

L'albinisme, étiologie fréquente des nystagmus congénitaux

par le Docteur Catherine DUNCOMBE-POULET

10 rue du château d'eau, 14000 Caen.
catherine.duncombepoulet@wanadoo.fr

MOTS CLES

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

RESUME

Albinismes oculo-cutanés simples, albinismes oculaires, albinismes syndromiques plus rares et associés à une pathologie systémique, sont des affections métaboliques héréditaires secondaires à une déficience de la mélanogénèse.

Les manifestations oculaires ne sont pas spécifiques mais trois signes sont quasi pathognomoniques quand ils sont associés au nystagmus congénital: la transillumination irienne, l'hypoplasie fovéale 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 de l'albinisme mais les conséquences visuelles, nystagmus et photophobie, peuvent être minimisées par la prise en charge ophtalmologique et optique.

La prévention cutanée solaire et la surveillance dermatologique sont également indispensables.

INTRODUCTION

Le but de cette présentation, régulièrement mise à jour, 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 récente

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 :

- ❑ 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 s'accompagnent de pathologie plus grave (anomalie de la coagulation, immunodéficiences).

2. QUELLE EST LA FREQUENCE DE L'ALBINISME ?

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

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

La prévalence des AOC en 2010 serait de 7.15/100 000, la prévalence des AO de 2/100 000.

Cependant des formes atténuées d'AOC, méconnues, font que la fréquence des albinismes est certainement sous-estimée car elles peuvent être méconnues.

Aux USA la fréquence chez les Afro-Américains est 1/12 000.

Dans certaines régions où la consanguinité est fréquente elle atteint 1/1000 (Niger, Ile d'Aland, par exemple).

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.

L'albinisme se caractérise par une grande diversité de phénotypes allant de la forme classique aux formes atténuées de diagnostic moins évident.

➤ **le nystagmus congénital.**

Ses circonstances de découverte sont variables.

Il peut être ample et se manifester très tôt, dès le 4^{ème} 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** concordant qui peut-être horizontal, vertical ou mixte et nécessiter un traitement chirurgical oculomoteur.

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

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

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 maculaire.

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).

Elle peut être sévère (acuité visuelle réduite de loin à 1/20) mais est plus souvent moyenne (acuité visuelle à 2/10).

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 malvoyance peut s'atténuer avec l'âge. L'acuité visuelle peut même atteindre 5 à 6 /10 et donc être compatible avec l'obtention du permis de conduire.

Quelle que soit la sévérité de la malvoyance, l'acuité visuelle est toujours meilleure en vision de près ce qui permet une scolarité en milieu ordinaire.

Elle ne s'améliore pas en vision binoculaire sauf s'il existe une position privilégiée du regard associée au nystagmus.

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

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

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

Il n'y a pas d'anomalie du **champ visuel**.

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 20^{ème} semaine intra-utérine se poursuit après la naissance.

La transillumination peut même être très difficile à retrouver chez l'adulte dans certains cas.

Elle est accessible à une classification morphologique établie par le Docteur B.Kässmann-Kellner (B) en 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 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. 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.

➤ **l'examen du fond d'œil** met en évidence **l'hypopigmentation rétinienne et l'aspect de la papille.**

Dans tous les cas le reflet fovéal physiologique est absent, témoin de **l'hypoplasie fovéale.**

Elle 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).

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

B. Käsman, sur une série de plus de 600 patients, met en évidence que les **anomalies morphologiques papillaires** sont fréquentes et corrélées au 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 ; de même que les potentiels évoqués visuels PEV parfois plus difficiles à analyser.

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 la race 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.

Les examens de laboratoire ne sont pas de pratique courante mais peuvent être 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).

Dans les régions où l'exposition solaire est particulièrement violente le risque de carcinomatose cutanée est élevé. C'est le cas en Afrique 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.

➤ 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).

18 gènes sont actuellement connus.

Cependant les mutations sont nombreuses et il n'est pas toujours possible d'en faire la preuve. Actuellement sur 500 patients étudiés au laboratoire du Professeur Arveiler à Bordeaux, 17,5% restent sans diagnostic moléculaire, soit parce qu'aucune mutation n'est trouvée dans les 6 gènes étudiés (AOC1-4, AO1, HPS1), 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. Ils sont en cause dans certaines formes modérées d'AOC1.

De nouveaux gènes d'albinisme ont été découverts en 2013 (D) : la recherche progresse améliorant les possibilités de diagnostic.

*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 AOC sont autosomiques récessifs**

Les parents sont hétérozygotes, tous les deux porteurs de la mutation allélique ; le risque de transmission aux enfants, filles et garçons, est de 25%, favorisé par la consanguinité. Il en existe 7 types connus.

AOC 1, forme tyrosinase négative, (MIM 203100). C'est la forme la plus fréquente à travers le monde.

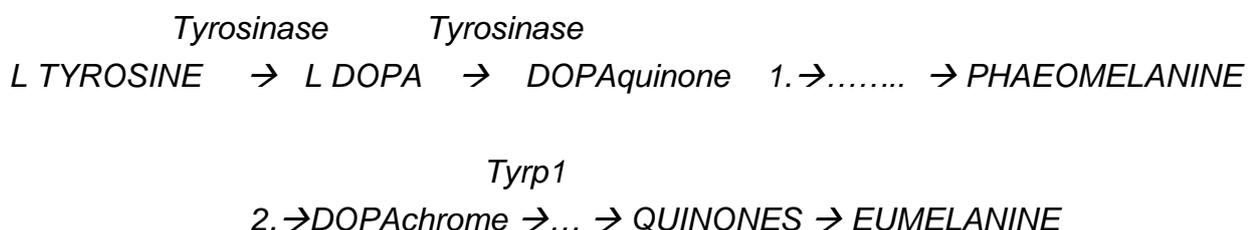
L'anomalie génétique concerne le **gène tyrosinase TYR** situé sur le bras long du chromosome 11 (11q14.3); plus de 220 anomalies (mutations ou délétions) ont été décrites à ce jour.

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. Il est incriminé dans la forme plus sévère d'AOC.

Cette forme inclut la **forme jaune mutant ou forme 1B (OMIM 606952)** qui correspond également à une mutation du gène codant pour la tyrosinase ; cependant dans cette variante l'activité tyrosinase est présente mais aboutit à la synthèse de phaeomélanine et non d'eumélanine et le phénotype se rapproche de la forme 2 avec apparition d'un certain degré de pigmentation dont l'intensité dépend de la race.

Le test d'incubation est négatif mais l'addition de cystéine à la tyrosine entraîne l'apparition d'une pigmentation identique à celle du roux à cause de la production d'une phaeomélanine. En ME les mélanosomes sont de type phaeomélanosomes qui ne dépassent pas le stade III de maturation.

Schéma de la biosynthèse de la mélanine



AOC 2, 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 OAC2** (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. 80 mutations sont actuellement décrites.

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 OAC1 et d'un patient porteur d'un OAC2 seront tous hétérozygotes pour les deux types d'albinismes mais ne seront pas eux-mêmes atteints d'albinisme.

AOC3 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.

AOC4 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.

33 mutations découvertes à ce jour. Le rôle du gène n'est pas encore connu. Le phénotype est variable et peut-être identique à celui d'un patient porteur d'OAC1.

Les gènes de découverte récente :

- **AOC5** : le gène localisé sur le K4 a été découvert chez une famille pakistanaise par un laboratoire américain.
- **AOC6** : le gène **SLC24A5**, découvert par un laboratoire chinois, a récemment été mis en évidence chez 5 patients étudiés par le Pr Arveiler.
- **AOC7** : 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 seuls 6% étaient des albinismes oculaires.

A noter que le phénotype cutané, phototype 2 par exemple, de certains garçons porteurs d'OAC2, oriente parfois à tort vers le diagnostic d'albinisme oculaire.

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) ; 8 mutations ont été déjà mises en évidence. 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 3^{ème} 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 responsable de colite ulcéreuse, de fibrose pulmonaire, de néphropathie...

9 gènes situés sur des chromosomes différents sont incriminés. Le gène **HSP1** est situé sur le chromosome 10. Il fait partie des 6 gènes recherchés en première intention.

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 d'un syndrome lymphoprolifératif malin vers l'âge de 10 ans. Le gène **CHS1** est situé sur le chromosome 1.

Une consultation génétique est utile et doit être proposée.

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.

C'est le ou la généticienne qui décidera de l'opportunité d'un prélèvement de biologie moléculaire envoyé ensuite au laboratoire du Professeur Arveiler à Bordeaux qui étudie les 4 gènes d'AOC, le gène OA1 et HSP1.

Depuis mars 2014 une consultation pluridisciplinaire, ophtalmologique, dermatologique et génétique est ouverte au centre de référence pour les albinismes au CHU de Bordeaux.

En France l'association française des albinismes participe à la recherche sur la génétique des albinismes : <http://www.genespoir.org/>. Elle a organisé les 27 et 28 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.

La possibilité d'un diagnostic prénatal est évoquée dans des situations familiales très précises pour la forme AOC1 la plus grave et suppose la connaissance des mutations chez les parents.

Il est effectué à la douzième semaine de la grossesse par biopsie du placenta.

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'œil sont possibles les deux premières années de vie du fait de l'immaturation 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(e) ophtalmologiste spécialisé(e) en strabologie.

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 octobre.

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. *Ophthalmologie*, 8, 1, 46-48.
3. BREZIN A.- Fond d'œil et albinisme oculo-cutané de type 1. *Réalités Ophthalmologiques* – 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. Ophthalmol. 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 Ophthalmol. Strabismus*, 1997 ; 34 : 279-285.
6. GODDE-JOLLY D., LARMANDE A.- Les nystagmus. *Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie*, 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. Ophthalmol.*, 1986, 9, 8-9, 555-560.
9. MADELAIN J., TURUT P.- Albinisme : signes, diagnostic, traitement. *Ophthalmologie 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. Ophthalmol*, 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'Ophthalmologie*, 1999, Masson, Paris.
12. RISSE J.F., HEID E., SAINT-BLANCAT P. Pathologie du revêtement cutané-muqueux. pp. 764-771. Œil et pathologie générale, *Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie*, 1997, Masson, Paris.
13. SJÖDELL L., SJÖSTRÖM A., ABRAHAMSSON M.- Transillumination of iris and subnormal visual acuity : ocular albinism ? *Br. J. Ophthalmol*, 1996, Jul ; 80 (7), 617-623.
14. SOUIED E., COHEN S. Y., SOUBRANE G., COSCAS G.- L'albinisme. *J. Fr. Ophthalmol.* , 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).

Bibliographie plus récente

- 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.