessive, est lié à une mutation du gène LYST dont la protéine intervient dans le trafic lysosomal.

La forme classique de CHS, qui représente plus de 80% des cas, débute dans l'enfance et se caractérise par une immunodéficience et des infections récurrentes, une hémophagocytose et des changements pigmentaires affectant la peau et les cheveux et ressemblant à l'albinisme oculo-cutané.

Une immunodéficience sévère et une lymphohistiocytose (32) peuvent être retrouvées et sont souvent mortelles ou mettent la vie en jeu dans la première décennie. L'atteinte neurologique peut se produire dans 10% des cas infantiles. Cependant, environ 10 à 15% des patients suivent une évolution clinique moins sévère : le CHS de l'adolescent ou le CHS de l'adulte. Dans ces formes atténuées ou après transplantation hématopoïétique de cellules souches dans les formes sévères, des signes neurologiques progressifs peuvent apparaître ou être présents lors du diagnostic : un déclin cognitif progressif, une démence, une neuropathie périphérique, des paralysies des nerfs crâniens, un syndrome parkinsonien, des anomalies de l'équilibre, une ataxie cérébelleuse ou des tremblements (7).

Les signes ophtalmologiques décrits dans ce syndrome sont, le plus souvent, un albinisme oculaire avec une hypoplasie fovéale et un nystagmus. Au niveau des atteintes neurologiques périphériques, une atteinte des nerfs optiques avec une atrophie optique secondaire, apparue vers l'âge de 35 ans, a été décrite dans une fratrie.

Ce syndrome doit être suspecté chez les enfants atteints d'albinisme qui présentent des infections à répétition afin de pouvoir mettre le plus tôt en place un traitement et une prise en charge adaptés.

3. Syndrome de Forsius-Eriksson ou Albinisme des Iles Åland

Il s'agit d'une maladie récessive liée à l'X (38) caractérisée par une hypopigmentation du fond d'œil, une baisse d'acuité visuelle, un nystagmus, un astigmatisme, une myopie axile progressive, une hypoplasie fovéolaire, une héméralopie et une protanopie (38,39). Il n'y a pas d'asymétrie croisée aux PEV (38). La prévalence est évaluée à <1/ 1 000 000. La maladie est due à des mutations du gène CACNA1F. Les femmes porteuses peuvent présenter un nystagmus latent et une myopie (38).

F. Traitement et prévention

Actuellement, aucun traitement n'a d'autorisation de marché dans cette indication, mais une prévention doit être proposée aux patients ayant un albinisme oculo-cutané (7).

1. Photoprotection cutanée et traitement des complications cutanées

L'hypopigmentation de la peau doit être protégée contre l'exposition au soleil et les coups de soleil, par l'utilisation adéquate des vêtements longs, de tissage suffisamment dense, au besoin de vêtements anti-ultraviolets, par des chapeaux ainsi que par des crèmes solaires efficaces (indice 50) (7). Une photoprotection efficace dès le plus jeune âge permet de limiter le développement des carcinomes cutanés.

Un traitement minutieux des lésions actiniques est impératif (40). Les atteintes cutanées peuvent être prise en charge par différentes modalités de traitement, dont la cryothérapie ou des chimiothérapies topiques (40).

2. Développement visuel

La correction des amétropies doit être envisagée et être réalisée dès le plus jeune âge comme lors de toute prise en charge d'un nystagmus congénital. Le port de la correction optique a été montré comme améliorant l'acuité visuelle d'environ 2 lignes dans une étude réalisée chez 35 patients (7). Le port de lunettes teintées doit être proposé quand la photophobie est invalidante mais en faisant attention que la teinte ne soit pas trop foncée notamment à l'intérieur.

Les chapeaux et casquettes sont aussi un bon moyen de protéger les yeux du soleil. En général, les postures anormales de la tête ne semblent pas être améliorées par des lunettes. Le port de lentilles de contact peut être proposé. Si la position de torticolis est importante ou à l'origine de cervicalgies trop importantes, une chirurgie oculomotrice pourra être proposée (7).
Dans les syndromes de Hermanski-Pudlak, il faut éviter l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens à cause du risque hémorragique (7).

G. Diagnostic moléculaire de l’albinisme

Dans ses 22 paires de chromosomes, le génome humain contient 3 milliards de paires de bases azotées. Environ un quart du génome concerne des gènes, dont le nombre est estimé à 22 000 chez l’Homme (41). Dans les gènes eux-mêmes, seules les parties codantes ou exons contiennent le message pour la synthèse protéique, si bien qu’au total, c’est moins de 2% de l’ADN humain qui code pour des protéines (41).

1. Le séquençage haut débit

La grande diversité clinique rend difficile le diagnostic du type d'albinisme dont est atteint le patient. L'absence de corrélation entre le phénotype des patients et le génotype attendu ou observé rend nécessaire l'analyse de l'ensemble des gènes connus comme impliqués dans les différentes formes d'albinisme. L'évolution des techniques et notamment le déploiement du séquençage de nouvelle génération (SNG), ou séquençage à haut débit (SHD), a rendu ceci possible au cours des dernières années (40). Ainsi, le laboratoire du CHU de Bordeaux réalise le séquençage d'un panel de 20 gènes en routine. Des fragments d'ADN de régions différentes et de patients différents sont séquencés simultanément lors d'une seule même réaction. Ces fragments sont ensuite reconstitués et comparés à un génome de référence.

Ces techniques de SNG suivent trois étapes successives (41):

- La préparation de la banque
- L'amplification
- Enfin le séquençage.

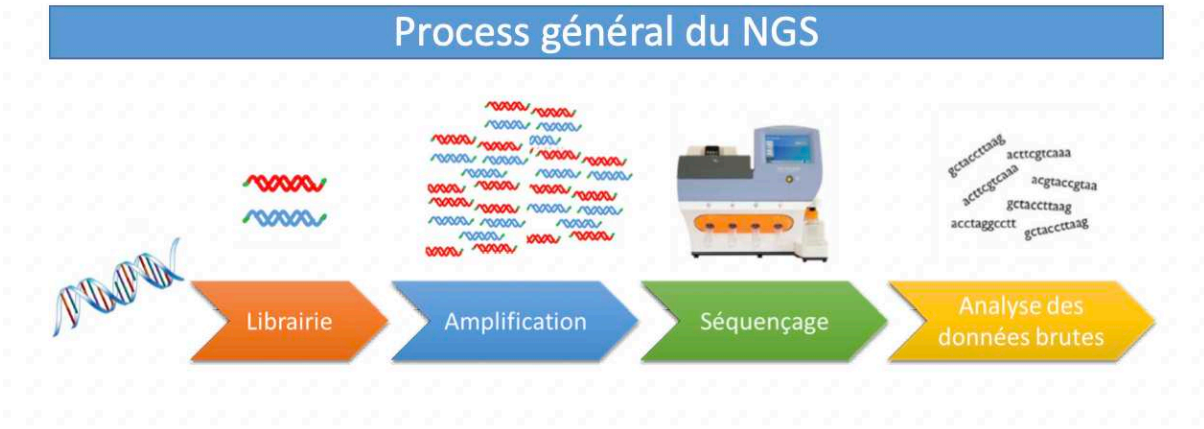


Figure 13: Principes généraux du NGS (42).

2. CGH-array (puces ADN)

D'autres types d'altérations géniques peuvent également être pathogènes. Il s'agit de délétions ou duplications partielles ou complètes des gènes. Ces altérations doivent être recherchées de façon systématique car elles représentent, dans le cas de l'albinisme, de 5 à 6 % des anomalies géniques pathogènes. La technique utilisée pour cela est l'hybridation génomique comparative (CGH) (43) sur puces à ADN à haute résolution ou CGH-array, permettant d'identifier des altérations mesurant entre 1 et quelques centaines de kilobases d'ADN (4,43,44).

3. Indications d'étude moléculaire

a. Patients symptomatiques

Une fiche de renseignements cliniques doit être remplie (voir annexe).

b. Diagnostic prénatal

Un diagnostic prénatal peut être envisagé à la suite de la demande des parents et en fonction de la sévérité de la forme d'AOC, sous réserve de l'accord du CPDPN du prescripteur.

c. Futures thérapies

Dans la perspective de futures thérapies nouvelles, il est probable que certaines molécules ou stratégies thérapeutiques pourraient être spécifiquement adaptées à certaines formes de la maladie ou de certains types de mutations.

4. Autres explorations complémentaires

En cas de suspicion de Syndrome d'Hermansky-Pudlak ou pour confirmer ce diagnostic réalisé par NGS, un bilan d'hémostase peut être réalisé: temps de saignement, temps de coagulation, test d'agrégation plaquettaire (45).

H. Objectifs de l'étude

Il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype pour chacun des tableaux d'albinisme oculo-cutané. L'objectif principal de l'étude consiste à réaliser une analyse phénotypique de la population présentant un tableau d'albinisme oculo-cutané. Les objectifs secondaires consistent à étudier les résultats des analyses génétiques réalisées chez les patients présentant un tableau d'albinisme oculo-cutané complet ou incomplet, d'étudier les signes cliniques les mieux corrélés à un diagnostic moléculaire positif et de chercher le signe clinique le mieux corrélé à l'acuité visuelle.

II- MATERIELS ET METHODE

A. Type d'étude et population étudiée

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle au sein du service des Exploration de la Vision et de Neuro-Ophtalmologie (EVNO) de l'hôpital Salengro du Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

Les critères d'inclusion concernaient les patients adressés pour bilan dans le cadre d'une suspicion d'albinisme oculo-cutané. La période des données recueillies s'étend de janvier 2010 à décembre 2020.

Tous les patients intéressés ont signé une autorisation écrite permettant l'utilisation des données et de l'imagerie à but universitaire et de publication scientifique.

B. Recueil des données

Les données cliniques ont été recueillies sur dossier informatique et papier.

Les données épidémiologiques et cliniques recueillies sont les suivantes :

- Age au diagnostic
- Acuité visuelle
- Signes cliniques : nystagmus, strabisme, examen en lampe à fente, aspect du fond d'œil
- Résultats des examens complémentaires : PEV, OCT maculaire
- Résultats de l'analyse moléculaire

C. Méthodologie

1. Examen clinique et examens complémentaires

L'acuité visuelle était mesurée selon l'âge du patient : échelle par dessins de Sander-Zanlonghi ou E de Raskin à l'âge préscolaire, échelle Monoyer en cas de bonne connaissance de l'alphabet. Les acuités visuelles évaluées uniquement par le test du bébé-vision n'ont pas été incluses (n=46). L'OCT était réalisé sur l'OCT spectral domain (SD-OCT) Spectralis (Heidelberg Engineering Inc.) principalement, ou sur le Zeiss Citrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec)

2. PEV

Les PEV étaient réalisés afin de rechercher la présence d'une asymétrie croisée.

a. Principes

Les potentiels évoqués visuels permettent de tester le fonctionnement des voies visuelles, depuis les aires maculaires jusqu'aux aires visuelles primaires. Ils résultent de l'amplification des signaux issus du système photopique situé sur toute la surface maculaire (PEV flash) ou en différents secteurs maculaires (PEV damier) et de leur conduction le long des voies visuelles (46).

Ils permettent le recueil, en regard des lobes occipitaux, des modifications électriques engendrées par des stimuli visuels en enregistrant des différences de potentiels sur le scalp en réponse à des stimulations visuelles. Ils évaluent avant tout le faisceau maculaire qui se projette sur une part importante du cortex occipital.

b. Installation du patient

Lorsqu'il arrive dans la salle d'examen, le patient doit être installé confortablement en position assise de manière à faciliter son immobilité. Les enregistrements se font habituellement dans une pièce sombre, d'ambiance constante et identique d'un sujet à l'autre. La réussite de l'examen est conditionnée par l'attention du patient. La stimulation doit être monoculaire avec occultation successive d'un œil puis de l'autre.

c. Recueil du signal

Le cortex visuel primaire est situé dans le lobe occipital, au pôle postérieur de l'hémisphère. Chez l'homme, il se situe presque exclusivement à la face interne de l'hémisphère, pouvant s'étendre plus ou moins sur la face latérale (47). Chaque aire reçoit une projection des 2 yeux étant donné que les fibres des hémirétines nasales décussent au niveau du chiasma optique en se séparant des fibres qui proviennent de la région temporale de la rétine.

Le recueil du signal s'effectue entre deux électrodes actives, l'une placée en regard du lobe occipital droit (O4) et l'autre du lobe occipital gauche (O3) à environ 2,5 cm de part et d'autre de la ligne médiane (Oz) et une électrode de référence.

Les réponses normales sont symétriques que l'œil droit ou gauche soit stimulé, que le recueil se fasse en regard du lobe occipital droit ou gauche. La stimulation peut être aussi binoculaire, les PEV recueillis seront le reflet du fonctionnement conjoint des deux yeux qui se traduit par une augmentation d'amplitudes des réponses, effet de la sommation binoculaire. Il y a normalement une symétrie de réponse entre les deux yeux et les deux hémicortex (7).

d. Types de stimulation

Pour générer des variations de potentiels détectables au niveau des aires visuelles corticales, la stimulation doit comporter une variation brève d'un de ses paramètres. En effet, lorsqu'une stimulation est présentée en continu, elle aboutit à une perception mais n'entraîne pas de variation d'état des cellules corticales détectable. Ils peuvent être provoqués par différents types de stimuli. Les plus utilisés sont l'inversion de damiers et par flash.

Pour la stimulation, on utilise :

- Soit un flash qui réalise une illumination totale de la rétine
- Soit un stimulus structuré, damier, dont les parties sombres et claires s'inversent alternativement, et qui va mettre en jeu essentiellement la vision maculaire (46).

PEV flashs

Les PEV flashs étudient le fonctionnement de la rétine centrale et l'ensemble des voies de conduction. Ils ne sont que très peu influencés par les troubles des milieux de l'œil ou des anomalies de réfraction. La morphologie du PEV varie avec l'âge. Un PEV par flash est altéré s'il est absent, si sa latence est augmentée, s'il est de morphologie dite « immature » après l'âge de 6 mois, s'il existe une différence entre les deux yeux ou les deux hémicortex, enfin, si l'anomalie persiste sur les examens successifs. La stimulation par flash est réservée aux patients qui ne peuvent pas coopérer, lorsque l'on veut savoir grossièrement si la voie visuelle de la rétine au cortex est globalement intacte.

PEV par inversion de damiers

Les cases carrées passent successivement d'une luminance maximale à minimale, donnant l'impression de cases qui alternent avec elles-mêmes. La taille des cases est successivement de 60', 30' et 15' chez un adulte. Les PEV damiers permettent une analyse sectorielle des voies maculaires et d'évaluer l'acuité visuelle objective. Elle implique néanmoins des contraintes : le sujet doit avoir une perception visuelle suffisante pour distinguer clairement le damier ; il doit aussi être coopérant et capable de maintenir son regard fixé sur le centre du damier. Afin d'obtenir une réponse fiable, il faut faire la sommation de plusieurs essais répétitifs.

Trois tailles de cases de damier sont utilisées :

- Les PEV par damiers alternants de taille 60 minutes d'arc étudient la zone périmaculaire
- Les PEV par damiers alternants de taille 30 minutes d'arc étudient la zone maculaire
- Les PEV par damiers alternants de taille 15 minutes d'arc étudient la zone fovéolaire (48).

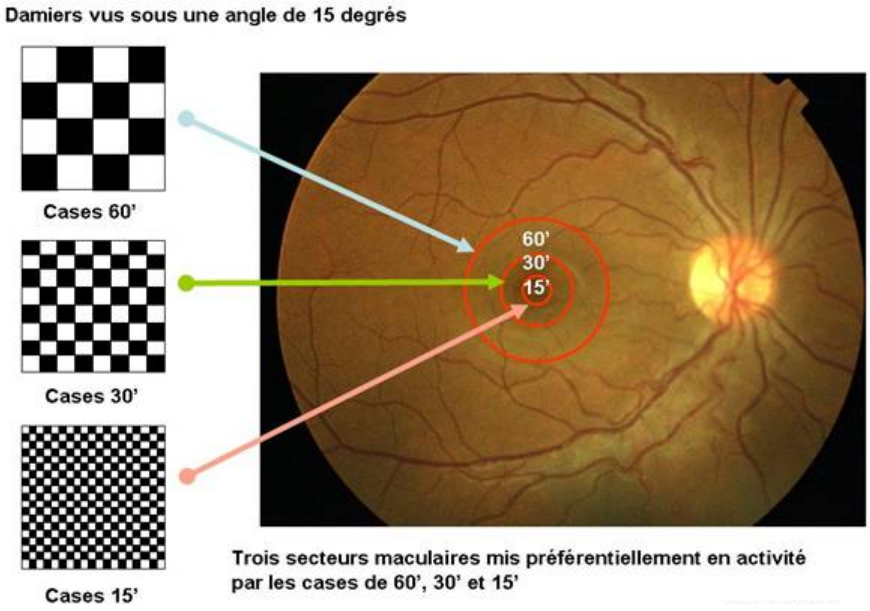


Figure 14: Les trois secteurs maculaires mis préférentiellement en activité par un damier alternant de cases 60' : anneau maculaire vu sous un angle compris entre 10 et 4 degrés d'excentricité ; cases 30' : anneau périfovéolaire compris entre 4 et 2 degrés d'excentricité ; cases 15' : la fovéola correspondant aux 2 degrés centraux.(46)

On observe des ondes positives (P) et des ondes négatives (N) d'apparition successive dans le temps. Dans la stimulation par damier la réponse est constituée de 3 ondes principales :

- Une onde négative culminant environ 75ms après la stimulation : l'onde N75
- Une onde positive culminant environ 100ms après la stimulation : l'onde P100
- Une onde négative culminant environ 135ms après la stimulation : l'onde N135 (48).

L'onde la plus constante d'un individu à un autre est l'onde P100, c'est l'onde principale positive (49). L'asymétrie croisée se caractérise par une réponse du PEV meilleure sur le lobe controlatéral à l'œil stimulé (50–52).

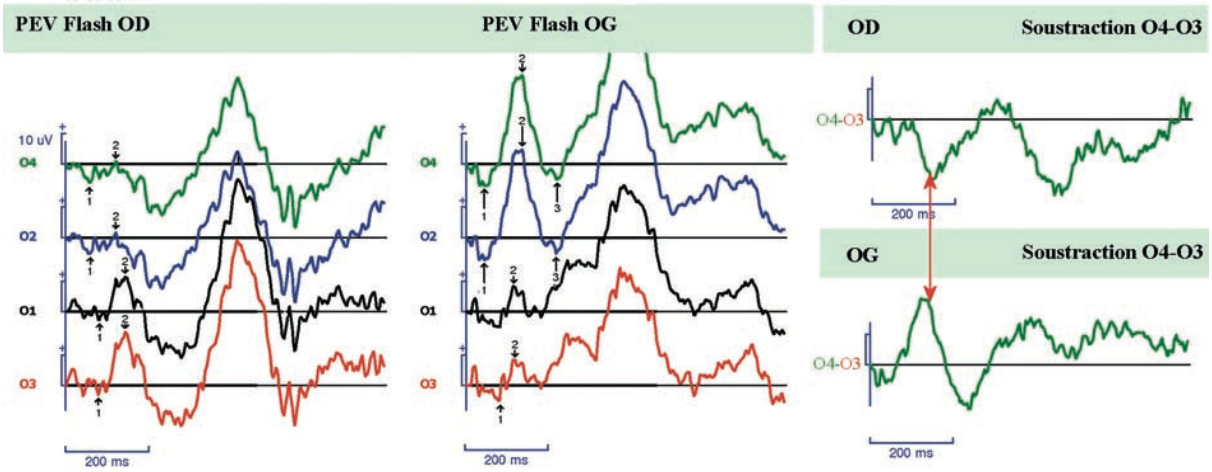


Figure 15: Exemple d'asymétrie croisée : enfant de 9 mois châtain aux yeux brun clair ayant un nystagmus. OD : le PEV est mieux structuré et plus ample en regard du lobe occipital gauche. OG : le PEV est mieux structuré et plus ample en regard du lobe occipital droit (7).

3. <u>Génotypage des mutations</u>

Les examens de biologie moléculaire ont été réalisés par l'équipe du Laboratoire de Biologie Moléculaire du CHU de Bordeaux. Les échantillons prélevés dans le service bénéficient d'un séquençage d'un panel de 21 gènes. Si aucune (ou une seule car maladie autosomique récessive) mutation ou délétion/duplication exonique n'est identifiée, une recherche de réarrangement est réalisée par CGH-array à très haute résolution.

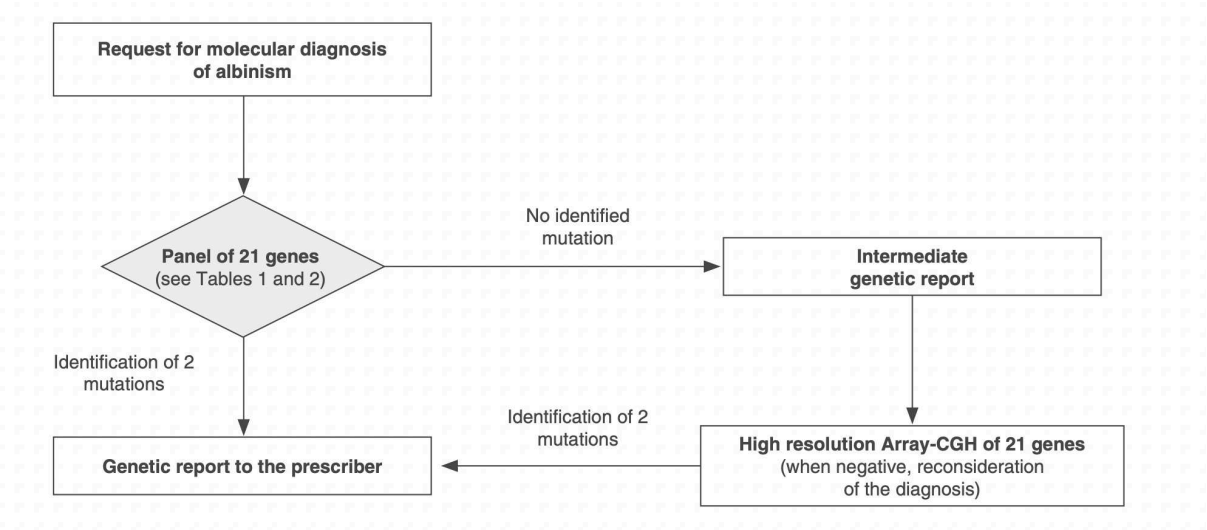


Figure 16: Algorithme pour l'identification du gène causal dans l'albinisme, arbre décisionnel de l'ANPGM(18)

4. Analyses statistiques

Les données ont été collectées sur tableur Excel (Microsoft Corporation).

Pour les variables qualitatives, l'analyse descriptive présente les résultats en pourcentage. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type (SD, standard deviation). Les analyses bivariées qualitatives-quantitatives ont été réalisées par test de Wilcoxon, celles qualitatives-qualitatives à l'aide d'un test du Khi². Les différentes statistiques étaient considérées significatives lorsque le petit p était <0,05 (risque α <0,05).

III- RESULTATS

A. POPULATION TOTALE

Nous avons identifié 318 patients adressés dans le service pour suspicion d'albinisme oculo-cutané, quel que soit le signe d'appel. 118 d'entre eux n'ont pas bénéficié d'analyse en biologie moléculaire (37,1%). Chez 45 patients (22,5% des patients ayant bénéficié de l'analyse moléculaire), le résultat moléculaire était négatif, ne retrouvant aucune mutation. La biologie moléculaire a permis de poser le diagnostic chez 105 patients (52,5%, 2 mutations retrouvées si maladie récessive, une mutation retrouvée si maladie liée à l'X ou dominante). Les mutations étaient insuffisantes pour poser un diagnostic (une seule mutation retrouvée et maladie récessive) chez 50 patients (25% des patients ayant bénéficié de l'analyse en biologie moléculaire).

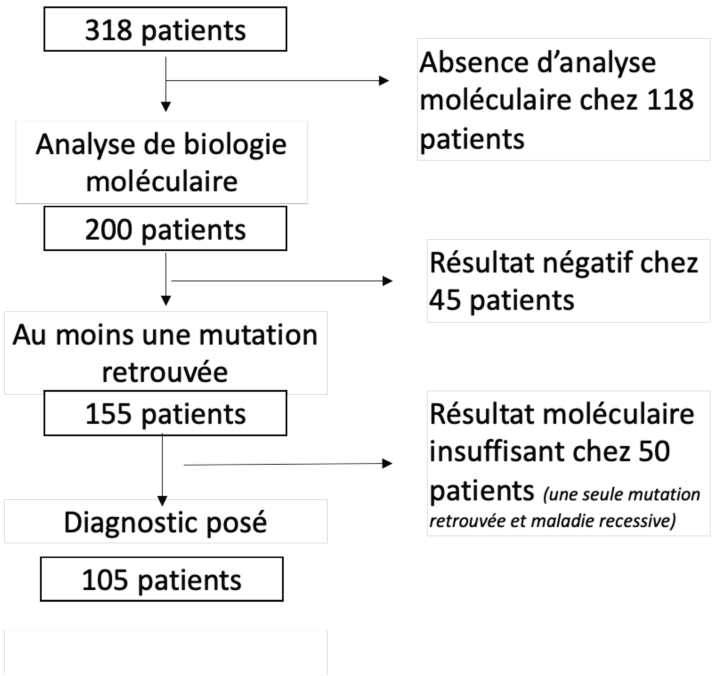


Figure 17: Flow-chart de l'étude

1. Caractéristiques cliniques

L'âge médian de première consultation est de 1,00 an [0,40 ; 6,00].

Les motifs de consultation les plus représentés sont la présence d'un nystagmus (51,75%), la mise en évidence d'un mauvais comportement visuel (22,38%), d'une hypopigmentation cutanée (7,69%) ou d'antécédents d'albinisme dans la famille (7,69%).

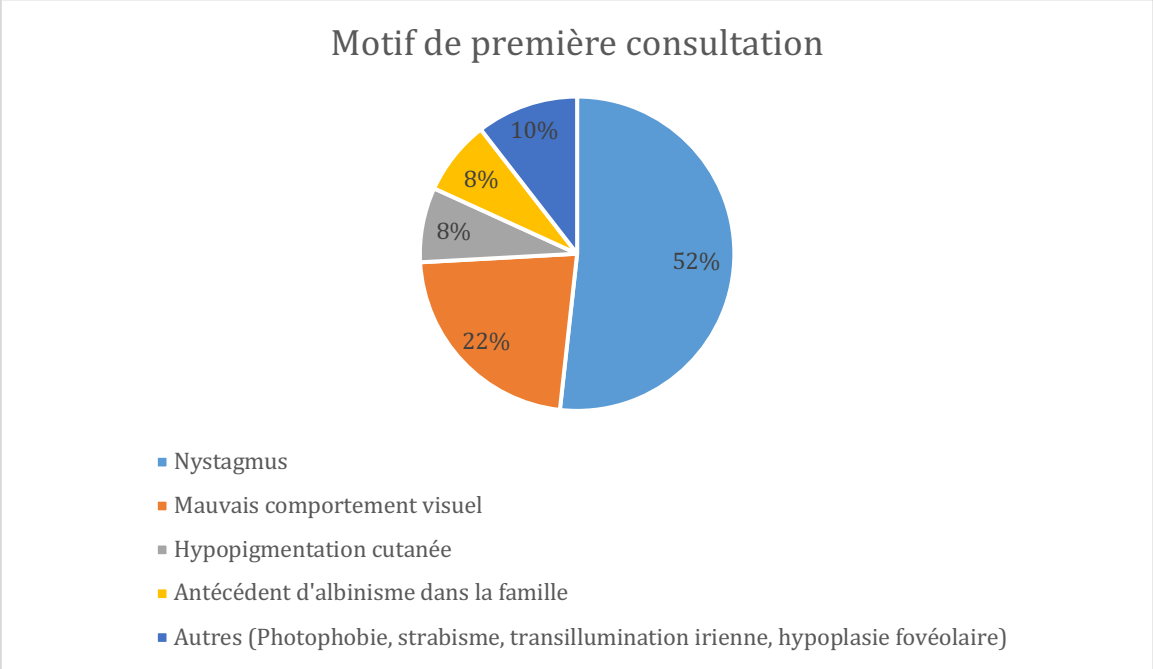


Figure 18 : Motifs de première consultation.

L'acuité visuelle moyenne exprimée en décimale est chiffrée à 0,39 [0,16;0,50].

Un nystagmus est présent chez 75,74% des patients, absent dans 24,26%. Celui-ci étant pendulaire dans 50,83% des cas, à ressort dans 17,13% des cas, mixte dans 15,47% des cas et rotatoire dans 8,84% des cas.

Un strabisme est présent chez 56,44% des patients. Dans 45,95% celui-ci est divergent et dans 54,05% convergent.

La transillumination irienne et l'hypopigmentation rétinienne sont retrouvées de façon quasi-constante, respectivement dans 95,85% et 95,53%. L'hypoplasie fovéolaire est présente chez 69,92%, et l'asymétrie croisée est retrouvée chez 30,53%. On note une asymétrie décroisée chez 2,67% des patients.

Concernant les amétropies, on retrouve une hypermétropie dans 74,8% des cas, supérieure à 3 dioptries chez 40,55% des patients de la cohorte. Un astigmatisme est présent dans 87,8% des cas et une myopie dans 14,17%, supérieure ou égale à 6 dioptries chez 5,51% des patients.

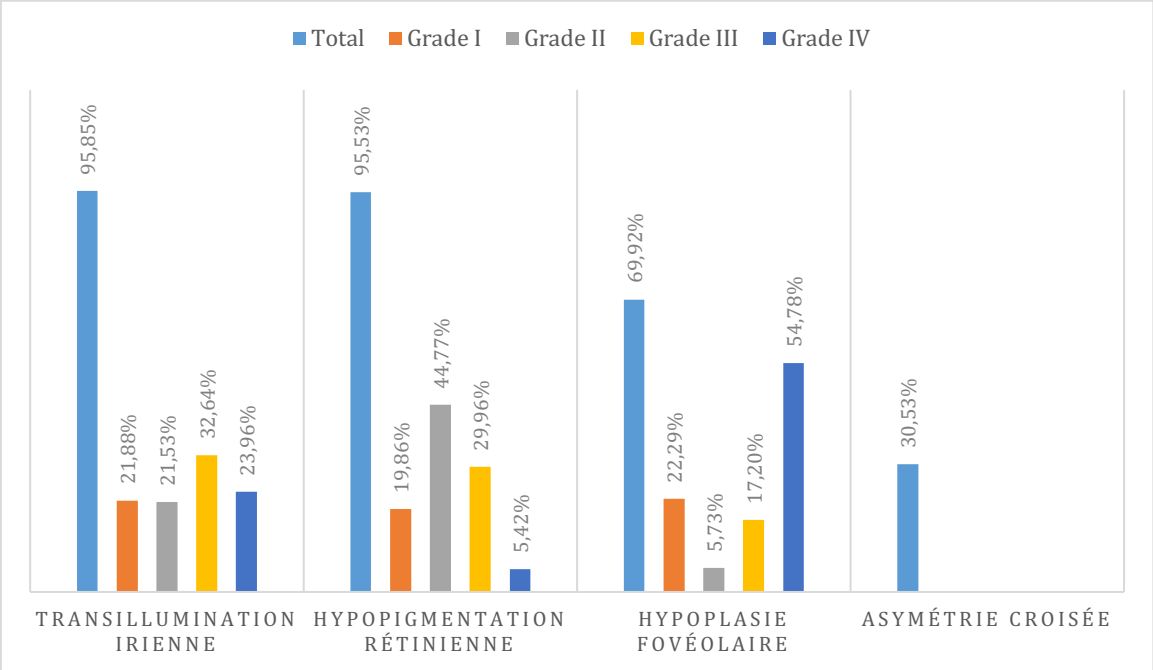


Figure 19: Caractéristiques cliniques et électrophysiologiques de la cohorte

2. Résultats de biologie moléculaire

a. Diagnostics d'albinisme et diagnostics différentiels

Les résultats de biologie moléculaire ont été obtenus chez 200 patients de la cohorte. Ils ont permis de poser un diagnostic moléculaire chez 105 patients, soit 52,5%. Au moins une mutation a été retrouvée chez 155 patients (77,50% des patients). 50 patients ont une mutation à l'hétérozygote n'étant pas suffisante pour poser le diagnostic (25%).

La répartition des résultats génétiques est présentée sur la Figure 20. Dans 72% des cas, c'est un diagnostic d'albinisme oculo-cutané non syndromique qui a été posé (n=76), et dans 5,66% des cas celui d'albinisme oculaire lié à l'X (n=6). On retrouve un syndrome d'Hermansky-Pudlak dans 3,77% des cas (n=4), un syndrome de Forsius-Eriksson dans 2,83% des cas (n=3), un syndrome de Waardenburg dans 2,83% des cas (n=3) et un FHONDA dans 0,94% des cas (n=1). Les autres mutations, ayant permis de poser un diagnostic différentiel, sont des mutations du gène PAX6 dans 0,94% des cas (n=1), et FRMD7 dans 1,89% des cas (n=2). Une association fortuite avec des mutations des gènes CNGA3 (achromatopsie ou dystrophie des cônes et bâtonnets, 0,94%, n=1), CABP4 (héméralopie congénitale essentielle, 1,89%, n=2) et une neuropathie optique héréditaire de Leber (0,94%, n=1) ont été mises en évidence chez des enfants porteurs d'un phénotype du spectre de l'albinisme.
A noter qu'aucun diagnostic de syndrome de Chediak-Higashi n'a pu être posé, car les mutations retrouvées ont été retrouvées uniquement de façon hétérozygote, chez 1,99% des patients.

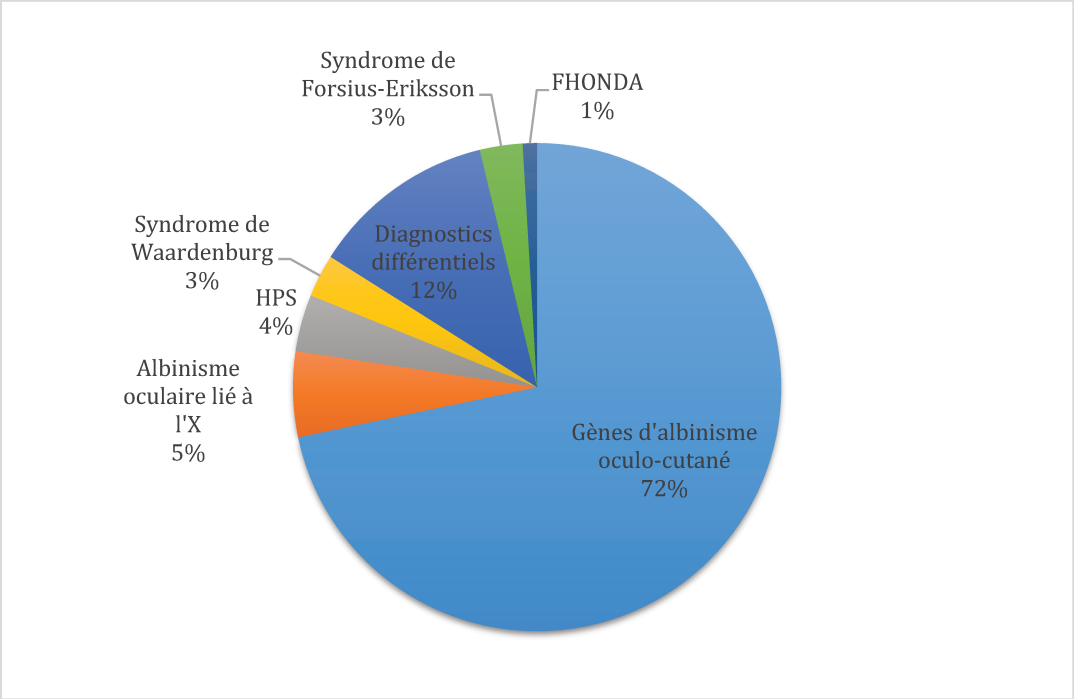


Figure 20 : Répartition des diagnostics moléculaires dans l'ensemble de la cohorte

b. Répartition selon les formes d'albinisme

La répartition selon la forme d'albinisme dans la population est présentée dans la Figure 21.

La forme la plus fréquemment représentée est la forme OCA1, retrouvée dans 48% des diagnostics d'albinisme (n=43). La forme OCA2 est également très représentée avec 28% des cas (n=25), suivie par l'albinisme oculaire lié à l'X (7%, n=6), l'OCA4 (6%, n=5), l'OCA6 (1,89%, n=2), et l'OCA3 (1%, n=1). Le syndrome d'Hermansky-Pudlak compte pour 5% des diagnostics d'albinisme (n=4) et le syndrome de Forsius-Eriksson pour 3% (n=3).

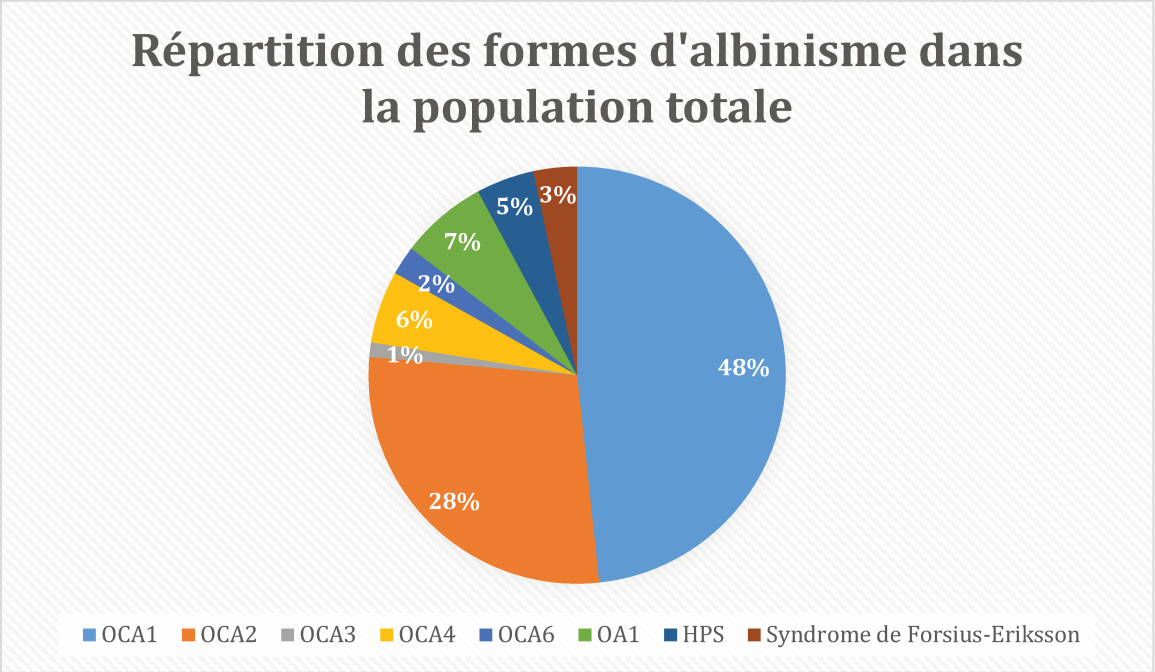


Figure 21 : Répartition des formes d'albinisme dans la population totale

Les mutations hétérozygotes ou hétérozygotes associées à un variant de signification inconnue responsables d'albinisme, insuffisantes pour poser un diagnostic moléculaire certain, sont réparties comme suit : mutations du gène OCA1 dans 4,98% des cas (n=9), OCA2 dans 17,91% (n=33), OCA3 dans 1,49% (n=3), OCA4 dans 1,00% (n=2), OCA6 dans 0,50% (n=1), CHS dans 1,99% (n=4), et enfin HPS 2,99% (n=6). On remarque les mutations hétérozygotes d'OCA2 insuffisantes sont plus nombreuses que celles d'OCA1.

B. POPULATION ALBINISME INCOMPLET

J'ai choisi de définir l'albinisme incomplet ou incertain par l'absence d'au moins un des signes parmi le nystagmus, la transillumination irienne, l'hypopigmentation rétinienne, l'hypoplasie fovéolaire et l'asymétrie croisée.

Dans notre cohorte, 212 patients sur les 318 présentaient un tableau d'albinisme oculo-cutané incomplet, soit 66,67% des patients. 141 de ces patients ont bénéficié d'une analyse de biologie moléculaire (66,5%), 102 de ces patients ont présenté au moins une mutation (72,34%), et un diagnostic moléculaire a pu être posé chez 64 patients (47,06% des patients ayant bénéficié de l'analyse en biologie moléculaire). Chez 38 des patients, le résultat était insuffisant pour poser un diagnostic moléculaire (une seule mutation retrouvée et maladie récessive, 27%).

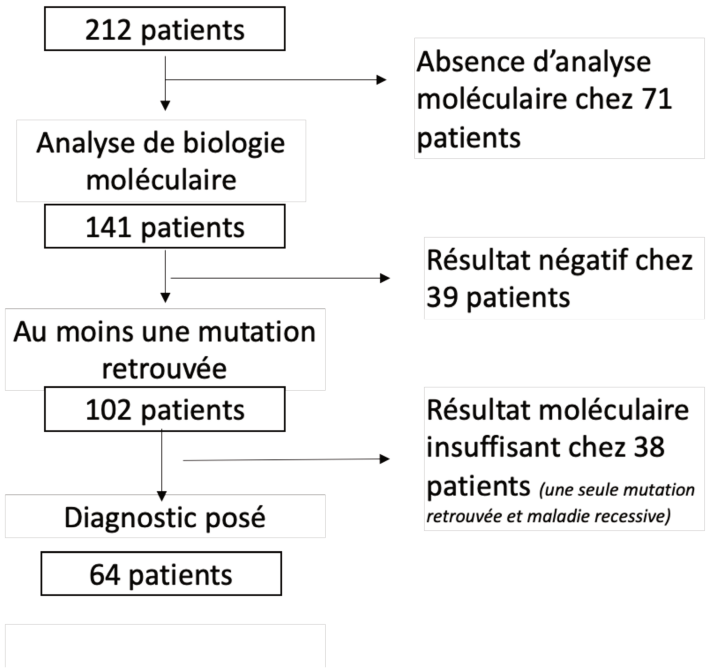


Figure 22: Flow-chart de la population présentant un albinisme incomplet

1. Caractéristiques cliniques de la population albinisme atypique

Dans la population présentant un albinisme incomplet, l'âge médian de première consultation est de 1,50 an [0,50 ;7,00].

Les motifs de consultation les plus représentés sont la présence d'un nystagmus (44,50%), d'un mauvais comportement visuel (28%) d'antécédent d'albinisme dans la famille (8,50%) et de signes d'hypopigmentation cutanée (5,50%).

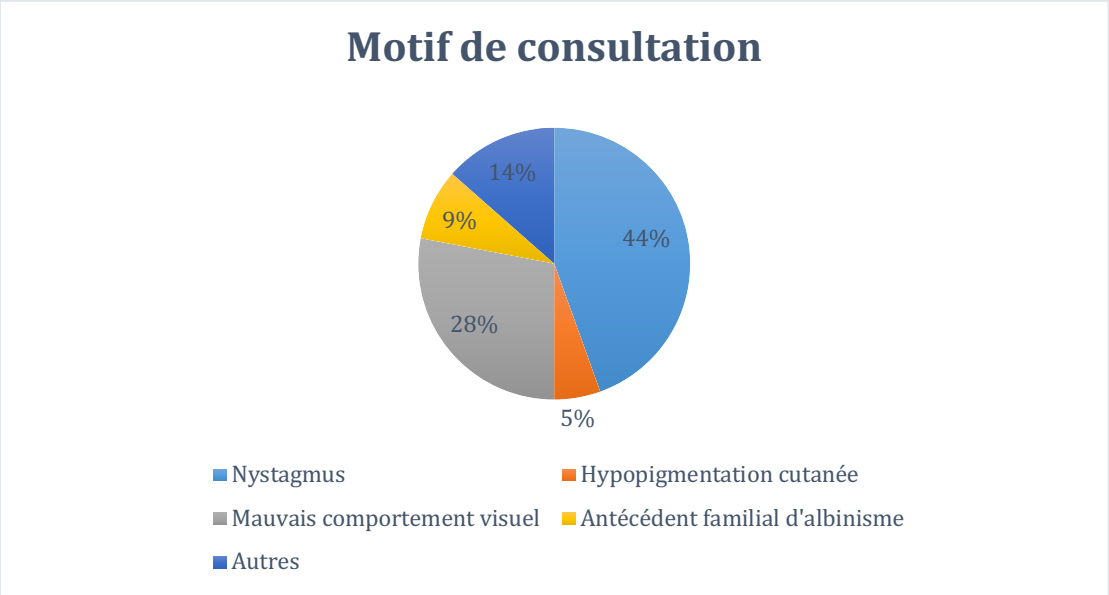


Figure 23: Motifs de consultation dans la population albinisme incomplet

L'acuité visuelle moyenne est de 0,46 [0,20 ;0,70].

Le signe fonctionnel le plus souvent absent du tableau est l'asymétrie croisée, suivie de l'hypoplasie fovéolaire puis du nystagmus.

Ainsi, l'asymétrie croisée est présente chez seulement 7,69% des patients présentant un tableau d'albinisme partiel.

Un nystagmus est présent chez 63,73% des patients, absent dans 36,27% des cas. Il est à ressort dans 21,30% des cas, pendulaire chez 48,15%, mixte chez 12,96% et rotatoire chez 9,26%.

Un strabisme est présent chez 50%, divergent dans 46,59% des cas, convergent dans 53,41%.

La transillumination irienne et l'hypopigmentation rétinienne sont les signes cliniques les plus constants, présents respectivement chez 93,84% et 93,90% de cette population. L'hypoplasie fovéolaire est présente chez 58,62%.

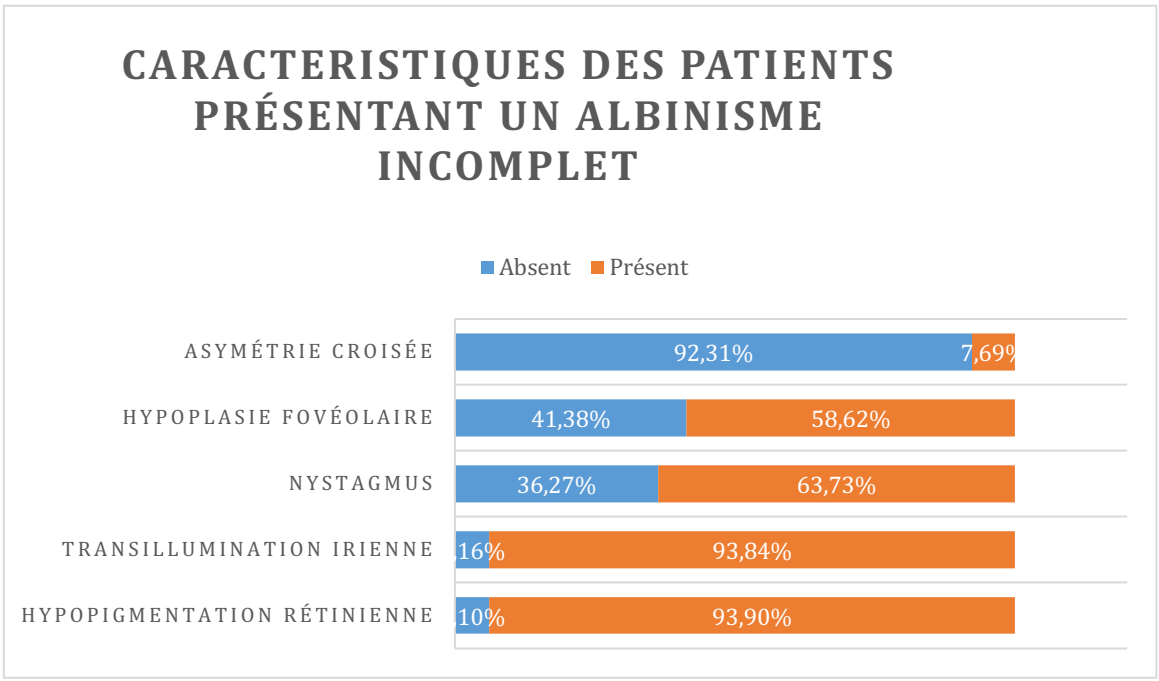
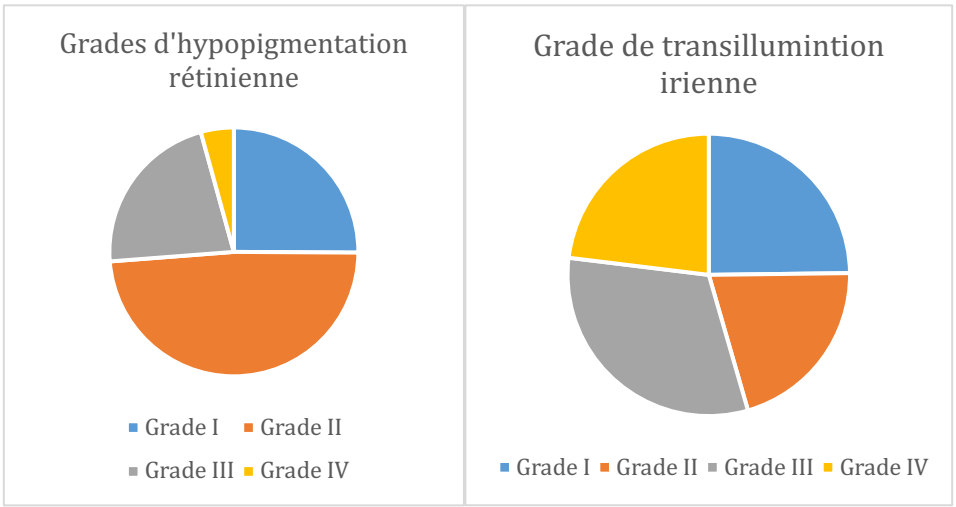


Figure 24: Caractéristiques des patients présentant un tableau partiel d'albinisme



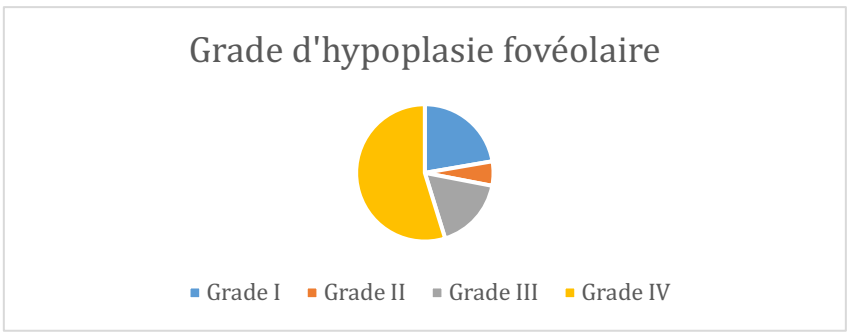


Figure 25: Grades d'hypopigmentation rétinienne, de transillumination irienne et d'hypoplasie fovéolaire chez les patients présentant un albinisme incomplet.

Concernant les amétropies, 73,97% des patients présentent une hypermétropie, 37,28% supérieure à 3 dioptries. On retrouve chez 84,03% un astigmatisme, et chez 13,02% une myopie, forte chez 3,55%.

2. Résultats génétiques dans la population albinisme incomplet

a. Diagnostics d'albinisme et diagnostics différentiels

Dans la population albinisme incomplet, le résultat moléculaire est négatif dans 27,66% (n=39) (contre seulement 10,17% dans la population présentant un tableau d'albinisme complet).

Les mutations ont donc été plus rarement trouvées dans la population albinisme incomplet. Au moins une mutation a été trouvée dans 72,34% des cas (contre 89,83% des cas dans la population albinisme complet), et un diagnostic a été posé dans 47,06% des cas (contre 74,55% des cas dans la population albinisme complet). La prise de sang pour recherche génétique aboutit donc moins souvent à un diagnostic moléculaire dans cette population.

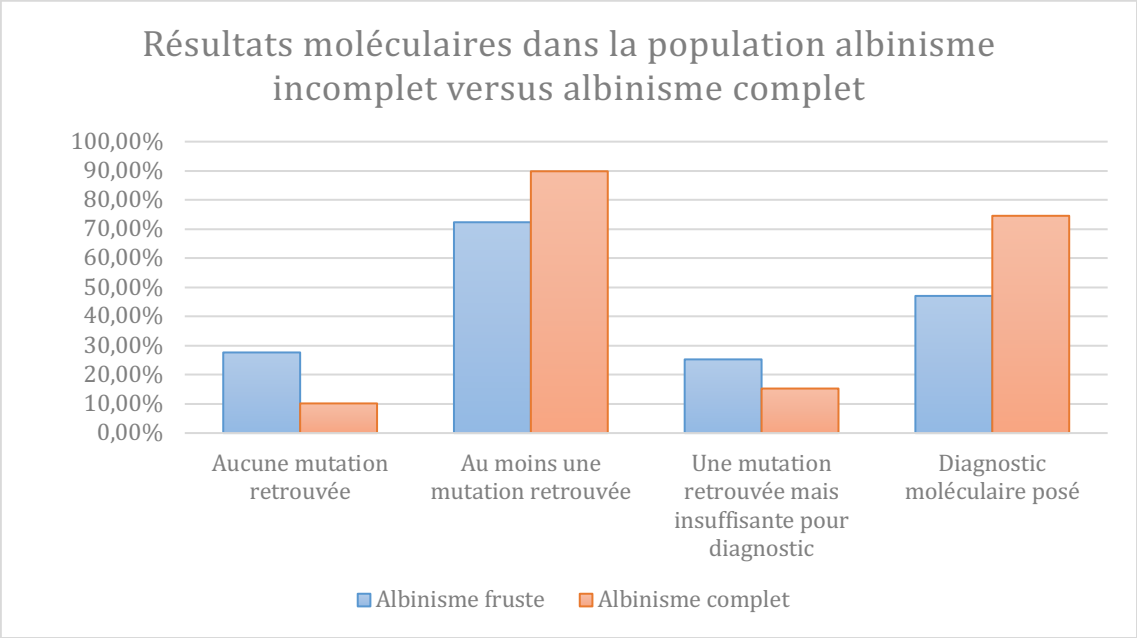


Figure 26: Comparaison des résultats moléculaires de la population présentant un albinisme incomplet et de la population présentant un tableau complet d'albinisme.

b. <u>Répartition des formes d'albinisme dans les populations albinisme incomplet et albinisme complet</u>

Dans la population présentant un tableau d'albinisme oculo-cutané partiel, le diagnostic le plus représenté est OCA1 (36,51%, n=23), suivi d'OCA2 (22,22%, n=14), d'OCA4 (4,76%, n=3), d'OA1 (4,76%, n=3), du syndrome de Waardenburg (4,76%, n=3) et du syndrome de Forsius-Eriksson (4,76%, n=3). On retrouve également des diagnostics d'OCA3 (1,59%, n=1), OCA6 (1,59%, n=1) et HPS (1,59%, n=1). Les autres mutations retrouvées, responsables de diagnostics différentiels chez des patients présentant un phénotype du spectre de l'albinisme sont retrouvées dans 17,46% des cas.

En comparaison, dans la population présentant un tableau d'albinisme complet, le diagnostic le plus représenté est également OCA1 (46,51%, n=20), suivi d'OCA2

(25,58%, n=11), OA1 (6,98%, n=3), OCA4 (4,65%, n=2), OCA6 (2,33%, n=1), FHONDA (2,33%, n=1) et du syndrome d'Hermansky-Pudlak (6,98%, n=3). Les autres mutations retrouvées, responsables de diagnostics différentiels chez des patients présentant un phénotype du spectre de l'albinisme, sont retrouvées dans 4,66% des cas. Les tableaux d'albinisme complets semblent donc logiquement aboutir plus fréquemment à un diagnostic moléculaire d'albinisme.

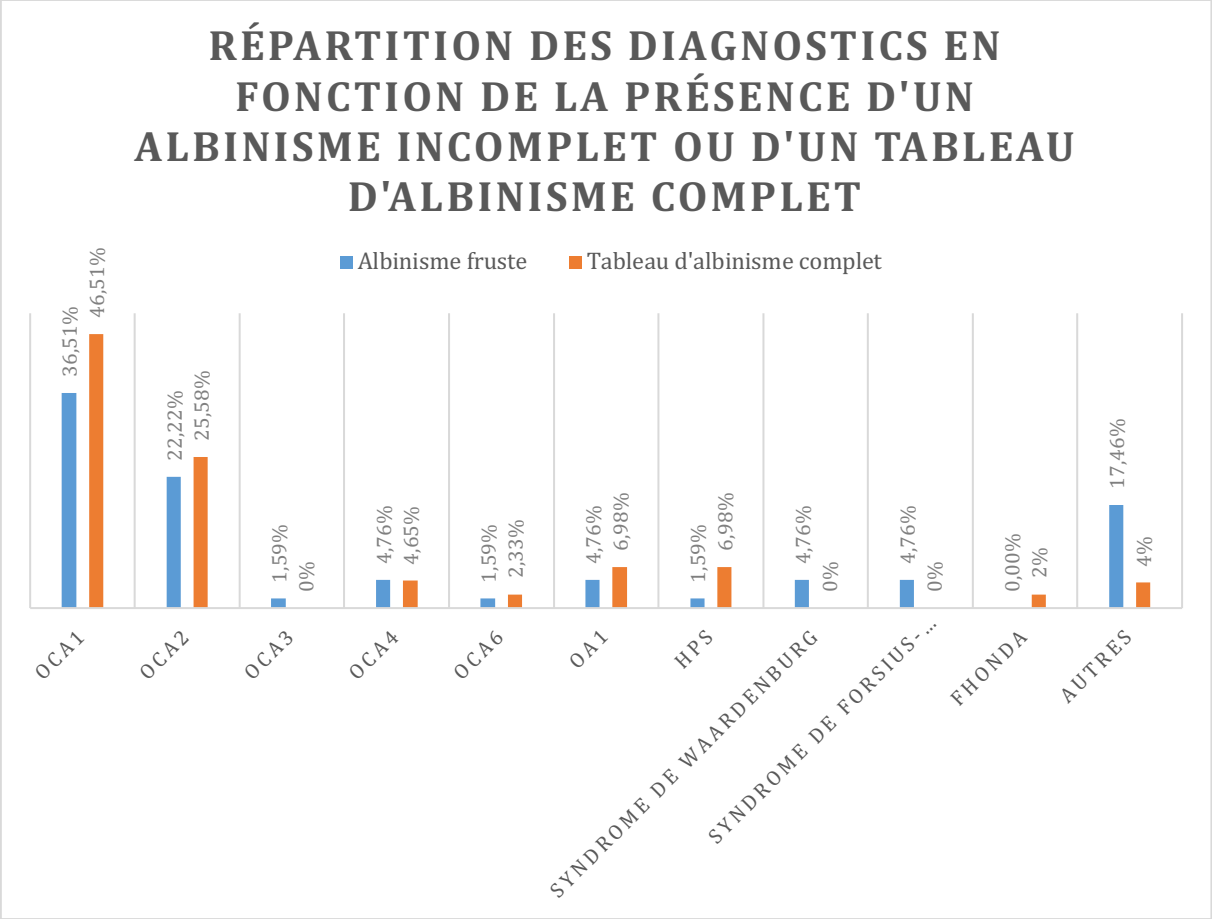


Figure 27: Répartition des diagnostics en fonction de la présence d'un albinisme incomplet ou d'un tableau d'albinisme complet

Dans la population présentant un albinisme incomplet, les mutations responsables d'albinisme ayant été retrouvées de manière hétérozygote, insuffisantes pour poser un diagnostic, sont des mutations d'OCA1 (chez 4,26% des patients présentant un

albinisme partiel ayant bénéficié de recherche moléculaire, n=6), OCA2 (21,28% n=30), OCA3 (1,42%, n=2), OCA4 (1,42%, n=2), OCA6 (0,71%, n=1), CHS (1,42%, n=2), et HPS (3,55%, n=5).

C. Descriptif de la population selon le nombre de mutations retrouvées

Dans le groupe de la cohorte où aucune mutation n'a été retrouvée, l'acuité visuelle moyenne est de 0,49 [0,20-0,70]. Un nystagmus est présent chez 70,21%, un strabisme dans 56,76%. On note une transillumination irienne dans 89,36% des cas, une hypopigmentation rétinienne dans 91,30%, une hypoplasie fovéolaire dans 37,21% des cas et une asymétrie croisée dans 24,44%.

Si une mutation d'albinisme est retrouvée, l'acuité visuelle moyenne est de 0,48 [0,25-0,70]. Un nystagmus est présent chez 73,68% des patients, un strabisme chez 57,58%. On note une transillumination irienne chez 95% des patients, une hypopigmentation rétinienne chez 92,31%, une hypoplasie fovéolaire chez 84,21% et une asymétrie croisée dans 17,65% des cas.

Si deux mutations d'albinisme sont retrouvées ou si le diagnostic posé est celui d'albinisme lié à l'X, l'acuité visuelle moyenne est de 0,33 [0,16-0,50]. Un nystagmus est présent dans 78,72% des cas, un strabisme dans 60,47% des cas. La transillumination irienne est présente chez 96,84% des patients et l'hypopigmentation rétinienne chez 97,92%. On retrouve une hypoplasie fovéolaire dans 89,53% des cas, et une asymétrie croisée dans 37,18% des cas.

Si un diagnostic différentiel a été posé, l'acuité visuelle moyenne est mesurée à 0,36 [0,10-0,60]. Un nystagmus est présent dans 50% des cas et un strabisme dans 42,86% des cas. On note une transillumination irienne chez 94,12% des patients et une hypopigmentation rétinienne chez 87,50%. Une hypoplasie fovéolaire est retrouvée chez 56,25% des patients et une asymétrie croisée dans 15,38% des cas.

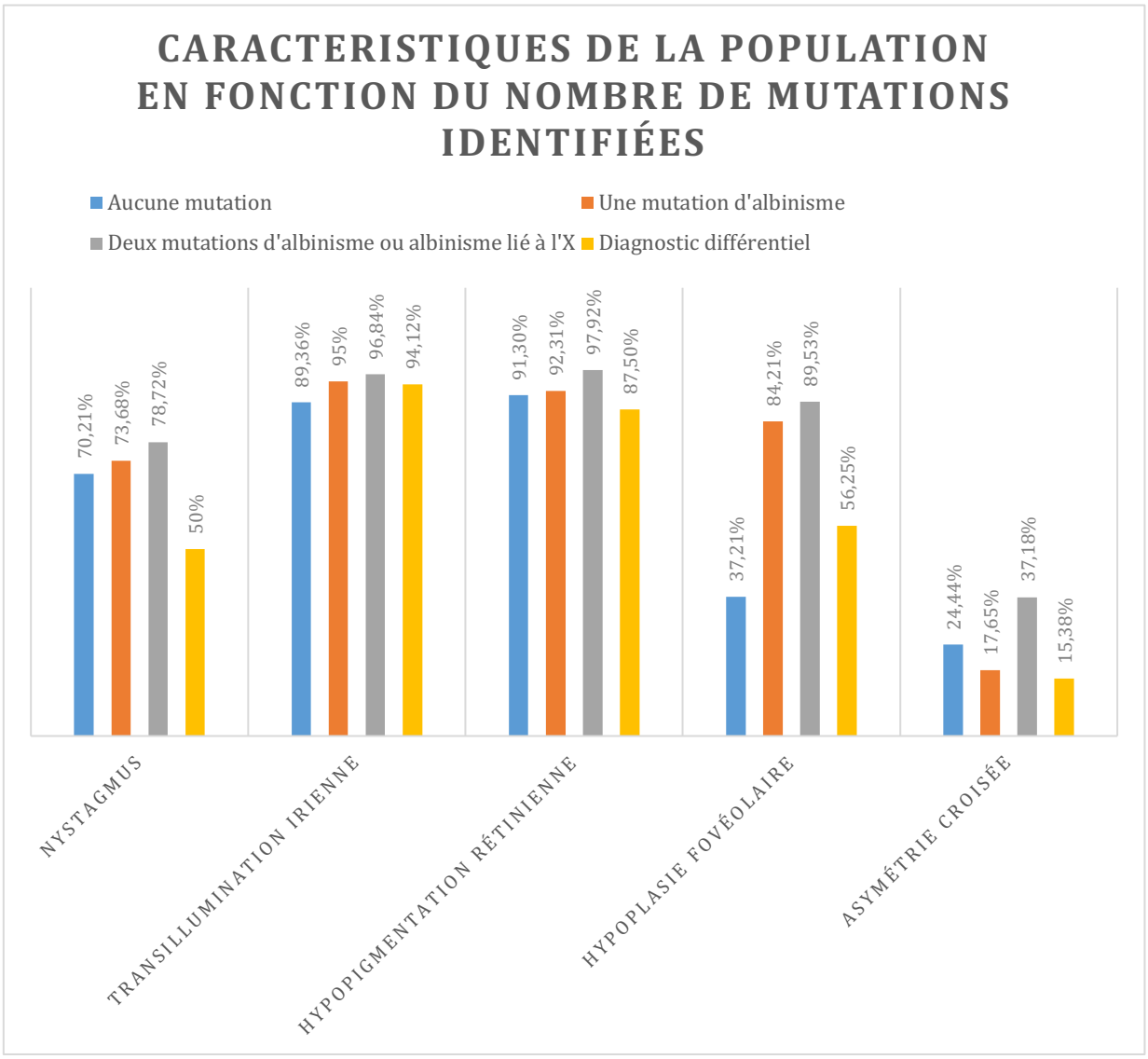


Figure 28: Caractéristiques de la population en fonction de nombre de mutations retrouvées en biologie moléculaire

	Si aucune mutation retrouvée	Si 1 mutation récessive d'albinisme retrouvée	Si 2 mutations d'albinisme retrouvées ou albinisme lié à l'X	Si autre diagnostic moléculaire posé
Acuité visuelle	0,49 [0,20-0,70]	0,48 [0,25-0,70]	0,33 [0,16-0,50]	0,36 [0,10-0,60]
Nystagmus	70,21% (n=33)	73,68% (n=28)	78,72% (n=74)	50% (n=8)
Transillumination irienne - Grade 1 - Grade 2 - Grade 3 - Grade 4	89,36% (n=42) - 31,71% - 36,59%, - 21,95%, - 9,76%	95% (n=38) - 23,68% - 26,32% - 34,21% - 15,79%	96,84% (n=92) - 11,11% - 15,56% - 34,44% - 38,89%	94,12% (n=16) - 11,11% - 15,56% - 34,44% - 38,89%
Hypopigmentation rétinienne - Grade 1 - Grade 2 - Grade 3 - Grade 4	91,30% (n=42) - 31,71% - 51,22% - 17,07% - 0%	92,31% (n=36) - 18,18% - 51,52% - 15,15% - 15,15%	97,92% (n=94) - 10,34% - 35,63% - 44,83% - 9,20%	87,50% (n=14) - 61,54%, - 23,08%, - 15,38% - 0%
Hypoplasie fovéolaire - Grade 1 - Grade 2 - Grade 3 - Grade 4	37,21% (n=16) - 31,71% - 51,22% - 17,07% - 0%	84,21% (n=32) - 42,86% - 7,14% - 28,57% - 21,43%	89,53% (n=77) - 42,86% - 7,14% - 28,57% - 21,43%	56,25% (n=9) - 44,44% - 0% - 11,11%, - 44,44%
Asymétrie croisée	24,44% (n=11)	17,65% (n=6)	37,18% (n=29)	15,38% (n=2)

Tableau 2: Caractéristiques de la population en fonction du nombre de mutations retrouvées

L'acuité visuelle semble plus basse dans la population où un diagnostic moléculaire d'albinisme a été posé (0,33) par rapport aux populations présentant une seule ou aucune mutation (respectivement 0,48 et 0,49).

La présence d'un nystagmus est plus importante dans les populations où au moins une mutation responsable d'albinisme a été identifiée (environ 75%). En revanche, il n'est présent que chez 50% des patients chez qui un diagnostic différentiel a été posé.

La transillumination irienne et l'hypopigmentation rétinienne sont discrètement plus fréquentes dans les populations où au moins une mutation a été identifiée. Cependant il semble que ce soit plus le grade que la présence de l'hypopigmentation rétinienne elle-même qui soit plus en faveur du diagnostic d'albinisme. D'une part, le grade 4 d'hypopigmentation n'est retrouvé que dans ces deux populations. Ensuite, 54,03% des patients présentant un diagnostic établi d'albinisme présentent un grade 3 ou un grade 4, contre 0% dans les populations présentant un diagnostic différentiel ou ayant un résultat moléculaire négatif.
Les grades de transillumination irienne semblent eux répartis de manière plus homogène dans ces différentes populations.

L'hypoplasie fovéolaire semble être le signe clinique le plus associé à un diagnostic d'albinisme, ou au moins à la découverte d'une mutation : elle est présente chez 89,53% des patients ayant un diagnostic d'albinisme confirmé et 84,21% de ceux présentant une mutation d'albinisme, contre seulement 37,21% chez les patients présentant un résultat moléculaire négatif.

17,65% (n=6) des patients présentant une mutation d'albinisme ont une asymétrie croisée et 24,44%(n=11) dans la population ne présentant pas de mutation. Tous ces patients présentent très probablement un albinisme car l'asymétrie croisée est pathognomonique de l'albinisme quand elle est présente. A contrario, si elle est absente, elle ne permet pas d'exclure le diagnostic d'albinisme. Elle est cependant nettement plus présente dans la population ayant un diagnostic d'albinisme confirmé (37,18%, n=29) par rapport à la population chez laquelle une seule mutation a été identifiée. L'asymétrie croisée est un signe difficile à mettre en évidence dans la

pratique quotidienne, du fait des difficultés techniques (position des électrodes, réalisation de l'examen sur les deux yeux chez des enfants parfois agités devant réaliser de multiples examens, difficultés d'enregistrement et d'interprétation).

D. Comparaison des phénotypes en fonction du diagnostic moléculaire posé

Le Tableau 3 décrit la fréquence des signes fonctionnels ophtalmologiques et les résultats des examens complémentaires en fonction du diagnostic posé chez les patients OCA1, OCA2, OCA4 et OA. La comparaison des signes cliniques témoigne de la difficulté d'établir une corrélation génotype-phénotype.

La baisse d'acuité visuelle est constante parmi toutes les formes. L'acuité visuelle moyenne semble plus élevée pour les sous-groupes OCA3 et OCA6 par rapport aux autres types d'albinisme, mais nous ne disposons les mesures que pour un seul patient OCA3 et 2 patients OCA6. L'acuité visuelle moyenne est autour de 0,3 chez les patients OCA1, OCA2 et OA1.

L'hypopigmentation rétinienne et la transillumination irienne sont présentes de façon quasi constante dans la population, y compris chez les patients présentant une pathologie autre que l'albinisme.

L'asymétrie croisée est le signe clinique le moins souvent retrouvé à l'examen.

	OCA1 (n=43)	OCA2 (n=25)	OCA4 (n=5)	OA1 (n=6)
AV moyenne	0,33	0,34	0,16	0,29
Nystagmus	78,05%	79,17%	80%	83,33%
Transillumination irienne - Grade 1 : - Grade 2 : - Grade 3 : - Grade 4 :	97,62% - 14,63% - 7,32% - 41,46% - 36,59%	96% - 0% - 34,78% - 34,78% - 30,43%	100% - 0% - 0% - 50% - 50%	83,33% - 20% - 0% - 20% - 60%
Hypopigmentation rétinienne - Grade 1 : - Grade 2 : - Grade 3 : - Grade 4 :	97,62% - 8,11% - 29,73% - 45,95% - 16,22%	100% - 8,33%, - 45,83% - 0% - 45,83%	100% - 0% - 20% - 80% - 0%	83,33% - 20% - 60% - 20% - 0%
Hypoplasie fovéolaire - Grade 1 : - Grade 2 : - Grade 3 : - Grade 4 :	97,44% - 2,78% - 5,56% - 16,67% - 75%	90,91% - 10% - 5%, - 25% - 60%	80% - 0% - 0% - 25% - 75%	80% - 0% - 25% - 0% - 75%
Asymétrie croisée	44,12%	30%	40%	50%

Tableau 3: Caractéristiques cliniques des 4 principaux diagnostics moléculaires posés

Concernant les groupes OCA1 et OCA1, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre l'acuité visuelle, la proportion de nystagmus ou d'asymétrie croisée entre ces 2 populations.

La recherche d'une différence statistiquement significative dans la proportion de transillumination irienne, d'hypopigmentation rétinienne ou d'hypoplasie fovéolaire dans ces 2 groupes n'a pas pu être réalisée du fait d'un effectif trop faible dans les groupes ne présentant pas chacun de ces signes.

De façon similaire, la comparaison statistique des phénotypes cliniques des autres sous-groupes de patients n'a pas pu être réalisée car leur effectif était trop faible.

On note également de façon quasi-constante dans ces 2 groupes une hypermétropie et un astigmatisme. Une myopie est retrouvée chez 12,5% des patients OCA2 et 9,09% des patients OCA1. Le nystagmus est retrouvé de façon similaire entre OCA1

et OCA2 (78,05% et 79,17%), a contrario la présence d'un strabisme semble plus fréquente dans le groupe OCA1 (67,57%) par rapport au groupe OCA2 (43,48%). On retrouve une transillumination irienne et une hypopigmentation rétinienne de façon quasi-constante dans ces 2 groupes. L'hypoplasie fovéolaire est présente chez 97,44% des OCA1 contre 90,91% des OCA2, sans que l'on puisse établir s'il existe une différence statistiquement significative. L'asymétrie croisée est présente chez 44,12% des OCA1 et 30% des OCA2.

	OCA1 (n=43)	OCA2 (n=25)	p-value
Acuité visuelle moyenne	0,33	0,34	0,4822
Nystagmus	78,05%	79,17%	0,9157
Asymétrie croisée	44,12%	30%	0,5102

Tableau 4: Recherche d'une différence statistiquement significative par test du Chi-2 entre les phénotypes cliniques des patients OCA1 et OCA2

Tableau 5: Caractéristiques cliniques, paracliniques et électrophysiologiques en fonction du diagnostic posé

	OCA1 (n=43)	OCA2 (n=25)	OCA3 (n=1)	OCA4 (n=5)	OCA6 (n=2)	OA1 (n=6)	HPS (n=4)	Forsius-Eriksson (n=3)	FHONDA (n=1)	Syndrome de Waardenburg (n=3)
AV moyenne	0,33 [0,15-0,50]	0,34 [0,20-0,50]	0,50 [0,50-0,50]	0,16[0,13-0,19]	0,55[0,10-1,00]	0,29[0,10-0,30]	0,20[0,15-0,50]	0,26[0,08-0,50]	0,30[0,30-0,30]	0,70[0,50-0,90]
Hypermétropie	87,88%	83,34%		100%	50%	40%	66,67%	50%	100%	50%
Astigmatisme	93,93%	95,83%		100%	50%	100%	100%	100%	100%	50%
Myopie	9,09%	12,5%		0%	50%	40%	33,33%	0%	0%	50%
Nystagmus	78,05%	79,17%	100%	80%	50%	83,33%	100%	66,67%	100%	33,33%
Strabisme	67,57%	43,48%	0%	80%	100%	40%	100%	100%	100%	0%
Transillumination irienne	97,62%	96%	100%	100%	100%	83,33%	100%	100%	100%	100%
Hypopigmentation rétienne	97,62%	100%	100%	100%	100%	83,33%	100%	100%	100%	100%
Hypoplasie fovéolaire	97,44%	90,91%	100%	80%	100%	80%	100%	66,67%	100%	100%
Asymétrie croisée	44,12%	30%	0%	40%	50%	50%	0%	0%	100%	0%

E. Étude du signe clinique le mieux corrélé à l'acuité visuelle

L'acuité visuelle est abaissée de façon quasi-constante dans un tableau d'albinisme en raison des différentes caractéristiques cliniques. L'acuité visuelle est significativement plus faible en présence d'un nystagmus, d'une hypopigmentation rétinienne ou d'une hypoplasie fovéolaire ($p<0,05$). Le signe clinique le mieux corrélé à l'acuité visuelle est l'hypoplasie fovéolaire.

	Acuité visuelle moyenne	Écart-type	p-value
Nystagmus - Présent - Absent	 0,32 [0,15-0,50] 0,62 [0,40-0,90]	 0,22 0,31	<0,0001
Transillumination irienne - Présente - Absente	 0,40 [0,16-0,60] 0,37 [0,20-0,50]	 0,28 0,24	0,9339
Hypopigmentation rétinienne - Présente - Absente	 0,39 [0,16-0,50] 0,55 [0,25-0,80]	 0,55 0,39	0,0377
Hypoplasie fovéolaire - Présente - Absente	 0,36 [0,16-0,50] 0,56 [0,30-0,80]	 0,25 0,31	<0,0001
Asymétrie croisée - Présente - Absente	 0,35 [0,14-0,50] 0,42 [0,20-0,60]	 0,26 0,28	0,0673

Tableau 6 : Analyse du signe clinique le mieux corrélé à une baisse d'acuité visuelle

IV- DISCUSSION

Notre travail a donc but d'étudier les caractéristiques cliniques et paracliniques de la population présentant un tableau d'albinisme oculo-cutané et de préciser les résultats de l'analyse génétique devant un tableau d'albinisme oculo-cutané, complet ou incomplet, ainsi que les signes cliniques les plus prédictifs de diagnostic moléculaire positif et ceux associés à une baisse d'acuité visuelle.

A. Répartition des formes d'albinisme

Sur le plan démographique, la répartition entre les différentes formes est en accord avec les précédentes descriptions de populations européennes.

Ainsi, dans notre étude, le forme d'albinisme la plus représentée dans la population totale est OCA1 (48%) suivie de OCA2 (28%) et OA1 (7%), concordant avec les résultats d'une étude réalisée au CHU de Bordeaux (OCA1 42%, OCA2 28% et OA1 7%) (12). Cependant on note une discrète différence dans la proportion d'OCA4 : 10%, contre 6% dans notre étude.

Les résultats d'une étude hollandaise sont discrètement différents, OCA1 y étant toujours la forme la plus fréquente (33%), suivie d'OCA2 (30%) et d'OA1, mais qui présente une prévalence plus élevée à 28% (19). Une étude réalisée en Angleterre entre 2017 et 2019 (32) met en évidence 53% d'OCA1, 23% OCA2, et 6% d'OA1, ce qui concorde avec notre étude.

Une étude italienne réalisée chez 45 patients retrouve OCA1 comme forme la plus fréquente (44%), suivie d'OCA2 (17%) OCA3 (1%), OCA4 (7%), OA1 (5%) et OCA6(<0,5%). Dans 19%, une seule mutation est retrouvée (53).

B. Signes cliniques

L'analyse globale confirme les caractéristiques cliniques principales permettant la définition de l'albinisme.

Sur l'analyse globale de la cohorte, l'hypopigmentation rétinienne et la transillumination irienne sont les signes les plus constants, présents dans 95% et 96% respectivement. Ces chiffres sont concordants avec la description des cohortes hollandaise et danoise dans lesquelles l'hypopigmentation rétinienne était présente chez 96% et la transillumination irienne chez 91% des patients (19,54).

En revanche, on note deux différences notables de notre étude par rapport à ces études concernant les examens paracliniques :

- Une proportion d'hypoplasie fovéolaire moindre dans notre étude par rapport à ces cohortes (70% contre 97%). Cela s'explique par le fait que les patients inclus dans notre cohorte n'ont pas tous un diagnostic confirmé moléculairement. Si l'on étudie uniquement les patients de notre cohorte chez qui nous avons pu bénéficier d'une confirmation moléculaire, les taux d'hypoplasie fovéolaire sont similaires.
- Une proportion moindre d'asymétrie croisée, qui n'est présente que chez 30% de nos patients, contre 57% dans l'étude réalisée à Bordeaux (12) (mais qui est une étude qui n'est pas réalisée par des médecins cliniciens, et donc dépendante de l'interprétation réalisée par d'autres intervenants), 80% dans l'étude danoise (54) (mais 84% de diagnostics moléculaires confirmés dans cette étude) et 89% dans l'étude anglaise (mais qui est une étude prospective, et avec des critères de sélection plus étroits) (32).

La baisse d'acuité visuelle est retrouvée de façon constante et l'acuité visuelle de la forme OA1 est discrètement plus basse que dans les autres formes d'albinisme dans notre étude comme dans l'étude réalisée à Bordeaux.

Plusieurs corrélations entre la présence de signes visuels et l'acuité visuelle ont été publiées. Les résultats sont discordants, la sévérite de l'hypoplasie fovéale est pour certains corrélée à une mauvaise acuité visuelle, et pour d'autres aucune relation n'a pu être établie. L'hypoplasie fovéolaire est le signe clinique le mieux corrélé à l'acuité visuelle dans notre étude. Cela concorde avec l'étude de corrélation réalisée dans l'étude hollandaise (19): dans cette étude, le grade d'hypoplasie fovéolaire avait la meilleure corrélation positive avec l'AV.

C. Analyse génétique

1. Rentabilité diagnostique de la recherche génétique dans les tableaux classiques

Dans la population totale, un diagnostic moléculaire a pu être posé dans 54,97% des cas. Les taux de diagnostic moléculaire chez les patients suspects d'albinisme dans la littérature est variable, allant de 42,5 à 91%.

Dans une étude réalisée en Angleterre entre 2017 et 2019 portant sur 44 patients, le diagnostic moléculaire a été posé dans 42,5% des cas (32). Dans l'étude réalisée à Bordeaux, le diagnostic moléculaire a été posé dans 72% des cas (55). Dans une autre étude anglaise réalisée en 2020 portant sur des enfants d'âge préscolaire suspects d'albinisme, le diagnostic a été posé dans 91% des cas (29 sur 32) (56). Enfin, dans une étude italienne (57), dans 62,2% des cas deux mutations ont été retrouvées, dans 33,3% une seule mutation. Les mutations étaient le plus souvent situées dans le gène TYR (73,3%).

2. Rentabilité diagnostique dans la population présentant un albinisme incomplet

Dans la population présentant un tableau d'albinisme incomplet, population où le diagnostic est incertain, l'examen de biologie moléculaire permet de poser un diagnostic dans 47% des cas de notre cohorte. Dans le cas où un diagnostic est posé, il s'agit d'un diagnostic d'albinisme dans 74,61% des cas et un diagnostic différentiel dans 25,39% des cas.

Comparativement, dans une étude réalisée en Angleterre rassemblant 12 patients présentant un tableau d'albinisme incomplet sans hypopigmentation cutanéo-phanérienne, un diagnostic moléculaire a été posé pour 8 des 12 patients (67%), et un diagnostic possible (une seule mutation hétérozygote), chez 3 des 12 patients (25%) (58). Le gène le plus fréquemment muté était TYR (75%). 1 patient avait une mutation de SCL38A8.

3. Intérêts de la recherche génétique

Certes le résultat du test moléculaire n'aura pas d'impact réel sur la prise en charge et donc le bénéfice du test peut être considéré comme plutôt faible, mais la recherche génétique présente un intérêt diagnostic pour plusieurs raisons.

a. Absence de corrélation génotype-phénotype

Les signes ophtalmologiques étant très constants entre les différentes formes, ils ne permettent pas de discriminer une forme spécifique (57). En effet, nous avons pu

constater que les signes cliniques et paracliniques entre les différentes formes d'albinisme de notre cohorte sont assez similaires.

Dans une étude danoise, une étude de corrélation génotype-phénotype a été réalisée et ne retrouvait pas de différence phénotypique entre les différents sous-groupes d'albinisme (54). De plus, au sein même de chaque grand type, la présentation phénotypique peut être extrêmement variable en fonction du gène concerné et du type de mutation (32).

Une étude réalisée en Inde entre 2016 et 2020 a étudié les différences dans les manifestations cliniques chez 42 paires de jumeaux présentant un albinisme oculo-cutané. Elle a mis en évidence des différences significatives entre les jumeaux de la cohorte. Les différences dans les présentations concernaient l'acuité visuelle, les amétropies, le strabisme et le torticolis (59).

Summers et al. Dans son article a conclu que l'hétérogénéité dans les phénotypes cliniques indique que l'expressivité est variable (60). Il existe une variabilité inter et intra-familiale (20).

De plus, une étude réalisée chez 9 patients danois présentant un diagnostic d'OCA4 a montré que l'absence totale de mélanine n'était pas systématiquement associée à une hypoplasie fovéolaire ou une asymétrie croisée (61): les 9 patients présentaient une hypopigmentation des cheveux, de la peau et de l'iris sévère. 6 des patients avaient une atteinte ophtalmologique sévère mais 3 présentaient une acuité visuelle normale, avec une absence d'hypoplasie fovéolaire, d'asymétrie croisée et de nystagmus. Cela témoigne de la difficulté de décrire la relation entre le défaut de pigmentation et l'atteinte oculaire dans l'albinisme et du fait qu'il est très difficile de

faire une corrélation génotype-phénotype. Ainsi, on ne parle bien souvent plus de tableau d'albinisme complet ou incomplet mais de phénotype entrant dans le cadre de l'albinisme.

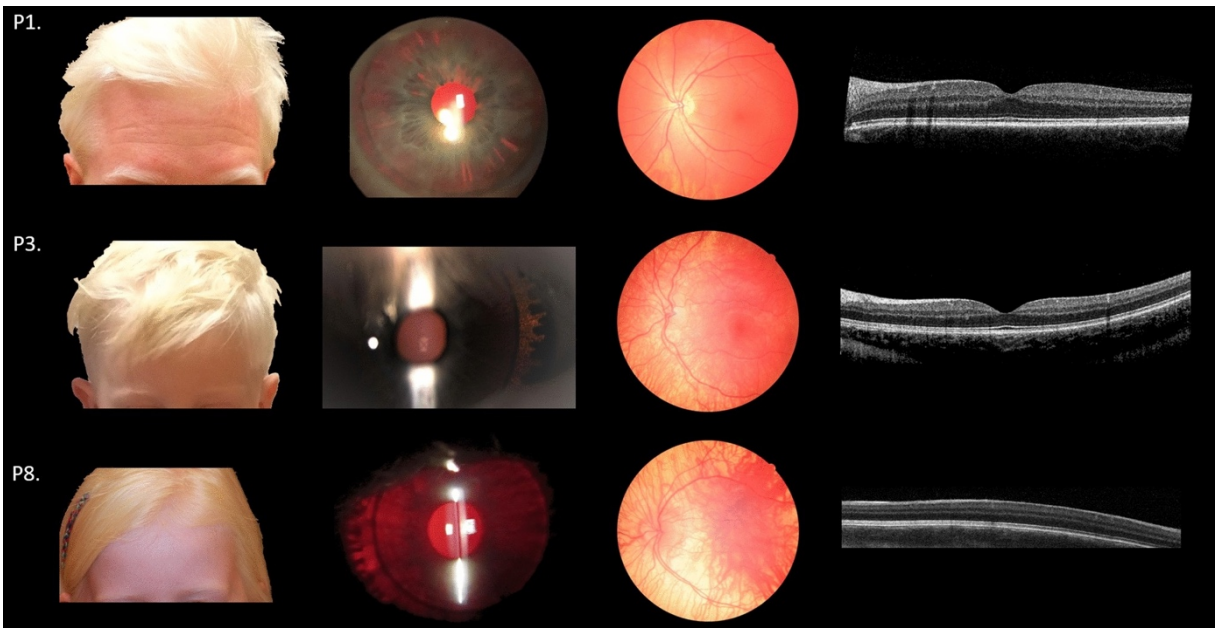


Figure 29 : Tableau clinique de patients OCA4 : Chez P1 et P3 : absence complète de pigment au niveau de la peau et des cheveux. TI, hypopigmentation rétinienne et aspect normal de la structure fovéolaire. P8 : pigmentation comparable à P1 et P3 mais avec absence de dépression fovéolaire.(61)

Ainsi des formes oculo-cutanées, oculaires et même syndromiques peuvent avoir des phénotypes partiels ou chevauchants (20,62) et seule l'analyse moléculaire permet de dresser un diagnostic de certitude et permet in fine de classer les patients.

b. Recherche de formes syndromiques et de diagnostics différentiels

Un intérêt majeur du test génétique est de distinguer les formes syndromiques des formes non syndromiques. Les formes syndromiques peuvent passer cliniquement inaperçues chez l'enfant jeune mais peuvent entrainer par la suite des

complications. Ainsi, leur diagnostic permet la mise en place d'un suivi particulier adapté sur les plans hématologique (notamment lors d'une intervention chirurgicale en raison du risque d'hémorragie), gastro-entérologique, pulmonaire, infectieux, ou neurologique.

Le test génétique permet également de poser des diagnostics différentiels de pathologies présentant un chevauchement phénotypique (63,64). En effet, la notion d'hypopigmentation peut être difficile à mettre en évidence dans les populations nord européennes car elle peut être retrouvée de manière physiologique chez celles ayant un phototype déjà très clair. Ainsi, il est parfois difficile de distinguer un diagnostic de nystagmus idiopathique infantile d'un albinisme chez un patient européen ayant une peau claire et des cheveux blonds. Il peut dans ce cas être intéressant de comparer la pigmentation du cas index avec celle de ses parents ou de sa fratrie. Les principales pathologies concernées sont celles liées aux mutations de SLC38A8 (65) ou responsables de nystagmus congénital causé par FRMD7 (32). Van Genderen rapporte le cas de 3 patients présentant une asymétrie croisée et une hypoplasie fovéolaire sans albinisme associé (66). Cela suggère l'hypothèse qu'il existe une entité distincte et que ce n'est pas associé de manière exclusive à l'albinisme.

c. Conseil génétique

La connaissance du type d'albinisme et des mutations responsables permettent la réalisation d'un conseil génétique et de définir le risque de récurrence dans la famille. Pour un couple ayant un enfant atteint d'une forme autosomique récessive le risque de récurrence à chaque grossesse est de 25 %, que le fœtus soit de sexe

masculin ou féminin. Dans le cas de l'albinisme oculaire lié au chromosome X, le risque est de 50 % pour les fœtus de sexe masculin, et de 0 % pour les fœtus de sexe féminin.

d. Intérêt épidémiologique

Il existe également enfin un intérêt épidémiologique, l'albinisme oculo-cutané étant une pathologie sous-estimée, la prévalence étant probablement supérieure à 1/17 000 (65). L'équipe du Pr Arveiler au CHU de Bordeaux a mis en évidence un variant (R402Q) du gène TYR responsable de tableaux variables mais en général modérés d'albinisme en cas de mutation hétérozygote composite R402Q-OCA1, permettant de prédire un pronostic visuel meilleur pour le patient dès le jeune âge et entrainant également des présentations moins typiques et donc un sous-diagnostic (67).

Une étude réalisée en 2022 en Italie a étudié une série de patients avec une acuité visuelle relativement préservée et une hypoplasie fovéolaire comme seul signe clinique évident, sans phénotype clinique évident d'albinisme, suggérant que le spectre de l'albinisme est plus large que ce que l'on suggère et que le génotype d'albinisme serait probablement plus fréquent que ce que l'on pense aujourd'hui (54).

D. Limites de l'étude

Cette étude est monocentrique et rétrospective et s'intéresse aux patients pris en charge dans un service de référence, où sont adressé les patients dont la suspicion d'albinisme est plus forte.

Comme beaucoup d'études rétrospectives, notre étude a été limitée par l'absence d'une partie des données cliniques pour certains patients.

Par exemple chez le jeune enfant, la réalisation d'un OCT est difficile et l'acuité visuelle n'est pas chiffrable. D'un point de vue électrophysiologique, les PEV sont un test de réalisation parfois difficile, même avec une équipe de techniciens formés et expérimentés, chez un jeune enfant chez qui plusieurs examens sont réalisés sur une même demi-journée, parfois non-coopérant. De plus, nous ne bénéficions pas des données concernant les caractéristiques cutanéo-phanériennes des patients, qu'il aurait été intéressant d'intégrer dans les données phénotypiques.

Ensuite, sur les 318 patients de l'étude, nous n'avons pu étudier les données génétiques que de 200 patients, soit environ deux tiers des patients. Pour certains la prise de sang n'a pas été réalisée pour plusieurs raisons. D'une part l'analyse génétique était réalisée de manière moins systématique au début de la période de suivi, d'autre part le patient ne souhaite pas toujours bénéficier de cette analyse. Pour d'autres, les résultats n'ont pu être récupérés en raison du délai de réalisation des différentes études moléculaires.

E. Perspectives

1. Réaliser des études de corrélation génotype-phénotype

Il pourrait être intéressant d'essayer de définir au mieux les signes cliniques liés à chacune des formes car cela permettra d'améliorer les interprétations des analyses moléculaires. Il pourrait également être intéressant de réaliser des essais de corrélation phénotype-génotype afin de mieux définir le pronostic lié à l'atteinte d'un gène et du type de variant rencontré. Ainsi, la caractérisation clinico-moléculaire du plus grand nombre de patients permettra d'améliorer la connaissance de la maladie

et l'établissement de corrélations entre phénotype et génotype. En particulier, l'analyse de l'effet des différentes mutations d'un même gène sur l'expressivité de la maladie d'une part, et la distinction des différentes formes cliniques en fonction de la classification moléculaire seraient intéressantes.

2. Découverte de nouveaux variants

Une partie des patients reste sans diagnostic malgré l'analyse en biologie moléculaire (68).

D'une part, certains patients sont hétérozygotes (porteurs d'un seul variant dans les gènes d'albinisme analysés). Cela peut s'expliquer par l'existence d'un deuxième variant non mis en évidence par les stratégies d'analyses actuelles, ou par la possible existence de formes dominantes.

D'autres présentent des variants de signification inconnue, pathogènes ou non, ne permettant pas de poser un diagnostic.

Il est ici très important d'essayer de définir au mieux les signes cliniques liés à chacune des formes car cela permettra d'améliorer les interprétations des analyses moléculaires. En effet, lorsque l'analyse retrouve un variant dont la pathogénicité est incertaine, le fait d'avoir un phénotype très évocateur de cette forme va permettre de conclure en la faveur de l'implication de ce variant dans le phénotype.

Pour certains, aucun variant n'a été identifié dans les gènes analysés. Cette situation concerne 22,50% des patients de notre cohorte. Si ces patients remplissent tout de même les critères diagnostiques d'albinisme proposés par Krujit (19), nous pouvons penser qu'il s'agisse d'un nouveau gène d'albinisme en cause non encore décrit, restant à identifier.

Ceci peut aussi être la situation d'un patient porteur d'un diagnostic différentiel d'albinisme pour lesquels nous n'analysons pas les gènes. Un nombre important de patients pour lesquels l'analyse est négative présentent souvent une forme incomplète d'albinisme avec seulement quelques signes ophtalmologiques comme le nystagmus. Pour ces patients, établir un diagnostic différentiel peut être difficile car les phénotypes sont chevauchants (PAX6, FRMD7).

Enfin, les mutations manquantes pourraient être localisées dans des régions des gènes qui ne sont pas étudiées classiquement dans le cadre du diagnostic. En effet seuls les exons et régions introniques manquantes proches des gènes sont étudiés en routine, alors que les régions régulatrices des gènes, souvent mal connues, et les introns, de grande taille, demeurent non explorés (69). Il est donc possible que des mutations présentes dans ces régions des gènes échappent à l'analyse. L'analyse de ces éléments géniques fait l'objet de travaux de recherche, mais ne peut actuellement pas être réalisée dans le cadre du diagnostic pour des raisons de coût de réalisation et de difficultés d'interprétation des résultats obtenus (68).

3. Perspectives de traitement

La place de la biologie moléculaire est capitale dans le diagnostic, mais également pour les perspectives de traitement (18).

Dans la prospective de futures thérapies nouvelles, il est possible que certaines molécules ou stratégies thérapeutiques pourraient être spécifiquement adaptées à certaines formes de la maladie ou de certains types de mutations. Ainsi le diagnostic moléculaire pourrait permettre l'entrée de certains patients dans des protocoles de recherche thérapeutique en fonction de leur génotype (57).

CONCLUSION

L'albinisme rassemble un groupe de pathologies génétiques associant une hypopigmentation cutanéo-phanérienne et une atteinte visuelle : l'albinisme oculo-cutané, l'albinisme oculaire lié à l'X, le syndrome d'Hermansky-Pudlak, le syndrome de Chediak-Higashi et le syndrome de Forsius-Eriksson. Les principales caractéristiques cliniques retrouvées et la répartition des différentes formes d'albinisme concordent avec les études réalisées précédemment. Il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype, d'où l'intérêt de réaliser une recherche en biologie moléculaire. 45,03% des patients ayant bénéficié d'une recherche génétique restent sans diagnostic génétique certain, supposant l'existence de gènes et variants pathogènes restant à découvrir. Les stades 3 et 4 d'hypopigmentation rétinienne et la présence d'une hypoplasie fovéolaire semblent être les signes cliniques les plus souvent associés à un résultat moléculaire positif.

Liste des tableaux

Tableau 1: Différentes formes d'albinisme 7
Tableau 2: Caractéristiques de la population en fonction du nombre de mutations retrouvées 62
Tableau 3: Caractéristiques cliniques des 4 principaux diagnostics moléculaires posés 65
Tableau 4: Recherche d'une différence statistiquement significative par test du Chi-2 entre les phénotypes cliniques des patients OCA1 et OCA2 66
Tableau 5: Caractéristiques cliniques, paracliniques et électrophysiologiques en fonction du diagnostic posé 67
Tableau 6 : Analyse du signe clinique le mieux corrélé à une baisse d'acuité visuelle 68

Liste des figures

Figure 1: Représentation schématique de l'épiderme humain : les mélanocytes de la peau sont situés à la base de l'épiderme. Ils ont pour rôle de synthétiser la mélanine, qu'ils transfèrent aux kératinocytes voisins via des organites appelés mélanosomes. Un seul mélanosome peut entrer en contact avec une quarantaine de kératinocytes, formant ainsi l'unité épidermique de mélanisation (8). 9
Figure 2 Biogenèse des mélanosomes. La protéine pré mélanosomale Pmel17 transite par les endosomes précoces afin de générer les fibres intraluminales caractéristiques des pré mélanosomes de stade II. Les enzymes de la mélanogenèse, tyrosinase et Tyrp1, sont adressées depuis des intermédiaires endosomaux aux mélanosomes en cours de maturation (stades II et III). Les mélanosomes matures, contenant la mélanine (stade IV), sont transportés grâce au réseau de microtubules vers la périphérie de la cellule, dans les extrémités dendritiques, avant d'être transférés aux kératinocytes (10). 11
Figure 3: L'unité mélano-épidermique, les protéines mélanosomales et la synthèse de mélanine (10). 14
Figure 4: Les étapes de la mélanogenèse (13) 15
Figure 5: Échelle de phototypes selon Fitzpatrick (5). 17
Figure 6: Grades de transillumination irienne (19). 20
Figure 7: Photos représentant les grades de transillumination irienne. Remerciements au Docteur Drumare, service des EVNO. 20
Figure 8: Grades d'hypopigmentation rétinienne. Remerciements au Docteur Drumare, service des EVNO. 21
Figure 9: Types d'hypoplasie fovéolaire d'après Thomas et. Al (7) 23
Figure 10: Images en OCT des différents grades d'hypoplasie fovéolaire. Remerciements au Docteur Drumare, service des EVNO. 24
Figure 11: Représentation schématique de l'anomalie de décussation optique dans l'albinisme(4) 25
Figure 12: Asymétrie croisée mise en évidence aux PEV flashs chez un bébé. La réponse est plus importante sur le lobe gauche à la stimulation de l'oeil droit et sur le lobe droit à la stimulation de l'oeil gauche. Remerciements au Docteur Drumare, service des EVNO. 26
Figure 13: Principes généraux du NGS (42). 37
Figure 14: Les trois secteurs maculaires mis préférentiellement en activité par un damier alternant de cases 60' : anneau maculaire vu sous un angle compris entre 10 et 4 degrés d'excentricité ; cases 30' : anneau périfovéolaire compris entre 4 et 2 degrés d'excentricité ; cases 15' : la fovéola correspondant aux 2 degrés centraux.(46) 45
Figure 15: Exemple d'asymétrie croisée : enfant de 9 mois châtain aux yeux brun clair ayant un nystagmus. OD : le PEV est mieux structuré et plus ample en regard du lobe occipital gauche. OG : le PEV est mieux structuré et plus ample en regard du lobe occipital droit (7). 46
Figure 16: Algorithme pour l'identification du gène causal dans l'albinisme, arbre décisionnel de l'ANPGM(18) 47
Figure 17: Flow-chart de l'étude 48
Figure 18 : Motifs de première consultation. 49
Figure 19: Caractéristiques cliniques et électrophysiologiques de la cohorte 50
Figure 20 : Répartition des diagnostics moléculaires dans l'ensemble de la cohorte 52
Figure 21 : Répartition des formes d'albinisme dans la population totale 53
Figure 22: Flow-chart de la population présentant un albinisme incomplet 54
Figure 23: Motifs de consultation dans la population albinisme incomplet 55
Figure 24: Caractéristiques des patients présentant un tableau partiel d'albinisme 56
Figure 25: Grades d'hypopigmentation rétinienne, de transillumination irienne et d'hypoplasie fovéolaire chez les patients présentant un albinisme incomplet. 56
Figure 26: Comparaison des résultats moléculaires de la population présentant un albinisme incomplet et de la population présentant un tableau complet d'albinisme. 58
Figure 27: Répartition des diagnostics en fonction de la présence d'un albinisme incomplet ou d'un tableau d'albinisme complet 59
Figure 28: Caractéristiques de la population en fonction de nombre de mutations retrouvées en biologie moléculaire 61

Figure 29 : Tableau clinique de patients OCA4 : Chez P1 et P3 : absence complète de pigment au niveau de la peau et des cheveux. TI, hypopigmentation rétinienne et aspect normal de la structure fovéolaire. P8 : pigmentation comparable à P1 et P3 mais avec absence de dépression fovéolaire.(61) 74

Références bibliographiques

1. Ma EZ, Zhou AE, Hoegler KM, Khachemoune A. Oculocutaneous albinism: epidemiology, genetics, skin manifestation, and psychosocial issues. Arch Dermatol Res [Internet]. 25 févr 2022 [cité 17 sept 2022]; Disponible sur: https://doi.org/10.1007/s00403-022-02335-1
2. Arveiler B, Michaud V, Lasseaux E. Albinism: An Underdiagnosed Condition. J Invest Dermatol. 1 juill 2020;140(7):1449-51.
3. Grønskov K, Ek J, Brondum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. Orphanet J Rare Dis. 2 nov 2007;2:43.
4. Arveiler B, Lasseaux E, Morice-Picard F. Clinique et génétique de l'albinisme. Presse Médicale. 1 juill 2017;46(7, Part 1):648-54.
5. Pennamen P. Recherche et caractérisation de nouveaux gènes impliqués dans l'albinisme [Thèse]. Université de Bordeaux; 2021. 202p.
6. Ray K, Chaki M, Sengupta M. Tyrosinase and ocular diseases: Some novel thoughts on the molecular basis of oculocutaneous albinism type 1. Prog Retin Eye Res. 2001;26(4):323-58.
7. C.Hamel, G. Le Meur, I.Meunier. Pathologie rétinienne dégénérative et/ou héréditaire. In: Rapport SFO 2017. Elsevier Health Sciences; 2017. p. 453-78.
8. Rochin L. Le rôle des bêta-sécrétases dans la formation de fibres amyloïdes au cours de la mélanogenèse [Internet] [These de doctorat]. Paris 5; 2014 [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: https://www.theses.fr/2014PA05T028
9. Dulac C. Le développement embryonnaire du système mélanocytaire et sa pathologie. médecine/sciences. 1993;9(4):417.
10. Delevoye C, Giordano F, van Niel G, Raposo G. La biogenèse des mélanosomes. Med Sci MS. févr 2011;27(2):153-62.
11. Kamaraj B, Purohit R. Mutational Analysis of Oculocutaneous Albinism: A Compact Review. BioMed Res Int. 2014;2014:10.
12. Michaud V. Analyses démographiques, phénotypiques et génétiques d'une cohorte de 692 patients atteints d'albinisme. [Bordeaux]: Université de Bordeaux; 2019. 113p.
13. Levin AV, Stroh E. Albinism for the busy clinician. J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus JAAPOS. 1 févr 2011;15(1):59-66.
14. Papageorgiou E, McLean RJ, Gottlob I. Nystagmus in Childhood. Pediatr Neonatol. 1 oct 2014;55(5):341-51.
15. Ehrt O. Infantile and acquired nystagmus in childhood. Eur J Paediatr Neurol. 1 nov 2012;16(6):567-72.
16. Bertsch M, Floyd M, Kehoe T, Pfeifer W, Drack AV. The clinical evaluation of infantile nystagmus: What to do first and why. Ophthalmic Genet. 2017;38(1):22-33.
17. Sayed KM, Mahmoud Abdellah M, Gad Kamel A. Analysis of the Refractive Profile of Children with Oculocutaneous Albinism versus an Age-Matched Non-Albino Group. Clin Ophthalmol Auckl NZ. 8 janv 2021;15:73-8.
18. Moreno-Artero E, Morice-Picard F, Bremond-Gignac D, Drumare-Bouvet I, Duncombe-Poulet C, Leclerc-Mercier S, et al. Management of albinism: French guidelines for diagnosis and care. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(7):1449-59.
19. Kruijt CC, Wit GC de, Bergen AA, Florijn RJ, Schalij-Delfos NE, Genderen MM van. The Phenotypic Spectrum of Albinism. Ophthalmology. 1 déc 2018;125(12):1953-60.
20. Neveu MM, Padhy SK, Ramamurthy S, Takkar B, Jalali S, CP D, et al. Ophthalmological Manifestations of Oculocutaneous and Ocular Albinism: Current

Perspectives. Clin Ophthalmol Auckl NZ. 24 mai 2022;16:1569-87.
21. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, Proudlock FA, Engle EC, Andrews C, et al. Structural Grading of Foveal Hypoplasia Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography; A Predictor of Visual Acuity? Ophthalmology. août 2011;118(8):1653-60.
22. Kuht HJ, Maconachie GDE, Han J, Kessel L, Genderen MM van, McLean RJ, et al. Genotypic and Phenotypic Spectrum of Foveal Hypoplasia: A Multicenter Study. Ophthalmology. 1 juin 2022;129(6):708-18.
23. Hoffmann MB, Lorenz B, Morland AB, Schmidtborn LC. Misrouting of the Optic Nerves in Albinism: Estimation of the Extent with Visual Evoked Potentials. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1 oct 2005;46(10):3892-8.
24. Boylan C, Clement RA, Harding GF. Lateralization of the flash visual-evoked cortical potential in human albinos. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1 déc 1984;25(12):1448-50.
25. Claudia Yahalom, Veronica Tzur, Anat Blumenfeld, Gabriel Greifner, Dalia Eli, Ada Rosenmann et al. Refractive profile in oculocutaneous albinism and its correlation with final visual outcome. Br J Ophthalmol. 1 déc 2011;96:537-9.
26. Hong ES, Zeeb H, Repacholi MH. Albinism in Africa as a public health issue. BMC Public Health. 17 août 2006;6:212.
27. Fernández A, Hayashi M, Garrido G, Montero A, Guardia A, Suzuki T, et al. Genetics of non-syndromic and syndromic oculocutaneous albinism in human and mouse. Pigment Cell Melanoma Res. 2021;34(4):786-99.
28. Inagaki K, Suzuki T, Shimizu H, Ishii N, Umezawa Y, Tada J, et al. Oculocutaneous Albinism Type 4 Is One of the Most Common Types of Albinism in Japan. Am J Hum Genet. mars 2004;74(3):466-71.
29. Mauri L, Barone L, Al Oum M, Del Longo A, Piozzi E, Manfredini E, et al. SLC45A2 mutation frequency in Oculocutaneous Albinism Italian patients doesn't differ from other European studies. Gene. 1 janv 2014;533(1):398-402.
30. Grønskov K, Dooley CM, Østergaard E, Kelsh RN, Hansen L, Levesque MP, et al. Mutations in C10orf11, a Melanocyte-Differentiation Gene, Cause Autosomal-Recessive Albinism. Am J Hum Genet. 7 mars 2013;92(3):415-21.
31. Pennamen P, Tingaud-Sequeira A, Gazova I, Keighren M, McKie L, Marlin S, et al. Dopachrome tautomerase variants in patients with oculocutaneous albinism. Genet Med. mars 2021;23(3):479-87.
32. Chan HW, Schiff ER, Tailor VK, Malka S, Neveu MM, Theodorou M, et al. Prospective Study of the Phenotypic and Mutational Spectrum of Ocular Albinism and Oculocutaneous Albinism. Genes. 30 mars 2021;12(4):508.
33. Kruijt CC, Gradstein L, Bergen AA, Florijn RJ, Arveiler B, Lasseaux E, et al. The Phenotypic and Mutational Spectrum of the FHONDA Syndrome and Oculocutaneous Albinism: Similarities and Differences. Invest Ophthalmol Vis Sci. 14 janv 2022;63(1):19.
34. Capaccione K m., Braumuller B, Salvatore M. Hermansky-Pudlak Syndrome: A Constellation of Findings Leads to Confident Diagnosis [Internet]. Case reports: rare lung diseases. 2022 [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A2772
35. Huizing M, Malicdan MCV, Wang JA, Pri-Chen H, Hess RA, Fischer R, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome: Mutation Update. Hum Mutat. mars 2020;41(3):543-80.
36. Velázquez-Díaz P, Nakajima E, Sorkhdini P, Hernandez-Gutierrez A, Eberle A, Yang D, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome and Lung Disease: Pathogenesis and Therapeutics. Front Pharmacol. 18 mars 2021;12:644671.
37. Pennamen P, Le L, Tingaud-Sequeira A, Fiore M, Bauters A, Van Duong Béatrice N, et al. BLOC1S5 pathogenic variants cause a new type of Hermansky-Pudlak Syndrome.

Genet Med Off J Am Coll Med Genet. oct 2020;22(10):1613-22.
38. Hawksworth NR, Headland S, Good P, Thomas NS, Clarke A. Aland island eye disease: clinical and electrophysiological studies of a Welsh family. Br J Ophthalmol. mai 1995;79(5):424-30.
39. O'Donnell FE, Green WR, McKusick VA, Forsius H, Eriksson AW. Forsius-Eriksson syndrome: Its relation to the Nettleship-Falls X-linked ocular albinism. Clin Genet. 1980;17(6):403-8.
40. Bodemer PC, Taieb DC. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Albinisme. 2019.
41. Lacoste C, Fabre A, Pécheux C, Lévy N, Krahn M, Malzac P, et al. Le séquençage d'ADN à haut débit en pratique clinique. Arch Pédiatrie. 1 avr 2017;24(4):373-83.
42. Gros A. Séquençage Haut Débit, outil incontournable de biologie moléculaire [Internet]. 2016 [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: http://www.canceropole-gso.org/download/fichiers/3606/NGS+Canceropole+GSO+mai+2016+AGros_DIFF.pdf
43. Baron D, Raharijaona M, Houlgatte R. Puces à ADN. IRBM. nov 2007;(28):210-5.
44. Andrieux J. Puces à ADN (CGH-*array*) : application pour le diagnostic de déséquilibres cytogénétiques cryptiques. Pathologie Biologie. sept 2008;56(6):368-74.
45. Arveiler B., Lasseaux E. ANPGM Albinisme[Internet]. 2016 [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_043-v2-Albinisme.pdf
46. Rigaudière F. V-5 : Les POTENTIELS ÉVOQUÉS VISUELS corticaux (PEV). In: Oeil et physiologie de la vision [Internet]. V-Exploration électrophysiologique; 2010 [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: http://lodel.irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision/index.php?id=120
47. Pidoux B. LES POTENTIELS EVOQUES VISUELS. DU Neurophysiologie clinique; 2010.
48. Jauzein F, Woehrlé A. Potentiels évoqués visuels [Internet]. 2019 [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/perception-sensorielle-1/vision/comprendre/cas_anomalies_vision/tech_explo_vision/pev/pev_visuels
49. Apkarian P, Shallo-Hoffmann J. VEP projections in congenital nystagmus; VEP asymmetry in albinism: a comparison study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1 août 1991;32(9):2653-61.
50. Russell-Eggitt I, Kriss A, Taylor DS. Albinism in childhood: a flash VEP and ERG study. Br J Ophthalmol. mars 1990;74(3):136-40.
51. Neveu MM, Jeffery G, Burton L, Sloper J, Holder G. Age-related changes in the dynamics of human albino visual pathways. European Journal of Neuroscience. Eur J Neurosci. oct 2003;18(7):1939-49.
52. Thompson DA, Kriss A, Cottrell S, Taylor D. Visual evoked potential evidence of albino-like chiasmal misrouting in a patient with Angelman syndrome with no ocular features of albinism. Dev Med Child Neurol. 1999;41(9):633-8.
53. Mauri L, Manfredini E, Del Longo A, Veniani E, Scarcello M, Terrana R, et al. Clinical evaluation and molecular screening of a large consecutive series of albino patients. J Hum Genet. févr 2017;62(2):277-90.
54. Kessel L, Kjer B, Lei U, Duno M, Grønskov K. Genotype-phenotype associations in Danish patients with ocular and oculocutaneous albinism. Ophthalmic Genet. juin 2021;42(3):230-8.
55. Lasseaux E, Plaisant C, Michaud V, Pennamen P, Trimouille A, Gaston L, et al. Molecular characterization of a series of 990 index patients with albinism. Pigment Cell Melanoma Res. 2018;31(4):466-74.
56. Lenassi E, Clayton-Smith J, Douzgou S, Ramsden SC, Ingram S, Hall G, et al.

Clinical utility of genetic testing in 201 preschool children with inherited eye disorders. Genet Med. 2020;22(4):745-51.
57. Gargiulo A, Testa F, Rossi S, Di Iorio V, Fecarotta S, de Berardinis T, et al. Molecular and Clinical Characterization of Albinism in a Large Cohort of Italian Patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. mars 2011;52(3):1281-9.
58. Campbell P, Ellingford JM, Parry NRA, Fletcher T, Ramsden SC, Gale T, et al. Clinical and genetic variability in children with partial albinism. Sci Rep. 12 nov 2019;9:1-10.
59. Bhate M, Lalwani S, Chakrabarti S. Phenotypic variations in ocular features among siblings with oculocutaneous albinism. Indian J Ophthalmol. juill 2022;70(7):2511-5.
60. Summers CG. Albinism: Classification, Clinical Characteristics, and Recent Findings. Optom Vis Sci. juin 2009;86(6):659-62.
61. Kruijt CC, Schalij-Delfos NE, de Wit GC, Florijn RJ, van Genderen MM. Evident hypopigmentation without other ocular deficits in Dutch patients with oculocutaneous albinism type 4. Sci Rep. 2 juin 2021;11:11572.
62. Kumar A, Gottlob I, Mclean RJ, Thomas S, Thomas MG, Proudlock FA. Clinical and Oculomotor Characteristics of Albinism Compared to FRMD7 Associated Infantile Nystagmus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 8 avr 2011;52(5):2306-13.
63. Dumitrescu AV, Pfeifer WL, Drack AV. Clinical phenocopies of albinism. J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus JAAPOS. 1 août 2021;25(4):220-1.
64. Shallo-Hoffmann J, Apkarianf P. Visual evoked response asymmetry only in the albino member of a family with congenital nystagmus. Invest Ophtalmol Vis Sci. 1993;34(3):682-9.
65. Rocca C, Tiberi L, Bargiacchi S, Palazzo V, Landini S, Marziali E, et al. Expanding the Spectrum of Oculocutaneous Albinism: Does Isolated Foveal Hypoplasia Really Exist? Int J Mol Sci. 15 juill 2022;23(14):7825.
66. van Genderen MM, Riemslag FCC, Schuil J, Hoeben FP, Stilma JS, Meire FM. Chiasmal misrouting and foveal hypoplasia without albinism. Br J Ophthalmol. sept 2006;90(9):1098-102.
67. Monfermé S, Lasseaux E, Duncombe-Poulet C, Hamel C, Defoort-Dhellemmes S, Drumare I, et al. Mild form of oculocutaneous albinism type 1: phenotypic analysis of compound heterozygous patients with the R402Q variant of the TYR gene. Br J Ophthalmol. 1 sept 2019;103(9):1239-47.
68. Grønskov K, Jespersgaard C, Bruun GH, Harris P, Brøndum-Nielsen K, Andresen BS, et al. A pathogenic haplotype, common in Europeans, causes autosomal recessive albinism and uncovers missing heritability in OCA1. Sci Rep. 24 janv 2019;9(1):645.
69. Michaud V, Lasseaux E, Green DJ, Gerrard DT, Plaisant C, Fitzgerald T, et al. The contribution of common regulatory and protein-coding TYR variants to the genetic architecture of albinism. Nat Commun. 8 juill 2022;13:3939.

FICHE DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES
ALBINISME OCULAIRE et OCULOCUTANE

Nom : ..... **Prénom :** ..... **Date de naissance :** ...../...../..... **Sexe : F ☐ / M ☐**
Date de la demande : ...../...../.....
Nom et adresse du prescripteur : .....
.....

ELEMENTS A FOURNIR : joindre un arbre généalogique et des photographies

Antécédents familiaux (arbre généalogique obligatoire) :
- Albinisme Oculaire : oui ☐ / non ☐ / NSP ☐
- Albinisme Oculocutané : oui ☐ / non ☐ / NSP ☐
- Consanguinité : oui ☐ / non ☐ / NSP ☐
- Couleur de peau / cheveux père : .....
- Couleur de peau / cheveux mère : .....

Origine géographique :
- Africain, Africain du nord, Asiatique, Caucasien, Portoricain, Autre :

Père :..... Mère :.....

Naissance :
Poids : ..... Taille : ..... PC : .....
- Couleur de la peau : Blanche ☐ Crème ☐ Rosée ☐ Brun Clair ☐
- Couleur des cheveux : Blanc Platine ☐ Jaune ☐ Roux ☐ Brun Clair ☐ Gris ☐
- Autre anomalie périnatale :.....

Enfance :
- Age au moment du diagnostic : .....
- Développement psychomoteur : NORMAL ☐ ANORMAL ☐

.....

Signes cutanéo-phanériens
- Couleur de la peau : Blanche ☐ / Crème ☐/ Rosé ☐/ Brun Clair ☐
- Couleur des cheveux : Blanc Platine ☐/ Jaune ☐/ Roux ☐/ Brun Clair ☐ Gris ☐
- Couleur des poils et des sourcils : .....
- Dépigmentation : Homogène ☐ / Non Homogène ☐

Détailler si non homogène.....
- Présence de naevi : oui ☐/ non ☐ NSP ☐ nombre : Achromiques ☐/Pigmentés ☐

Si pigmentés indiquer leur couleur : ....
- Présence d'éphélides : oui ☐/ non ☐
- Evolution de la pigmentation avec l'âge :
  Aucune Pigmentation ☐ /Tendance à Pigmenter ☐
- Lésions de Kératose actinique : oui ☐ / non ☐ / NSP ☐
- Antécédents de Cancer cutané : oui ☐ / non ☐ / NSP ☐

Si oui âge de survenue du premier cancer: ……
Carcinome basocellulaire : oui ☐/ non ☐
Carcinome spinocellulaire : oui ☐/ non ☐
Autre non mélanome : oui ☐/ non ☐
Mélanome : oui ☐/ non ☐

Examens dermatologiques :
- Test d'incubation du bulbe de cheveu (activité tyrosinase) : positif☐/ négatif☐/ ND ☐
- Biopsie cutanée : oui ☐ / non☐

.....

Signes ophtalmologiques
- Couleur de l'iris : Gris ☐/ Bleu ☐/ Vert ☐/ Marron☐
- Reflet rouge pupillaire : oui ☐ / non ☐
- Nystagmus : oui ☐ / non ☐

Si oui : présent dès la naissance ☐ / apparition au cours de la vie ☐/ NSP ☐
- Torticolis oculaire : oui ☐ / non ☐
- Photophobie : oui ☐ / non ☐
- Strabisme : oui ☐ / non ☐
- Myopie : oui ☐ / non ☐
- Astigmatisme : oui ☐ / non ☐
- Hypermétropie : oui ☐ / non ☐
- Vision binoculaire : oui ☐ / non ☐
- Baisse d'acuité visuelle : oui ☐ / non ☐

Evaluation (indiquer AV chiffrée) : .....
Examen du segment antérieur à la lampe à fente : .....
Signe de transillumination de l'iris : oui ☐ / non ☐
Fond d'œil : - Hypopigmentation rétinienne oui ☐ / non ☐
- Hypoplasie fovéale oui ☐ / non ☐

Signes auditifs
- Baisse d'audition : oui ☐ / non ☐
- Acouphènes : oui ☐ / non ☐

D'après (12).

Albinisme oculocutané syndromique : Syndrome d'Hermansky- Pudlak

oui ☐ / non ☐

♦ **Thrombopathie** :
Syndrome hémorragique cutanéo-muqueux : oui ☐ / non ☐
(épistaxis, ménorragies, ecchymoses faciles, hémorragies post-chirurgicales)
Microscopie Electronique à Transmission des plaquettes :
Granules denses plaquettaires : Absence ☐ Diminution ☐ Normal ☐
Exploration de l'agrégation plaquettaire : oui ☐ / non ☐
……

♦ **Dépôts de céroïdes** :
Accumulation dans les lysosomes d'un complexe lipidoprotéique (lipofuscine céroïde)
…… oui ☐ / non ☐

♦ **Atteinte Pulmonaire** :
Dyspnée oui ☐ / non ☐
Fibrose pulmonaire oui ☐ / non ☐

♦ **Atteinte Digestive** :
Colite Granulomateuse oui ☐ / non ☐
Diarrhées sanglantes chroniques « Crohn-like » oui ☐ / non ☐
Fibrose intestinale oui ☐ / non ☐
Abcès et fistule péri-anaux oui ☐ / non ☐

Albinisme oculaire pur : Syndrome lié à l'X oui ☐ / non ☐

♦ Signes ophtalmologiques chez la mère ou autre apparenté : préciser……

Signe de transillumination de l'iris : oui ☐ / non ☐
Fond d'œil : - Hypopigmentation rétinienne oui ☐ / non ☐
- Hypoplasie fovéale oui ☐ / non ☐
- Aspect peigné de la rétine: oui ☐ / non ☐
(petits points finement pigmentés en périphérie rétinienne)

Retourner les documents au Pr ARVEILER B./ Dr LASSEAUX E.
Laboratoire de Génétique Moléculaire
Plateau technique Biologie Moléculaire
1er étage TRIPODE
Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 BORDEAUX Cedex
Tel : 05 57 82 01 93
Mail : eulalie.lasseaux@chu-bordeaux.fr
fanny.morice-picard@chu-bordeaux.fr

ELEMENTS A FOURNIR : joindre un arbre généalogique et des photographies

AUTEURE : Nom : JACQUEMART **Prénom :** Julia
Date de Soutenance : 28 octobre 2022
Titre de la Thèse : Caractérisation phénotypique et génétique d'une cohorte de patients présentant un tableau clinique d'albinisme oculo-cutané.
Thèse - Médecine - Lille 2022
Cadre de classement : Médecine. **DES + FST/option :** Ophtalmologie
Mots-clés : Albinisme oculo-cutané, génétique

Résumé :

Contexte : L'albinisme rassemble un groupe de pathologies génétiques associant une hypopigmentation cutanéo-phanérienne et une atteinte visuelle : l'albinisme oculo-cutané, l'albinisme oculaire lié à l'X, le syndrome d'Hermansky-Pudlak, le syndrome de Chediak-Higashi et le syndrome de Forsius-Eriksson. L'objectif principal est de réaliser une analyse phénotypique d'une cohorte présentant un tableau d'albinisme oculo-cutané. L'objectif secondaire est d'étudier les résultats de biologie moléculaire en présence d'un tableau d'albinisme complet ou incomplet.
Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique et observationnelle portant sur 318 patients présentant un tableau clinique d'albinisme oculo-cutané, ayant bénéficié d'un bilan dans le service des Explorations Fonctionnelles de la Vision et de Neuro-Ophtalmologie entre janvier 2010 et décembre 2020. Les caractéristiques cliniques (acuité visuelle, amétropies, nystagmus, strabisme, transillumination irienne, hypopigmentation rétinienne, hypoplasie fovéolaire), les PEV et les résultats génétiques ont été étudiés.
Résultats : 318 patients ont été inclus. Une analyse génétique a été réalisée chez 200 des patients. Les caractéristiques cliniques retrouvées sont une baisse d'acuité visuelle, un nystagmus (75,74%), une transillumination irienne (95,85%), une hypopigmentation rétinienne (95,53%), une hypoplasie fovéolaire (69,92%) et une asymétrie croisée (30,53%), sans qu'il n'existe de différence majeure entre les différentes formes d'albinisme. Un diagnostic génétique certain a été posé dans 54,97% des cas des patients présentant un tableau complet d'albinisme contre 47,06% des patients présentant un tableau incomplet. La forme d'albinisme la plus fréquemment retrouvée est la forme OCA1, suivie de OCA2 et OA1. Un diagnostic différentiel est retrouvé dans 18% des cas. Les stades 3 et 4 d'hypopigmentation rétinienne et la présence d'une hypoplasie fovéolaire sont les signes cliniques les mieux corrélés à un résultat moléculaire positif. L'hypoplasie fovéolaire est le signe clinique le mieux corrélé à l'acuité visuelle.
Conclusion : Les principales caractéristiques cliniques retrouvées et la répartition des différentes formes d'albinisme concordent avec les études réalisées précédemment. Il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype, d'où l'intérêt de réaliser une rechercher en biologie moléculaire. 45,03% des patients ayant bénéficié d'une recherche génétique restent sans diagnostic génétique certain, supposant l'existence de gènes et variants pathogènes restant à découvrir. Les stades 3 et 4 d'hypopigmentation rétinienne et la présence d'une hypoplasie fovéolaire semblent être les signes cliniques les plus souvent associés à un résultat moléculaire positif.

Composition du Jury :
Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND
Assesseurs :
Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE
Madame le Docteur Céline TON VAN
Directrice de thèse : Madame le Docteur Isabelle DRUMARE