



**HAL**  
open science

# Analyses démographiques, phénotypiques et génétiques d'une cohorte de 692 patients atteints d'albinisme

Vincent Michaud

► **To cite this version:**

Vincent Michaud. Analyses démographiques, phénotypiques et génétiques d'une cohorte de 692 patients atteints d'albinisme. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02124737

**HAL Id: dumas-02124737**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02124737>**

Submitted on 9 May 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Analyses démographiques, phénotypiques et génétiques d'une cohorte de 692 patients atteints d'albinisme

Vincent Michaud

► **To cite this version:**

Vincent Michaud. Analyses démographiques, phénotypiques et génétiques d'une cohorte de 692 patients atteints d'albinisme. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02124737

**HAL Id: dumas-02124737**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02124737>**

Submitted on 9 May 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse n°3024

**Thèse pour l'obtention du**  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Le 12 Avril 2019

Par Vincent MICHAUD  
Né le 04/03/1987 à Clermont-Ferrand

**Analyses démographiques, phénotypiques et  
génétiques d'une cohorte de 692 patients  
atteints d'albinisme.**

**Directeur de thèse : Monsieur le Pr Benoit ARVEILER**

**Rapporteur de thèse : Monsieur le Pr Smail HADJ-RABIA**

**Membres du jury :**

Monsieur le Pr Didier LACOMBE (président)

Madame le Dr Sabine DEFOORT-DHELLEMMES (juge)

Madame le Dr Eulalie LASSEAUX (juge)

Madame le Dr Caroline ROORYCK-THAMBO (juge)



## Sommaire

Remerciements .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Abréviations .....	7
Résumé.....	9
Mots clés : .....	9
Abstract .....	11
I. Introduction .....	13
1) Epidémiologie.....	15
2) Clinique.....	15
a. Signes cutanéophanéériens .....	17
b. Signes ophtalmologiques.....	19
c. Signes de formes syndromiques.....	23
d. Risque de cancers cutanés.....	27
e. Surdité.....	27
3) Formes non-syndromiques d'albinisme.....	29
a. OCA1 .....	29
b. OCA2 .....	33
c. OCA3 .....	33
d. OCA4 .....	35
e. OCA5 .....	35
f. OCA6 .....	35
g. OCA7 .....	37
h. OA1 .....	37
i. FHONDA.....	39
4) Formes syndromiques d'albinisme .....	41

a.	Syndromes d’Hermansky-Pudlak.....	41
b.	Syndrome de Chediak-Higashi.....	47
5)	Analyses de cohortes et corrélations génotype-phénotype.....	49
6)	Objectifs .....	51
II.	Matériels et méthodes.....	53
1)	Création d’une base de données .....	53
2)	Compilation de données cliniques .....	55
3)	Etudes moléculaires .....	55
4)	Analyses statistiques .....	55
III.	Résultats.....	57
1)	Données démographiques .....	57
a.	Age au diagnostic, sex-ratio, prévalence.....	57
b.	Antécédent, consanguinité.....	59
c.	Répartition géographique.....	59
2)	Signes cutané-phanériens .....	63
a.	Couleur de peau .....	63
b.	Couleur des cheveux.....	67
c.	Couleur des iris .....	71
d.	Présence de lésions cancéreuses .....	71
3)	Signes ophtalmologiques .....	73
a.	Signes fonctionnels ophtalmologiques.....	73
b.	Examens complémentaires ophtalmologiques .....	73
c.	Signes d’atteinte visuelle.....	75
4)	Signes des formes syndromiques.....	77
a.	Signes de diathèse hémorragique .....	77
b.	Signes pulmonaires, digestifs et immunitaires.....	77

5) Autres signes .....	79
6) Comparaison entre types de variants .....	81
IV. Discussion - Perspectives .....	87
1) Discussion.....	87
2) Perspectives.....	93
V. Références .....	97
VI. Annexes .....	104
Annexe 1 : Fiche de renseignements cliniques .....	104
Annexe 2 : Analyses moléculaires .....	106
Annexe 3 : Répartition des formes d'albinismes par continent.....	110
Annexe 4 : Couleur de peau par rapport aux parents.....	111
Annexe 5 : Articles publiés dans la thématique : Article 1 :.....	112
Annexe 6 : Articles publiés dans la thématique : Article 2 :.....	119
Annexe 7 : Articles publiés dans la thématique : Article 3 :.....	128



## Abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ADP : adénosine diphosphate

AP3 : adaptor protein complex 3

ATP : adénosine triphosphate

BLOC : biogenesis of lysosome-related organelle complex

CSC : carcinome spinocellulaire

CHS : Chediak-Higashi syndrome

DCT : dopachrome tautomérase

DNA : deoxyribonucleic acid

EPR : épithélium pigmenté rétinien

ERG : électrorétinogramme

FHONDA : foveal hypoplasia, optic nerve decussation defects and anterior segment dysgenesis

HGMD : human gene mutation database

HPS : Hermansky-Pudlak syndrome

INSEE : institut national de la statistique et des études économiques

KO : knock-out

L-DOPA : dihydroxyphénylalanine, isomère lévogyre

LRO : lysosome related organelles

MATP : membrane associated transporter protein

NK : natural killer

OA : ocular albinism

OCA : oculocutaneous albinism

OCT : tomographie de cohérence optique

PEV : potentiels évoqués visuels

SNARE : soluble n-éthylmaleimide-sensitive-factor attachment *protein* receptor

SNAT : Sodium-coupled neutral amino acid transporter

SQL : structured query language

TRP2 : tyrosinase-related protein 2

TYR : tyrosinase

TYRP1 : tyrosinase-related protein 1

UV : ultraviolet

## Résumé

L'albinisme correspond à un groupe de pathologies associant une atteinte visuelle à une hypopigmentation cutané-phanérienne. Plusieurs formes existent sur le plan clinique : l'albinisme non syndromique avec 7 formes oculocutanées (OCA1-7) et une forme oculaire liée à l'X (OA1) et l'albinisme syndromique avec les syndromes d'Hermansky-Pudlak (HPS1-10) et le syndrome de Chediak-Higashi (CHS). L'albinisme est une pathologie génétiquement hétérogène liée à l'atteinte d'un des 19 gènes connus avec une transmission autosomique récessive sauf pour la forme oculaire liée au chromosome X. Au laboratoire de génétique moléculaire du CHU de Bordeaux l'analyse des gènes d'albinisme est effectuée depuis 2003, avec à ce jour plus de 1400 patients analysés. L'an dernier l'équipe a publié les résultats moléculaires concernant 990 patients dont 716 avaient un diagnostic moléculaire établi. L'objectif de ce travail est de décrire sur le plan phénotypique (dermatologique et ophtalmologique en particulier) ces patients atteints afin de définir un spectre phénotypique des différentes formes d'albinisme.

Nous avons pu décrire 692 patients et confirmons que la répartition des différentes formes d'albinisme est en accord avec de précédentes descriptions. L'analyse au niveau cutané-phanérien permet de mettre en évidence des spécificités de couleur de peau, de cheveux et d'iris en fonction des formes. Il apparaît important d'analyser la pigmentation des patients en fonction de celle de ses parents. L'analyse des signes ophtalmologiques montre que l'atteinte est constante sans différence entre les diverses formes d'albinisme. Enfin les signes de formes syndromiques sont peu souvent retrouvés dans cette population essentiellement constituée de patients jeunes. Ces données sont comparées aux cohortes de patients précédemment décrites et la validité des critères diagnostiques récemment proposés par Kruijt et al. est testée.

La description phénotypique de ces différentes formes d'albinisme permet de définir précisément les atteintes fréquentes retrouvées dans chaque forme. On note aussi que des formes oculocutanées, oculaires et même syndromiques peuvent avoir des phénotypes chevauchants et il convient donc de parler d'albinisme d'une manière générale.

**Mots clés :** Albinisme, Corrélation génotype-phénotype, Génétique



## Abstract

### Demographic, phenotypic and genetic analyses of a cohort of 692 patients affected with albinism.

Albinism is a group of disorders which associate visual impairment and cutaneous hypopigmentation. At the clinical level there are several entities: non syndromic albinism with 7 oculocutaneous (OCA 1-7) and one X-linked ocular (OA1) and syndromic albinism with Hermansky-Pudlak syndromes (HPS 1-10) and Chediak-Higashi syndrome (CHS). Albinism is genetically heterogeneous and caused by the presence of pathogenic variants in one of the 19 known genes. The mode of inheritance is autosomal recessive except for the X-linked ocular type. The aim of this work is to describe at the phenotypic level (dermatologic and ophthalmologic particularly) affected patients in order to define a phenotypic spectrum of different types of albinism. We describe 692 patients and we confirm that distribution in different types is in agreement with previous descriptions. Analysis of the pigmentation allows to highlight specificities of skin, hair and iris color according to the different types. It seems essential to analyse pigmentation of patients depending on the parents. Analysis of the ophthalmologic signs shows that the impairment is constant without differences between the different types of albinism. Finally, characteristic features of syndromic types are rarely found within this population essentially composed of young patients. These findings are compared to cohorts previously published and validity of the diagnostic criteria proposed by Kruijt et al. are tested. Phenotypic description of the different types of albinism allows defining precisely the signs frequently found in each type. We also note that oculocutaneous, ocular and syndromic types can display overlapping phenotypes and that one should talk about albinism in general terms.

**Tableau 1** : Différentes formes d'albinisme.

Type d'albinisme		Gene	Localisation	N° OMIM	
Albinisme non syndromique	Albinisme oculocutané	OCA1	<i>TYR</i>	11q14.3	203100
		OCA2	<i>OCA2</i>	15q12-q13.1	203200
		OCA3	<i>TYRP1</i>	9p23	203290
		OCA4	<i>SLC45A2</i>	5p13.2	606574
		OCA5	-	4q24	615312
		OCA6	<i>SLC24A5</i>	15q21.1	113750
		OCA7	<i>LRMDA=C10orf11</i>	10q22.2-q22.3	615179
	Albinisme oculaire	OA1	<i>GPR143</i>	Xp22.2	300500
Albinisme syndromique	Syndromes d'Hermansky Pudlak	HPS1	<i>HPS1</i>	10q24.2	203300
		HPS2	<i>AP3B1</i>	5q14.1	608233
		HPS3	<i>HPS3</i>	3q24	614072
		HPS4	<i>HPS4</i>	22q12.1	614073
		HPS5	<i>HPS5</i>	11p15.1	614074
		HPS6	<i>HPS6</i>	10q24.32	614075
		HPS7	<i>DTNBP1</i>	6p22.3	614076
		HPS8	<i>BLOC1S3</i>	19q13.32	614077
		HPS9	<i>BLOC1S6</i>	15q21.1	614171
		HPS10	<i>AP3D1</i>	19p13.3	617050
	Syndrome de Chediak-Higashi	CHS1	<i>LYST</i>	1q42.3	214500
Autre		FHONDA	<i>SLC38A8</i>	16q23.3	609218

Pour la forme OCA5 le gène n'a pas été identifié à ce jour.

## I. Introduction

L'albinisme correspond à un groupe de pathologies hétérogènes sur le plan clinique et génétique dont le point commun est une atteinte visuelle et une hypopigmentation cutanéophanérienne plus ou moins marquée. Il existe plusieurs formes : l'albinisme non syndromique avec 7 formes oculocutanées (OCA1-7), une forme oculaire liée à l'X (OA1) et l'albinisme syndromique avec les syndromes d'Hermansky-Pudlak (HPS1-10) et le syndrome de Chediak-Higashi (CHS). Les syndromes HPS et CHS font partie du groupe de pathologies des organelles associées aux lysosomes (LRO, lysosome related organelles). Une forme proche de l'albinisme associant hypoplasie fovéale et anomalies de décussation du nerf optique (syndrome FHONDA Foveal Hypoplasia, Optic Nerve Decussation defects and Anterior segment dysgenesis) correspond à un diagnostic différentiel. Toutes les formes sont transmises de façon autosomique récessive exceptée pour OA1 transmis de manière récessive liée au chromosome X. Les différentes formes d'albinisme et les gènes associés sont présentés dans le **Tableau 1**.



## 1) Epidémiologie

L'albinisme est une affection génétique rare touchant 1 personne sur 17 000 dans le monde ce qui en fait la deuxième cause de cécité congénitale et la première cause d'hypopigmentation généralisée héréditaire pour une revue voir (1).

La prévalence varie en fonction du gène impliqué et de l'origine géographique. La forme OCA2 correspond à la moitié des formes d'albinisme dans le monde mais sa prévalence varie de 1/36 000 aux Etats-Unis à 1/5 000-1/15 000 dans la population africaine ce qui en fait la forme la plus fréquente sur ce continent (2-4). Une délétion récurrente est retrouvée dans les populations d'Afrique noire. Ainsi au sein d'un peuple du Nigéria, une prévalence de la maladie bien plus haute (1/1 100) a pu être observée (5). Dans les populations européennes, la forme la plus représentée est OCA1 suivie de OCA2 et OCA4 (6). Dans la population japonaise la forme OCA4 est la plus fréquente expliquant 24% des formes d'albinisme (7). Les formes syndromiques sont rares avec une prévalence estimée entre 1 sur 500 000 et 1 sur 1 000 000 dans le monde (8). Une prévalence plus importante est notée sur l'île de Puerto Rico pour laquelle plusieurs variants avec effets fondateurs sont retrouvés. Ainsi la forme HPS1 atteint 1 sur 1800 alors que un HPS3 est retrouvé chez 1 sur 16 000 personnes sur cette île (9,10).

## 2) Clinique

Toutes les formes d'albinisme associent des signes ophtalmologiques à un degré plus ou moins important d'hypopigmentation. Pour les formes syndromiques, les signes suivants peuvent être retrouvés : diathèse hémorragique, fibrose pulmonaire, colite granulomateuse, infections fréquentes et retard psychomoteur. L'hypopigmentation entraîne un risque accru de cancers cutanés.

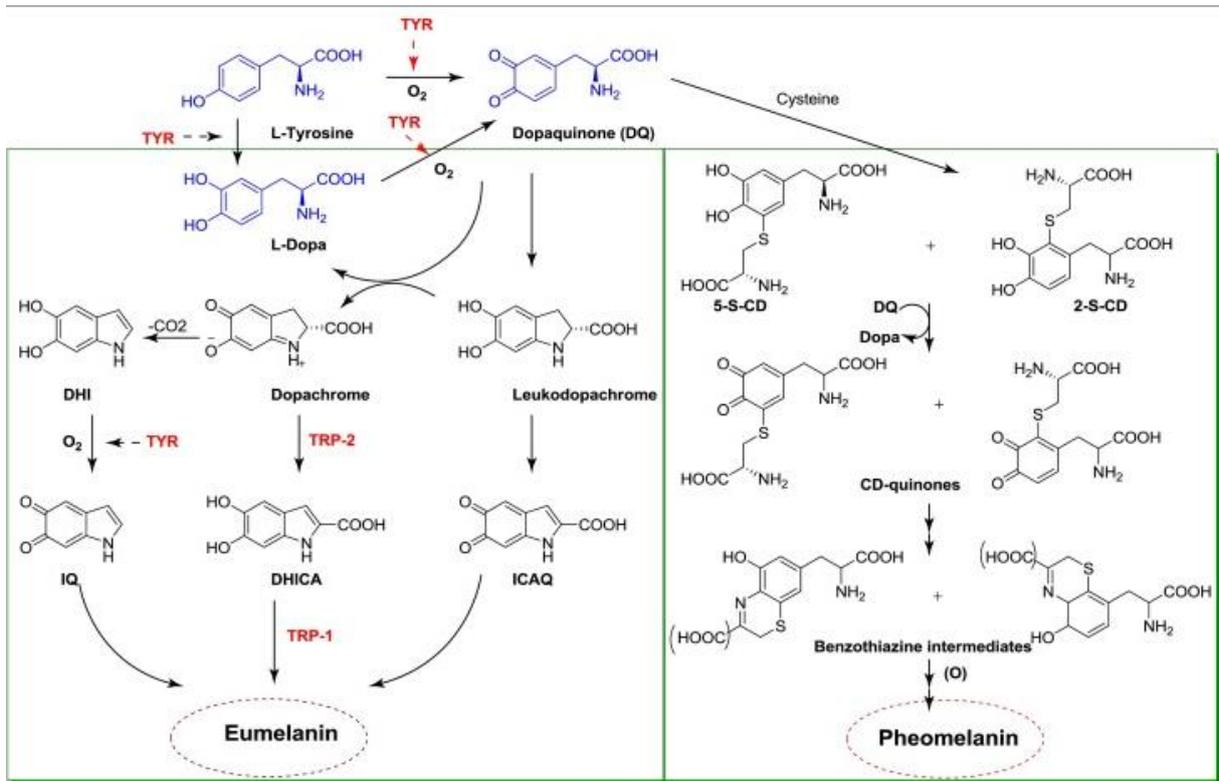


Figure 1 : Voie de synthèse des deux types de mélanines (11).

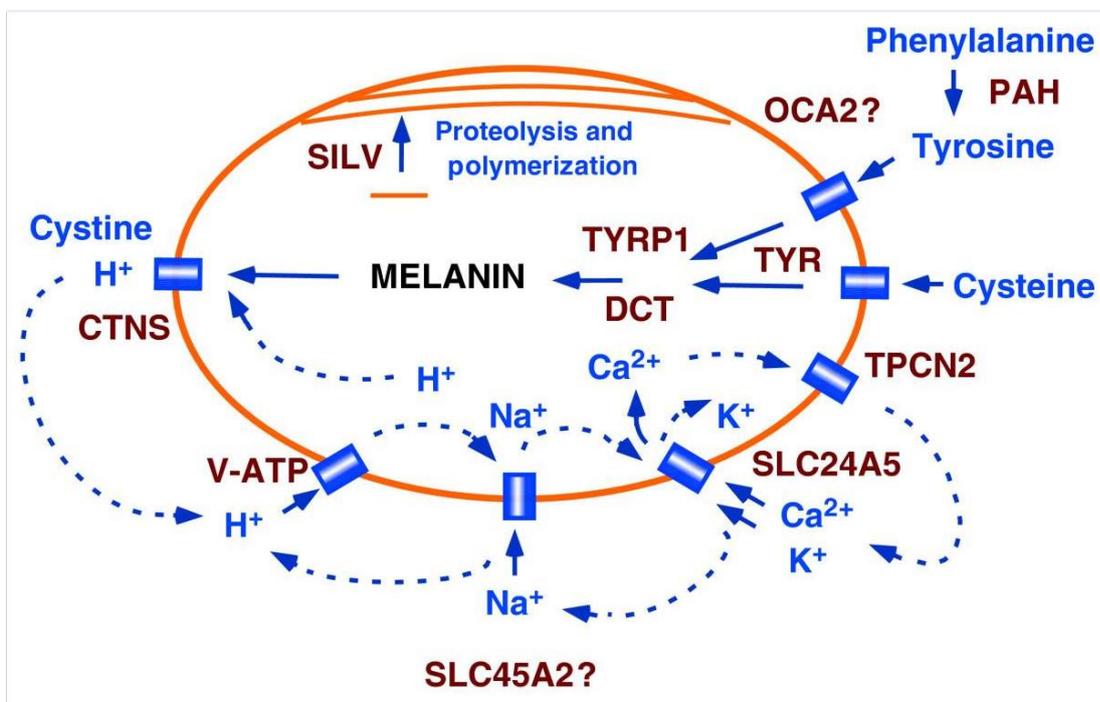


Figure 2 : Action des différentes protéines mélanosomales dans le processus de mélanogénèse (12).

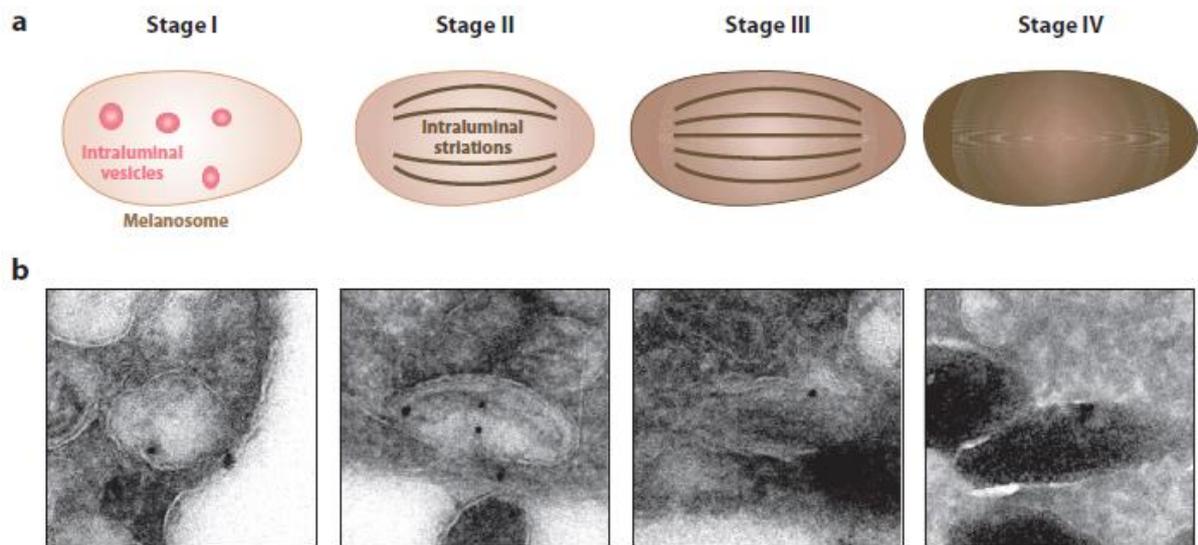
## a. Signes cutanéophanéariens

La mélanine est le pigment influençant la couleur de la peau, des cheveux et des iris et ayant un rôle de photoprotection grâce à sa capacité à absorber les UV. Il existe deux sortes de mélanine : l'eumélanine de couleur marron ou noire et la phaeomélanine de couleur rouge ou orangée. La mélanine est retrouvée dans les mélanocytes dérivant des cellules des crêtes neurales et dans l'épithélium pigmenté rétinien (EPR) dérivant du neuroectoderme. La synthèse de mélanine a lieu au sein des mélanocytes dans une organelle spécifique appelée mélanosome qui va ensuite être transférée aux kératinocytes. Une hypopigmentation peut survenir en cas de défaut de mélanogénèse ou d'une anomalie de transport des mélanosomes. En effet, le niveau de pigmentation sera fonction du nombre et de la taille des mélanosomes.

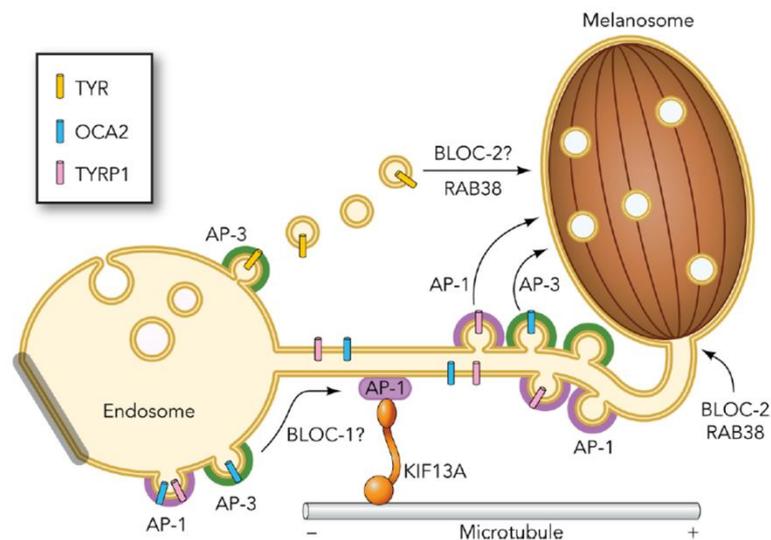
### 1. Mélanogénèse

La première étape de la mélanogénèse a lieu dans les mélanosomes par action de l'enzyme tyrosinase qui convertit la tyrosine en Dopa et Dopaquinone. Il s'agit ici d'une étape limitante. Ensuite l'enzyme dopachrome tautomérase (DCT ou TRP2) permet de transformer la dopachrome en acide 5,6-DHI-2 carboxylique (DHICA) qui est oxydé par la tyrosinase-related protein 1 (TYRP1) en eumélanine (**Figure 1**). 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* (**Figure 2**) (13).



**Figure 3** : Différents stades de maturation du mélanosome (a) avec leur aspect en microscopie (b) (14) : le prémélanosome ou mélanosome stade I présente une forme quasi-sphérique. Le mélanosome stade II a une forme allongée avec la formation de stries fibrillaires. Au stade III, la mélanine est déposée sur ces stries. Le stade IV est défini par l'absence de distinction des stries.



**Figure 4** : Différents complexes protéiques permettant l'adressage des protéines nécessaires à la synthèse de mélanine dans les mélanosomes (15) : Le complexe AP3 permet le transport de TYR dans les mélanosomes. Le complexe « biogenesis of lysosome-related organelle complex 1 » (BLOC1) permet la formation de vésicules contenant TYRP1 et BLOC2 permet son transport dans le mélanosome.

## *2. Maturation du mélanosome*

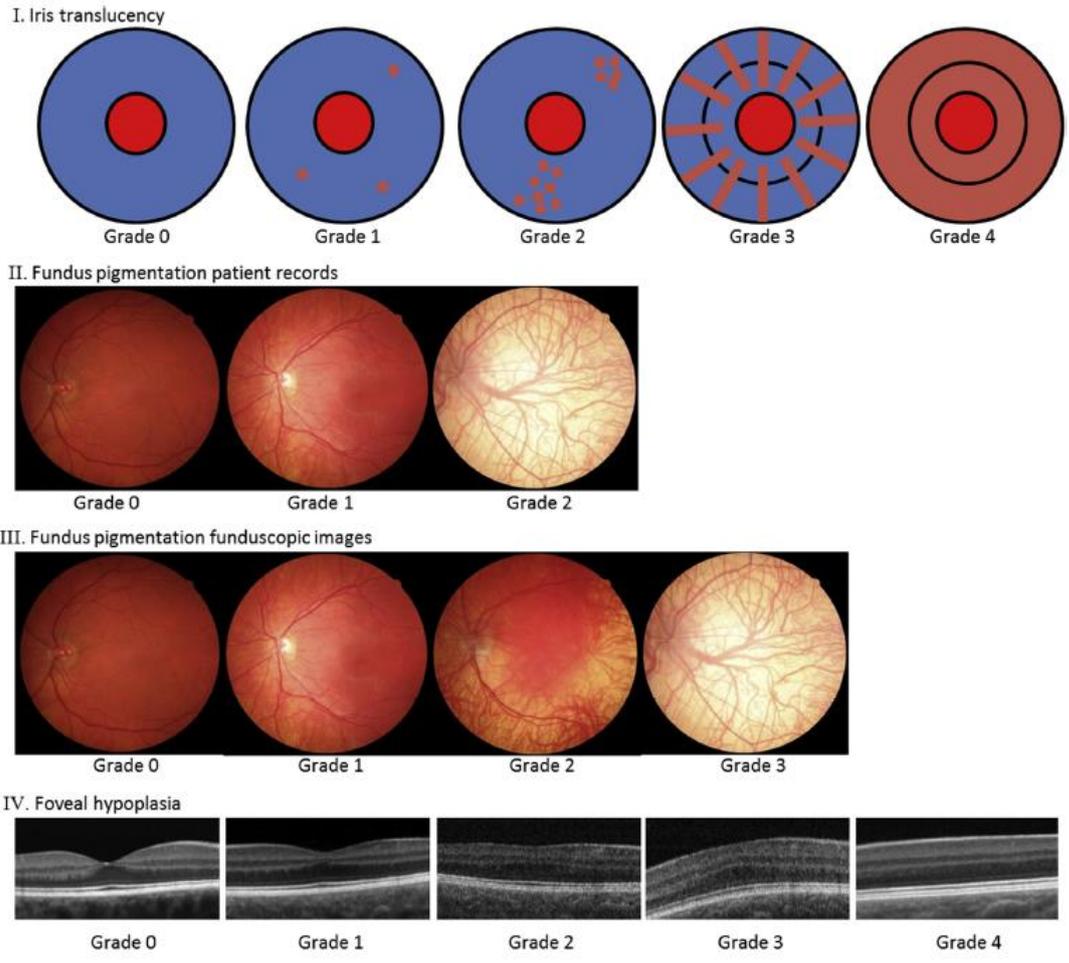
La maturation du mélanosome au cours de la mélanogenèse nécessite l'apport de protéines spécifiques comme TYR, protéine-P et TYRP1. Chaque stade de maturation du mélanosome est décrit selon son aspect (**Figure 3**).

Les protéines nécessaires à la synthèse de la mélanine sont transportées par plusieurs complexes protéiques (**Figure 4**). Ces complexes sont tous formés de protéines dont les gènes sont responsables des différentes pathologies des LRO comme les HPS et seront décrits plus bas. Nous comprenons ici que l'hypopigmentation cutanéophanérienne retrouvée dans ces syndromes est due au défaut d'adressage des protéines de la mélanogenèse dans les mélanosomes.

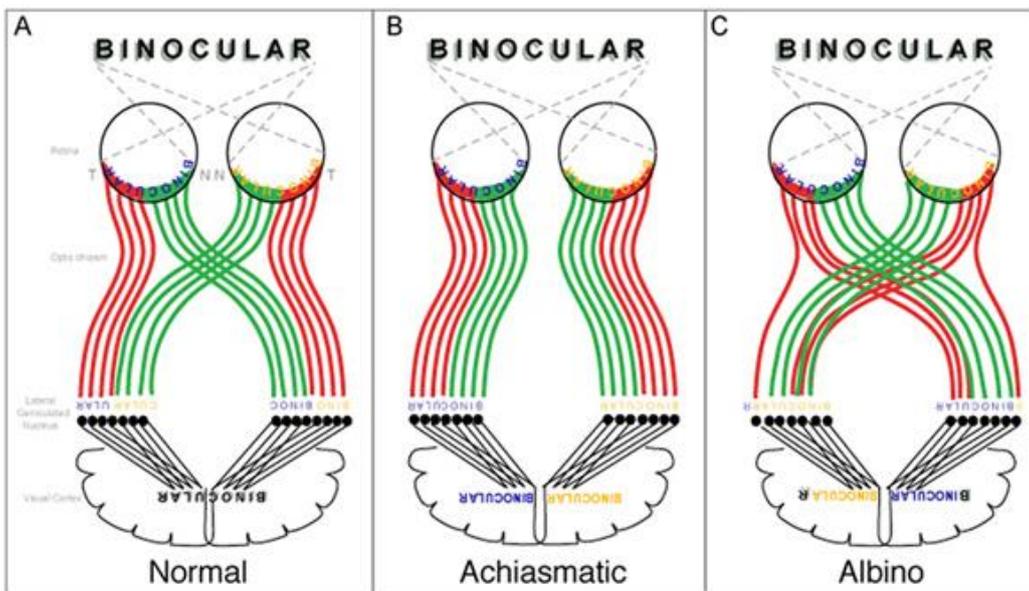
### **b. Signes ophtalmologiques**

Au niveau ophtalmologique, l'atteinte est caractérisée par une hypoplasie fovéale, une hypopigmentation rétinienne, une transillumination irienne, une anomalie de décussation des voies optiques (asymétrie croisée), un nystagmus, une photophobie et un strabisme. Ces atteintes entraînent une baisse de l'acuité visuelle et doivent être recherchées avec des examens tels que le fond d'œil, l'examen en lampe à fente, la tomographie de cohérence optique (OCT), les potentiels évoqués visuels (PEV) et l'électrorétinogramme (ERG).

Le nystagmus est l'une des atteintes les plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints d'albinisme. Tout type de nystagmus peut être retrouvé et il peut être associé à un torticolis oculaire.



**Figure 5 :** Classification en différents stades de la translucination irienne, de l'hypopigmentation rétinienne et de l'hypoplasie fovéale (16).



**Figure 6 :** Représentation schématique de la décrossation des fibres nerveuses optiques : **A.** Situation normale. **B.** Situation en l'absence de chiasma. **C.** Patient atteint d'albinisme avec décrossation excessive des fibres temporales (rouges). Tiré de (17).

L'atteinte la plus évidente est la transillumination irienne qui peut être variable entre la présence de quelques points rouges jusqu'à une transillumination totale. Cette atteinte recherchée en lampe à fente peut être cotée en 4 stades comme représenté schématiquement dans la **Figure 5**. Une faible transillumination irienne peut être retrouvée de manière normale dans des groupes ethniques faiblement pigmentés.

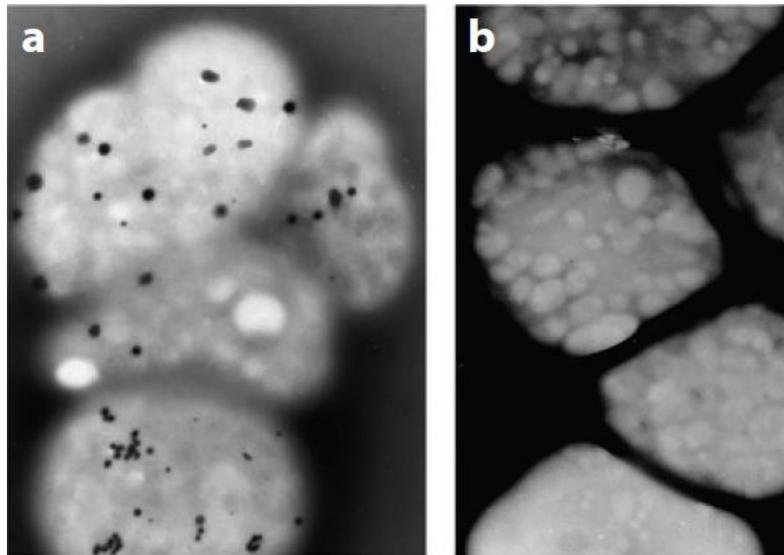
L'hypoplasie fovéale est l'atteinte la plus limitante pour le développement d'une bonne vision (18). Elle est classée aussi en 4 stades selon la sévérité (**Figure 5**). Le développement normal de la fovéa nécessiterait une pigmentation de l'EPR pour être induit. Une étude a permis de corréler le stade de l'hypoplasie fovéale à une baisse d'acuité visuelle plus sévère (19).

L'hypopigmentation rétinienne correspond à la visibilité anormale à travers la rétine. Elle est plus importante au niveau de la rétine périphérique et sera aussi classée en plusieurs stades (**Figure 5**).

L'asymétrie croisée vue aux PEV correspond à une augmentation du nombre de cellules ganglionnaires de la rétine temporale qui se projettent sur l'hémisphère controlatéral. Dans une situation normale seulement 55% des fibres optiques nerveuses décussent contre 75 à 85% chez des patients atteints d'albinisme comme représenté sur la **Figure 6** (18). La présence d'une asymétrie croisée est associée à une moins bonne fixation visuelle après chirurgie de strabisme et doit donc être dépistée pour informer au mieux les patients.

La baisse d'acuité visuelle observée chez la plupart des patients sera aggravée par le nystagmus et les anomalies de réfraction. Il est donc important de prendre en charge précocement toute anomalie visuelle.

Le lien entre la diminution de pigmentation et l'atteinte visuelle n'est pas clairement établi. En effet, il a été montré que chez une souris albinos, l'introduction de L-DOPA suffisait à récupérer une vision satisfaisante et que la présence de mélanine n'est pas indispensable (20).



**Figure 7** : Aspect des granules denses plaquettaires en microscopie électronique (14) : **a.** Plaquettes d'un patient témoin avec les granules denses en noir. **b.** Plaquettes d'un patient HPS montrant l'absence de granules denses.

## c. Signes de formes syndromiques

Les signes présents dans les formes syndromiques d'albinisme sont liés à la dysfonction de plusieurs LRO comme les granules denses plaquettaires, les granules lytiques et azurophiles des lymphocytes ou les corps lamellaires des cellules épithéliales pulmonaires (21).

L'étude de ces pathologies a permis de mieux comprendre la biosynthèse de ces organelles qui est liée aux voies de sécrétion des protéines et du transport des lipides.

### 1. Diathèse hémorragique

La diathèse hémorragique est suspectée devant des signes de saignements spontanés (ecchymose, épistaxis, ménorragies) ou provoqués (hémorragies post-chirurgicales). Le diagnostic peut être confirmé en microscopie électronique en montrant l'absence des granules denses plaquettaires (**Figure 7**). L'agrégation plaquettaire est aussi perturbée avec une réponse secondaire anormale aux stimuli et le temps de saignement est généralement augmenté. Le taux de plaquettes ainsi que de prothrombine sont la plupart du temps normaux.

Les granules denses plaquettaires (ou granule delta) sont les organelles permettant aux plaquettes d'apporter des protéines hémostatiques au niveau d'une brèche d'un vaisseau. Elles contiennent du calcium, de la sérotonine, de l'ADP, de l'ATP et des polyphosphates et apparaissent noires en microscopie électronique (**Figure 7**).

### 2. Atteinte pulmonaire

Pour les formes les plus sévères liées à l'atteinte du BLOC3 (HPS1 et HPS4), il est aussi retrouvé une atteinte pulmonaire liée au défaut des corps lamellaires des cellules épithéliales pulmonaires et à l'accumulation lysosomale de céroïdes lipofuscines. L'atteinte



pulmonaire restrictive, qui peut démarrer dans la troisième décennie, a aussi été retrouvée chez des patients avec HPS2 et correspond à 30% des patients HPS (22).

### *3. Atteinte digestive*

Une atteinte digestive concerne 80% des patients HPS1 et peut être sévère dans 15% des cas nécessitant la prise d'un traitement anti-inflammatoire ou une colectomie. Les signes associés sont une douleur abdominale, des rectorragies et des fistules ou abcès péri-anaux et peuvent débuter dès l'âge de 15 ans. L'atteinte histologique est proche d'une colite granulomateuse comme vu dans la maladie de Crohn. Le colon est plus fréquemment atteint et un seul article rapporte une atteinte iléale isolée (23). Les formes sévères d'HPS1 peuvent entraîner une mortalité prématurée autour de l'âge de 50 ans (14).

### *4. Déficit immunitaire*

Pour les patients atteints des formes HPS2 et HPS10 liées au complexe protéique AP3, il est aussi retrouvé un déficit immunitaire et une neutropénie entraînant des infections fréquentes (24). Ces atteintes peuvent être expliquées par la formation anormale des granules lytiques des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules « Natural Killer » (NK) mais aussi des granules azurophiles dans lesquels le complexe AP3 intervient.

### *5. Autres signes*

Les syndromes HPS peuvent aussi se manifester par la présence d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire, d'une cardiomyopathie et d'un retard de développement psychomoteur.



#### **d. Risque de cancers cutanés**

Un sur-risque de cancers cutanés est associé à l'albinisme du fait de l'hypopigmentation. Les carcinomes spino-cellulaires (CSC) sont les tumeurs les plus fréquemment retrouvées (25) et se développent entre 20 et 30 ans (26,27). Les mélanomes sont au contraire rarement retrouvés. Dans une étude portant sur 111 patients atteints d'albinisme et porteurs de cancers, seul 1 cas de mélanome était retrouvé (28). Ce faible taux est probablement dû à un sous-diagnostic car les mélanomes apparaissent amélanotiques (29).

Ce risque a été souvent estimé pour les populations africaines mais il est peu étudié pour les populations européennes. En effet, en Afrique à cause de la forte exposition solaire et du suivi des patients qui n'est pas optimal, le développement de carcinomes au stade avancé est plus important. Dans une population africaine, il est estimé que le risque de CSC est augmenté d'un facteur 1 000 par rapport à la population générale (30).

Dans l'étude d'une cohorte de 321 patients italiens atteints d'albinisme, il n'est retrouvé qu'une seule lésion de type kératose actinique chez 3 patients et un mélanome à 40 ans chez un patient (31).

#### **e. Surdité**

La mélanine est aussi présente au niveau de l'oreille interne et un retentissement de l'absence de mélanine sur l'audition est supposé. De plus, des troubles auditifs ont été rapportés dans un modèle murin d'albinisme (32). La mélanine ne semble pas essentielle à l'audition mais aurait un rôle protecteur dans les surdités liées à l'âge. Une grande étude épidémiologique évaluant la relation entre phototype et surdité chez 50 000 femmes n'a pas permis de mettre en évidence une relation causale (33). Le rôle de la mélanine n'est donc pas clairement établi dans l'audition mais une des hypothèses est



que la mélanine en se liant au calcium serait impliquée dans la régulation de l'homéostasie calcique dans l'endolymphe.

Dans la littérature, il n'est rapporté que peu de cas d'albinisme associé à une surdité. Un article retrouvait la coségrégation d'un albinisme oculocutané avec une surdité de transmission récessive et la question d'une coïncidence était posée mais l'analyse génétique a finalement retrouvé des variants dans *SLC45A2* et *GJB2* permettant d'expliquer ces deux signes cliniques (34). Une association connue sous le nom de syndrome de Tietz est la survenue d'un syndrome de Waardenburg dans lequel la surdité est un signe majeur associé à un albinisme oculaire mais ces cas sont liés à des variants du gène *MITF*, avec un effet modificateur possible suggéré dans deux cas par l'existence d'un variant hétérozygote de *TYR* (35) ou de *TYRP1* (36). D'autres formes plus anciennes ont été décrites associant albinisme et surdité mais à ce jour aucun gène n'a pu être mis en évidence. Dans une série italienne de 2017, 131 patients ont pu être testés pour un trouble auditif. Seuls 2 d'entre eux avaient une surdité modérée à sévère tandis que 6 patients présentaient une surdité modérée et 4 autres avaient une surdité légère (31).

### 3) Formes non-syndromiques d'albinisme

#### a. OCA1

La forme OCA1 est causée par des variants du gène *TYR* codant pour l'enzyme tyrosinase qui catalyse une étape limitante de la mélanogenèse. La première description a été faite en 1989 sur des patients pour lesquels aucune production de mélanine n'était observée (37). La base de données HGMD (Human Gene Mutation Database) répertorie 445 variants rapportés pathogènes chez des patients atteints de cette forme. La sévérité du phénotype des patients OCA1 est corrélée à l'activité enzymatique résiduelle. Initialement, plusieurs sous entités cliniques d'OCA1 avaient été décrites :

- OCA1A : forme la plus sévère sur le plan de la pigmentation (cheveux blancs platine) et de l'acuité visuelle

**Figure 8** : Phénotype cutané de différentes formes d'albinisme d'après (Marti et al. 2017)

(a)



OCA1-2 mut

OCA1-R402Q :  
patients 1, 16,  
20, 54, 56, 57

(b)



OCA2

(c)



OCA3

- OCA1B : cheveux pouvant se colorer après la naissance et baisse d'acuité visuelle modérée
- OCA pigment minimal : cheveux blonds
- OCA thermosensible : cheveux pigmentés sur les bras, jambes et torse mais cheveux blancs platine au niveau des aisselles, crane et région pubienne.

Actuellement en dehors de la forme la plus sévère, une forme modérée fréquente (45% des formes OCA1) a pu être individualisée correspondant à la présence d'un variant c.1205G>A/Arg402Gln (R402Q) en *trans* d'un autre variant du gène *TYR*. Le phénotype de ces différents patients peut être apprécié sur la **figure 8**. Ce variant a souvent été controversé dans la littérature car :

- il est fréquemment retrouvé en population générale : 17,7% au niveau mondial, 27,2% dans la population européenne à l'état hétérozygote ; 7,4% à l'état homozygote,
- à l'état homozygote il n'est pas suffisant pour être responsable d'un phénotype d'albinisme,
- certains individus porteurs de deux variants en *trans* (dont le R402Q) ne présentent pas un albinisme.

Une récente étude réalisée au laboratoire sur 268 patients (146 avec deux variants pathogènes du gène *TYR* et 122 avec un variant pathogène et le variant R402Q du gène *TYR*) a permis de conclure que ce variant R402Q était clairement pathogène lorsqu'il était associé en *trans* à un autre variant pathogène du gène *TYR* (38). Le phénotype lié à ce variant est cependant plus modéré avec une hypopigmentation faible voire absente, une meilleure acuité visuelle, une photophobie moindre et une hypoplasie fovéale moins sévère.



## **b. OCA2**

La forme OCA2 a été décrite en 1993 en identifiant l'homologue humain *OCA2* du gène responsable du modèle murin pink-eyed (39). La protéine P aurait plusieurs rôles dans la mélanogénèse : transport de la tyrosinase dans le mélanosome, régulation du pH mélanosomal et stabilisation du complexe protéique mélanosomal.

Les patients sont décrits avec une peau claire dès la naissance, des iris bleus ou marron et des cheveux évoluant du jaune au blond/roux (**Figure 8**).

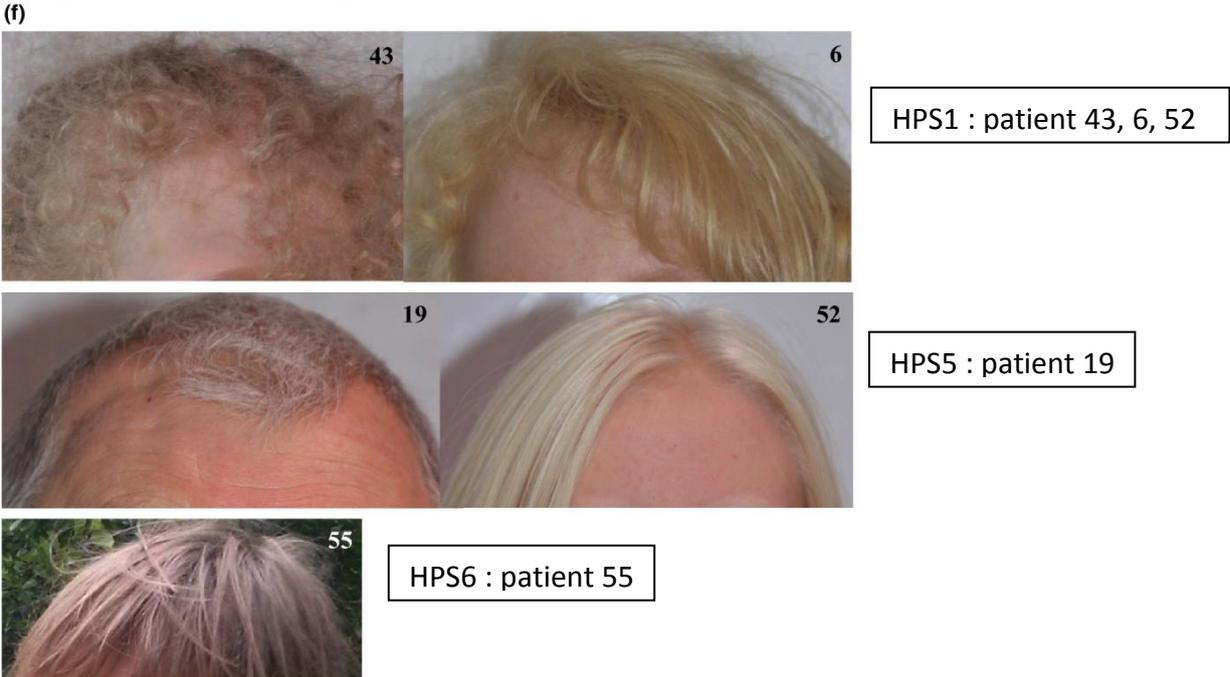
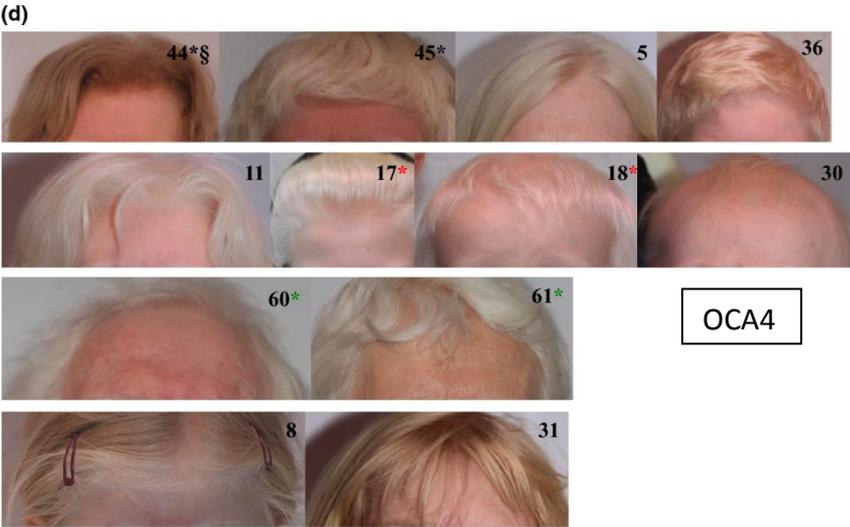
A ce jour, 316 variants pathogènes du gène *OCA2* responsables d'albinisme ont été décrits dans HGMD. Une délétion récurrente est retrouvée dans les populations africaines et afro-américaines qui viendrait d'un effet fondateur des régions sub-sahariennes (40).

## **c. OCA3**

La forme OCA3 liée au gène *TYRP1* a été décrite en 1996 chez des jumeaux d'origine afro-américaine qui présentait une peau brune claire, des iris bleu-gris et des cheveux bruns clairs (41). Le phénotype des patients est une peau très claire à la naissance mais qui va pouvoir se pigmenter par la suite et des cheveux principalement roux (**Figure 8**). Il s'agit d'une forme rare initialement retrouvée dans les populations africaines mais qui a maintenant été décrite dans toutes les populations. 56 variants pathogènes de *TYRP1* sont recensés dans HGMD.

En dehors de son activité enzymatique dans la synthèse de mélanine, la protéine TYRP1 aurait un rôle dans la stabilisation de la tyrosinase.

Figure 9 : Phénotype cutané de différentes formes d'albinisme d'après (Marti et al. 2017)



#### **d. OCA4**

La forme OCA4 a été premièrement décrite chez un patient turc atteint d'albinisme pour qui le séquençage du gène *SLC45A2* retrouvait un variant homozygote (42). Le phénotype associé est une hypopigmentation sévère ressemblant à la forme OCA1 (**Figure 9**). Cette forme est fréquente en Asie avec un variant récurrent lié à un effet fondateur. HGMD dénombre 161 variants retrouvés dans cette forme.

La protéine MATP est nécessaire au transport de protéines pour contrôler la fonction du mélanosome. Les variants du gène entraînent un pH mélanosomal bas et ils sont associés à une baisse de l'activité tyrosinase (43).

#### **e. OCA5**

Cette forme a été décrite à partir d'une famille pakistanaise consanguine dont 5 membres étaient atteints et présentaient une peau blanche, des cheveux blonds et une atteinte visuelle avec nystagmus, photophobie, hypoplasie fovéale et baisse d'acuité visuelle (44). L'étude de liaison a permis d'impliquer le locus 4q24 mais à ce jour le gène responsable n'a pas été identifié.

#### **f. OCA6**

La forme OCA6 a été découverte en 2013 dans une famille chinoise dont le cas index présentait un nystagmus, une photophobie et une pigmentation plus claire que ses parents et son frère. Le séquençage d'exome a permis de retrouver deux variants dans le gène *SLC24A5* (45). Depuis, plusieurs cas ont été rapportés permettant de mieux définir le phénotype. Dans une étude rapportant 5 cas, l'atteinte oculaire apparaît constante avec tous les patients présentant une transillumination irienne, une hypopigmentation irienne et une hypoplasie fovéale (46). Au contraire, l'hypopigmentation est très hétérogène avec une couleur de cheveux allant du blanc platine



au brun clair comme le montre la description de 22 patients dans notre récente étude (47).

Le gène *SLC24A5* code pour une protéine permettant un échange sodium-calcium dépendant du potassium et régulant la mélanogenèse épidermale. Il a été montré que les mélanocytes de patients avaient des mélanosomes moins matures ce qui fait suspecter une fonction de *SLC24A5* dans ce processus de maturation.

### **g. OCA7**

Cette dernière forme liée aux variants du gène *C10orf11* renommé plus tard *LRMDA* a été mise en évidence dans une famille des îles Féroé et chez un patient lithuanien (48). Les patients présentaient tous un nystagmus, une transillumination irienne et une asymétrie croisée. La plupart avaient une pigmentation plus claire que leurs parents. Le gène *LRMDA*, exprimé dans les mélanoblastes précurseurs des mélanocytes, code pour une protéine à répétition riche en leucine. Sa fonction et son rôle dans le développement d'un albinisme sont peu connus mais il pourrait exister un lien avec le gène *MITF* qui intervient dans la différenciation du mélanocyte.

### **h. OA1**

L'albinisme oculaire lié à l'X (OA1) aussi appelé albinisme de type Nettleship-Falls est dû à des variants du gène *GPR143*. Les hommes atteints présentent tous les signes ophtalmologiques d'albinisme sans atteinte cutanée (**Figure 9**) (49). Les femmes porteuses hétérozygotes présentent au fond d'œil des signes caractéristiques d'hypopigmentation irrégulière de la rétine (aspect peigné) correspondant à la mosaïque d'inactivation du chromosome X (50). La base HGMD compte 181 variants pathogènes de *GPR143*.



Le gène *GPR143* code pour une protéine G couplée à un récepteur qui est intégrée dans la membrane du mélanosome et qui est impliquée dans la régulation de la biogenèse et la croissance du mélanosome (16). L'observation histologique chez les patients retrouve un aspect de macromélanosomes au sein de la peau et de l'épithélium pigmenté rétinien.

### **i. FHONDA**

Le FHONDA (Foveal Hypoplasia, Optic Nerve Decussation defects and Anterior segment dysgenesis) a été décrit en 2006 à partir de l'observation de 3 femmes présentant une hypoplasie fovéale et une asymétrie croisée mais sans transillumination irienne et avec un fond d'œil normalement pigmenté (51). L'identification de la région chromosomique et du gène en cause a été faite en 2013 par deux équipes anglaise et néerlandaise (52,53).

Les patients présentent tous une hypoplasie fovéale, des anomalies de décussation et seulement certains des anomalies du segment antérieur (embryotoxon, colobome ou microphthalmie).

Le gène *SLC38A8* code pour un membre de la famille des protéines SNAT (Sodium-coupled neutral amino acid transporter) et il est fortement exprimé dans les tissus neuronaux (53). Le rôle supposé est celui de recyclage de neurotransmetteurs dans la synapse. C'est donc la première démonstration de ce type d'atteinte clinique qui est indépendant de la mélanine.

**Tableau 2** : Complexes protéiques impliqués dans les différents types d'HPS.

<b>Complexe protéique</b>	<b>Pathologie</b>	<b>Gène</b>	<b>Protéine</b>
AP3	<b>HPS2</b>	<i>AP3B1</i>	AP3 beta 3A
	<b>HPS10</b>	<i>AP3D1</i>	AP3 delta 1A
BLOC1	<b>HPS7</b>	<i>DTNBP1</i>	Dysbindin
	<b>HPS8</b>	<i>BLOC1S3</i>	BLOS3/HPS8
	<b>HPS9</b>	<i>BLOC1S6 (PLDN)</i>	Pallidin
BLOC2	<b>HPS3</b>	<i>HPS3</i>	HPS3
	<b>HPS5</b>	<i>HPS5</i>	HPS5
	<b>HPS6</b>	<i>HPS6</i>	HPS6
BLOC3	<b>HPS1</b>	<i>HPS1</i>	HPS1
	<b>HPS4</b>	<i>HPS4</i>	HPS4

## 4) Formes syndromiques d'albinisme

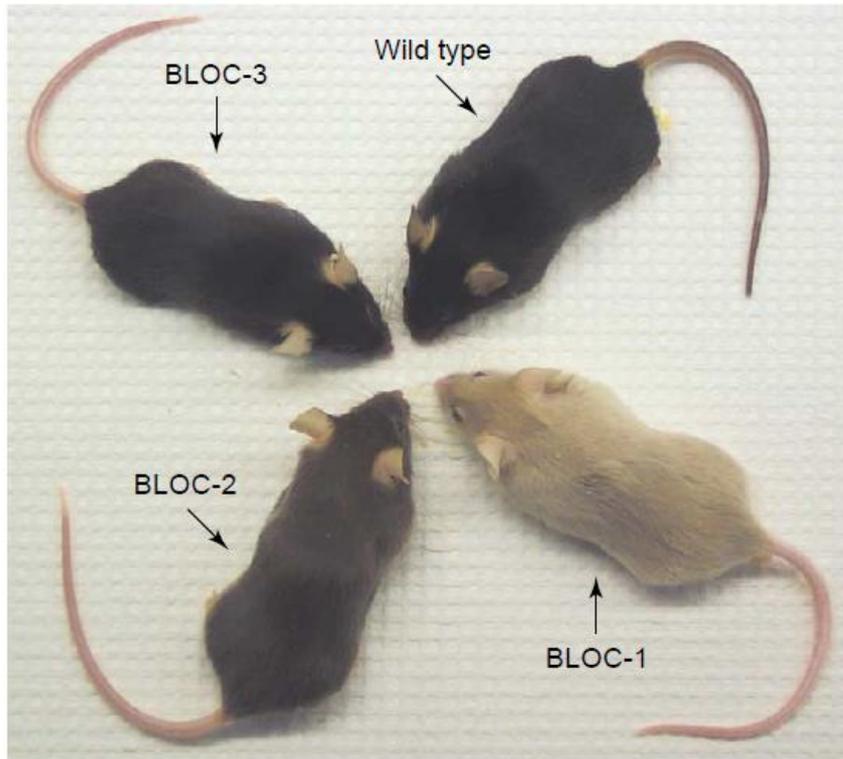
### a. Syndromes d'Hermansky-Pudlak

L'étude des patients HPS a permis de caractériser la formation des différents complexes protéiques impliqués. Les 10 gènes responsables d'HPS sont intégrés dans 4 complexes protéiques BLOC1, BLOC2, BLOC3 et AP3. Les complexes Biogenesis of Lysosome-related Organelles Complex (BLOC) sont un groupe de protéines qui fonctionnent ensemble pour la formation et le transport des LRO. Le **Tableau 2** résume la composition de ces complexes.

#### 1. Complexe AP3

AP3 est un complexe hétéro-tétramerique qui contient les sous-unités  $\beta 3A$ ,  $\mu 3A$ ,  $\sigma 3$  et  $\delta$  et permet de reconnaître les signaux de transport des protéines dans les LRO comme l'adressage de TYR et OCA2 dans le mélanosome. Ce complexe est aussi impliqué dans la mobilité des granules lytiques contenus dans les lymphocytes T cytotoxiques et NK. Il a donc une fonction dans les défenses immunitaires. Le gène *AP3B1* qui code pour la sous-unité  $\beta 3A$  est responsable de l'HPS de type 2 et le gène *AP3D1* qui code la sous-unité  $\delta$  est muté dans l'HPS de type 10 (24,54).

L'HPS de type 2 est cliniquement caractérisé par un albinisme, une diathèse hémorragique mais aussi une neutropénie, un déficit immunitaire avec des infections récurrentes et une fibrose pulmonaire. L'HPS de type 10 a été décrit chez un patient présentant un albinisme, un déficit immunitaire mais également une microcéphalie, un retard psychomoteur, une épilepsie, une surdité et une dysmorphie. A ce jour aucun autre patient n'a été décrit.

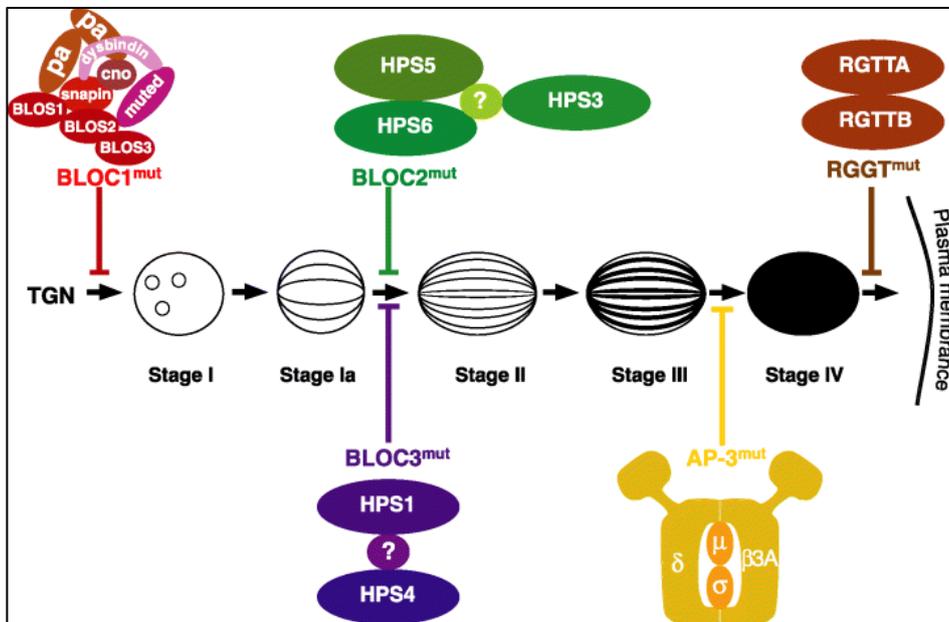


**Figure 10** : Tiré de (21) : Couleur de pelage des souris KO (knock-out) pour le BLOC1 (modèle pallid, HPS9 humain), BLOC2 (modèle cocoa, HPS3 humain) et BLOC3 (modèle pale-ear, HPS1 humain)

## 2. Complexe BLOC1

Le BLOC1 est composé de huit protéines dont 3 sont impliquées en pathologie humaine : DTNBP1, BLOC1S3 et BLOC1S6 (PLDN) responsables respectivement des formes d'HPS7, 8 et 9 (55–57). BLOC1 serait impliqué dans la régulation de fusion des membranes des endosomes car PLDN interagit avec la syntaxin 13 qui est un membre des protéines SNARE (Soluble n-éthylmaleimide-sensitive-factor attachment *protein* receptor) (14). Ceci permettrait aux vésicules contenant TYRP1 et TYRP2 de fusionner avec le prémélanosome.

La souris KO BLOC1 (*Bloc1s6* *-/-*) est la plus hypopigmentée des modèles d'HPS et l'étude en microscopie montre une diminution des mélanosomes matures pigmentés (**Figure 10**). Ces observations laissent penser que BLOC1 agirait à un stade précoce de la biogenèse des mélanosomes. A ce jour, peu de patients ont été rapportés avec les formes d'HPS7, d'HPS8 ou d'HPS9. Le phénotype lié à l'atteinte de ces protéines du BLOC1 semble être modéré sans notion de complications retrouvées, ce qui est en contradiction avec le phénotype très hypopigmenté de la souris.



**Figure 11** : Tiré de (58): Position des différents complexes protéiques dans le processus de maturation d'un mélanosome.

### 3. Complexe BLOC2

Le BLOC2 est composé de 3 sous-unités (les protéines HPS3, HPS5 et HPS6) et chacune est responsable d'un type d'HPS humain (59,60). La première démonstration de l'existence de ce complexe a été faite en montrant que les protéines HPS5 et HPS6 coprécipitent dans les modèles murins ruby eye-2 et ruby eye (61). Au même moment, une autre équipe a montré que HPS3 faisait aussi partie du complexe (62). Cette dernière équipe retrouve que les mélanosomes des mélanocytes du modèle murin s'agrègent en des structures multi-mélanosomales uniques et que les protéines TYR et TYRP1 sont délocalisées des mélanocytes. Malgré la fonction peu connue de ce complexe protéique, ces données suggèrent un rôle dans la régulation de la sécrétion des LROs. De manière intéressante, il est aussi connu qu'un défaut d'un des composants de ce complexe entraîne la dégradation des autres protéines. Ceci permet de prédire que les formes HPS3, 5 et 6 doivent être cliniquement identiques. Dans des mélanocytes de patients mutés BLOC2, TYR s'accumule dans des structures vésiculaires dans le cytoplasme suggérant un rôle de BLOC2 dans la fusion des vésicules BLOC1-dépendante aux mélanosomes (63,64). Dans les cellules KO BLOC2, la fusion est altérée mais pas complètement abolie (15,65). Tous ces éléments laissent penser que BLOC2 agit en aval de BLOC1 (**Figure 11**) et peut expliquer le phénotype moins sévère observé chez la souris (**Figure 10**) et chez l'homme (**Figure 9**). Une étude préliminaire portant sur les patients de cette cohorte atteints des formes d'HPS3, HPS5 et HPS6 a montré que les phénotypes étaient similaires (Etude clinico-moléculaire d'une série de 28 patients atteints des syndromes d'Hermansky-Pudlak de type 3, 5 et 6, Mémoire de Diplôme d'Etude Spécialisée en Génétique Médicale, Vincent Michaud).



#### 4. Complexe BLOC3

Le complexe protéique BLOC3 est composé des sous-unités HPS1 et HPS4. Les fonctions de ce complexe sont très peu connues, il est suggéré qu'il intervient dans le transport de TYRP1 et qu'il agirait en aval de BLOC1 (**Figure 11**). Comme vu sur la **Figure 10**, la souris KO BLOC3 est très peu hypopigmentée contrairement au phénotype chez l'homme où l'on retrouve une hypopigmentation totale. Les patients atteints d'HPS1 et HPS4 présentent la forme la plus sévère avec une hypopigmentation complète et la présence de complications pulmonaires et digestives entraînant une mortalité précoce (**Figure 9**).

#### b. Syndrome de Chediak-Higashi

Le syndrome de Chediak-Higashi est caractérisé par la présence d'un albinisme, d'un déficit immunitaire et d'une diathèse hémorragique modérée. L'atteinte peut être très sévère dans la phase d'accélération avec une pancytopénie, une fièvre et une lymphohistiocytose du foie, de la rate et des ganglions.

La mortalité dans l'enfance est due aux infections bactériennes fréquentes ou à la "phase d'accélération". Les patients ayant un phénotype modéré développent à l'âge adulte une atteinte neurologique progressive souvent fatale (66).

La mise en évidence de granules azurophiliques géantes est pathognomonique de la pathologie (67). La fonction de la protéine CHS1 codée par le gène *LYST* n'est pas connue. De par son interaction avec les protéines SNARE, un rôle dans la régulation de la membrane des organelles est supposé (14).

Albinism IIN<sup>2</sup> CSNB II<sup>3</sup> FHONDA<sup>4</sup>

<b>Critère Majeur</b>				
1. Hypoplasie fovéale ≥ stade 2	++	-	-	++
2. Asymétrie croisée	++	-	-	++
3. Hypopigmentation oculaire : - transillumination irienne, ou - hypopigmentation rétinienne ≥ stade 2	++	-	+/-	-
<b>Critère Mineur</b>				
1. Nystagmus	++	++	++	++
2. Hypopigmentation peau/cheveux	+	-	-	-
3. Hypopigmentation rétinienne stade 1	+	+/-	+/-	+/-
4. Hypoplasie fovéale stade 1	+	+	+	-

**Tableau 3** : Proposition de critères diagnostiques pour la population caucasienne selon (16) : si le diagnostic moléculaire est confirmé, il faut un critère majeur ou 2 critères mineurs. En l'absence de diagnostic moléculaire, un diagnostic sera fait avec 3 critères majeurs ou 2 critères majeurs et 2 mineurs. IIN = nystagmus idiopathique infantile. CSNB = cécité nocturne congénitale stationnaire de type 2.

## 5) Analyses de cohortes et corrélations génotype-phénotype

Plusieurs études de cohortes de patients atteints d'albinisme ont été rapportées mais les corrélations génotype-phénotype restent difficiles car il s'agit de pathologies génétiquement et cliniquement hétérogènes (1).

L'étude menée au sein du laboratoire sur les patients porteurs des formes d'OCA1 liées au variant R402Q avait pour but de confirmer que ce variant était bien pathogène et d'essayer d'individualiser un sous-phénotype de cette forme OCA1-R402Q par rapport aux autres patients OCA1 (**Annexe 7**) (38). Les principaux résultats sont que les patients atteints de cette forme présentent :

- moins fréquemment une photophobie
- une baisse d'acuité visuelle moins sévère
- une hypoplasie fovéale moins sévère
- une hypopigmentation faible ou absente

Une étude hollandaise récente portant sur 522 patients, dont 197 ont pu bénéficier du diagnostic génétique, a permis de proposer des critères diagnostiques (**Tableau 3**) (16). Pour les auteurs, les critères diagnostiques sont :

- critères majeurs : hypoplasie fovéale  $\geq$  stade 2, asymétrie croisée, hypopigmentation oculaire : transillumination irienne ou une hypopigmentation rétinienne  $\geq$  stade 2
- critères mineurs : nystagmus, hypopigmentation peau/cheveux par rapport aux parents ou à la fratrie, hypopigmentation rétinienne stade 1, hypoplasie fovéale stade 1.

Un diagnostic d'albinisme est confirmé si :

- diagnostic moléculaire positif et un critère majeur ou 2 critères mineurs
- diagnostic moléculaire absent ou négatif, 3 critères majeurs ou 2 critères majeurs et 2 mineurs

Dans leur cohorte, 93 patients sur 105 (88,6%) ont pu remplir les critères diagnostiques et ont donc été diagnostiqués uniquement sur des données cliniques.



Une autre étude menée au sein de l'hôpital de jour d'albinisme de Bordeaux sur 64 patients a comparé l'atteinte visuelle chez les patients avec une hypopigmentation sévère par rapport aux patients avec une atteinte plus modérée (68). Aucune différence n'a pu être mise en évidence pour la fréquence de nystagmus, de photophobie, de transillumination irienne ou d'hypoplasie fovéale. Par contre, le groupe pigmenté semblait avoir une meilleure acuité visuelle et moins de strabisme.

Dans la cohorte italienne publiée en 2017 sur 321 patients, une corrélation génotype-phénotype claire n'a pas pu être mise en évidence (31). Une variabilité intra et inter-familiale quant à la sévérité des signes oculaires liés à un même variant a pu être observée.

En 2007, l'équipe de Gronskov notait que les patients atteints des formes OCA2, OCA3 et OCA4 avaient une acuité visuelle meilleure que les patients OCA1 (69).

Une étude italienne de 2011 sur 45 patients concluait que les patients présentant une pigmentation irienne et rétinienne avaient une meilleure acuité visuelle (40). Cependant, ces signes cliniques n'étaient pas corrélés aux types de variants rencontrés ni à la forme d'albinisme.

Dans le cas de l'albinisme oculaire, aucune corrélation génotype-phénotype n'a pu être mise en évidence (70). De plus, dans les populations d'Europe du Nord, il est parfois difficile de différencier une forme d'albinisme oculaire d'une forme d'albinisme oculocutané avec une pigmentation constitutionnellement claire (71).

## 6) Objectifs

Comme nous le voyons dans les études de cohortes précédemment publiées, les corrélations génotype-phénotype ne sont globalement pas concluantes pour plusieurs raisons :

- le faible nombre de patients disponibles pour cette maladie rare
- le manque de données cliniques pour chaque patient
- la variabilité clinique au sein d'une même forme d'albinisme.
-



Au laboratoire de génétique moléculaire du CHU de Bordeaux, l'analyse des gènes d'albinisme est réalisée depuis 2003. Une très large cohorte de patients est ainsi disponible. L'an dernier, l'équipe a publié les résultats de l'étude moléculaire de 990 cas index (47). Afin de compléter l'étude de ces patients sur le plan clinique, nous avons compilé les données cliniques des patients ayant eu un diagnostic moléculaire positif.

En comparant les données phénotypiques en fonction de la forme d'albinisme, nous avons pour objectif de définir un spectre phénotypique pour chaque forme. D'autre part, nous effectuerons des corrélations entre les signes cliniques ou paracliniques en fonction du type de variants retrouvés (tronquants ou faux-sens).

## II. Matériels et méthodes

### 1) Création d'une base de données

Tout d'abord, nous avons défini les informations essentielles à recueillir pour chaque patient. Ce travail nous a permis de mettre à jour la fiche de renseignements cliniques. (**Annexe 1**).

Une base de données relationnelle requêtable SQL (Structured Query Language ) avec une interface web Django a été créée par l'ingénieure bioinformatique de l'équipe. L'interface permet la gestion et l'incrémentatation de la base (ajout de nouvelles entrées, affichage des informations patients, etc...).

Tous les éléments de la fiche de renseignements cliniques sont donc disponibles en format informatique.



## 2) Compilation de données cliniques

Le critère d'inclusion retenu pour intégrer les patients est un diagnostic moléculaire d'albinisme établi parmi ceux publiés l'an dernier par l'équipe (47). Pour chaque patient, les données cliniques ont été rapportées. Il faut noter que dans la fiche, la description d'une peau claire est rapportée avec l'item peau blanche. Pour cette étude nous séparerons les formes en deux groupes distincts « OCA1-R402Q » et « OCA1-2 mut » pour pouvoir les comparer. Nous analyserons les patients HPS7, HPS8 et HPS9 ensemble au sein du groupe BLOC1, les patients HPS3, HPS5 et HPS6 seront regroupés dans le groupe BLOC2 et les patients HPS1 et HPS4 seront analysés ensemble dans le groupe BLOC3.

## 3) Etudes moléculaires

Les études moléculaires ont été approuvées par le Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III. Un consentement éclairé pour réaliser des analyses génétiques a été recueilli pour tous les patients. Le détail des analyses moléculaires réalisées est décrit dans l'**annexe 2**.

## 4) Analyses statistiques

Chaque donnée phénotypique est rapportée selon le nombre d'occurrences parmi les informations disponibles. « n » correspond au nombre de fois où le signe est présent. Les pourcentages sont donc exprimés ainsi :

$$n / (\text{nombre de fois où le signe est présent} + \text{absent}) * 100$$

$$\text{ou } n / (\text{nombre total de patients} - \text{nombre d'informations non renseignée}) * 100$$

La prévalence des données phénotypiques a été comparée entre le groupe avec variants tronquants et variants faux-sens par un test  $\chi^2$  ou un test exact de Fisher si l'échantillon contenait moins de 5 occurrences. La comparaison des acuités visuelles a été faite par un test t de Student.

**Tableau 4** : Répartition selon le sexe en fonction de la forme d'albinisme.

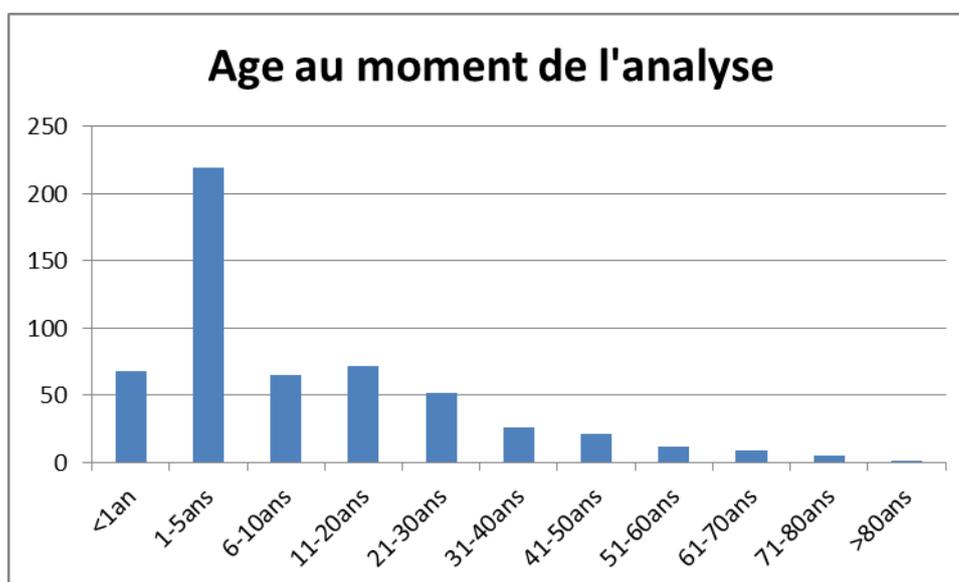
		OCA1	OCA2	OCA3	OCA4	OCA6	OCA7	OA1	FHONDA	BLOC1	BLOC2	BLOC3	CHS	Total
Répartition par sexe	Homme	154	99	8	35	13	1	48	0	2	10	5	1	376
	Femme	136	93	7	37	9	2	1	4	1	13	12	1	316
	Sex-ratio	1,1	1,1	1,1	0,9	1,4	0,5	48,0	0,0	2,0	0,8	0,4	1,0	1,2
Total		290	192	15	72	22	3	49	4	3	23	17	2	692
Proportion de la cohorte (%)		42,0	27,8	2,2	10,4	3,2	0,4	7,1	0,6	0,4	3,3	2,5	0,3	100

BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4). Sex-ratio = nombre d'hommes/nombre de femmes.

**Tableau 5** : Age lors du diagnostic clinique ou lors de l'analyse moléculaire en fonction de la forme d'albinisme.

	OCA1 (n=97)	OCA1- 2 mut (n=62)	OCA1- R402Q (n=35)	OCA2 (n=67)	OCA3 (n=8)	OCA4 (n=21)	OCA6 (n=7)	OCA7 (n=1)	OA1 (n=17)	FHONDA (n=2)	BLOC1 (n=1)	BLOC2 (n=2)	BLOC3 (n=9)	CHS (n=0)
Diagnostic <1an (%)	77,6	90,3	54,3	86,6	75,0	85,7	57,1	100,0	76,5	100,0	100,0	100,0	88,9	ND
Age médian >1an	5	9	5	4	3	1	5	ND	3	ND	ND	ND	3	ND
Range	0-50	0-50	0-13	0-40	0-4	0-4	0-9	0	0-9	0	0	0	0-3	ND
Age median à l'analyse moléculaire	7	6	7	5	5	3	13	5	7	15	8	6	6	22

BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).



**Figure 13** : Répartition du nombre de cas index en fonction de l'âge au moment de l'analyse moléculaire, quel que soit la forme d'albinisme.

### III. Résultats

#### 1) Données démographiques

Au total 692 patients ont pu être rentrés dans la base de données et analysés. La répartition selon la forme d'albinisme est présentée dans le **Tableau 4**. La forme la plus fréquemment retrouvée est la forme OCA1 correspondant à 42% de la cohorte. Les formes OCA2, OCA4 et OA1 sont très représentées avec 27,8% et 10,4% et 7,1% respectivement. Les formes d'albinismes syndromiques comptent pour 6,5% des patients et pourcentage non négligeable surtout pour les formes d'HPS1, HPS5 et HPS6 (données non présentées). La forme OCA7 et le syndrome FHONDA représentent à elles deux que 1%.

##### a. Age au diagnostic, sex-ratio, prévalence

Dans cette cohorte, 376 hommes pour 316 femmes ont été inclus pour un sex-ratio de 1,2. Concernant la forme OA1 liée au chromosome X, une seule femme est rapportée. Elle présente une grande délétion du chromosome X emportant entre autres le gène *GPR143* ce qui pouvait expliquer ses signes d'albinisme même si l'analyse de l'inactivation du chromosome X ne retrouvait pas de biais (**Tableau 4**).

Pour toutes les formes d'albinisme, le diagnostic est fait la plupart du temps avant l'âge de 1 an (**Tableau 5**) soit devant l'hypopigmentation cutanée, soit sur le mauvais comportement visuel du nouveau-né. Cependant, nous pouvons remarquer que pour les formes OCA1-R402Q et OCA6 la proportion de diagnostic précoce est moindre, ce qui peut s'expliquer car ces formes présentent une atteinte cutanée modérée. Nous notons aussi que lorsque le diagnostic clinique n'est pas établi chez le nouveau-né, il est fait dans la petite enfance avec un âge médian allant de 1 à 9 ans selon les formes. Seul deux ont un diagnostic à l'âge adulte, un patient OCA1 à 50 ans et un OCA2 à 40 ans. Le diagnostic moléculaire est souvent demandé entre 1 et 5 ans (**Figure 13**) et un délai est observé entre le diagnostic clinique et l'analyse moléculaire.

**Tableau 6 :** Répartition par sexe, antécédent, consanguinité et anomalie du développement psychomoteur en fonction de la forme d'albinisme.

	OCA1	OCA2	OCA3	OCA4	OCA6	OCA7	OA1	FHONDA	BLOC1	BLOC2	BLOC3	CHS
<b>Antécédent d'albinisme (%)</b>	43,9 (n=85)	56,0 (n=79)	27,2 (n=3)	40,4 (n=21)	33,3 (n=6)	100 (n=2)	73,2 (n=30)	66,67 (n=2)	100 (n=2)	25 (n=4)	33 (n=5)	-
<b>Consanguinité (%)</b>	18,5 (n=23)	22,7 (n=30)	8,3 (n=1)	24,1 (n=13)	33,3 (n=5)	50 (n=1)	-	-	50 (n=1)	73 (n=11)	60 (n=9)	-

BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).

**Tableau 7 :** Répartition par forme d'albinisme parmi les 10 origines géographiques les plus rencontrées.

	France	Turquie	Algérie	Maroc	Cameroun	Belgique	Afrique du Nord	Espagne	Angola	Tunisie
<b>OCA1</b>	114	7	5	6	0	1	1	1	0	2
<b>OCA2</b>	92	6	10	5	16	0	3	1	5	1
<b>OCA3</b>	12	0	1	0	0	1	0	0	0	0
<b>OCA4</b>	47	5	0	3	0	5	3	3	0	2
<b>OCA6</b>	11	2	1	1	0	2	1	0	0	0
<b>OCA7</b>	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
<b>OA1</b>	45	0	0	0	0	0	0	1	0	0
<b>FHONDA</b>	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>HPS1</b>	7	3	0	2	0	2	1	0	0	0
<b>HPS3</b>	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>HPS4</b>	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
<b>HPS5</b>	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>HPS6</b>	5	0	2	0	0	3	1	0	0	0
<b>HPS7</b>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<b>HPS8</b>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>CHS</b>	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
<b>Total</b>	346	30	21	18	16	15	10	6	5	5

L'origine géographique des cas index est renseignée en fonction de l'origine des parents. Quand l'origine géographique des deux parents était similaire, cette origine était utilisée pour le cas index. Quand l'origine était différente, un choix arbitraire était fait pour noter l'origine du cas index (ex : père originaire de France, mère originaire d'Espagne, cas index noté originaire de France). Cette situation d'origine mixte concerne 24 cas index qui sont notés comme originaires de France. D'une manière générale, pour certains patients, la nationalité était inscrite alors qu'ici la donnée d'origine géographique est plus pertinente.

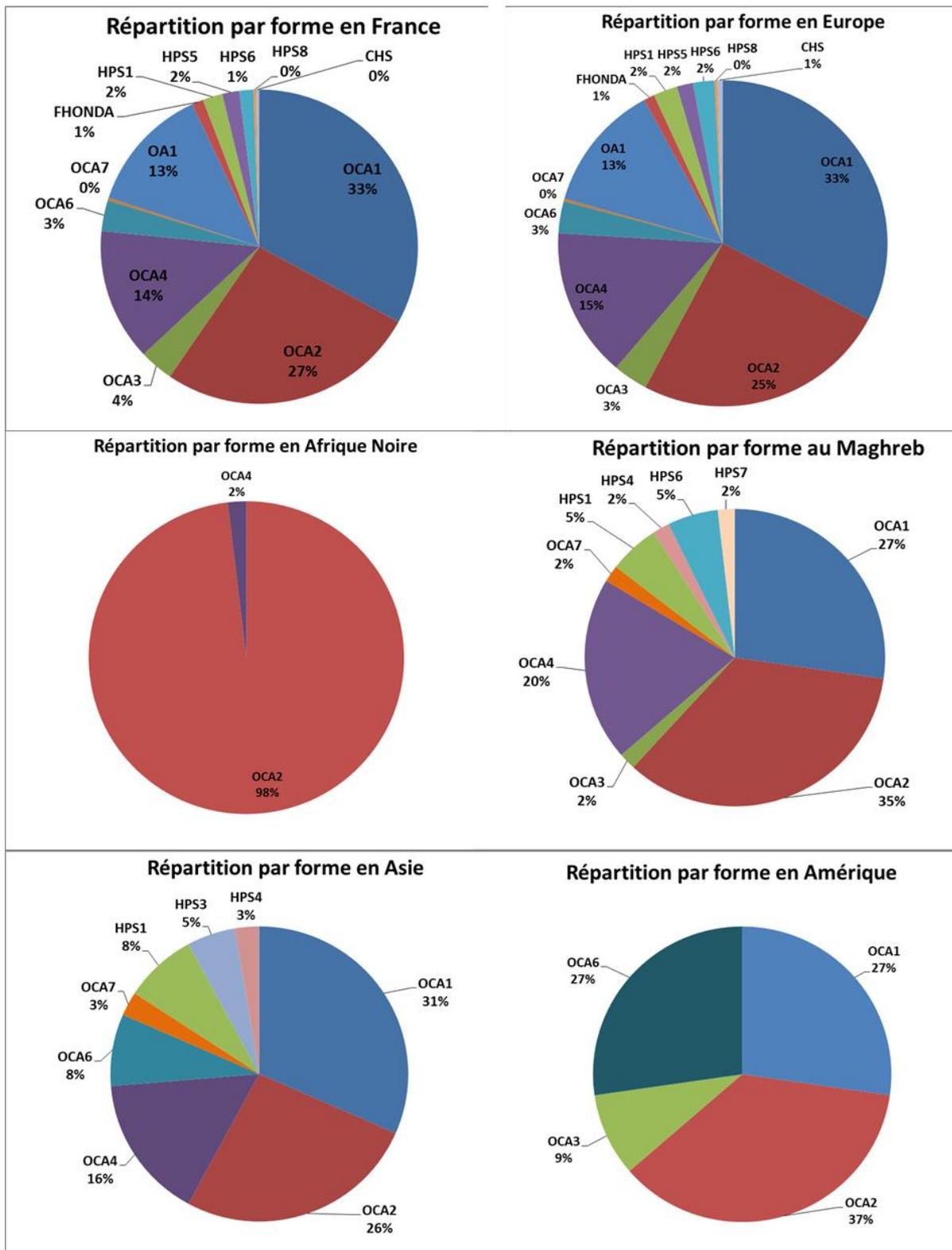
Le recensement de tous les cas diagnostiqués depuis le début de l'activité de diagnostic moléculaire d'albinisme à Bordeaux, nous permet d'avoir une estimation de la prévalence de la pathologie en France. En effet nous recevons des cas de toute la France qui sont répartis sur l'ensemble du territoire (données non présentées). Sur la période 2005-2015, nous avons comptabilisé le nombre de cas index diagnostiqués nés dans cette période et l'avons comparé au chiffre de natalité de l'INSEE. Sur cette période, 309 cas issus du recrutement national ont été diagnostiqués par génétique moléculaire et le nombre de naissances a été de 9 007 006, ces chiffres permettent d'évaluer la prévalence en France à 1/29 000. Ceci ne constitue cependant qu'une estimation forcément imprécise car certains cas en France ne sont pas diagnostiqués à Bordeaux et les cas que nous recevons de nos prescripteurs externes ne sont peut-être pas nés en France.

### **b. Antécédent, consanguinité**

La notion d'antécédent familial est rarement retrouvée dans le cadre de pathologies autosomiques récessive mais elle noté seulement pour OA1 dans 73,2% des cas (**Tableau 6**). Pour l'albinisme oculaire, l'arbre généalogique peut être très informatif avec la présence de plusieurs cas de sexe masculin atteints dont la transmission passe par des femmes porteuses hétérozygotes qui peuvent présenter des signes *a minima*. Les pourcentages d'antécédents pour les autres formes sont surestimés du fait du mauvais remplissage de la fiche de renseignements.

### **c. Répartition géographique**

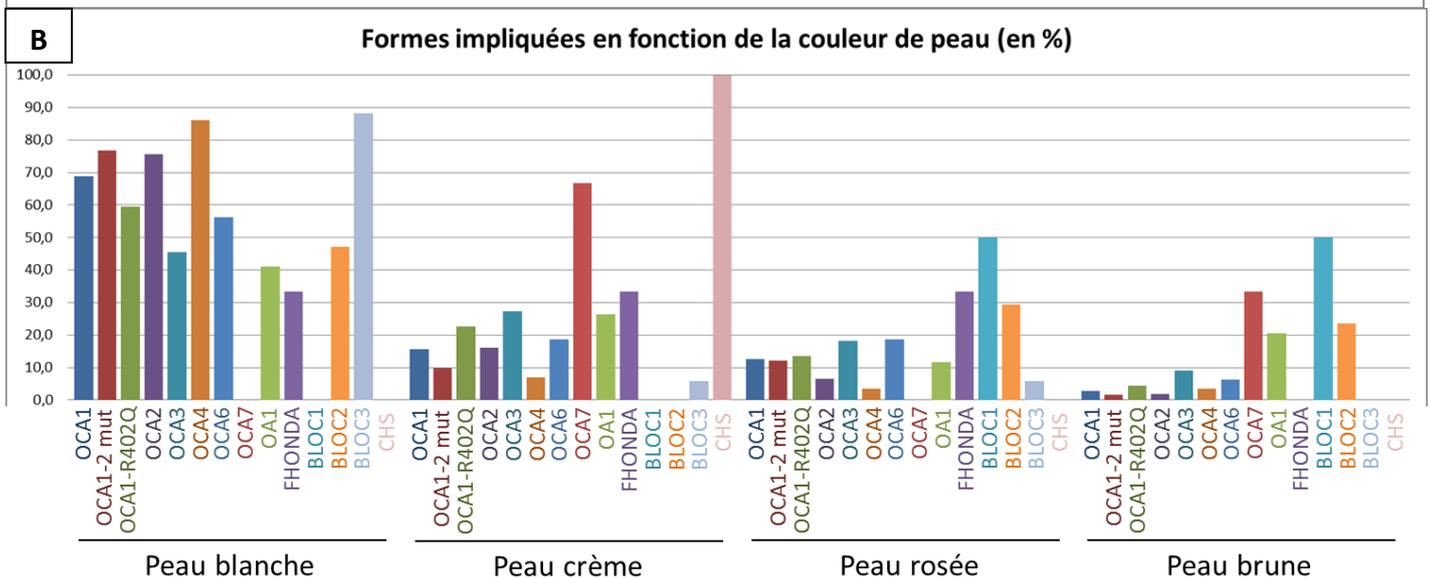
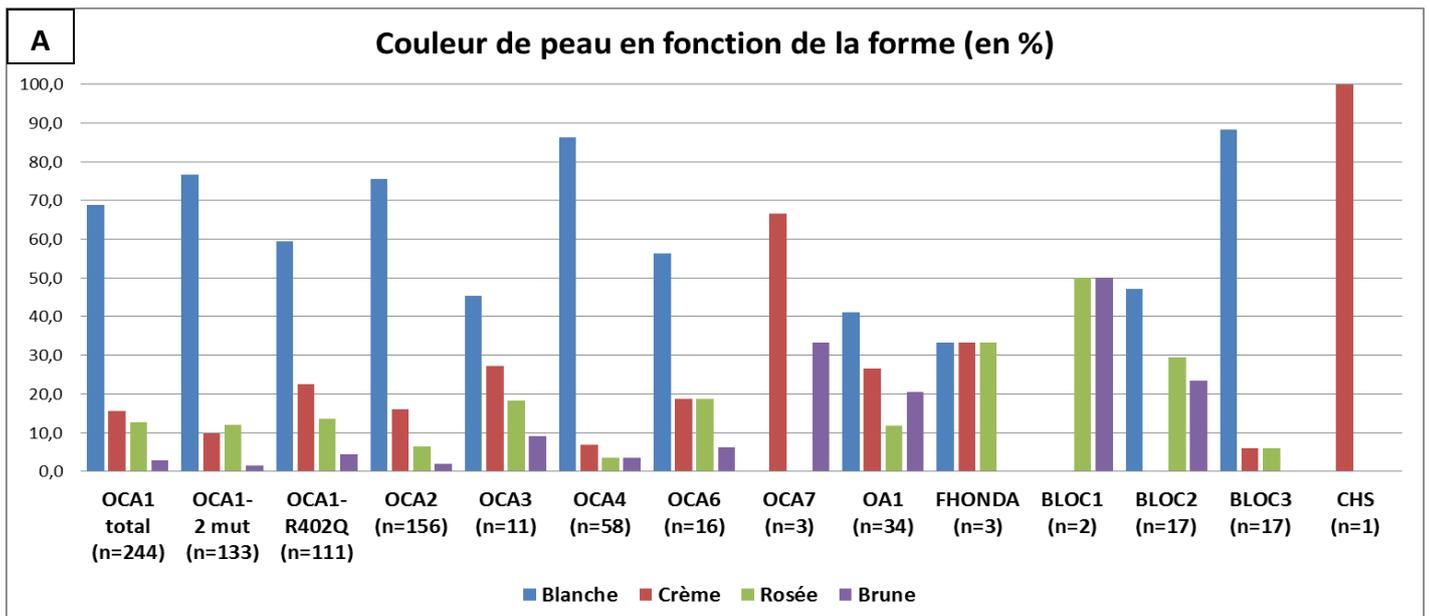
Le **Tableau 7** répertorie les différentes formes d'albinisme pour les 10 origines géographiques les plus représentées. D'une manière générale, les patients reçus dans les consultations en France sont d'origine française, d'Afrique (du Maghreb ou d'Afrique subsaharienne).



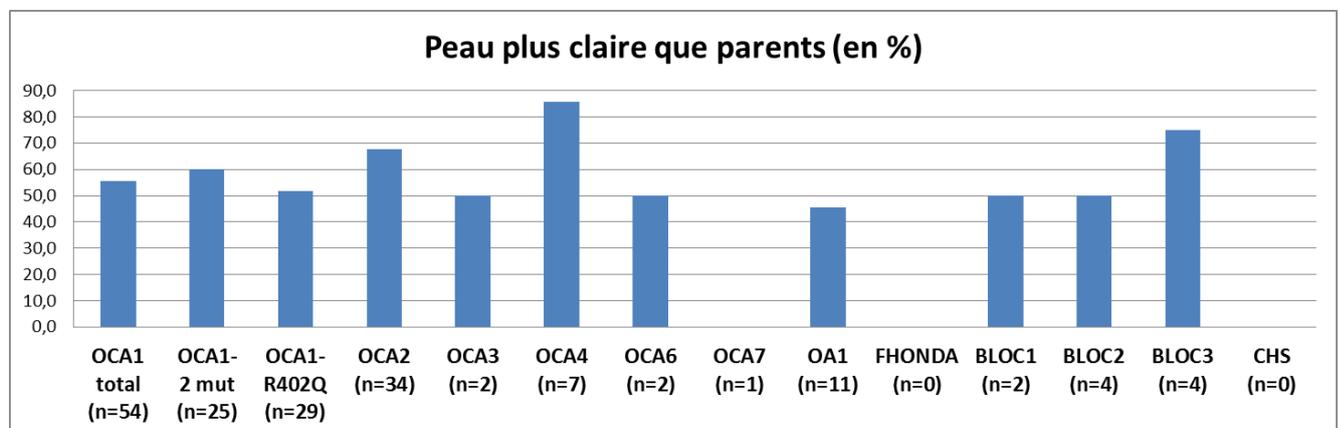
**Figure 14 :** Répartition des différentes formes d'albinisme retrouvées en France, en Europe, en Afrique Noire (Angola, Burkina Faso, Cameroun, Comores, Côte d'Ivoire, Gabon, Guinée, Libéria, Madagascar, Mali, Niger, Nigéria, République centrafricaine, République démocratique du Congo, République du Congo, Sénégal, Soudan, Togo) , au Maghreb (Algérie, Egypte, Maroc et Tunisie), en Asie (Arabie Saoudite, Azerbaïdjan, Cambodge, Corée du Sud, Inde, Iran, Liban, Sri Lanka et Turquie) et en Amérique (Brésil, Haïti, Suriname, Venezuela et patients français originaire de Guadeloupe, Guyane et Martinique). Le détail des chiffres par continent est disponible dans un tableau en **Annexe 3**.

Il faut rappeler que pour 15 patients notés de France métropolitaine sont originaires des DOM/TOM. A noter une présence de nombreux cas de Turquie et de Belgique qui s'explique par des partenariats établis avec des médecins de ces deux pays.

La **Figure 14** montre la répartition des formes d'albinisme selon l'origine géographique. Pour la France les formes OCA1, OCA2, OCA4 et OA1 représente 87% des causes d'albinisme. La même limite que décrit précédemment s'impose quant à l'origine géographique renseignée de manière imprécise. Pour la répartition en Europe, les chiffres sont très proches de ceux en France, le détail est visible dans un tableau en **Annexe 3**. Pour les cas originaires d'Afrique Noire, la forme retrouvée est presque exclusivement OCA2 dû notamment à la présence de la délétion récurrente dans plus de la moitié des cas. En Asie, les formes syndromiques semblent plus représentées mais un biais de recrutement potentiel existe car les cas envoyés de Turquie sont plus souvent syndromiques et peut-être que les cas non syndromiques ne nous sont pas adressés. En Amérique, malgré le faible nombre de cas, nous notons une forte représentation de la forme OCA6 qui correspond à la mise en évidence de plusieurs cas en Guyane Française liés à une mutation avec effet fondateur comme rapporté précédemment par l'équipe (80).



**Figure 15 : A :** Couleurs de peau en fonction de la forme d'albinisme. **B :** Formes impliquées en fonction de la couleur de peau. BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).



**Figure 16 :** Comparaison de la peau des cas index par rapport à leurs parents. BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).

## 2) Signes cutanéophanériens

### a. Couleur de peau

Selon la forme d'albinisme, l'analyse par couleur de peau permet de définir laquelle est la plus fréquemment retrouvée pour chaque forme (**Figure 15A**). Nous pouvons noter que la présence d'une peau blanche est largement prédominante pour les formes OCA1, OCA2, OCA4 et BLOC3 (HPS1 et 4) ce qui est concordant car ces formes sont les plus sévères sur le plan de la pigmentation. Graphiquement, une différence entre les formes OCA1-2 mut et OCA1-R402Q est observée avec une peau blanche moins fréquemment retrouvée dans la forme R402Q. Nous pouvons noter que pour les formes uniquement oculaires (OA1 et FHONDA) la couleur de peau est hétérogène avec toutes les couleurs représentées. Nous remarquons également que les formes syndromiques BLOC1 (HPS7 et 8) et BLOC2 (HPS3, 5 et 6) semblent moins sévères au niveau de l'hypopigmentation. Nous pouvons également analyser les données dans la logique inverse, à savoir les formes impliquées selon la couleur de peau (**Figure 15B**). Lorsqu'un patient présente une peau blanche, nous retrouvons principalement les formes OCA1, OCA2, OCA4 et BLOC3. Une peau crème est notée fréquemment pour les formes OCA7 et CHS mais il n'y a que très peu de données pour ces deux formes.

Comme nous le voyons, la présence d'une peau blanche est la plus fréquemment rencontrée car la majorité des patients analysés sont originaire d'Europe dans laquelle les phototypes clairs sont prédominants. L'hypopigmentation d'un patient doit donc être évaluée par rapport à ses parents. Pour cette analyse, la notion d'hypopigmentation (« peau plus claire que parents ») était retenue si la couleur de peau du cas index était plus claire que ses deux parents. La **Figure 16** montre, quand l'information est disponible, qu'au minimum dans la moitié des cas, la peau des patients est plus claire que celle de leurs parents. Une proportion plus importante de cet item est retenue pour les formes OCA1-2 mut, OCA2, OCA4 et BLOC3. Le détail des couleurs de peau du cas index et de ses parents est rapporté en **Annexe 4**.

**Tableau 8** : Type d'hypopigmentation et évolution en fonction de la forme d'albinisme.

	OCA1 total	OCA1-2 mut	OCA1-R402Q	OCA2	OCA3	OCA4	OCA6	OCA7	OA1	FHONDA	BLOC1	BLOC2	BLOC3	CHS
<b>Hypopigmentation</b>	n=189	n=111	n=78	n=138	n=9	n=47	n=12	n=2	n=23	n=1	n=2	n=12	n=14	n=0
Homogène en %	94,7	98,2	89,7	95,7	100,0	97,9	83,3	100,0	30,4	100,0	50,0	66,7	100,0	ND
Hétérogène en %	2,1	1,9	2,6	3,6	0,0	2,2	8,3	0,0	4,3	0,0	0,0	0,0	0,0	ND
<b>Pas d'hypopigmentation en %</b>	3,2	0,0	7,7	0,7	0,0	0,0	8,3	0,0	65,2	0,0	50,0	33,3	0,0	ND
<b>Tendance à pigmenter en %</b>	38,1	19,0	60,3	46,7	66,7	43,6	46,2	50,0	58,3	100,0	100,0	87,5	33,3	ND
	n=147	n=79	n=68	n=92	n=6	n=39	n=13	n=2	n=12	n=1	n=1	n=8	n=12	n=0

BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).

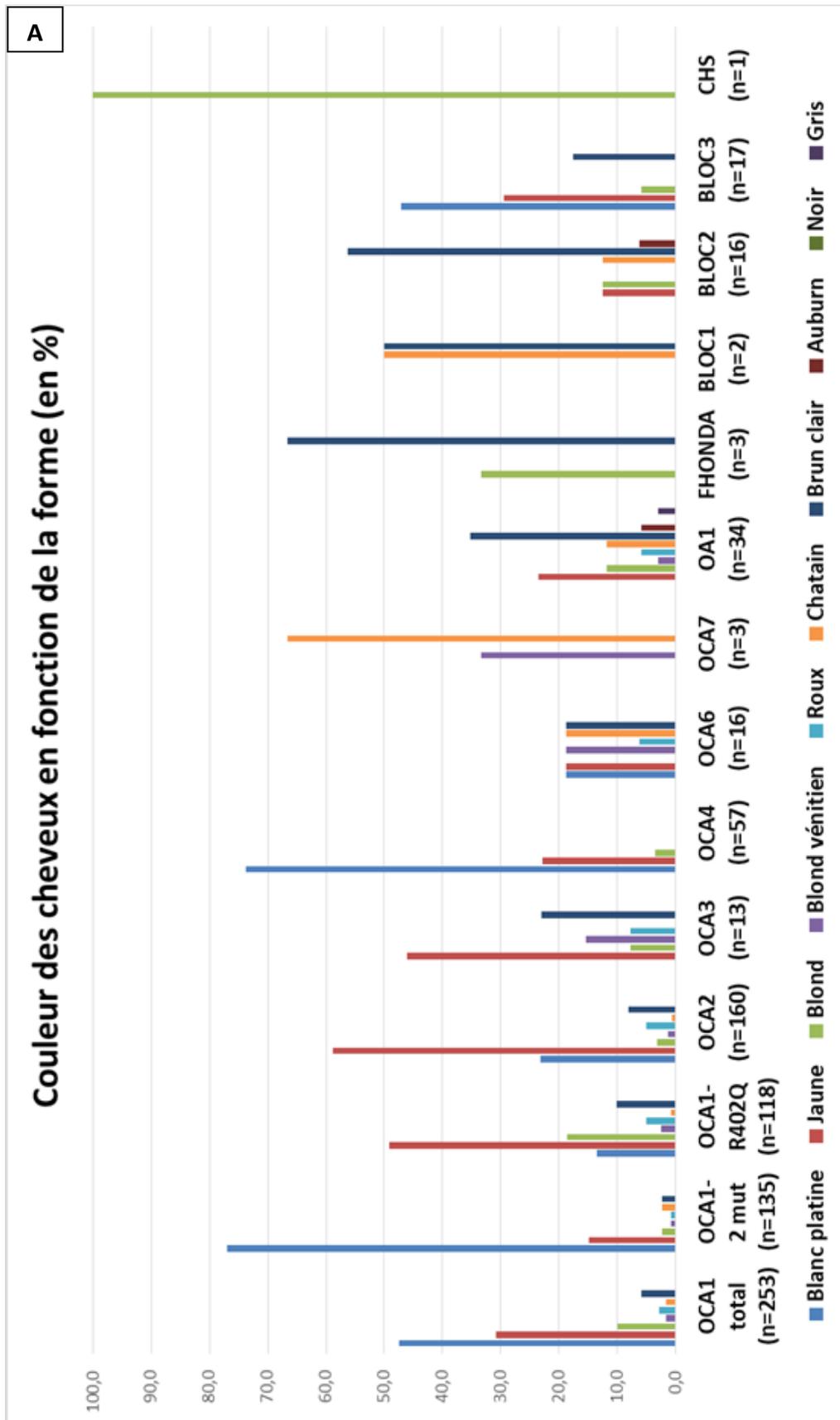
**Tableau 9** : Nombre patients présentant des naevi en fonction de la forme d'albinisme.

Présence de naevi	OCA1 total (n=290)	OCA1-2 mut (n=158)	OCA1-R402Q (n=132)	OCA2 (n=192)	OCA3 (n=15)	OCA4 (n=72)	OCA6 (n=22)	OCA7 (n=3)	OA1 (n=49)	FHONDA (n=4)	BLOC1 (n=3)	BLOC2 (n=23)	BLOC3 (n=17)	CHS (n=2)
Naevi achromiques	20	17	3	6	-	8	-	-	-	-	-	2	-	-
Naevi pigmentés	48	12	36	35	6	6	9	1	7	1	1	1	4	-
dont naevi marron	22	5	17	11	3	3	2	1	3	1	-	-	2	-
dont naevi rouges	4	2	2	4	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-
Nombre de naevi <5	5	1	4	6	1	3	1	-	1	-	-	-	1	-
Nombre de naevi 5-10	3	1	2	1	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-
Nombre de naevi 10-50	4	2	2	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Nombre de naevi >50	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-

BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).

Lorsque nous évaluons la présence d'une hypopigmentation et son évolution, nous pouvons définir la sévérité des différentes formes d'albinisme (**Tableau 8**). Nous remarquons que pour toutes les formes, la hypopigmentation est principalement homogène. Les formes OCA1, OCA2, OCA4 et BLOC3 apparaissent très hypopigmentées avec une tendance à pigmenter faible. Ici, nous pouvons aussi noter la différence entre la forme OCA1-2mut pour laquelle une tendance à pigmenter n'est retrouvée que dans 19% des cas contre 60% dans la forme OCA1-R402Q. Les formes pour lesquelles une absence de hypopigmentation est le plus souvent retrouvée sont OA1, BLOC1 et BLOC2. Ce sont aussi ces formes pour lesquelles une tendance à pigmenter est fréquemment retrouvée.

La présence de naevi, leur nombre et leurs couleurs sont aussi un témoin de la pigmentation cutanée. Le recueil de données pour cet item est hétérogène car les notions de pigmentation ou de couleur des naevi n'étaient pas toujours renseignées (**Tableau 9**). Nous pouvons néanmoins noter la proportion importante de naevi achromiques dans les formes OCA1-2 mut et OCA4 qui correspondent aux formes les plus hypopigmentées. Lorsque les naevi sont pigmentés, la couleur principalement retrouvée est le marron.

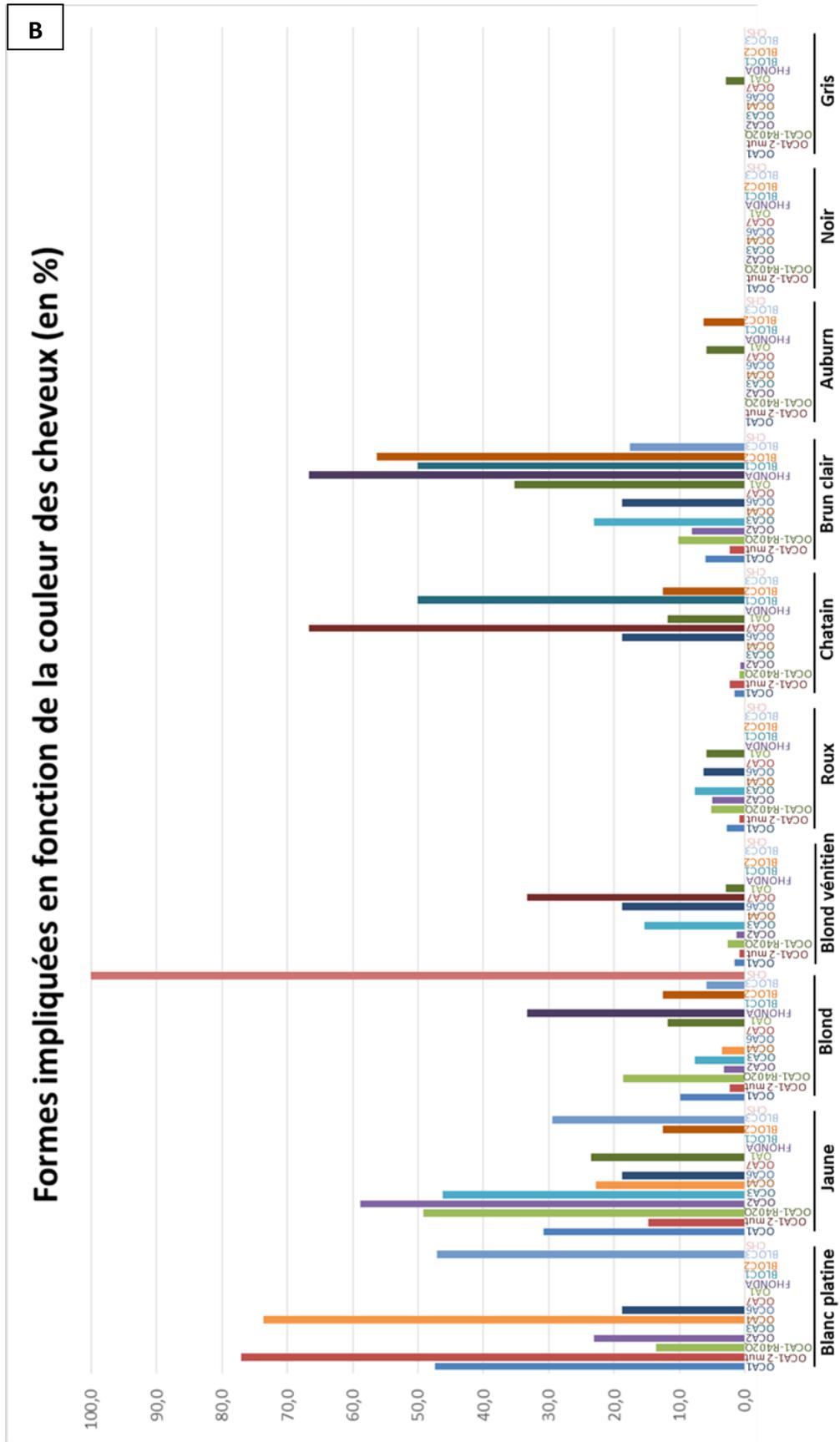


**Figure 17 : A** : Couleurs des cheveux réparties en fonction de la forme d'albinisme. BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).

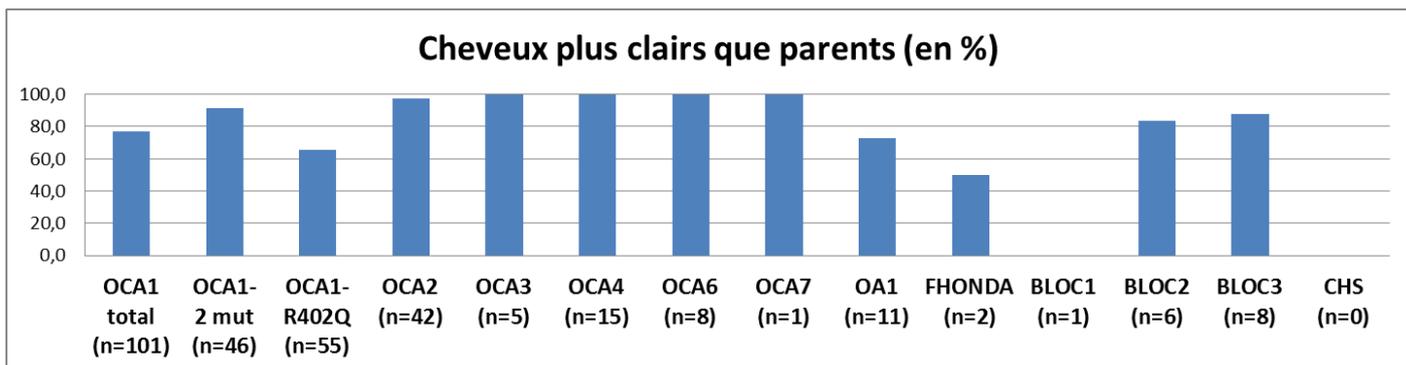
## **b. Couleur des cheveux**

La couleur de cheveux est aussi un marqueur de la pigmentation chez les patients. Sur la **Figure 17A**, les couleurs de cheveux sont exprimées en fonction de la forme d'albinisme. Nous remarquons que pour les formes OCA1-2 mut, OCA4 et BLOC3 la couleur blanc platine est majoritaire. Pour les formes OCA1-R402Q, OCA2 et OCA3 la couleur jaune est la plus fréquente. Dans cette description la notion de cheveux roux prédominant dans la forme OCA3 ne ressort pas. Nous voyons que pour la forme OCA6, la couleur de cheveux est très hétérogène (5 couleurs mentionnées). Pour les formes dont l'hypopigmentation est faible ou absente (OA1, FHONDA, BLOC1 et BLOC2), la notion de cheveux bruns clairs est souvent retrouvée. Dans le sens inverse (**Figure 17B**), ces formes ressortent au sein des couleurs de cheveux châtain et brun clair.

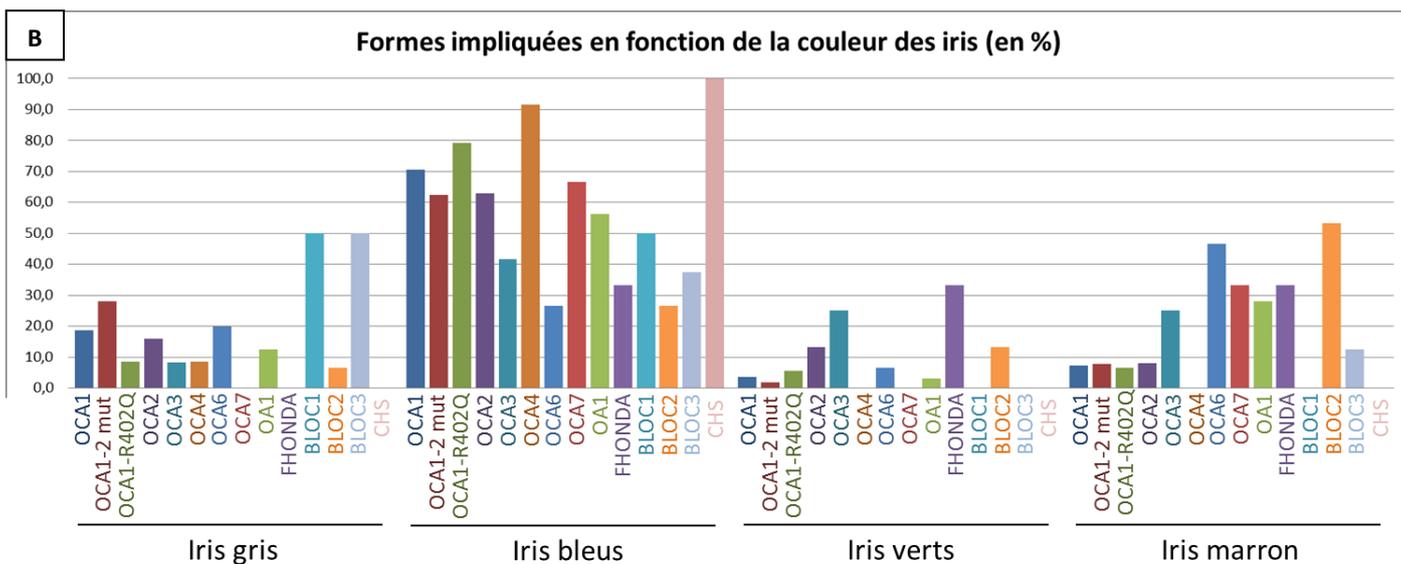
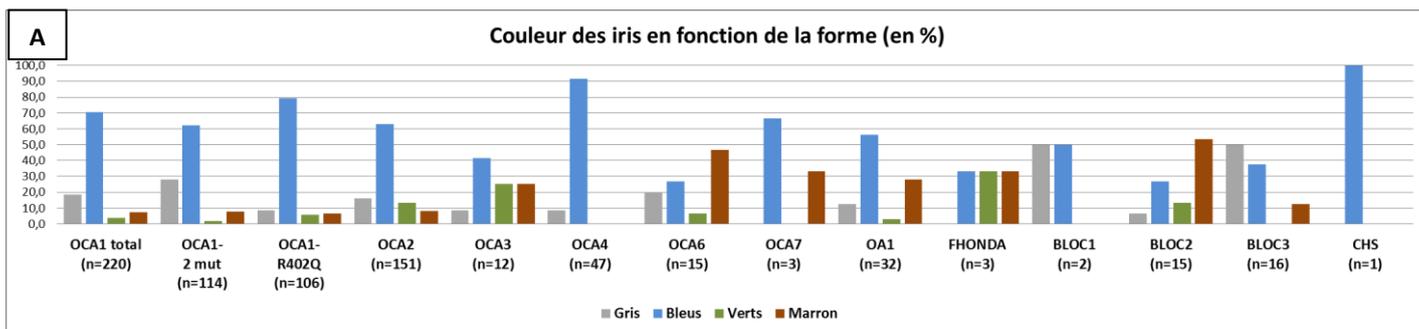
De la même manière que pour la couleur de la peau, la couleur de cheveux du cas index doit être exprimée en fonction de celles de ses parents. Pour ceci, la notion de « cheveux plus clairs que parents ») était retenue si la couleur de cheveux du cas index était plus claire que ceux de ses deux parents (**Figure 18**). Nous notons ici que pour au moins 80% des patients les cheveux sont plus clairs que celle de leurs parents dans les formes OCA1-2 mut, OCA2, OCA3, OCA4, OCA6, OCA7, BLOC2 et BLOC3. Pour les formes OCA1-R402Q, OA1 et FHONDA, cette notion était moins fréquente.



**Figure 17 : B** : Formes impliquées en fonction de la couleur des cheveux. BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).



**Figure 18** : Comparaison des cheveux des cas index par rapport à leurs parents. BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).



**Figure 19 : A : Couleur des iris en fonction de la forme d'albinisme. B : Formes impliquées en fonction de la couleur des iris. BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).**

**Tableau 10 : Présence de lésions cancéreuses en fonction de la forme d'albinisme.**

Présence de lésions cancéreuses	OCA1 total (n=184)	OCA1-2 mut (n=94)	OCA1-R402Q (n=90)	OCA2 (n=116)	OCA3 (n=7)	OCA4 (n=47)	OCA6 (n=11)	OCA7 (n=1)	OA1 (n=21)	FHONDA (n=2)	BLOC1 (n=2)	BLOC2 (n=12)	BLOC3 (n=12)	CHS (n=0)
Kératose actinique	11	9	2	7	1	2	1	-	-	-	-	-	-	-
Cancer cutané	7	6	1	4	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-
dont carcinome baso-cellulaire	3	3	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
dont carcinome spino-cellulaire	2	2	-	1	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
dont mélanome	3	3	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).

### c. Couleur des iris

La couleur des iris est aussi liée à la présence de mélanine et varie donc en cas d'hypopigmentation due à une synthèse abaissée de mélanine. Pour la plupart des patients, des iris de couleur bleue sont notés (**Figure 19A**). Il est donc difficile ici de décrire des différences de couleur des iris en fonction des formes d'albinisme. Nous pouvons simplement remarquer la présence d'iris marron ou verts dans les formes OCA3, OCA6, OCA7, FHONDA ou BLOC2.

### d. Présence de lésions cancéreuses

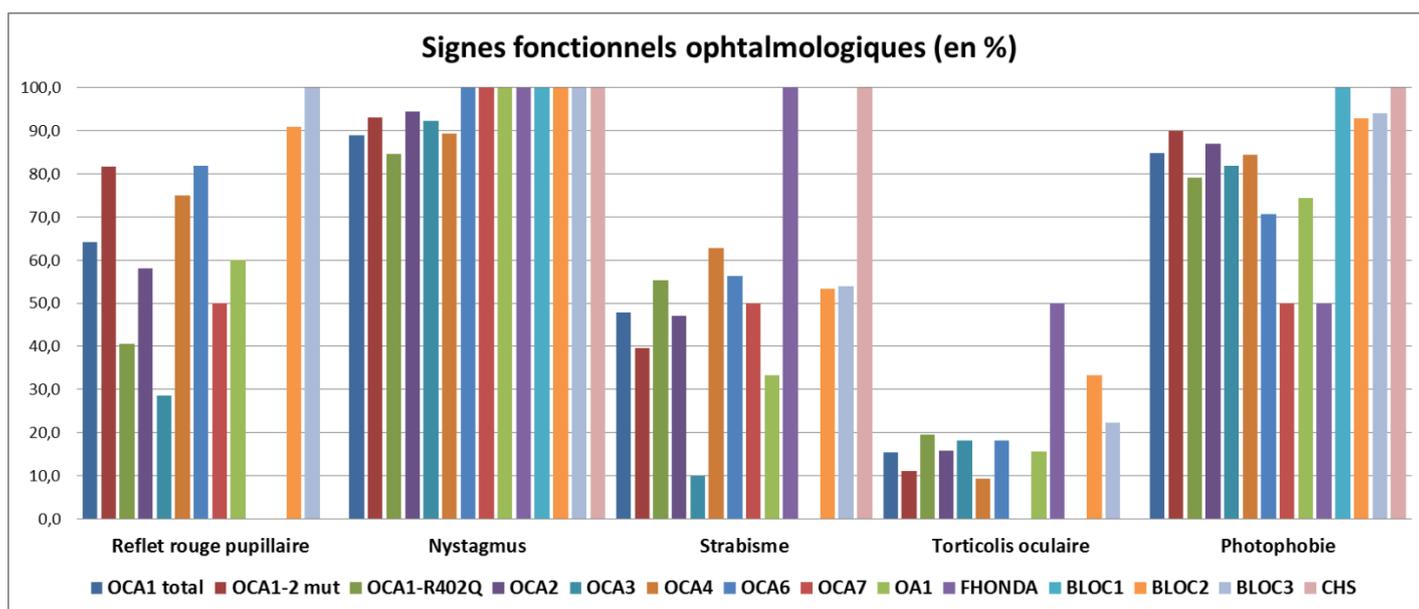
La notion de cancers cutanés est systématiquement demandée dans les fiches de renseignements afin de pouvoir évaluer ce risque dans la population européenne de patients atteints d'albinisme. La présence de kératoses actiniques comme lésions pré-cancéreuses est aussi recensée. Globalement dans notre cohorte, peu de cas de cancers sont retrouvés et sont limités aux formes OCA1, OCA2 et OCA4 (**Tableau 10**). Nous pouvons voir que pour la forme OCA1, les cancers ont été répertoriés presque uniquement dans la forme OCA1-2 mut et qu'un seul dans la forme OCA1-R402Q. Il faut dès à présent penser que la grande majorité des patients que nous recevons sont de jeunes enfants. Il faudrait donc suivre ces patients afin d'estimer une vraie incidence de survenue de cancers.

Pour les patients OCA1, un mélanome était retrouvé dès 36 ans chez un patient marocain et un CSC à l'âge de 50 ans chez un patient du Sri Lanka. Pour les patients OCA2, les carcinomes sont survenus chez des patients provenant d'Haïti et d'Angola dont le plus jeune à 40 ans.

**Tableau 11 :** Répartition des signes fonctionnels ophtalmologiques en fonction de la forme d'albinisme.

	OCA1 total		OCA1-2 mut		OCA1-R402Q		OCA2		OCA3		OCA4		OCA6		OCA7		OA1		FHONDA		BLOC1		BLOC2		BLOC3		CHS	
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Reflet rouge pupillaire	64,2	162	81,7	93	40,6	69	58,0	119	28,6	7	75,0	44	81,8	11	50,0	2	60,0	25	0	2	0,0	1	90,9	11	100	16	ND	0
Nystagmus	88,8	251	93,0	128	84,6	123	94,4	162	92,3	13	89,3	56	100	17	100	3	100	44	100	3	100	2	100	17	100	17	100	1
Strabisme	47,9	194	39,6	91	55,3	103	47,1	121	10,0	10	62,8	43	56,3	16	50,0	2	33,3	30	100	1	0	2	53,3	15	53,8	13	100	1
Torticolis oculaire	15,5	168	11,1	81	19,5	87	15,8	95	18,2	11	9,3	43	18,2	11	0	2	15,6	32	50,0	2	0	2	33,3	12	22,2	9	0	0
Photophobie	84,9	205	89,9	109	79,2	96	87,0	131	81,8	11	84,3	51	70,6	17	50,0	2	74,3	35	50,0	2	100	2	92,9	14	94,1	17	100	1

BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).



**Figure 20 :** Présence des signes fonctionnels ophtalmologiques en fonction de la forme d'albinisme. BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).

**Tableau 12 :** Examens complémentaires ophtalmologiques en fonction de la forme d'albinisme.

	OCA1 total		OCA1-2 mut		OCA1-R402Q		OCA2		OCA3		OCA4		OCA6		OCA7		OA1		FHONDA		BLOC1		BLOC2		BLOC3		CHS	
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Transillumination irienne	87,6	201	94,6	93	81,5	108	92,2	103	77,8	9	100	42	100	11	100	2	91,9	37	66,7	3	100	1	100	15	100	13	ND	0
Hypopigmentation rétinienne	97,4	195	98,9	87	91,7	108	98,1	108	88,9	9	97,7	43	100	11	100	3	91,7	36	100	2	100	1	100	15	100	13	100	1
Hypoplasie fovéale	92,2	141	90,7	54	85,1	87	89,2	65	100	6	77,8	27	100	8	100	2	81,5	27	100	3	ND	0	88,9	9	100	9	ND	0
Hypoplasie papillaire	60,0	5	100	1	50,0	4	100	4	ND	0	100	2	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0
Autre anomalie OCT	100	1	ND	0	100	1	100	1	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0
Anomalie du segment antérieur	33,3	3	33,3	3	ND	0	20,0	5	100	1	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0	ND	0	100	1	ND	0
ERG anormale	5,3	19	16,7	6	0	13	16,7	6	ND	0	0	2	50,0	2	ND	0	12,5	8	ND	0	ND	0	0	4	0	1	ND	0
Asymétrie croisée aux PEV	60,9	23	62,5	8	0	15	50,0	12	ND	0	16,7	6	ND	0	ND	0	100	5	100	1	ND	0	50,0	4	ND	0	ND	0

BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).

### 3) Signes ophtalmologiques

#### a. Signes fonctionnels ophtalmologiques

Comme décrit dans l'introduction, les signes ophtalmologiques sont essentiels pour le diagnostic d'albinisme. Le **Tableau 11** décrit la fréquence des signes fonctionnels ophtalmologiques en fonction de la forme d'albinisme et ces données sont présentées visuellement dans la **Figure 20**. Le nystagmus et la photophobie sont les deux signes les plus fréquemment rencontrés et ils sont rapportés dans toutes les formes d'albinisme. Un strabisme est retrouvé dans environ 1 cas sur 2 et un torticolis oculaire est noté dans 9% à 33% des cas sans différence évidente entre les formes. Il est intéressant de remarquer que la présence d'un reflet rouge pupillaire est variable et notamment entre les formes OCA1-2 mut (81,7%) et OCA1-R402Q (40,6%).

#### b. Examens complémentaires ophtalmologiques

Les examens complémentaires ophtalmologiques sont indispensables pour mettre en évidence 4 signes qui sont utilisés dans les critères diagnostiques cliniques d'albinisme :

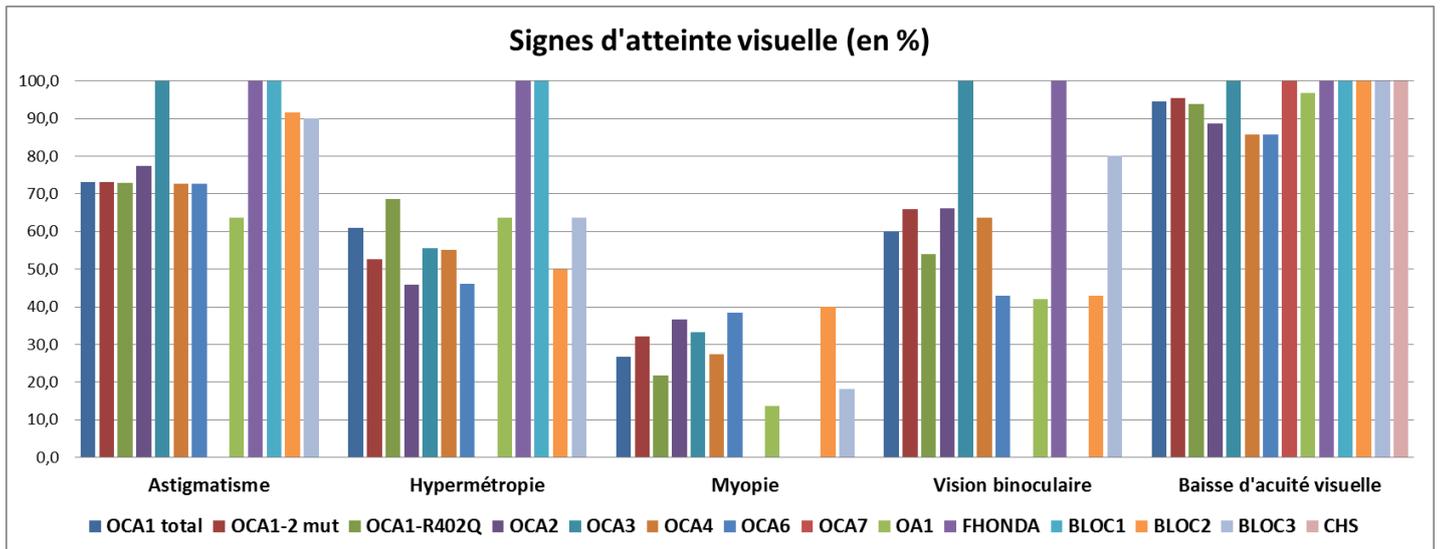
- la transillumination irienne à la lampe à fente
- l'hypopigmentation rétinienne au fond d'œil
- l'hypoplasie fovéale grâce à l'OCT
- l'asymétrie croisée aux PEV.

Les résultats de ces explorations sont présentés dans le **Tableau 12**. Les trois premiers signes (transillumination irienne, hypopigmentation rétinienne et hypoplasie fovéale) sont retrouvés de manière très constante avec plus de 80% des cas dans toutes les formes d'albinisme. Pour l'hypoplasie fovéale et l'hypopigmentation rétinienne, très peu de données étaient disponibles sur la classification en stades alors que cette information est nécessaire pour appliquer les critères diagnostiques et pour prévoir le pronostic visuel des patients. La réalisation des PEV n'est pas toujours renseignée pour les patients et nous

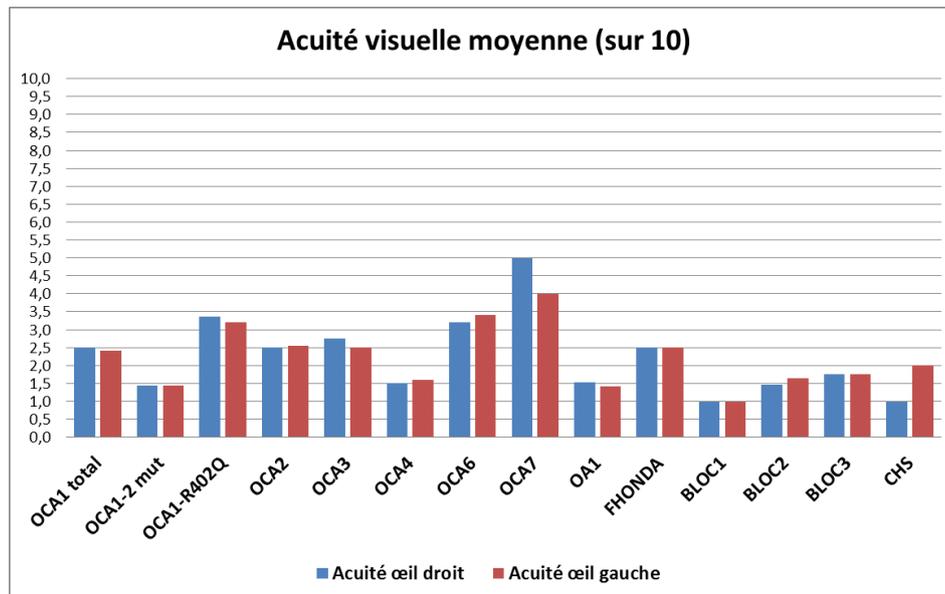
**Tableau 13** : Répartition des signes d'atteinte visuelle en fonction de la forme d'albinisme.

	OCA1 total		OCA1-2 mut		OCA1-R402Q		OCA2		OCA3		OCA4		OCA6		OCA7		OA1		FHONDA		BLOC1		BLOC2		BLOC3		CHS	
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
<b>Astigmatisme</b>	73,0	141	73,1	67	73,0	74	77,5	80	100	6	72,7	33	72,7	11	ND	0	63,6	22	100	1	100	1	91,7	12	90,0	10	0	0
<b>Hypermétropie</b>	60,9	161	52,6	78	68,7	83	45,9	98	55,6	9	55,0	40	46,2	13	ND	0	63,6	22	100	2	100	1	50,0	10	63,6	11	ND	0
<b>Myopie</b>	26,7		32,1		21,7		36,7		33,3		27,5		38,5		ND		13,6		0		0,0		40,0		18,2		ND	
<b>Vision binoculaire</b>	60,0	100	66,0	50	54,0	50	66,0	53	100	3	63,6	22	42,9	7	ND	0	42,1	19	100	2	ND	0	42,9	7	80,0	5	ND	0
<b>Baisse d'acuité visuelle</b>	94,5	182	95,3	86	93,8	96	88,7	97	100	7	85,7	42	85,7	14	100	2	96,8	31	100	2	100	2	100	14	100	11	100	1
<b>Acuité œil droit (/10)</b>	2,5	130	1,4	58	3,4	72	2,5	62	2,8	4	1,5	20	3,2	5	5,0	1	1,5	28	2,5	2	1,0	1	1,5	11	1,8	8	1,0	1
<b>Acuité œil gauche (/10)</b>	2,4	129	1,4	57	3,2	72	2,6	59	2,5	4	1,6	20	3,4	5	4,0	1	1,4	28	2,5	2	1,0	1	1,6	11	1,8	8	2,0	1

BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).



**Figure 21** : Signes d'atteinte visuelle en fonction de la forme d'albinisme. BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).



**Figure 22** : Acuité visuelle moyenne en fonction de la forme d'albinisme. BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).

notons que l'asymétrie croisée n'est pas constamment présente à part pour la forme OA1. Les anomalies du segment antérieur retrouvées sont un embryotoxon et une mégalocornée.

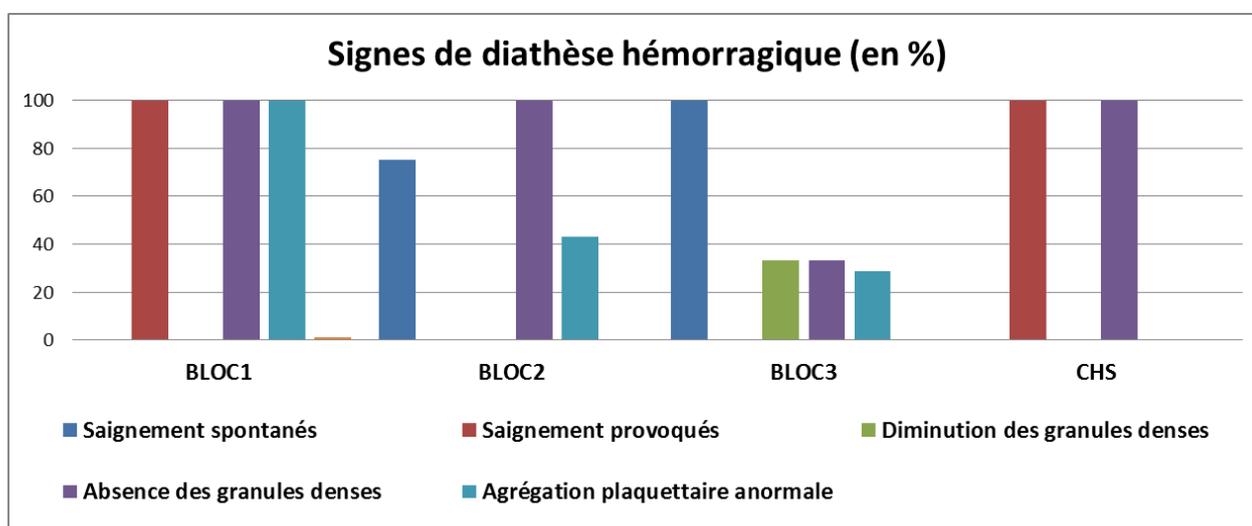
### **c. Signes d'atteinte visuelle**

La présence de tous ces signes ophtalmologiques va avoir un retentissement sur l'acuité visuelle. Comme décrit dans le **Tableau 13** et la **Figure 21**, l'astigmatisme est l'atteinte la plus fréquente affectant au minimum 70% des patients sauf pour la forme OA1. Les anomalies de réfraction sont retrouvées dans 80% des cas dans toutes les formes d'albinisme avec une prédominance de l'hypermétropie. Les patients n'ont une vision binoculaire que dans la moitié des cas environ. Nous remarquons que la baisse d'acuité visuelle est très constante parmi toutes les formes, retrouvée au minimum dans 85% des patients. La **Figure 22** permet de représenter la mesure d'acuité visuelle moyenne selon la forme d'albinisme. Nous notons que pour tous les patients, l'acuité visuelle n'est pas supérieure à 3/10 sauf pour la forme OCA7 pour laquelle nous ne disposons d'une mesure que chez un seul patient. L'acuité visuelle la plus basse est notée pour les formes OCA1-2 mut, OCA4, OA1 et BLOC2. Nous pouvons voir que pour la forme OCA1-R402Q, l'acuité visuelle observée est supérieure au groupe OCA1-2 mut.

**Tableau 14** : Signes de diathèse hémorragique en fonction de la forme d'albinisme syndromique.

	BLOC1		BLOC2		BLOC3		CHS	
	%	n	%	n	%	n	%	n
<b>Saignements</b>								
spontanés	-	-	75,0	6	100,0	3	-	-
provoqués	100,0	1	-	-	-	-	100,0	1
<b>Anomalies des granules denses</b>								
diminution	-	-	-	-	33,3	1	-	-
absence	100,0	1	100,0	1	33,3	1	100,0	1
<b>Agrégation plaquettaire</b>								
normale	-	-	-	-	20,0	1	100,0	1
anormale	100,0	1	100,0	3	80,0	4	-	-

BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).



**Figure 23** : Signes de diathèse hémorragique en fonction de la forme d'albinisme syndromique. BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).

**Tableau 15** : Signes de complications en fonction de la forme d'albinisme syndromique.

	BLOC1	BLOC2	BLOC3	CHS
Dyspnée	-	1	1	1
Toux	-	-	-	-
Fibrose pulmonaire	-	-	1	-
Douleur abdominale	-	1	-	-
Colite granulomateuse	-	-	4	-
Fibrose intestinale	-	-	-	-
Abcès	-	-	-	-
Infections fréquentes	1	-	-	1
Neutropénie	-	-	-	-

BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).

#### 4) Signes des formes syndromiques

##### a. Signes de diathèse hémorragique

Toutes les formes syndromiques d'HPS et CHS sont caractérisées par la présence de signes hémorragiques plus ou moins sévères. Dans la cohorte, ces signes n'étaient pas fréquemment renseignés. Cependant, lorsque l'information était disponible, la présence de saignements était très fréquente de 75% à 100% (**Tableau 14** et **Figure 23**). Les explorations hématologiques à la recherche d'anomalies des granules denses et d'agrégation plaquettaire anormale sont indispensables car elles sont très évocatrices du diagnostic d'albinisme syndromique. Malheureusement, nous disposons de peu de données pour les patients de la cohorte. A chaque fois que ces examens ont été faits, ils retrouvaient de fréquentes anomalies, de 66% à 100% d'anomalies des granules denses et de 80% à 100% d'agrégation plaquettaire anormale pour chacune des formes BLOC1, BLOC2, BLOC3 et CHS. Ces dernières étaient souvent une agrégation anormale au collagène.

##### b. Signes pulmonaires, digestifs et immunitaires

Les signes de complications sont rarement retrouvés parmi la cohorte (**Tableau 15**). Les formes liées au BLOC3 sont décrites comme les plus sévères des HPS, nous retrouvons 1 cas de fibrose pulmonaire (1 patient HPS1) et 4 cas de colite granulomateuse (1 patient HPS4 et 3 HPS1). Ici encore, il convient de tenir compte du jeune âge des patients que l'on reçoit pour analyse moléculaire et il conviendrait de suivre l'évolution de ces patients afin de vérifier la survenue de ce type de complications dont le début survient rarement avant l'âge de 15 ans. La survenue d'infections fréquentes est notée seulement pour un patient CHS et un HPS8, conformément à ce qui est connu pour ces deux pathologies.

**Tableau 16** : Anomalies de développement en fonction de la forme d'albinisme.

	<b>OCA1</b>	<b>OCA2</b>	<b>OCA3</b>	<b>OCA4</b>	<b>OCA6</b>	<b>OCA7</b>	<b>OA1</b>	<b>FHONDA</b>	<b>BLOC1</b>	<b>BLOC2</b>	<b>BLOC3</b>	<b>CHS</b>
<b>Anomalie du développement psychomoteur (%)</b>	4,4 (n=10)	8,1 (n=11)	11,1 (n=1)	2 (n=1)	-	-	9,7 (n=3)	-	-	-	7,1 (n=1)	-

BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).

## 5) Autres signes

La notion de surdité n'est retrouvée que chez 5 patients (3,6% de la cohorte). Il s'agissait de 3 patients OCA1, 1 patient OCA6 et 1 patient HPS8. Des acouphènes sont notés pour 5 patients OCA1 ce qui correspond donc à 10% des patients de cette forme dont l'information était disponible. Seul un audiogramme a été réalisé et ne retrouvait pas d'anomalies.

L'association d'un albinisme et d'une anomalie du développement psychomoteur n'est décrite que dans le cas de formes syndromiques liées au complexe AP3 et donc ne concernent que les formes HPS2 et HPS10 pour lesquelles nous n'avons aucun patient dans notre cohorte. Cependant, il a été rapporté plusieurs cas OCA2 s'associant à des syndromes de Prader-Willi ou d'Angelman liés à une délétion du bras long du chromosome 15 car les gènes responsables sont contigus. Pour les patients OCA2 décrits ici, 2 cas de syndrome d'Angelman et 1 cas de syndrome de Prader-Willi ont été rapportés. Ceci explique une partie des anomalies du développement psychomoteur retrouvées (**Tableau 16**). Pour un cas d'OCA3 et un cas d'OA1, ces anomalies étaient expliquées par de grandes délétions impliquant d'autres gènes responsables. Pour les patients OCA1, la plupart des retards psychomoteurs sont expliqués par une autre cause et n'ont pas de lien avec l'albinisme (hydrocéphalie, hématome sous-dural, épilepsie).

**Tableau 17** : Comparaison des signes cliniques entre les cas index atteints avec 2 variants tronquants et 2 variants faux-sens du gène *TYR*.

Gène <i>TYR</i>	2 variants tronquants n (%)	2 variants faux sens n (%)	
<b>Nombre de cas</b>	19	61	
<b>Diagnostic à la naissance</b>	4 (80)	26 (86,7)	
<b>Couleur peau</b>			p=1
Blanche	13 (86,7)	41 (78,8)	
Crème	1 (6,7)	4 (7,7)	
Rosée	1 (6,7)	6 (11,5)	
Brune	0 (0)	1 (1,9)	
<b>Peau plus claire que parents</b>	2 (100)	9 (75)	p=1
<b>Couleur cheveux</b>			p=0,21
Blanc platine	16 (100)	39 (75)	
Jaune	10 (14,3)	9 (17,3)	
Blond	0 (0)	0 (0)	
Blond venitien	0 (0)	0 (0)	
Roux	0 (0)	1 (1,9)	
Chatain	0 (0)	1 (1,9)	
Brun clair	0 (0)	2 (3,8)	
Auburn	0 (0)	0 (0)	
Noir	0 (0)	0 (0)	
Gris	0 (0)	0 (0)	
<b>Cheveux plus clairs</b>	3 (100)	18 (90)	p=1
<b>Couleur des yeux</b>			p=0,48
Gris	6 (42,9)	13 (28,9)	
Bleu	8 (57,1)	28 (62,2)	
Vert	0 (0)	0 (0)	
Marron	0 (0)	4 (8,9)	
<b>Yeux plus clairs que parents</b>	ND	4 (66,7)	p=1
<b>Hypopigmentation</b>			
Homogène	13 (100)	43 (100)	
Hétérogène	0 (0)	0 (0)	
Tendance à pigmenter	0 (0)	8 (25,8)	p=0,16
<b>Antécédent de cancer</b>	1 (9,1)	2 (5,7)	
<b>Signes fonctionnels ophtalmologiques</b>			
Reflot rouge pupillaire	6 (100)	26 (74,3)	p=0,08
Nystagmus	13 (92,9)	47 (92,2)	p=1
Strabisme	4 (44,4)	10 (31,3)	p=0,69
Torticollis oculaire	1 (12,5)	4 (12,9)	p=1
Photophobie	10 (83,3)	41 (95,3)	p=0,2
Vision binoculaire	4 (80)	12 (70,6)	p=1
Baisse d'acuité visuelle	9 (100)	30 (90,9)	p=1
<b>Anomalies de réfraction</b>			
Astigmatisme	6 (75)	17 (70,8)	p=1
Hypermétropie	6 (31,6)	15 (53,6)	p<0,05
Myopie	0 (0)	10 (35,7)	
<b>Acuité visuelle (sur 10)</b>			
Acuité œil droit	1,2	1,3	p=0,71
Acuité œil gauche	1,2	1,3	p=0,52
<b>Examens complémentaires ophtalmologiques</b>			
Transillumination irienne	12 (100)	34 (91,9)	p=0,56
Hypopigmentation rétinienne	11 (100)	34 (97,1)	p=1
Hypoplasie fovéale	6 (100)	19 (90,5)	p=1
Asymétrie croisée aux PEV	1 (50)	3 (75)	p=1

« n » correspond au nombre de fois où le signe est présent.

## 6) Comparaison entre types de variants

Afin d'essayer de définir à l'intérieur des formes d'albinisme des signes différents selon les types de variants rencontrés, nous avons comparé pour OCA1, OCA2, OCA4 et OA1 le phénotype des patients porteurs de deux variants faux-sens ou deux variants tronquants (**Tableau 17-20**).

Pour la forme OCA1, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence en ce qui concerne les signes d'hypopigmentation. Au niveau ophtalmologique, seule une fréquence plus importante d'anomalies de réfraction et de reflet rouge pupillaire est notée pour le groupe 2 variants faux-sens.

Pour la forme OCA2, l'item peau plus claire que parents est plus fréquemment retrouvé dans le groupe avec 2 variants tronquants. L'acuité visuelle est retrouvée significativement meilleure dans le groupe 2 variants faux-sens. Concernant la couleur des cheveux et des iris, la répartition semble différente entre les deux groupes sans atteindre de significativité ( $p=0,06$  et  $0,07$  respectivement).

Pour la forme OCA4, la présence de cheveux blancs platine est significativement plus retrouvée et un reflet rouge pupillaire plus fréquent dans le groupe 2 variants tronquants. L'acuité visuelle est retrouvée significativement meilleure et une tendance à pigmenter est plus fréquente dans le groupe 2 variants faux-sens.

Pour la forme OA1 aucune différence n'est retrouvée significative dans les deux groupes.

**Tableau 18** : Comparaison des signes cliniques entre les cas index atteints avec 2 variants tronquants et 2 variants faux-sens du gène *OCA2*.

Gène <i>OCA2</i>	2 variants tronquants n (%)	2 variants faux sens n (%)	
<b>Nombre de cas</b>	36	61	
<b>Diagnostic à la naissance</b>	18 (90)	15 (83,3)	
<b>Couleur peau</b>			p=0,56
Blanche	21 (67,7)	37 (72,5)	
Crème	6 (19,4)	9 (17,6)	
Rosée	4 (12,9)	3 (5,9)	
Brune	0 (0)	2 (3,9)	
<b>Peau plus claire que parents</b>	8 (100)	8 (47,1)	p<0,05
<b>Couleur cheveux</b>			p=0,06
Blanc platine	3 (10)	14 (26,4)	
Jaune	22 (73,3)	29 (54,7)	
Blond	0 (0)	3 (5,7)	
Blond venitien	0 (0)	2 (3,8)	
Roux	4 (13,3)	1 (1,9)	
Chatain	0 (0)	1 (1,9)	
Brun clair	1 (3,3)	3 (5,7)	
Auburn	0 (0)	0 (0)	
Noir	0 (0)	0 (0)	
Gris	0 (0)	0 (0)	
<b>Cheveux plus clairs</b>	9 (100)	19 (95)	p=1
<b>Couleur des yeux</b>			p=0,07
Gris	7 (25)	6 (11,8)	
Bleu	14 (50)	39 (76,5)	
Vert	6 (21,4)	5 (9,8)	
Marron	1 (3,6)	1 (2)	
<b>Yeux plus clairs que parents</b>	1 (100)	4 (66,7)	p=1
<b>Hypopigmentation</b>			
Homogène	27 (96,4)	43 (97,7)	
Hétérogène	1 (3,6)	1 (2,3)	
Tendance à pigmenter	7 (38,9)	16 (51,6)	p=0,55
<b>Antécédent de cancer</b>	1 (9,1)	2 (5,7)	
<b>Signes fonctionnels ophtalmologiques</b>			
Reflét rouge pupillaire	14 (66,7)	22 (52,4)	p=0,41
Nystagmus	28 (96,6)	45 (88,2)	p=0,41
Strabisme	10 (45,5)	17 (41,5)	p=0,79
Torticollis oculaire	3 (16,7)	5 (15,2)	p=1
Photophobie	23 (95,8)	36 (83,7)	p=0,24
Vision binoculaire	4 (66,7)	10 (62,5)	p=1
Baisse d'acuité visuelle	12 (100)	30 (88,2)	p=0,55
<b>Anomalies de réfraction</b>			
Astigmatisme	9 (90)	21 (75)	p=0,65
Hypermétropie	2 (14,3)	22 (62,9)	p<0,05
Myopie	8 (57,1)	10 (28,6)	
<b>Acuité visuelle (sur 10)</b>			
Acuité œil droit	0,7	2,7	p<0,01
Acuité œil gauche	1,3	2,7	p<0,01
<b>Examens complémentaires ophtalmologiques</b>			
Transillumination irienne	15 (93,8)	36 (90)	p=1
Hypopigmentation rétinienne	14 (100)	44 (97,7)	p=1
Hypoplasie fovéale	8 (88,9)	24 (82,8)	p=1
Asymétrie croisée aux PEV	0 (0)	1 (50)	p=1

« n » correspond au nombre de fois où le signe est présent.

**Tableau 19** : Comparaison des signes cliniques entre les cas index atteints avec 2 variants tronquants et 2 variants faux-sens du gène *SLC45A2*.

Gène <i>SLC45A2</i>	2 variants tronquants n (%)	2 variants faux sens n (%)	
<b>Nombre de cas</b>	27	19	
<b>Diagnostic à la naissance</b>	9 (90)	3 (100)	
<b>Couleur peau</b>			p=1
Blanche	19 (82,6)	10 (83,3)	
Crème	2 (8,7)	1 (8,3)	
Rosée	1 (4,3)	1 (8,3)	
Brune	1 (4,3)	0 (0)	
<b>Peau plus claire que parents</b>	1 (100)	ND	
<b>Couleur cheveux</b>			p=0,01
Blanc platine	20 (90,9)	6 (50)	
Jaune	2 (9,1)	5 (41,7)	
Blond	0 (0)	1 (8,3)	
Blond venitien	0 (0)	0 (0)	
Roux	0 (0)	0 (0)	
Chatain	0 (0)	0 (0)	
Brun clair	0 (0)	0 (0)	
Auburn	0 (0)	0 (0)	
Noir	0 (0)	0 (0)	
Gris	0 (0)	0 (0)	
<b>Cheveux plus clairs</b>	3 (100)	3 (100)	p=1
<b>Couleur des yeux</b>			p=0,26
Gris	3 (16,7)	0 (0)	
Bleu	15 (93,3)	11 (100)	
Vert	0 (0)	0 (0)	
Marron	0 (0)	0 (0)	
<b>Yeux plus clairs que parents</b>	0 (0)	ND	
<b>Hypopigmentation</b>			
Homogène	19 (100)	9 (90)	
Hétérogène	0 (0)	1 (10)	
Tendance à pigmenter	3 (21,4)	6 (60)	p=0,09
<b>Antécédent de cancer</b>	1 (5,3)	0 (0)	
<b>Signes fonctionnels ophtalmologiques</b>			
Reflot rouge pupillaire	16 (94,1)	5 (55,6)	p<0,05
Nystagmus	22 (95,7)	11 (84,6)	p=0,53
Strabisme	10 (58,8)	5 (50)	p=0,7
Torticollis oculaire	2 (11,8)	1 (11,1)	p=1
Photophobie	18 (85,7)	8 (80)	p=1
Vision binoculaire	5 (50)	4 (80)	p=0,58
Baisse d'acuité visuelle	14 (87,5)	10 (90,9)	p=1
<b>Anomalies de réfraction</b>			
Astigmatisme	7 (63,6)	4 (66,7)	p=1
Hypermétropie	9 (56,3)	5 (62,5)	p=1
Myopie	3 (18,8)	2 (25)	
<b>Acuité visuelle (sur 10)</b>			
Acuité œil droit	1,1	2,2	p<0,01
Acuité œil gauche	1,2	2,2	p<0,01
<b>Examens complémentaires ophtalmologiques</b>			
Transillumination irienne	19 (100)	7 (100)	p=1
Hypopigmentation rétinienne	17 (100)	8 (100)	p=1
Hypoplasie fovéale	12 (85,7)	4 (66,7)	p=0,54
Asymétrie croisée aux PEV	0 (0)	1 (100)	p=0,25

« n » correspond au nombre de fois où le signe est présent.

**Tableau 20** : Comparaison des signes cliniques entre les cas index atteints avec 1 variant tronquant et 1 variant faux-sens du gène *GPR143*.

Gène <i>GPR143</i>	1 variant tronquants n (%)	1 variant faux sens n (%)	
<b>Nombre de cas</b>	19	20	
<b>Diagnostic à la naissance</b>	5 (71,4)	6 (75)	
<b>Couleur peau</b>			p=0,15
Blanche	9 (64,3)	3 (21,4)	
Crème	2 (14,3)	4 (28,6)	
Rosée	1 (7,1)	2 (14,3)	
Brune	2 (14,3)	5 (35,7)	
<b>Peau plus claire que parents</b>	3 (60)	1 (20)	p=0,52
<b>Couleur cheveux</b>			p=0,54
Blanc platine	0 (0)	0 (0)	
Jaune	3 (21,4)	3 (21,4)	
Blond	2 (14,3)	2 (14,3)	
Blond venitien	1 (7,1)	0 (0)	
Roux	1 (7,1)	0 (0)	
Chatain	2 (14,3)	2 (14,3)	
Brun clair	3 (21,4)	7 (50)	
Auburn	2 (14,3)	0 (0)	
Noir	0 (0)	0 (0)	
Gris	0 (0)	0 (0)	
<b>Cheveux plus clairs</b>	5 (100)	2 (50)	p=0,16
<b>Couleur des yeux</b>			p=0,36
Gris	1 (7,7)	2 (14,3)	
Bleu	10 (76,9)	6 (42,9)	
Vert	0 (0)	1 (7,1)	
Marron	2 (15,4)	5 (35,7)	
<b>Yeux plus clairs que parents</b>	3 (100)	2 (50)	p=0,42
<b>Hypopigmentation</b>			
Homogène	3 (25)	2 (25)	
Hétérogène	0 (0)	1 (12,5)	
Tendance à pigmenter	2 (33,3)	3 (100)	p=0,16
<b>Antécédent de cancer</b>	0 (0)	0 (0)	
<b>Signes fonctionnels ophtalmologiques</b>			
Reflot rouge pupillaire	5 (45,5)	9 (75)	p=21
Nystagmus	17 (100)	19 (100)	p=1
Strabisme	3 (21,4)	4 (30,8)	p=0,67
Torticollis oculaire	1 (7,1)	4 (30,8)	p=0,16
Photophobie	11 (73,3)	10 (71,4)	p=1
Vision binoculaire	3 (37,5)	5 (50)	p=0,67
Baisse d'acuité visuelle	10 (90,9)	15 (100)	p=42
<b>Anomalies de réfraction</b>			
Astigmatisme	4 (57,1)	6 (54,5)	p=1
Hypermétropie	5 (55,6)	7 (77,8)	p=0,46
Myopie	1 (11,1)	0 (0)	
<b>Acuité visuelle (sur 10)</b>			
Acuité œil droit	1,8	1,8	p=0,91
Acuité œil gauche	1,5	1,6	p=0,85
<b>Examens complémentaires ophtalmologiques</b>			
Transillumination irienne	16 (94,1)	13 (92,9)	p=1
Hypopigmentation rétinienne	16 (100)	14 (87,5)	p=0,48
Hypoplasie fovéale	8 (66,7)	11 (91,7)	p=0,31
Asymétrie croisée aux PEV	3 (100)	2 (100)	p=1

« n » correspond au nombre de fois où le signe est présent.

Nous avons étudié les 692 patients de cette cohorte sur les plans démographique, phénotypique (dermatologique et ophtalmologique en particulier) et génétique.

Sur le plan démographique, la répartition entre les différentes formes est en accord avec de précédentes descriptions de populations européennes à savoir la forme OCA1 la plus fréquente suivie des formes OCA2, OCA4 et OA1. L'analyse de la répartition des formes rencontrées selon l'origine confirme la forte prévalence de la forme OCA2 en Afrique. Au niveau de la répartition des formes au Maghreb et en Turquie, ceci est lié à un possible biais de recrutement surtout pour ce qui concerne les formes syndromiques. Le diagnostic clinique et l'analyse moléculaire ont le plus souvent été faits entre la naissance et la jeune enfance chez tous les patients quelle que soit la forme.

L'analyse globale de tous les patients, confirme les caractéristiques cliniques principales permettant la définition de l'albinisme à savoir la présence d'une hypopigmentation cutanéophanérienne, toutefois inconstante, et une atteinte visuelle associant principalement hypoplasie fovéale, hypopigmentation rétinienne, transillumination irienne et baisse d'acuité visuelle.

Au niveau cutané-phanérien, nous pouvons mettre en évidence des différences entre les formes d'albinisme. Sur le plan cutané, la peau est notée blanche surtout pour les formes OCA1, OCA2, OCA4 et BLOC3. Les formes syndromiques liées à BLOC1 et BLOC2 présentent une hypopigmentation moins sévère et les formes OA1 et FHONDA (malgré le faible nombre de patients) sont très hétérogènes de ce point de vue. Une absence de hypopigmentation est retrouvée le plus souvent pour les formes OA1, BLOC1 et BLOC2 pour lesquelles une tendance à pigmenter est fréquente. Sur le plan des couleurs de cheveux, les formes OCA1-2 mut, OCA4 et BLOC3 sont globalement associées à la couleur blanc platine, les formes OCA1-R402Q, OCA2 et OCA3 à la couleur jaune et pour la forme OCA6 la couleur de cheveux est très hétérogène, confirmant une précédente publication de l'équipe (46). Il est également intéressant de comparer la couleur de cheveux des cas index par rapport à celle de ses parents car ceci permet d'objectiver la hypopigmentation des cheveux. Pour la plupart des formes, les cheveux du cas index étaient très fréquemment plus clairs que ceux de ces parents.

**Tableau 21** : Comparaison de la fréquence des signes cliniques dermatologiques entre les différentes formes d'albinisme

	OCA1 total	OCA1-2 mut	OCA1-R402Q	OCA2	OCA3	OCA4	OCA6	OCA7	OA1	FHONDA	BLOC1	BLOC2	BLOC3	CHS
Couleur de peau	Blanche	+++	++	+++	++	+++	++	-	++	++	-	++	+++	-
	Crème	++	+	+	+	+	+	++	+	++	-	-	+	+++
	Rosée	++	+	+	+	+	+	-	+	++	++	+	+	-
	Brune	+	+	+	+	+	+	+	+	-	++	+	-	-
Peau plus claire que parents	++	++	++	+++	++	+++	++	-	++	++	++	+++	+++	-
Couleur de cheveux	Blanc platine	++	+	+	-	+++	+	-	-	-	-	-	++	-
	Jaune	+	+	++	++	+	+	-	+	-	-	+	+	-
	Blond	+	+	+	+	+	-	-	+	++	-	+	+	+++
	Blond vénitien	+	+	+	+	-	+	++	+	-	-	-	-	-
	Roux	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	-	-
	Chatain	+	+	+	+	-	+	+++	++	-	++	+	-	-
	Brun clair	+	+	+	+	-	+	-	++	+++	++	++	+	-
	Auburn	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
	Noir	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gris	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Cheveux plus clairs que parents	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	-
Couleur des iris	Gris	+	+	+	+	+	+	-	+	-	++	+	++	-
	Bleus	+++	++	+++	++	+++	+	+++	++	++	++	+	++	+++
	Verts	+	+	+	+	-	+	-	+	++	-	+	-	-
	Marron	+	+	+	+	-	++	++	+	++	-	++	+	-
Iris plus clairs que parents	++	++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
Hypopigmentation homogène		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	+++	ND
	Tendance à pigmenter	++	+	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	++	ND

ND : non déterminé ; - : absence ; + : signe présent ; ++ : signe fréquent ; +++ : signe très fréquent  
 BLOC1 (HPS7 et HPS8), BLOC2 (HPS3, HPS5 et HPS6), BLOC3 (HPS1 et HPS4).

Au niveau ophtalmologique, nous confirmons que l'atteinte est très constante pour toutes les formes d'albinisme. Il apparaît donc difficile de différencier l'atteinte ophtalmologique dans les différentes formes. Les signes utilisés dans les critères majeurs proposés par Kruijt et al., (2018) sont très fréquemment retrouvés sauf pour l'asymétrie croisée. Sur l'analyse globale de la cohorte, l'hypoplasie fovéale, l'hypopigmentation rétinienne et la transillumination irienne sont présentes dans 90%, 97% et 91% respectivement. Ces chiffres sont concordants avec la description des cohortes hollandaise et danoise dans lesquelles l'hypoplasie fovéale était présente chez 97% à 99% des patients, l'hypopigmentation rétinienne présente chez 96% et la transillumination irienne chez 91% des patients (16,81). Initialement, l'asymétrie croisée était supposée être toujours présente chez les patients atteints d'albinisme (82). Dans notre cohorte, ce signe n'est présent que chez 57% des patients (30/52 patients pour lesquels nous disposons de l'information). Concernant les signes utilisés comme critères mineurs, le nystagmus est retrouvé chez 93% des patients et la présence d'une hypopigmentation est notée chez 94% des patients ou entre 60 et 85% selon que l'on compare à la pigmentation des iris, de la peau ou des cheveux des parents.

Nous avons résumé les caractéristiques dermatologiques qui ressortent spécifiquement pour chaque forme afin de mettre en évidence les signes qui serviront à délimiter le phénotype (**Tableau 21**). Concernant l'atteinte ophtalmologique, nous avons vu que les signes sont très constants entre les différentes formes et qu'ils ne permettent pas de discriminer une forme spécifique (**Tableau 11, 12 et 13**). On s'aperçoit alors que des formes oculocutanées, oculaires et même syndromiques peuvent avoir des phénotypes chevauchants et qu'il convient donc de parler d'albinisme d'une manière générale. Seule l'analyse moléculaire permet de dresser un diagnostic de certitude et permet *in fine* de classer les patients.

## IV. Discussion - Perspectives

### 1) Discussion

Comme décrit dans les conclusions de l'étude de la cohorte hollandaise, la notion d'hypopigmentation peut être difficile à mettre en évidence dans les populations nord européennes ayant un phototype déjà très clair. Sans cette donnée, il peut être difficile de



distinguer un diagnostic de nystagmus idiopathique infantile d'un albinisme chez un patient européen ayant une peau claire et des cheveux blonds (16).

Il apparaît important de toujours comparer la pigmentation du cas index en fonction de ses parents ou de sa fratrie, cette donnée doit donc être recherchée.

Une des limites de notre étude est le manque de données cliniques pour certains patients. Par exemple chez le jeune enfant, la réalisation d'une OCT est très difficile et l'acuité visuelle n'est pas mesurable (16). De même concernant les formes syndromiques, il est très important de disposer des données d'examen hématologiques comme l'exploration des granules denses et de l'agrégation plaquettaire. Mais ces analyses ne sont possibles que dans certains centres spécialisés et ils doivent être réalisés sur des prélèvements frais ce qui oblige souvent de programmer l'examen avec le laboratoire d'hématologie pour la réalisation de cette analyse.

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.

Les corrélations entre le phénotype et le type de variants ont souvent été non concluantes (83). Seule pour la forme OCA1, une étude indiquait que le phénotype était plus sévère avec la présence de deux variants tronquants du gène *TYR* (71). Dans notre étude, nous n'avons pas confirmé cette observation. Cependant, l'étude antérieure de l'équipe comparant les formes OCA1-2 mut et OCA1-R402Q a permis de montrer que la pigmentation était plus importante, la photophobie et la transillumination irienne était moins fréquente dans le groupe OCA1-R402Q (38).



Plusieurs corrélations entre la présence de signes visuels et l'acuité visuelle ont été publiées. Les résultats sont discordants, la sévérité de l'hypoplasie fovéale est pour certains corrélée à une mauvaise acuité visuelle (16,84) et pour d'autres aucune relation n'a pu être établie (71). Avec les données disponibles, nous pourrions établir des corrélations entre les différents signes cliniques ophtalmologiques pour plusieurs formes.

Lors de la constitution de notre base de données, nous avons pu reprendre les dossiers des patients reçus depuis le début de l'activité. Le manque de données phénotypiques précises pour certains patients limite les analyses de corrélations que l'on peut effectuer. Par exemple, pour les signes ophtalmologiques d'hypoplasie fovéale, d'hypopigmentation rétinienne et de transillumination irienne, nous avons peu de données sur le stade de l'atteinte. Or, cette information est nécessaire pour les critères de diagnostic d'albinisme et pour effectuer des corrélations entre la sévérité des signes et le retentissement sur l'acuité visuelle.

Comme nous l'avons précisé concernant le peu de données pour la présence de cancer et de signes de complication, il serait important de pouvoir suivre l'évolution des patients pour renseigner sur la survenue tardive de ces signes. Ceci pourra se faire en recontactant les prescripteurs à intervalle régulier.

Pour les formes les plus rares correspondant surtout aux formes syndromiques, il est important de répertorier les signes cliniques fréquemment rencontrés afin de définir au mieux un phénotype. Ceci permettra ensuite de pouvoir évoquer ou rejeter l'hypothèse d'un diagnostic en fonction de la présence ou l'absence de tel ou tel signe.

Nous avons vu que la survenue de cancers cutanés était rarement retrouvée dans notre jeune cohorte. Il serait néanmoins intéressant d'analyser pour ces patients la présence de variants dans les gènes de prédisposition aux carcinomes et mélanomes ce qui pourrait apporter l'information sur un risque de survenue de cancers chez certains patients. La bonne photoprotection des patients atteints d'albinisme peut sous-estimer le risque de survenue de cancers cutanés.



Nous avons appliqué les critères diagnostiques de Kruijt et al. (2018) sur l'ensemble des 692 patients de la cohorte. Prenant en compte que tous nos patients avaient un diagnostic moléculaire d'albinisme, nous n'avons besoin que de la présence d'un critère majeur (hypoplasie fovéale  $\geq$  stade 2, asymétrie croisée, hypopigmentation oculaire : transillumination irienne ou une hypopigmentation rétinienne  $\geq$  stade 2) ou de 2 critères mineurs (nystagmus, hypopigmentation peau/cheveux par rapport aux parents ou à la fratrie, hypopigmentation rétinienne stade 1, hypoplasie fovéale stade 1) pour confirmer le diagnostic selon les auteurs hollandais. Dans notre cohorte, 190 patients soit 27% ne remplissent pas les critères diagnostiques malgré l'analyse moléculaire positive. Cependant pour la majorité des patients ne remplissant pas les critères, ceci était généralement dû au manque de renseignements cliniques disponibles.

## 2) Perspectives

Nous allons poursuivre la constitution de cette base de données en incluant l'ensemble des 1400 patients disponibles au laboratoire. Ceci correspond principalement aux nouveaux patients reçus et aux patients pour lesquels un seul ou aucun variant n'est retrouvé dans les gènes d'albinisme lors de l'analyse moléculaire. Disposer de l'ensemble de ces données permettra de compléter les analyses effectuées.

Concernant les patients hétérozygotes (porteurs d'un seul variant dans les gènes d'albinisme analysés), nous pourrions évaluer s'ils présentent un phénotype particulier et s'ils remplissent les critères diagnostiques de Kruijt et al. (2018). En effet cette situation fréquente correspond à 12% des patients et peut soit s'expliquer par l'existence d'un deuxième variant non mis en évidence par les stratégies d'analyse actuelle soit la possible existence de formes dominantes, ce qui constitue une piste à investiguer. Nous ferions de même concernant les patients adressés pour diagnostic moléculaire d'albinisme mais pour lesquels nous ne retrouvons aucun variant dans les gènes d'albinisme analysés. Cette situation concerne 18% des patients de notre cohorte. Si ces patients remplissent tout de même les critères diagnostiques d'albinisme nous pouvons penser qu'il faudrait compléter l'analyse des gènes connus d'albinisme ou qu'il s'agisse d'un nouveau gène d'albinisme en cause non encore décrit. Ceci peut aussi être la situation d'un patient porteur d'un



diagnostic différentiel d'albinisme pour lesquels nous n'analysons pas les gènes. En effet les seules pathologies se rapprochant de ce que nous analysons sur notre panel sont les syndromes de Griscelli, de Waardenburg ou le piébaldisme. 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 très difficile car les phénotypes sont chevauchants.

Afin d'essayer d'améliorer le diagnostic de ces patients, nous allons développer différentes stratégies d'analyses moléculaires. Nous allons d'une part étudier les variants dans les régions introniques et flanquantes pouvant avoir un effet sur l'épissage ou sur la régulation de l'expression des gènes. En effet pour l'instant seule la région en amont du gène *TYR* a été étudiée comme ayant un rôle régulateur sur l'expression (85). Ce type d'étude sera étendu à tous les gènes d'albinisme.

Pour les cas d'albinisme oculocutané sans diagnostic moléculaire nous utilisons actuellement un panel de 129 gènes candidats impliqués dans la pigmentation afin d'identifier de nouveaux gènes d'albinisme en cause. Concernant les patients porteurs d'un albinisme oculaire, nous allons aussi développer une analyse par un nouveau panel de gènes orienté vers les formes ophtalmiques à la recherche d'un éventuel diagnostic différentiel. Les patients à analyser auront un phénotype ophtalmologique d'albinisme oculaire incomplet, ne présentant qu'un seul ou deux signes ophtalmologiques parmi les signes majeurs et mineurs décrits par l'équipe hollandaise (Kruijt et al., 2018). Les gènes sélectionnés à analyser sur ce panel seront ceux qui pourraient donner un phénotype le plus chevauchant avec l'albinisme oculaire.

Nous avons vu que la description d'une grande série de patients atteints d'albinisme porteurs d'une forme modérée a permis de clairement incriminer le variant fréquent R402Q comme pathogène et responsable de cette forme d'albinisme. D'autres variants du même type existent dans le gène *TYR* et *OCA2*. L'étude d'un grand nombre de patients pour lesquels nous disposons à la fois du phénotype précis et du génotype permettra de réaliser le même type d'étude. Enfin pour certains patients qui sont porteurs de variants dans différents gènes d'albinisme l'analyse phénotypique pourra peut-être mettre en évidence un phénotype spécifique permettant de conclure à des formes oligogéniques.



## V. Références

1. Arveiler B, Lasseaux E, Morice-Picard F. Clinique et génétique de l'albinisme. *Presse Médicale*. 1 juill 2017;46(7, Part 1):648-54.
2. Hong ES, Zeeb H, Repacholi MH. Albinism in Africa as a public health issue. *BMC Public Health*. 17 août 2006;6:212.
3. Lee S-T, Nicholls RD, Bunday S, Laxova R, Musarella M, Spritz RA. Mutations of the P Gene in Oculocutaneous Albinism, Ocular Albinism, and Prader-Willi Syndrome Plus Albinism. *N Engl J Med*. 24 févr 1994;330(8):529-34.
4. Oetting WS, King RA. Molecular basis of albinism: Mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Hum Mutat*. 1999;13(2):99-115.
5. Okoro AN. Albinism in Nigeria. A clinical and social study. *Br J Dermatol*. mai 1975;92(5):485-92.
6. Martínez-García M, Montoliu L. Albinism in Europe. *J Dermatol*. mai 2013;40(5):319-24.
7. 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.
8. Miyamichi D, Asahina M, Nakajima J, Sato M, Hosono K, Nomura T, et al. Novel HPS6 mutations identified by whole-exome sequencing in two Japanese sisters with suspected ocular albinism. *J Hum Genet*. 26 mai 2016;
9. Fukai K, Oh J, Frenk E, Almodóvar C, Spritz RA. Linkage disequilibrium mapping of the gene for Hermansky-Pudlak syndrome to chromosome 10q23. 1-q23.3. *Hum Mol Genet*. 1 sept 1995;4(9):1665-9.
10. Torres-Serrant M, Ramirez SI, Cadilla CL, Ramos-Valencia G, Santiago-Borrero PJ. Newborn screening for hermansky-pudlak syndrome type 3 in Puerto Rico. *J Pediatr Hematol Oncol*. août 2010;32(6):448-53.
11. Pillaiyar T, Manickam M, Jung S-H. Downregulation of melanogenesis: drug discovery and therapeutic options. *Drug Discov Today*. 1 févr 2017;22(2):282-98.
12. Sturm RA, Duffy DL. Human pigmentation genes under environmental selection. *Genome Biol*. 26 sept 2012;13(9):248.
13. Videira IF dos S, Moura DFL, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):76-83.

14. Huizing M, Helip-Wooley A, Westbroek W, Gunay-Aygun M, Gahl WA. Disorders of lysosome-related organelle biogenesis: clinical and molecular genetics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:359-86.
15. Sitaram A, Marks MS. Mechanisms of protein delivery to melanosomes in pigment cells. *Physiol Bethesda Md.* avr 2012;27(2):85-99.
16. Kruijt CC, de Wit GC, Bergen AA, Florijn RJ, Schalijs-Delfos NE, van Genderen MM. The Phenotypic Spectrum of Albinism. *Ophthalmology.* 8 août 2018;
17. Herrera E. Genetics and development of the optic chiasm. *Front Biosci.* 2008;13(13):1646.
18. Levin AV, Stroh E. Albinism for the busy clinician. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1 févr 2011;15(1):59-66.
19. McCafferty BK, Wilk MA, McAllister JT, Stepien KE, Dubis AM, Brilliant MH, et al. Clinical Insights Into Foveal Morphology in Albinism. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2015;52(3):167-72.
20. Lavado A, Jeffery G, Tovar V, de la Villa P, Montoliu L. Ectopic expression of tyrosine hydroxylase in the pigmented epithelium rescues the retinal abnormalities and visual function common in albinos in the absence of melanin. *J Neurochem.* févr 2006;96(4):1201-11.
21. Dell'Angelica EC. The building BLOC(k)s of lysosomes and related organelles. *Curr Opin Cell Biol.* août 2004;16(4):458-64.
22. Thielen N, Huizing M, Krabbe JG, White JG, Jansen TJ, Merle PA, et al. Hermansky-Pudlak syndrome: the importance of molecular subtyping. *J Thromb Haemost.* 1 juill 2010;8(7):1643-5.
23. de Leusse A, Dupuy E, Huizing M, Danel C, Meyer G, Jian R, et al. Ileal Crohn's disease in a woman with Hermansky-Pudlak syndrome. *Gastroenterol Clin Biol.* avr 2006;30(4):621-4.
24. Ammann S, Schulz A, Krägeloh-Mann I, Dieckmann NMG, Niethammer K, Fuchs S, et al. Mutations in AP3D1 associated with immunodeficiency and seizures define a new type of Hermansky-Pudlak syndrome. *Blood.* 25 févr 2016;127(8):997-1006.
25. Kiprono SK, Chaula BM, Beltraminelli H. Histological review of skin cancers in African Albinos: a 10-year retrospective review. *BMC Cancer.* 6 mars 2014;14:157.
26. Lekalakala PT, Khammissa RAG, Kramer B, Ayo-Yusuf OA, Lemmer J, Feller L. Oculocutaneous Albinism and Squamous Cell Carcinoma of the Skin of the Head and Neck in Sub-Saharan Africa. *J Skin Cancer [Internet].* 2015 [cité 30 janv 2018];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549604/>

27. Norval M, Wright CY. The Epidemiology of Cutaneous Melanoma in the White and Black African Population Groups in South Africa. In: Ward WH, Farma JM, éditeurs. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cité 25 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481848/>
28. van der Westhuizen G, Beukes CA, Green B, Sinclair W, Goedhals J. A histopathological study of melanocytic and pigmented skin lesions in patients with albinism. *J Cutan Pathol.* nov 2015;42(11):840-6.
29. Schulze KE, Rapini RP, Duvic M. Malignant melanoma in oculocutaneous albinism. *Arch Dermatol.* nov 1989;125(11):1583-6.
30. Federico JR, Krishnamurthy K. Albinism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519018/>
31. 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.
32. Hayashi H, Sone M, Schachern PA, Wakamatsu K, Paparella MM, Nakashima T. Comparison of the quantity of cochlear melanin in young and old C57BL/6 mice. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* févr 2007;133(2):151-4.
33. Lin BM, Li W-Q, Curhan SG, Stankovic KM, Qureshi AA, Curhan GC. Skin Pigmentation and Risk of Hearing Loss in Women. *Am J Epidemiol.* 1 juill 2017;186(1):1.
34. Lezirovitz K, Nicastro FS, Pardono E, Abreu-Silva RS, Batissoco AC, Neustein I, et al. Is autosomal recessive deafness associated with oculocutaneous albinism a “coincidence syndrome”? *J Hum Genet.* août 2006;51(8):716-20.
35. Morell R, Spritz RA, Ho L, Pierpont J, Guo W, Friedman TB, et al. Apparent digenic inheritance of Waardenburg syndrome type 2 (WS2) and autosomal recessive ocular albinism (AROA). *Hum Mol Genet.* mai 1997;6(5):659-64.
36. Chiang P-W, Spector E, McGregor TL. Evidence suggesting digenic inheritance of Waardenburg syndrome type II with ocular albinism. *Am J Med Genet A.* déc 2009;149A(12):2739-44.
37. Tomita Y, Takeda A, Okinaga S, Tagami H, Shibahara S. Human oculocutaneous albinism caused by single base insertion in the tyrosinase gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 15 nov 1989;164(3):990-6.
38. 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.* 24 nov 2018;bjophthalmol-2018-312729.

39. Rinchik EM, Bultman SJ, Horsthemke B, Lee ST, Strunk KM, Spritz RA, et al. A gene for the mouse pink-eyed dilution locus and for human type II oculocutaneous albinism. *Nature*. 7 janv 1993;361(6407):72-6.
40. 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.
41. Boissy RE, Zhao H, Oetting WS, Austin LM, Wildenberg SC, Boissy YL, et al. Mutation in and lack of expression of tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) in melanocytes from an individual with brown oculocutaneous albinism: a new subtype of albinism classified as « OCA3 ». *Am J Hum Genet*. juin 1996;58(6):1145-56.
42. Newton JM, Cohen-Barak O, Hagiwara N, Gardner JM, Davisson MT, King RA, et al. Mutations in the human orthologue of the mouse underwhite gene (uw) underlie a new form of oculocutaneous albinism, OCA4. *Am J Hum Genet*. nov 2001;69(5):981-8.
43. Bin B-H, Bhin J, Yang SH, Shin M, Nam Y-J, Choi D-H, et al. Membrane-Associated Transporter Protein (MATP) Regulates Melanosomal pH and Influences Tyrosinase Activity. *PLOS ONE*. 9 juin 2015;10(6):e0129273.
44. Kausar T, Bhatti MA, Ali M, Shaikh RS, Ahmed ZM. OCA5, a novel locus for non-syndromic oculocutaneous albinism, maps to chromosome 4q24. *Clin Genet*. juill 2013;84(1):91-3.
45. Wei A-H, Zang D-J, Zhang Z, Liu X-Z, He X, Yang L, et al. Exome Sequencing Identifies SLC24A5 as a Candidate Gene for Nonsyndromic Oculocutaneous Albinism. *J Invest Dermatol*. 1 juill 2013;133(7):1834-40.
46. Morice-Picard F, Lasseaux E, François S, Simon D, Rooryck C, Bieth E, et al. SLC24A5 Mutations Are Associated with Non-Syndromic Oculocutaneous Albinism. *J Invest Dermatol*. 1 févr 2014;134(2):568-71.
47. 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;n/a-n/a.
48. 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.
49. Mayeur H, Roche O, Vêtu C, Jaliffa C, Marchant D, Dollfus H, et al. Eight previously unidentified mutations found in the OA1 ocular albinism gene. *BMC Med Genet*. 28 avr 2006;7:41.
50. Lang GE, Rott HD, Pfeiffer RA. X-linked ocular albinism. Characteristic pattern of affection in female carriers. *Ophthalmic Paediatr Genet*. déc 1990;11(4):265-71.

51. van Genderen MM, Riemsdag 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.
52. Al-Araimi M, Pal B, Poulter JA, van Genderen MM, Carr I, Cudrnak T, et al. A new recessively inherited disorder composed of foveal hypoplasia, optic nerve decussation defects and anterior segment dysgenesis maps to chromosome 16q23.3-24.1. *Mol Vis.* 1 nov 2013;19:2165-72.
53. Poulter JA, Al-Araimi M, Conte I, van Genderen MM, Sheridan E, Carr IM, et al. Recessive Mutations in SLC38A8 Cause Foveal Hypoplasia and Optic Nerve Misrouting without Albinism. *Am J Hum Genet.* 5 déc 2013;93(6):1143-50.
54. Dell'Angelica EC, Shotelersuk V, Aguilar RC, Gahl WA, Bonifacino JS. Altered Trafficking of Lysosomal Proteins in Hermansky-Pudlak Syndrome Due to Mutations in the  $\beta$ 3A Subunit of the AP-3 Adaptor. *Mol Cell.* janv 1999;3(1):11-21.
55. Badolato R, Prandini A, Caracciolo S, Colombo F, Tabellini G, Giacomelli M, et al. Exome sequencing reveals a pallidin mutation in a Hermansky-Pudlak-like primary immunodeficiency syndrome. *Blood.* 29 mars 2012;119(13):3185-7.
56. Li W, Zhang Q, Oiso N, Novak EK, Gautam R, O'Brien EP, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 7 (HPS-7) results from mutant dysbindin, a member of the biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 (BLOC-1). *Nat Genet.* sept 2003;35(1):84-9.
57. Morgan NV, Pasha S, Johnson CA, Ainsworth JR, Eady RAJ, Dawood B, et al. A Germline Mutation in BLOC1S3/Reduced Pigmentation Causes a Novel Variant of Hermansky-Pudlak Syndrome (HPS8). *Am J Hum Genet.* janv 2006;78(1):160-6.
58. Wei ML. Hermansky-Pudlak syndrome: a disease of protein trafficking and organelle function. *Pigment Cell Res.* 1 févr 2006;19(1):19-42.
59. Anikster Y, Huizing M, White J, Shevchenko YO, Fitzpatrick DL, Touchman JW, et al. Mutation of a new gene causes a unique form of Hermansky-Pudlak syndrome in a genetic isolate of central Puerto Rico. *Nat Genet.* août 2001;28(4):376-80.
60. Zhang Q, Zhao B, Li W, Oiso N, Novak EK, Rusiniak ME, et al. Ru2 and Ru encode mouse orthologs of the genes mutated in human Hermansky-Pudlak syndrome types 5 and 6. *Nat Genet.* févr 2003;33(2):145-53.
61. Di Pietro SM, Falcón-Pérez JM, Dell'Angelica EC. Characterization of BLOC-2, a complex containing the Hermansky-Pudlak syndrome proteins HPS3, HPS5 and HPS6. *Traffic Cph Den.* avr 2004;5(4):276-83.
62. Gautam R, Chintala S, Li W, Zhang Q, Tan J, Novak EK, et al. The Hermansky-Pudlak Syndrome 3 (Cocoa) Protein Is a Component of the Biogenesis of Lysosome-related Organelles Complex-2 (BLOC-2). *J Biol Chem.* 26 mars 2004;279(13):12935-42.

63. Helip-Wooley A, Westbroek W, Dorward HM, Koshoffer A, Huizing M, Boissy RE, et al. Improper trafficking of melanocyte-specific proteins in Hermansky-Pudlak syndrome type-5. *J Invest Dermatol.* juin 2007;127(6):1471-8.
64. Huizing M, Pederson B, Hess RA, Griffin A, Helip-Wooley A, Westbroek W, et al. Clinical and cellular characterization of Hermansky-Pudlak syndrome type-6. *J Med Genet.* déc 2009;46(12):803-10.
65. Wei A-H, Li W. Hermansky–Pudlak syndrome: pigmentary and non-pigmentary defects and their pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res.* 1 mars 2013;26(2):176-92.
66. Karim MA, Suzuki K, Fukai K, Oh J, Nagle DL, Moore KJ, et al. Apparent genotype-phenotype correlation in childhood, adolescent, and adult Chediak-Higashi syndrome. *Am J Med Genet.* 15 févr 2002;108(1):16-22.
67. Toro C, Nicoli E-R, Malicdan MC, Adams DR, Introne WJ. Chediak-Higashi Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5188/>
68. Marti A, Lasseaux E, Ezzedine K, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, Paya C, et al. Lessons of a day hospital: Comprehensive assessment of patients with albinism in a European setting. *Pigment Cell Melanoma Res.* mars 2018;31(2):318-29.
69. Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2 nov 2007;2:43.
70. Schiaffino MV, d'Addio M, Alloni A, Baschiroto C, Valetti C, Cortese K, et al. Ocular albinism: evidence for a defect in an intracellular signal transduction system. *Nat Genet.* sept 1999;23(1):108-12.
71. King RA, Pietsch J, Fryer JP, Savage S, Brott MJ, Russell-Eggitt I, et al. Tyrosinase gene mutations in oculocutaneous albinism 1 (OCA1): definition of the phenotype. *Hum Genet.* 1 nov 2003;113(6):502-13.
72. Morice-Picard F, Lasseaux E, Cailley D, Gros A, Toutain J, Plaisant C, et al. High-resolution array-CGH in patients with oculocutaneous albinism identifies new deletions of the TYR, OCA2, and SLC45A2 genes and a complex rearrangement of the OCA2 gene. *Pigment Cell Melanoma Res.* janv 2014;27(1):59-71.
73. Rooryck C, Morice-Picard F, Lasseaux E, Cailley D, Dollfus H, Defoort-Dhellemme S, et al. High resolution mapping of OCA2 intragenic rearrangements and identification of a founder effect associated with a deletion in Polish albino patients. *Hum Genet.* févr 2011;129(2):199-208.
74. Rooryck C, Morice-Picard F, Elçioglu NH, Lacombe D, Taieb A, Arveiler B. Molecular diagnosis of oculocutaneous albinism: new mutations in the OCA1-4 genes and practical aspects. *Pigment Cell Melanoma Res.* oct 2008;21(5):583-7.

75. Niel F, Martin J, Dastot-Le M, Costes B, Boissier B, Delattre V, et al. Rapid detection of CFTR gene rearrangements impacts on genetic counselling in cystic fibrosis. *J Med Genet.* nov 2004;41(11):e118.
76. Stef M, Simon D, Mardirossian B, Delrue M-A, Burgelin I, Hubert C, et al. Spectrum of CREBBP gene dosage anomalies in Rubinstein-Taybi syndrome patients. *Eur J Hum Genet EJHG.* août 2007;15(8):843-7.
77. Stef M, Simon D, Burgelin I, Guisle I, Chevalier C, Delrue M-A, et al. Testing and improving experimental parameters for the use of low molecular weight targets in array-CGH experiments. *Hum Mutat.* nov 2006;27(11):1143-50.
78. Durham-Pierre D, Gardner JM, Nakatsu Y, King RA, Francke U, Ching A, et al. African origin of an intragenic deletion of the human P gene in tyrosinase positive oculocutaneous albinism. *Nat Genet.* juin 1994;7(2):176-9.
79. Zhao M, Wang Q, Wang Q, Jia P, Zhao Z. Computational tools for copy number variation (CNV) detection using next-generation sequencing data: features and perspectives. *BMC Bioinformatics.* 2013;14 Suppl 11:S1.
80. Bertolotti A, Lasseaux E, Plaisant C, Trimouille A, Morice-Picard F, Rooryck C, et al. Identification of a homozygous mutation of SLC24A5 (OCA6) in two patients with oculocutaneous albinism from French Guiana. *Pigment Cell Melanoma Res.* janv 2016;29(1):104-6.
81. Grønskov K, Ek J, Sand A, Scheller R, Bygum A, Brixen K, et al. Birth Prevalence and Mutation Spectrum in Danish Patients with Autosomal Recessive Albinism. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 mars 2009;50(3):1058-64.
82. Apkarian P, Shallo-Hoffmann J. VEP projections in congenital nystagmus; VEP asymmetry in albinism: a comparison study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* août 1991;32(9):2653-61.
83. Simeonov DR, Wang X, Wang C, Sergeev Y, Dolinska M, Bower M, et al. DNA Variations in Oculocutaneous Albinism: An Updated Mutation List and Current Outstanding Issues in Molecular Diagnostics. *Hum Mutat.* juin 2013;34(6):827-35.
84. Seo JH, Yu YS, Kim JH, Choung HK, Heo JW, Kim S-J. Correlation of visual acuity with foveal hypoplasia grading by optical coherence tomography in albinism. *Ophthalmology.* août 2007;114(8):1547-51.
85. Regales L, Giraldo P, García-Díaz A, Lavado A, Montoliu L. Identification and functional validation of a 5' upstream regulatory sequence in the human tyrosinase gene homologous to the locus control region of the mouse tyrosinase gene. *Pigment Cell Res.* déc 2003;16(6):685-92.

## VI. Annexes

### Annexe 1 : Fiche de renseignements cliniques

**FICHE DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES  
ALBINISME OCULAIRE et OCULOCUTANE**

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

**ELEMENTS A FOURNIR : joindre un arbre généalogique et des photographies**

**Antécédents familiaux d'albinisme (arbre généalogique obligatoire) :**

- ♦ Antécédents d'albinisme oculaire : oui  / non  / NSP
  - ♦ Antécédents d'albinisme oculocutané : oui  / non  / NSP
  - ♦ Consanguinité : oui  / non  / NSP
  - ♦ **Père :** Phototype  I  II  III  IV ; Couleur peau : ..... Couleur yeux : .....  
 o Couleur cheveux : .....  
 o Pays d'origine : ..... Origine ethnique : .....  
 o Antécédents de mélanome : ..... de naevus : .....
  - ♦ **Mère :** Phototype  I  II  III  IV ; Couleur peau : ..... Couleur yeux : .....  
 o Couleur cheveux : .....  
 o Transillumination de l'iris, Hypopigmentation rétinienne, Hypoplasie fovéale, Aspect pègné de la rétine  
 o Pays d'origine : ..... Origine ethnique : .....  
 o Antécédents de mélanome : ..... de naevus : .....
  - ♦ **Présence de naevus:** oui  non  NSP  nombre : ..... Achromiques  Pigmentés
  - ♦ **Présence d'éphélides :** oui  non  NSP
  - ♦ **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  NSP
- Carcinome spinocellulaire : oui  non  NSP
- Mélanome : oui  non  NSP  Autre non mélanome : oui  non  NSP
- ♦ Autre anomalie cutanée : .....

**Evaluation de la Photoprotection :**

- ♦ **Coups de soleil intenses** Avant 15 ans  oui  non NSP   
Après 15 ans  oui  non NSP
- ♦ **Exposition solaire au cours de la vie :**  
Pendant les vacances  Pas du tout  peu  moyennement  beaucoup  
Tout au long de l'année  Pas du tout  peu  moyennement  beaucoup  
Pendant l'activité professionnelle  Pas du tout  peu  moyennement  beaucoup
- ♦ **Utilisation d'un écran solaire :**  jamais  parfois  toujours  
tout  non
- ♦ **Photoprotection horaire**  oui  non
- ♦ **Photoprotection vestimentaire**  oui  non
- ♦ **Pays ensoleillé :** Avant 15 ans  oui  non Durée : mois  
Après 15 ans  oui  non Durée : mois
- ♦ **Aspect de la nuque :**

**Age au moment du diagnostic :**

- Diagnostic fait par : Pédiatre  Ophtalmologue  Dermatologue  Parents
- Signes cutanéocutanés**
- ♦ Couleur de la peau à la naissance : Blanche  Crème  Rosée  Brun Clair
  - ♦ Couleur des cheveux à la naissance : Blanc Platine  Blond  Jaune  Roux
  - ♦ Chatain  Brun Clair  Gris
  - ♦ Couleur de la peau à l'examen : Blanche  Crème  Rosé  Brun Clair
  - ♦ Phototype :  I  II  III  IV
  - ♦ Couleur des cheveux à l'examen : Blanc Platine  Blond  Jaune  Roux   
Brun Clair  Gris
  - ♦ Couleur des poils/sourcils à l'examen : Blanc Platine  Blond  Jaune  Roux   
Brun Clair  Gris
  - ♦ Pas de Dépigmentation  Dépigmentation Homogène  D. Non Homogène
- Détaillez si non homogène : .....
- ♦ Evolution de la pigmentation avec l'âge : .....
  - ♦ Aucune Pigmentation  Tendance à Pigmenter

### Signes ophtalmologiques

- ♦ Couleur de l'iris : Gris  / Bleu  / Vert  / Marron
- ♦ Reflet rouge pupillaire : oui  / non
- ♦ Nystagmus : oui  / non
- ♦ Torticolis oculaire : oui  / non
- ♦ Strabisme : oui  / non
- Hypermétropie : oui  / non
- Astigmatisme : oui  / non
- ♦ Baisse d'acuité visuelle : oui  / non
- Evaluation (indiquer AV chiffrée) : OD ..... OG .....
- Lampe à fente : transillumination irienne : oui  / non  Stade :  1  2  3  4
- Fond d'œil : hypopigmentation rétinienne oui  non  Stade :  1  2  3  4  
Hypoplasie papillaire Oui  Non  Stade :  1  2  3  4
- Potentiels évoqués visuels : non fait  normal  asymétrique croisée  Autres .....
- Electrorétinographie : non faite  normale  / anormale
- Tomographie de cohérence optique : non faite  normale  / anormale
- Hypoplasie fovéolaire Oui  Non  Stade :  1  2  3  4  
Papille : Valeur RNFL .....
- Autre anomalie ophtalmologique .....

### Signes auditifs

- ♦ Baisse d'audition : oui  / non
- ♦ Hyperacousis : oui  / non
- ♦ Acouphènes : oui  / non
- ♦ Audiogramme :

### Signes associés :

- ♦ Développement psychomoteur : NORMAL  ANORMAL
- ♦ Thrombopathie :  
Syndrome hémorragique cutanéomuqueux : oui  / non   
(saignements faciles, épistaxis, métrorragies, ecchymoses disproportionnées, hémorragies post-chirurgicales)  
Thrombopénie : oui  non
- Anomalies de l'agrégation plaquettaire : oui  / non
- Granules denses plaquettaires : Absence  Diminution  Normal
- Si oui quel test utilisé : microscopie électronique, .....

- ♦ Atteinte Pulmonaire :  
Dyspnée oui  / non
- Toux oui  / non
- Fibrose pulmonaire oui  / non
- ♦ Atteinte Digestive :  
Douleur abdominale oui  / non
- Colite granulomateuse oui  / non
- Diarrhées sanglantes chroniques « Crohn-like » oui  / non
- Fibrose intestinale oui  / non
- Abcès et fistule péri-anaux oui  / non
- ♦ Atteinte immunologique :  
Infections fréquentes : oui  / non
- Neutropénie : oui  / non
- ♦ Autre anomalie :

Retourner les documents au Pr ARVEILER B./ Dr LASSEAUX E.

Laboratoire de Génétique Moléculaire

Plateau technique Biologie Moléculaire

1<sup>er</sup> étage TRIPODE

Hôpital Pellegrin

Place Amélie Raba Léon

33076 BORDEAUX Cedex

Tel : 05 57 82 01 93

Mail : [eulalie.lasseaux@chu-bordeaux.fr](mailto:eulalie.lasseaux@chu-bordeaux.fr)

[benoit.arveiler@chu-bordeaux.fr](mailto:benoit.arveiler@chu-bordeaux.fr)

ELEMENTS A FOURNIR : joindre un arbre généalogique et des photographies

## Annexe 2 : Analyses moléculaires

L'ADN (acide désoxyribonucléique) est extrait des leucocytes du sang périphérique par une procédure automatique Tecan EVO-ReliaPrep (Promega) ou manuellement avec le kit Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega).

### a. Recherche de variation ponctuelle

#### 1. Séquençage nouvelle génération

L'analyse de l'ADN est effectuée par séquençage nouvelle génération (NGS) d'un panel de 19 gènes impliqués dans les formes non syndromiques et syndromiques d'albinisme (*TYR*, *OCA2*, *TYRP1*, *SLC45A2*, *SLC24A5*, *LRMDA/C10orf11*, *GPR143*, *SLC38A8*, *HPS1*, *AP3B1*, *HPS3*, *HPS4*, *HPS5*, *HPS6*, *DTNBP1*, *BLOC1S3*, *BLOC1S6*, *AP3D1*, *LYST*). Le séquençage est effectué sur un séquenceur PGM (Personal Genome Machine) ou S5XL avec la technologie IonTorrent (ThermoFisher Scientific) et sur bibliothèques obtenues par amplicons (AmpliSeq design) comme précédemment décrit par l'équipe (47) (**Annexe 6**). La pathogénicité des variants est évaluée par différents outils bioinformatiques, Cartagenia Bench lab NGS (Agilent Technologies) et Alamut Visual (Interactive BioSoftware, Sophia Genetics), et elle est basée sur différents critères comme :

- la fréquence dans les bases de données de population générale gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), ESP (evs.gs.washington.edu/EVS], ExAC (exac.broadinstitute.org) ou dbSNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP)
- la description dans les bases de données de variants pathogènes : HGMD Professional (www.biobase-international.com/product/hgmd) ou ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)
- la conservation du nucléotide (score phyloP) ou de l'acide aminé (orthologue sur 12 espèces), l'écart physico-chimique (distance de Grantham)
- les algorithmes de prédiction de pathogénicité Polyphen (genetics.bwh.harvard.edu/pph2), SIFT (sift.bii.a-star.edu.sg), Mutation Taster (www.mutationtaster.org) et GVGd (agvgd.iarc.fr)
- l'effet prédit sur l'épissage par SSF (www.genet.sickkids.on.ca/~ali/splicesitefinder.html), HSF (www.umd.be/HSF3), MaxEntScan (genes.mit.edu/burgelab/maxent/Xmaxentscan\_scoreseq.htm),

NNSplice ([www.fruitfly.org/seq\\_tools/splice.html](http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html)], GeneSplicer ([ccb.jhu.edu/software/genesplicer](http://ccb.jhu.edu/software/genesplicer)).

## 2. Séquençage Sanger

Les variants mis en évidence par NGS ont été confirmés par un séquençage Sanger avec un objectif double de validation et d'identitovigilance. Cette technique utilise le kit BigDye V3.1 sur le séquenceur 3500Dx XL (Thermo Fischer Life Science). Les parents et les apparentés des cas index ont aussi été analysés par séquençage Sanger pour l'analyse de ségrégation familiale.

### b. Recherche de réarrangement

Une recherche de réarrangement est effectuée par l'une des 5 techniques décrites ci-dessous. La présence d'un réarrangement est toujours confirmée par une seconde technique.

#### 1. Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) ou comparative genomic hybridization on DNA array (array-CGH)

Une analyse par ACPA haute résolution contenant les 19 gènes d'albinisme a été mise en place comme décrit dans (72,73). Les sondes ont été sélectionnées dans le catalogue d'Agilent Technologies. La puce au format 8x60k contenant en moyenne une sonde toutes les 95 paires de bases (pb) couvre 2 000 bases de part et d'autre des gènes. La répartition des sondes selon les gènes est la suivante : *TYR*=615, *OCA2*=2040, *TYRP1*=212, *SLC45A2*=306, *SLC24A5*=247, *LRMDA/C10orf11*=7932, *GPR143*=362, *SLC38A8*=238, *HPS1*=216, *AP3B1*=1830, *HPS3*=339, *HPS4*=314, *HPS5*=472, *HPS6*=43, *DTNBP1*=906, *BLOC1S3*=41, *BLOC1S6*=196, *AP3D1*=380, *LYST*=1472. L'ADN est marqué en cyanine 3 ou cyanine 5 en utilisant le kit du fabricant Genomic DNA ULS Labeling puis il est hybridé sur la puce d'après les instructions du fabricant. L'ADN de chaque patient est analysé en comparant à l'ADN d'un témoin qui ne présente pas d'anomalies du nombre de copies. La puce est ensuite scannée grâce à un scanner G2505C scanner (Agilent Technologies). Les données sont analysées par le logiciel Cytogenomics 3.0 qui permet de mettre en évidence les anomalies du nombre de copies. Les délétions et les duplications hétérozygotes sont déterminées par comparaison des log<sub>2</sub> ratio d'intensité de fluorescence (cyanine3/cyanine5) en dessous -0,5

et au-dessus de +0,3 en fixant l'algorithme statistique « Aberration Detection Method-2 » à 5.

## 2. Quantitative Multiplex Fluorescent Polymerase Chain Reaction (QMF-PCR)

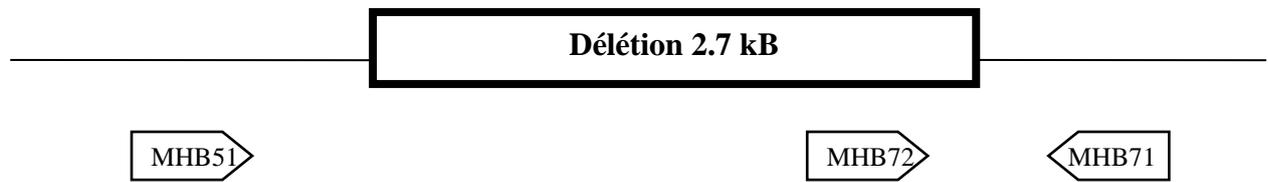
Au laboratoire, l'analyse de réarrangements intragéniques pour les gènes *TYR*, *OCA2*, *TYRP1*, *SLC45A2* et *GPR143* a été initialement mise en place par QMF-PCR (73,74). Cette technique permet de mettre en évidence au niveau de chaque exon des délétions ou duplications en arrêtant la réaction de PCR en phase exponentielle, où la quantité de produits d'amplification est proportionnelle au nombre de copies de la séquence cible. Des amorces marquées par le phosphoramidite 6-FAM sont utilisées lors de la réaction d'amplification (75–77). Deux loci sont utilisés comme contrôle, *DSCR1* situé sur le chromosome 21 et le Facteur IX (*FIX*) situé sur le chromosome X qui servent de témoins du nombre d'allèles.

## 3. PCR quantitative q-PCR

Dans le cas des gènes pour lesquels nous ne disposons pas de QMF-PCR et/ou si une délétion est suspectée dans un intron, une q-PCR est réalisée. Cette technique permet de mesurer l'amplification tout au long de la réaction. L'ADN étant marquée avec le fluorochrome SyberGreen I, à chaque cycle la quantité d'ADN détectée correspond au nombre d'amplicons produits ce qui permet de quantifier le nombre de copies. Des amorces sont désignées pour se situer au sein de la délétion suspectée et permettent d'amplifier un fragment d'environ 150 pb. L'analyse est faite en triplicat en comparant avec des témoins homme et femme et en utilisant deux gènes rapporteurs *ALB* et *SU1*.

## 4. Analyse de profondeur de lecture

Des réarrangements sont suspectés lors du NGS en utilisant un plug-in développé par l'ingénieure bioinformatique de l'équipe basé sur la profondeur de lectures (nombre de fois qu'un fragment est séquencé). Le principe mathématique permet de mettre en évidence des régions qui ont une profondeur anormale comparée à la profondeur moyenne des autres patients du même run de séquençage (79).



**Figure 24** : Principe de détection de la délétion récurrente de l'exon 7 d'*OCA2*. Les amorces utilisées pour la détection de la délétion sont indiquées, d'après (78).

### 5. PCR multiplex de l'exon 7 d'*OCA2*

La recherche de la délétion récurrente de l'exon 7 du gène *OCA2* est effectuée selon le protocole décrit par (78). La technique consiste en l'utilisation de 3 amorces dont l'une est située au sein de la délétion comme schématisé dans la **Figure 24**.

En l'absence de délétion, le fragment amplifié correspondant au couple d'amorces MHB72 et MHB71 a une taille de 240 pb (le fragment de 3,5 kb correspondant aux amorces MHB51 et MHB71 n'est pas obtenu dans les conditions de PCR utilisées). Si la délétion est présente à l'état homozygote, le fragment amplifié aura une taille de 820 pb correspondant au couple d'amorces MHB51 et MHB71. En cas de délétion hétérozygote, les deux bandes seront présentes.

### Annexe 3 : Répartition des formes d'albinismes par continent

	Europe	Afrique Noire	Maghreb	Asie	Amérique
<b>OCA1</b>	124		15	12	3
<b>OCA2</b>	95	52	19	10	4
<b>OCA3</b>	13		1		1
<b>OCA4</b>	56	1	11	6	
<b>OCA6</b>	12			3	3
<b>OCA7</b>	1		1	1	
<b>OA1</b>	48				
<b>FHONDA</b>	4				
<b>HPS1</b>	9		3	3	
<b>HPS3</b>				2	
<b>HPS4</b>			1	1	
<b>HPS5</b>	6			3	
<b>HPS6</b>	8		3		
<b>HPS7</b>			1		
<b>HPS8</b>	1				
<b>CHS</b>	2				
<b>Total</b>	379	53	55	41	11

## Annexe 4 : Couleur de peau par rapport aux parents

