

L'albinisme, étiologie fréquente des nystagmus congénitaux

(mise à jour mars 2018)

Docteur Catherine DUNCOMBE-POULET

10 rue du château d'eau, 14000 Caen.

cduncombepoulet@gmail.com

MOTS CLES

Albinismes oculo-cutanés, albinisme oculaire, nystagmus congénital, photophobie, malvoyance, mélanine.

RESUME

L'albinisme ou les albinismes sont un ensemble d'affections métaboliques héréditaires secondaires à une déficience plus ou moins complète de la synthèse de la mélanine.

Le nystagmus congénital en est très souvent la première manifestation clinique. Le diagnostic d'albinisme est évoqué quand lui sont associés, outre les signes cutanéophanéariens, trois autres signes oculaires: la transillumination de l'iris, l'hypoplasie de la fovéa et l'asymétrie croisée des potentiels évoqués visuels.

La pathogénie de la malvoyance dans l'albinisme n'est pas élucidée et la question se pose toujours de comprendre le rôle de la mélanine dans le développement du système nerveux visuel.

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'albinisme actuellement mais les conséquences visuelles, nystagmus et photophobie, peuvent être minimisées. La prévention cutanée solaire et la surveillance dermatologique constituent l'autre volet indispensable de la prise en charge des patients albinos.

INTRODUCTION

Le but de cette présentation est de répondre aux questions que peuvent se poser les cliniciens, les patients et leurs familles lorsqu'ils sont confrontés à l'albinisme.

PLAN : l'albinisme en questions

Qu'est-ce que l'albinisme ?

Quelle est la fréquence de l'albinisme ?

Quelles sont les manifestations oculaires de l'albinisme ?

Comment faire le diagnostic d'albinisme ?

Comment se transmet l'albinisme ?

Quels sont les autres syndromes oculo-cutanés s'accompagnant d'une hypopigmentation génétique diffuse ?

Quelles attitudes thérapeutiques adopter ?

Références bibliographiques récentes

1. QU'EST-CE QUE L'ALBINISME ?

Le terme albinisme regroupe un ensemble d'affections génétiques liées à l'anomalie de biosynthèse de la mélanine, pigment élaboré dans les mélanocytes, cellules spécialisées de la peau, des cheveux, de l'iris, de l'épithélium pigmenté de la rétine et de l'oreille interne.

On distingue classiquement:

- . les albinismes oculo-cutanés, AOC, les plus fréquents, qui atteignent l'œil, la peau et les phanères.
- . les albinismes oculaires, AO, localisés à l'œil.
- . les albinismes syndromiques qui peuvent s'accompagner de pathologie plus grave (anomalie de la coagulation, immunodéficience, colite, fibrose pulmonaire).

2. QUELLE EST LA FREQUENCE DE L'ALBINISME ?

Il s'agit d'une affection universelle rare dont l'incidence générale est estimée à 1/17 000 naissances.

Le nombre de nouveaux nés atteints par an en France est d'environ 60.

La prévalence des albinismes varient en fait selon la forme génétique et les régions du globe. Lorsque la consanguinité est fréquente la prévalence est nettement augmentée. Des études épidémiologiques sont en cours pour tenter d'en apprécier la fréquence réelle.

Des formes très discrètes, méconnues, font que la fréquence des albinismes est certainement sous-estimée. En effet, l'albinisme se caractérise par une grande diversité de phénotypes allant de la forme complète classique aux formes atténuées de diagnostic moins évident.

L'albinisme est la cause d'environ 20% des nystagmus sensoriels (2) et serait à l'origine de 5 % des malvoyances dans le monde.

3. QUELLES SONT LES MANIFESTATIONS OCULAIRES DE L'ALBINISME ?

Nystagmus, strabisme, torticolis d'origine oculaire, amétropie forte et amblyopie sont diversement associés et réalisent des tableaux cliniques variés mais non spécifiques à l'affection. La photophobie est d'intensité variable.

Le nystagmus congénital.

Ses circonstances de découverte sont variables.

Il peut être ample et se manifester très tôt, dès le 4ème mois de vie, lors de la période critique habituelle de maturation de la fovéa.

Il peut être discret et être passé inaperçu ; il est alors décelé lors d'un bilan strabologique, lors d'un examen de dépistage de l'enfant par l'examen en lampe à fente, voire lors d'un examen familial, un autre membre de la famille étant atteint d'albinisme.

Il est de type congénital essentiel (15), pendulaire ou pendulo-ressort, horizontal le plus souvent, avec dans certains cas position de blocage dans laquelle les battements peuvent être atténués voire disparaître.

Cette zone de fixation privilégiée est recherchée par le patient au prix d'un **torticolis oculaire** qui peut-être horizontal, vertical ou mixte et nécessiter un traitement chirurgical oculomoteur.

Il s'accroît à l'éblouissement, à la fatigue et diminue avec le port de la correction optique.

Il est parfois accompagné d'un nystagmus de la tête.

Les amétropies associées sont surtout l'astigmatisme fort, l'hypermétropie moyenne ou forte. La myopie forte est plus rare.

La photophobie

Elle peut-être majeure, invalidante voire responsable d'une attitude tête fléchie de l'enfant ébloui.

Elle peut être discrète et se manifester uniquement en période ensoleillée.

Le strabisme

Tous les types de strabismes sont possibles y compris les strabismes précoces avec nystagmus manifeste-latent.

Les exotropies sont fréquentes, peut-être favorisées par l'anomalie de décussation des fibres optiques.

Les strabismes sont souvent à petit angle et dans leur genèse est évoquée l'hypoplasie fovéolaire.

Ils peuvent s'accompagner d'une attitude de fixation déterminée par l'œil dominant.

Le risque d'amblyopie fonctionnelle strabique apparaît faible.

Peu nombreux sont les sujets à vision binoculaire normale c'est à dire avec stéréopsie (6, 13).

La malvoyance

- *d'origine fonctionnelle*, accessible au traitement optique qui vise à compenser le défaut de réfraction (amétropie) et à minimiser la photophobie et donc à diminuer les battements nystagmiques dès le plus jeune âge.

- *d'origine organique* mais on ne connaît pas encore l'exacte relation entre l'anomalie initiale de la mélanogénèse dans l'épithélium pigmenté de la rétine au stade embryonnaire et sa répercussion sur le développement des photorécepteurs maculaires puis des voies visuelles sensorielles et motrices (13).

La malvoyance peut être sévère en vision de loin (acuité visuelle réduite à 1/20 à 5m) mais est plus souvent moyenne (acuité visuelle égale à 2/10 à 5m).

Dans la forme complète le nouveau-né présente parfois un retard d'acquisition des réflexes visuels avec comportement de malvoyance profonde pendant plusieurs mois.

Dans les formes incomplètes la déficience visuelle peut s'atténuer avec l'âge. L'acuité visuelle de loin peut même atteindre 5 à 6 /10 et donc être compatible avec l'obtention du permis de conduire.

L'acuité visuelle monoculaire peut être moins bonne en cas de nystagmus latent surajouté et doit donc être testée dans ce cas avec une pénalisation devant l'oeil non fixant plutôt qu'une occlusion.

Quelle que soit la sévérité de la malvoyance, l'acuité visuelle est toujours meilleure en vision rapprochée.

L'acuité visuelle binoculaire détermine le degré de déficience visuelle classée en plusieurs stades par l'OMS. Elle doit être appréciée dans la position de fixation quand elle existe.

La malvoyance ne s'aggrave pas en dehors d'une pathologie oculaire associée.

La vision des couleurs est en règle normale sauf dans une forme exceptionnelle d'albinisme oculaire.

Il n'y a pas d'anomalie du champ visuel. Les isoptères du champ visuel cinétique peuvent cependant être rétrécis quand la malvoyance est sévère.

4. COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC D'ALBINISME ?

L'examen de l'iris met en évidence un des signes cardinaux de l'albinisme: la transillumination, témoin de l'hypopigmentation irienne.

Dans la forme complète elle est évidente car généralisée : à travers l'iris diaphane, bleu clair ou gris, la zonule et l'équateur du cristallin sont visibles: c'est le classique œil rose.

Elle peut être moins évidente : un reflet rouge de la pupille est visible sous certaines incidences d'éclairage et sur les photos.

Dans les formes incomplètes elle est uniquement visible à la lampe à fente.

L'aspect diffus, ponctué, la localisation et le nombre de quadrants atteints doivent être soigneusement décrits car un certain degré de pigmentation peut apparaître lors de la croissance (notamment au bord pupillaire plus riche en mélanocytes et dans la partie moyenne du stroma plus épais). En effet, la mélanogénèse uvéale débutée vers la 20ème semaine intra-utérine se poursuit après la naissance. La transillumination peut devenir très difficile à retrouver chez l'adulte dans certaines formes atténuées.

Elle est accessible à une classification morphologique. La classification établie par le Docteur B.Kässmann-Kellner (B) distingue quatre stades :

. **Stade 1** : transillumination périphérique ponctué

- . **Stade 2** : transillumination périphérique diffuse
- . **Stade 3** : transillumination diffuse, équateur du cristallin visible
- . **Stade 4** : transillumination totale y compris le bord pupillaire

A noter que sa recherche à l'aide d'une source lumineuse posée sur la sclère ou sur la paupière inférieure (test de rétro-illumination sclérale) est assez facile à réaliser à tout âge.

La couleur de l'iris est acquise dans la petite enfance. Dans l'albinisme complet toutes les structures iriennes sont dépigmentées l'iris apparaît gris bleu. Dans l'albinisme incomplet l'épithélium pigmenté postérieur réfléchit la lumière, seul le stroma est dépigmenté : l'iris est bleu, vert, bicolore voire marron.

La coloration de l'iris dépend du degré de pigmentation des mélanocytes de l'épithélium antérieur et du stroma (cellules dérivées de la crête neurale), et des cellules épithéliales postérieures (cellules dérivées du neuroectoderme) ainsi que de la nature du pigment mélanique. La détermination génétique de la couleur de l'iris est multi-factorielle.

L'examen du fond d'oeil met en évidence l'hypopigmentation de la rétine et l'aspect de la papille.

Dans tous les cas le reflet fovéal physiologique est absent, témoin de l'hypoplasie de la fovéa qui se traduit par la disparition de la dépression fovéolaire normale à l'OCT (tomographie par cohérence optique). En autofluorescence la tache noire fovéale n'est plus visible.

Des corrélations entre l'acuité visuelle et le degré d'hypoplasie sont à l'étude (C). Les quatre stades d'hypoplasie fovéale (score de Thomas et Gottob) apparaissent en effet corrélés à l'importance de la déficience visuelle dans l'albinisme ce que tend à confirmer les différentes séries présentées lors de colloques spécialisés.

L'aspect du FO est stable car la mélanogénèse, débutée à la 5^{ème} semaine de vie embryonnaire, est terminée à la naissance ou peu après.

L'hypopigmentation rétinienne peut être classée en 4 stades (B) :

- . **Stade 1** : hypopigmentation périphérique
- . **Stade 2** : hypopigmentation périphérique et centrale, macula visible, pas de reflet fovéolaire

(A noter que l'hypopigmentation dans les formes discrètes d'albinisme est plus facile à apprécier sur les photos du fond d'oeil qu'en ophtalmoscopie directe)

- . **Stade 3** : hypopigmentation généralisée, hypoplasie maculaire et fovéale
- . **Stade 4** : vaisseaux choroïdiens visibles, traversant la région maculaire

B. Käsmann, sur une série de plus de 600 patients, met en évidence une corrélation entre les anomalies morphologiques papillaires et le niveau d'acuité visuelle. Elle les classe en 4 stades :

- . **Stade 0** : aspect normal
- . **Stade 1** : papille pâle de taille normale
- . **Stade 2** : papille petite
- . **Stade 3** : papille petite et pâle
- . **Stade 4** : papille dysplasique

L'électrophysiologie oculaire

Un bilan électrophysiologique de départ est réalisé dans des centres spécialisés, en cas de doute diagnostique chez le nourrisson malvoyant et/ou porteur de nystagmus, à la recherche d'autres maladies héréditaires de la rétine et du nerf optique. L'électrorétinogramme ERG est normal chez le petit albinos.

Les PEV à damiers sont particulièrement utiles dans les formes frustes de découverte tardive car ils mettent en évidence un autre signe très évocateur de l'albinisme : l'asymétrie de réponse croisée lors de la stimulation monoculaire, témoin de l'anomalie de décussation des fibres temporales du nerf optique (1, 7, 13). Il y a un retard de latence du côté de la stimulation car une partie des fibres temporales qui sont normalement directes vont décussar chez les patients atteints d'albinisme.

NB. Il existe également une anomalie de décussation des fibres auditives et dans certaines formes une diminution de l'audition voire une surdité sensorielle. **Un examen ORL** est indiqué au moindre doute.

Les signes dermatologiques

Ils sont rarement discernables à la naissance chez les petits d'origine caucasienne et cliniquement absents dans les formes oculaires d'albinisme.

Selon que l'anomalie enzymatique est située plus ou moins haut sur la chaîne métabolique de la mélanine et est plus ou moins complète, l'hypopigmentation ou hypomélanose sera plus ou moins sévère. L'examen clinique dermatologique évalue le degré de pigmentation cutanée ou phototype mais ne permet pas de conclure seul à l'existence ou non de l'albinisme, sauf dans les formes complètes où l'hypopigmentation est généralisée, définitive et indépendante de la race : la peau est rose, les cheveux, les cils et les sourcils sont blanc-neige (phototype 0).

Dans les formes incomplètes un certain degré de pigmentation peut apparaître lors de la croissance : naevi pigmentés, taches de rousseur, lentigo, possibilité de hale solaire. La couleur de la peau (phototype 1 ou 2) et des cheveux est alors influencée par l'origine ethnique du sujet atteint.

Différents types cliniques ont été décrits en fonction des phénotypes (12, 14) : albinisme platine, albinisme brun, albinisme jaune mutant, albinisme roux, mais cette classification est abandonnée au profit d'une classification basée sur les mutations génétiques responsables.

La distinction clinique entre albinismes oculocutanés et albinismes oculaires tend également à être abandonnée au profit d'une distinction basée sur les résultats de la biologie moléculaire. Il n'est en effet pas possible d'établir une vraie corrélation entre l'apparence clinique (phénotype) et le gène responsable (génotype).

Dans les régions où l'exposition solaire est particulièrement violente le risque de carcinomatose cutanée est élevé. C'est le cas en Afrique, au Brésil, où les albinos ont un risque cutané majeur.

La prévention solaire est indispensable du printemps à l'automne en Europe ainsi qu'une surveillance dermatologique régulière.

Les mélanomes cutanés ne semblent pas plus fréquents chez l'albinos que dans la population générale.

Les examens de laboratoire ne sont pas de pratique courante mais ont été utilisés pour déterminer le type d'albinisme en cause :

- recherche de l'activité tyrosinase (9, 14) : l'incubation du bulbe pileux dans une solution de tyrosine permet, selon qu'une pigmentation se développe ou non, de différencier les formes tyrosinase positive (forme 1) des formes tyrosinase négative (forme 2). Cette réaction n'est fiable qu'après 2 ans. Il est même souhaitable d'attendre les 5/6 ans de l'enfant pour l'interpréter.
- biopsie cutanée et étude en microscopie électronique du stade de maturation des mélanosomes, organelles cytoplasmiques dans lesquelles la synthèse de la mélanine a lieu. (Rappelons que les mélanocytes se trouvent à la base de l'épiderme et fabriquent des petits sacs, les mélanosomes qui contiennent la mélanine. Chaque mélanocyte prend en charge la protection de plusieurs kératinocytes, cellules de la couche supérieure de l'épiderme, formant ainsi une unité épidermique de mélanisation).

L'examen génétique

Un examen familial est indiqué à la recherche de signes frustes d'albinisme chez les collatéraux (4) et de signes chez les parents porteurs de la mutation allélique. En effet les parents hétérozygotes peuvent présenter une transillumination irienne discrète (AOC1 et AO1) et/ou des signes au fond d'œil (aspect en mosaïque de la pigmentation rétinienne chez les mères porteuses de l'albinisme oculaire AO1).

Seule la biologie moléculaire permet, par l'analyse de l'ADN, de confirmer le diagnostic d'albinisme et de son type, en mettant en évidence l'anomalie génétique, remaniement intragénique ou mutation ponctuelle, responsable de l'affection (16, 17).

19 gènes sont actuellement connus. Ils codent pour les protéines qui interviennent dans les différentes étapes de la mélanogénèse.

- TYR (albinisme oculo-cutané de type 1)
- OCA2 (albinisme oculo-cutané de type 2)
- TYRP1 (albinisme oculo-cutané de type 3)
- SLC45A2b (albinisme oculo-cutané de type 4)
- SLC24A5 (albinisme oculo-cutané de type 6)
- C10orf11 (albinisme oculo-cutané de type 7)
- GPR143 (albinisme oculaire de type 1)
- HPS1 (syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 1)
- AP3B1 (syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2)
- HPS3 (syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 3)
- HPS4 (syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 4)
- HPS5 (syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 5)
- HPS6 (syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 6)
- DTNBP1 (syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 7)
- BLOC1S3 (syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 8)
- BLOC1S6 (syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 9)
- AP3D1 (syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 10)
- LYST (syndrome de Chediak-Higashi de type 1)
- SLC38A8 (syndrome FHONDA: Foveal Hypoplasia, Optic Nerve decussation Defects and Anterior segment dysgenesis; ce syndrome qui ne s'accompagne pas d'hypopigmentation oculaire est à la limite du diagnostic différentiel de l'albinisme; gène découvert en 2013)

Cependant les mutations sont nombreuses et il n'est pas toujours possible d'en faire la preuve. Actuellement sur 990 cas index étudiés au laboratoire du Professeur Arveiler à Bordeaux (E), 25% restent sans diagnostic moléculaire, soit parce qu'aucune mutation n'est trouvée dans les gènes étudiés, soit parce qu'une seule mutation allélique est mise en évidence, la seconde restant inconnue, peut-être située sur une partie non codante du gène, intron ou partie régulatrice. Dans certains cas des variants sont mis en évidence dont le rôle pathogène est ensuite évalué. Le variant R402Q est mis en cause dans certaines formes plus modérées d'AOC1 (F).

De nouveaux gènes sont également recherchés.

Des renseignements concernant la classification actuelle des albinismes en fonction des gènes découverts sont disponibles sur internet grâce au site OMIM (Online Mendelian Inheritance In Man) : <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> Chaque affection y est répertoriée avec un numéro MIM selon la classification McKusick.

5. COMMENT SE TRANSMET L'ALBINISME ?

Le génome humain est constitué d'ADN comportant plus de 25000 gènes. Les gènes se trouvent sur la partie dite codante de l'ADN ou exome. Cependant des mutations peuvent exister en dehors de cette partie et sont actuellement encore difficiles à mettre en évidence pour des raisons techniques.

L'ADN, constitué de 3 billions de paires de bases, est subdivisé au niveau du noyau de la cellule en 23 paires de chromosomes, chaque paire est constituée d'un chromosome paternel et d'un chromosome maternel ; chaque gène est présent en double exemplaire ou allèles. Les gènes sont situés sur des loci (endroit précis d'un chromosome donné, chaque chromosome étant constitué d'un bras long q et d'un bras court p réuni au point c)

Les albinismes oculo-cutanés simples, OCA, sont autosomiques récessifs

Les parents sont hétérozygotes, tous les deux porteurs d'une mutation allélique ; le risque de transmission aux enfants, filles et garçons, est de 25%, favorisé par la consanguinité. Les enfants atteints sont homozygotes lorsque les parents ont transmis la même mutation ou hétérozygotes composites lorsque deux mutations différentes sont associées.

Il en existe 7 types connus.

- **OCA1**, forme « tyrosinase négative », (MIM 203100). C'est la forme la plus fréquente à travers le monde. L'anomalie génétique concerne le gène tyrosinase TYR situé sur le bras long du chromosome 11 (11q14.3).

Ce gène découvert en 1988 code normalement pour l'enzyme tyrosinase qui intervient au début la chaîne métabolique de la mélanine en transformant la tyrosine, acide aminé apporté par l'alimentation. Tous les phénotypes sont possibles, de la forme sévère d'albinisme (classiquement forme OCA1A) aux formes plus légères où la réduction de l'activité de la tyrosinase est partielle (classiquement forme OCA1B ou forme mild).

- **OCA2**, forme « tyrosinase positive », où un certain degré de pigmentation est possible lors de la croissance et où l'acuité visuelle tend à s'améliorer avec l'âge (MIM 203200).

L'anomalie génétique concerne le gène OCA2 (anciennement gène P) situé sur le chromosome 15 (15q11.2q12). Ce gène découvert en 1993 code pour un polypeptide transmembranaire transportant la tyrosinase. Sa fonction complète n'est pas connue. La prévalence de la forme 2 peut atteindre 1/10 000 en Afrique. Le nombre de porteurs sains est alors de 1/32 au lieu de 1/100.

Ces deux formes sont les plus fréquentes (prévalence 1/40 000). Les enfants issus d'un patient porteur d'un OCA1 et d'un patient porteur d'un OCA2 seront tous hétérozygotes pour les deux types d'albinismes mais ne seront pas eux-mêmes atteints d'albinisme.

- **OCA3** beaucoup plus rare (MIM 203290).

Cette forme est décrite en Afrique et chez les Afro-américains. L'anomalie concerne le gène codant la protéine TYRP-1 situé sur le chromosome 9 (9p23). Le phénotype est variable.

- **OCA4** forme rare également, fréquente au Japon (MIM 606574) liée à des mutations dans le gène SCL45A2 (anciennement gène MATP), situé sur le chromosome 5 (5p13), découvert en 2001. Le rôle du gène n'est pas encore connu. Le phénotype est variable et peut-être identique à celui d'un patient porteur d'OCA1.

Les gènes de découverte récente :

OCA5 : le gène localisé sur le K4 a été découvert chez une famille pakistanaise par un laboratoire américain.

OCA6 : le gène SLC24A5, découvert par un laboratoire chinois, a récemment été mis en évidence chez 5 patients étudiés par le Pr Arveiler.

OCA7 : le gène C10orf11 a été découvert par un laboratoire danois chez des patients des Iles Feroë.

L'albinisme oculaire, AO, est récessif lié à l'X

L'anomalie est transmise par les mères (XX) hétérozygotes. Seuls les garçons (XY) sont atteints avec un risque de 50% et vont à leur tour transmettre à leurs filles. Le risque de transmission est plus faible et la maladie plus rare 1/50 000. Sur 400 patients étudiés en biologie moléculaire au laboratoire de Bordeaux (résultats de 2014) seuls 6% étaient des albinismes oculaires.

On peut toutefois observer de discrètes anomalies cutanées dans des formes d'albinisme oculaire : nombre réduit de mélanosomes en microscopie électronique sur une biopsie de peau.

- **OA1** ou type Nettleships-Falls est le plus fréquent. Le gène GPR143 est situé sur le chromosome X (MIM 300500). Il code pour une protéine qui contrôle la taille et le nombre des mélanosomes.

Il existe 3 autres types dont un de transmission autosomique récessive (qui serait en fait un albinisme oculocutané) le type Witkop OA3, (MIM 203310).

OA 2 ou syndrome de Forsius Eriksson ou Aland Island Eye Disease (AIED) qui associe myopie sévère, protanopie et altération de la vision nocturne (MIM 300600). Le gène est situé sur le chromosome X pas très loin du gène de la cécité congénitale nocturne (qui est à l'origine également d'un nystagmus congénital).

OASD ou type Winship est semblable au type OA1 mais associé à une surdité neurosensorielle (MIM 300650).

Les albinismes syndromiques sont plus rares, de transmission autosomale récessive

- **le syndrome d'Hermanski-Pudlak** (MIM 203300) :

c'est en fréquence la 3ème forme d'albinisme associant :

- un phénotype d'AOC 2,

- une anomalie de stockage des plaquettes qui est à l'origine d'un syndrome hémorragique d'intensité variable généralement mineur découvert lors de soins dentaires ou d'épistaxis à répétition [parfois hémorragie méningée (8)],

- un dépôt tissulaire généralisé d'une substance riche en acides gras qui peut être responsable de colite ulcéreuse, de fibrose pulmonaire, de néphropathie...

10 gènes situés sur des chromosomes différents sont incriminés. Le gène HSP1 est situé sur le chromosome 10.

Se méfier de cette forme chez un albinos qui saigne anormalement ou qui présente un allongement du temps de saignement. Le test d'agrégation plaquettaire doit être effectué au moindre doute dans un laboratoire d'hématologie.

- **le syndrome de Chediak-Higashi** (MIM 214500) :

une anomalie fonctionnelle des polynucléaires y est responsable d'infections à répétition et parfois d'un syndrome lymphoprolifératif. Le gène LYST est situé sur le chromosome 1.

Une consultation génétique est utile et doit être proposée car seule la biologie moléculaire permet le diagnostic de certitude de la forme d'albinisme que ne permet pas la grande variété des formes cliniques.

Son intérêt est de fournir un conseil génétique aux parents désireux d'avoir d'autres enfants et aux jeunes adultes albinos ayant un projet de couple.

Elle a également un intérêt scientifique :

. la détermination des mutations est nécessaire pour tenter d'établir des corrélations phénotype/génotype et donc un pronostic visuel et cutané.

. la fonction des gènes mal connus est étudiée.

. le rôle pathogène des variants est évalué.

Les prélèvements sanguins de biologie moléculaire sont envoyés au laboratoire du Professeur Arveiler à Bordeaux qui détecte les mutations et les remaniements géniques dans les 19 gènes connus par séquençage NGS et CGH array.

Depuis mars 2014, une consultation pluridisciplinaire spécialisée pour l'albinisme associant ophtalmologiste, dermatologue, ORL, hématologie et généticien, est ouverte au CHU de Bordeaux.

Un deuxième « hôpital de jour » pour les patients albinos a ouvert à Paris à l'hôpital Necker en 2017.

La possibilité d'un diagnostic prénatal est évoquée dans des situations familiales très précises pour les formes les plus graves et suppose la connaissance des mutations chez les parents.

En France l'association française des albinismes, GENESPOIR, participe à la recherche sur la génétique et la physiopathologie des albinismes. Elle a également fait éditer des livrets d'information pour les familles. Elle a organisé en octobre 2012 à Paris la première rencontre européenne des associations, des chercheurs et des médecins concernés par l'albinisme. Une seconde réunion

a suivi au printemps 2014 à Valence en Espagne. Une troisième à Milan en 2016. La dernière en Norvège, en mars 2018, a réuni 180 participants. La représentante de l'ONU y a fait une conférence remarquable sur la situation des albinos en Afrique.

6. QUELS SONT LES AUTRES SYNDROMES OCULO-CUTANES S'ACCOMPAGNANT D'UNE HYPOPIGMENTATION DIFFUSE ?

- L'hypopigmentation physiologique.

Une hypopigmentation irienne et un aspect pâle du fond d'oeil sont possibles les deux premières années de vie du fait de l'immaturité du système pigmentaire. Elle est estimée à moins de 10% chez les enfants très blonds (9, 13, 14). Un retard de l'éveil visuel peut éventuellement être associé mais dans ce cas ne s'accompagne pas de nystagmus.

Un stroma irien plus mince et les mélanocytes de l'épithélium postérieur de l'iris moins pigmentés en périphérie expliquent la transillumination ponctuée et périphérique dans les cas de tests positifs en dehors de l'albinisme.

- L'hypomélanose génétique diffuse du syndrome de Griscelli-Punieras (MIM 214450) : les manifestations sont essentiellement cutanées ; le type 1 s'accompagne de troubles neurologiques, le type 2 d'un syndrome d'immunodéficience. Des mutations des gènes codants pour le complexe transporteur des mélanosomes sont en cause.
- Les affections héréditaires avec anomalie des mélanocytes.

Dans l'albinisme les mélanocytes sont macroscopiquement normaux ; c'est leur fonction de synthèse de la mélanine qui est perturbée. Dans les syndromes de Waardenburg et le piébaldisme la migration des mélanoblastes à partir des crêtes neurales et/ou leur différenciation lors de l'embryogenèse est anormale et aboutit à une inhomogénéité de la pigmentation. Les mélanocytes cochléaires sont également concernés ce qui explique la fréquence de la surdité dans cette affection (10).

Il existe cependant une forme de syndrome de Waardenburg associée à un albinisme (MIM 103470) secondaire à une anomalie génétique du K11.

- Les maladies chromosomiques par délétion d'une partie du K15 : syndrome de Prader Willi et syndrome d'Angelman peuvent dans un faible nombre de cas comporter un AOC2.

7. QUELLES SONT LES POSSIBILITES THERAPEUTIQUES ?

Il n'y a pas encore de traitement de l'albinisme à proprement parler mais une attitude thérapeutique qui vise à minimiser l'amblyopie fonctionnelle liée au nystagmus et à la photophobie dès le plus jeune âge et à optimiser les possibilités visuelles chez les patients qui souffrent d'un inconfort parfois considérable.

- Favoriser le meilleur développement visuel possible par un bon équipement optique :

→ par le port de la correction optique totale contrôlée par des cycloplégies courtes et répétées si besoin car l'examen de la réfraction peut être difficile.

→ par la protection solaire de la rétine :

. ombrelle, chapeau à visière,...

. verres filtrant tous les UV et teintés sur monture à coques ou enveloppantes, verres photochromiques

. lentilles de contact teintées solaires ou à iris artificiel brun

L'efficacité est jugée sur la diminution des signes fonctionnels et sur l'amélioration du comportement visuel de l'enfant plus que sur l'acuité visuelle centrale

- Améliorer les possibilités visuelles : les aides visuelles, le traitement chirurgical oculomoteur.

→ aides optiques et électroniques, mais aussi addition optique de près chez l'enfant scolarisé (quand l'attitude liée au blocage du nystagmus le permet), au moyen de verres bifocaux ou progressifs.

La scolarité des enfants albinos se fait en milieu ordinaire avec un matériel pédagogique adapté après notification auprès de la MDPH, maison départementale des personnes en situation de handicap, qui élabore un plan personnalisé de scolarisation. Une prise en charge médico sociale peut être nécessaire pour aider à l'intégration scolaire et l'acquisition d'une réelle autonomie.

→ traitement chirurgical du strabisme et du nystagmus par un ophtalmologiste spécialisé.

Consultations dermatologiques régulières et prévention cutanée solaire par vêtements et crèmes écran solaire d'indice 50+ à large spectre à appliquer plusieurs fois par jour entre mars et novembre.

Une demande d'ALD hors liste, au titre des maladies métaboliques héréditaires, limitée au suivi ophtalmologique, orthoptique et dermatologique peut-être envoyée au médecin Conseil de la Sécurité Sociale.

Des essais médicamenteux avec la L DOPA sont à l'étude chez la souris albinos.

Chez l'adulte porteur de la forme OAC1B une étude thérapeutique avec la nitisone Orfadin est en cours aux USA.*

BIBLIOGRAPHIE

1. APKARIAN P.- Chiasmal crossing defects in disorders of binocular vision. *Eye*, 1996, 10, 222-232.
2. BOUVET- DRUMARE I., DEFOORT-DHELLEMMES S.- Contribution au diagnostic étiologique du nystagmus congénital chez le nourrisson. *Ophtalmologie*, 8, 1, 46-48.
3. BREZIN A.- Fond d'oeil et albinisme oculo-cutané de type 1. *Réalités Ophtalmologiques* – n° 71, janvier 2000, p 42.
4. CHEONG P.Y., KING R.A., BATEMEN J.B.- Oculocutaneous albinism : variable expressivity of nystagmus in a sibship. *J. Pediatr. Ophtalmol. Strabismus*, 1992, May-Jun; 29(3) : 185-8.
5. DAVIS P.L., BAKER R.S., PICCIONE R.J.- Large recession nystagmus surgery in albinos : effect on acuity. *J. Pediatr. Ophtalmol. Strabismus*, 1997 ; 34 : 279-285.
6. GODDE-JOLLY D., LARMANDE A.- Les nystagmus. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie, 1973, Tome 1, pp 483-499.
7. GUILLERY R.W.- Why do albinos and other hypopigmented mutants lack normal binocular vision and what else is abnormal in their central visual pathways ? *Eye*, 1996, 10, 217-221.
8. LODS F., GRAMET C., DUMOULIN LAGRANGE M., ORTONNE J.P., THYSS A., TAIEB. J.C.-Hémorragie méningée et syndrome d'Hermansky-Pudlak. *J. Fr. Ophtalmol.*, 1986, 9, 8-9, 555-560.
9. MADELAIN J., TURUT P.- Albinisme : signes, diagnostic, traitement. *Ophtalmologie en Questions*, Lab. Chauvin, 1989, 1-20.
10. MOURIAUX F., HAMEDANI M., HURBLI T., UTEZA Y., OUBAAZ A., MORAX S.- Le syndrome de Waardenburg. *J. Fr. Ophtalmol*, 1999 ; 22, 7, 799-809.
11. RISSE J.F.- Exploration des fonctions visuelles chez l'enfant pp 612-633. *Exploration de la fonction visuelle. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie*, 1999, Masson, Paris.
12. RISSE J.F., HEID E., SAINT-BLANCAT P. Pathologie du revêtement cutané-muqueux. pp. 764-771. *Oeil et pathologie générale, Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie*, 1997, Masson, Paris.
13. SJÖDELL L., SJÖSTRÖM A., ABRAHAMSSON M.- Transillumination of iris and subnormal visual acuity : ocular albinism ? *Br. J. Ophtalmol*, 1996, Jul ; 80 (7), 617-623.
14. SOUIED E., COHEN S. Y., SOUBRANE G., COSCAS G.- L'albinisme. *J. Fr. Ophtalmol.* , 1994, 17, 11, 692-705.
15. SPIELMANN A.- Les strabismes et les nystagmus précoces : nystagmus congénitaux et nystagmus manifestes/latents. *Les strabismes. Masson*, 1991, p233-285.

16. SUMMERS C.G., OETTING W.S., KING R.A.- Diagnosis of oculocutaneous albinism with molecular analysis. *Am. J. Ophthalmol.*, 1996, Jun ; 121 (6) : 724-6.
17. ROORYCK Caroline, MORICE Fanny, LACOMBE Didier, TAIEB Alain, ARVEILER Benoit. Genetic basis of oculocutaneous albinism. *Expert Rev.Dermatol* 4(6), 611-622 (2009).

REFERENCES PLUS RECENTES

- A. Albinism for the busy clinician. Levin AV, Stroh E. *J AAPOS Workshop* 2011. 2011 Feb;15(1):59-66.
- B. Phenotype of the visual system in oculocutaneous and ocular albinism. Kässmann-Keller B, Seitz B. *Ophthalmologie*. 2007 Aug;104(8):648-61.
- C. Optical coherence tomography studies provides new insights into diagnosis and prognosis of infantile nystagmus: a review. Thomas MG, Gottlob I. *Strabismus*. 2012 Dec;20(4):175-80. doi: 10.3109/09273972.2012.735336.
- D. Increasing the complexity: new genes and new types of albinism. Montoliu L, Grønskov K, Wei AH, Martínez-García M, Fernández A, Arveiler B, Morice-Picard F, Riazuddin S, Suzuki T, Ahmed ZM, Rosenberg T, Li W. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014 Jan;27(1):11-8. doi: 10.1111/pcmr.12167. Epub 2013 Oct 17.
- E. Lasseaux E., Plaisant C., Michaud V., Pennamen P., Trimouille A., Montfermé S., Lacombe D, Rooryck C., Morice-Picard F., Arveiler B. Molecular characterization of a series of 990 index patients with albinism. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 2018, on-line publication.
- F. A mild form of oculocutaneous albinism type 1: phenotypic analysis of compound heterozygous patients with the R402Q variant of the TYR gene: Dr Montfermé S., Dr Lasseaux E., Dr Duncomrbe-Poulet C., Pr Hamel C., Dr Defoort S., Dr Zanlonghi X., Pr Dollfus H., Dr Perdomo Y., Pr Bonneau D., Pr Korobelnik J-F., Plaisant C., Michaud V., Dr Pennamen P., Dr Rooryck C., Dr Morice-picard F., Dr Paya C., Pr Arveiler B.