



**HAL**  
open science

## Parcours de soins du patient atteint d'albinisme : diagnostic, prise en charge et suivi

James D'almeida

► **To cite this version:**

James D'almeida. Parcours de soins du patient atteint d'albinisme : diagnostic, prise en charge et suivi. Sciences pharmaceutiques. 2021. hal-04358610

**HAL Id: hal-04358610**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04358610v1>**

Submitted on 8 Jan 2025

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2021**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

le 27 Septembre 2021, sur un sujet dédié à :

**PARCOURS DE SOINS DU PATIENT ATTEINT  
D'ALBINISME : DIAGNOSTIC, PRISE EN CHARGE ET  
SUIVI**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par James D'ALMEIDA

né le 29 Décembre 1994

**Membres du Jury**

Président et directeur : M. Bertrand RIHN, Professeur, Faculté de Pharmacie, Nancy

Juges : M. Olivier JOUBERT, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie, Nancy

M. Alexandre HARLE, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, Nancy

Mme Coumba NDIAYE, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie, Nancy

M. Gauthier GAILLARD, Docteur en Pharmacie

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2020-2021**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

**Innovation pédagogique**

**Référente ADE**

**Référente dotation sur projet (DSP)**

**Référent vie associative**

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

**Responsabilités**

**Filière Officine**

**Filière Industrie**

**Filière Hôpital**

**Pharma Plus ENSIC**

**Pharma Plus ENSAIA**

**Pharma Plus ENSGSI**

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

**ERASMUS**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Alain NICOLAS  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

Dominique DECOLIN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

#### **ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

#### **ENSEIGNANTS**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

#### **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE <sup>H</sup>	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

#### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND <sup>H</sup>	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique

Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

**ENSEIGNANTS (suite)**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD <sup>H</sup>	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER <sup>H</sup>	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET <sup>H</sup>	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER <sup>H</sup>	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	Biochimie et Biologie moléculaire

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

<sup>H</sup> Maître de conférences titulaire HDR

\* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DE GALIEN

**En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

**Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## Remerciements

Comme l'a dit un jour l'ancien président des Etats-Unis, Bill CLINTON, "Nous ne pouvons construire notre propre avenir sans aider les autres à construire le leur." Par cette citation, je voudrais remercier toutes les personnes qui m'ont accompagné dans la réalisation de cette thèse. Merci de m'avoir aidé à construire mon avenir.

En commençant par remercier tout d'abord Monsieur le Professeur Bertrand RIHN, directeur de ma thèse et président du jury, pour son aide précieuse et pour le temps qu'il m'a consacré.

Je remercie l'ensemble des membres du jury d'avoir accordé de leur temps précieux pour évaluer ce travail.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à ma famille : Mes parents, ma petite sœur, mon grand frère et tous mes proches et amis, qui m'ont accompagné, aidé, soutenu et encouragé tout au long de la réalisation de cette thèse.

## Table des matières

Table des figures	11
Table des tableaux	13
Table des abréviations	14
Introduction	17
1. Physiologie du système pigmentaire	19
1.1. L'embryogénèse des mélanocytes	19
1.1.1. Les crêtes neurales et leurs dérivés	19
1.1.2. Migration et prolifération des mélanoblastes	20
1.2. Mélanisation épidermique	22
1.2.1. Structure et fonction de la peau	22
1.2.2. Histologie de la peau humaine	22
1.2.2.1. L'épiderme	23
1.2.2.2. La jonction dermo-épidermique	26
1.2.2.3. Le derme	27
1.2.2.4. L'hypoderme	27
1.2.3. L'unité épidermique de mélanisation	28
1.3. Mélanisation folliculaire	29
1.3.1. Organisation du follicule pileux.	29
1.3.2. La morphologie du poil	31
1.3.3. Cycle pileux du poil	32
1.3.3.1. La phase anagène	33
1.3.3.2. La phase catagène	33
1.3.3.3. La phase télogène	33
1.3.4. Mélanocytes folliculaires et unité folliculaire de mélanisation	34
1.4. Cellules synthétisant de la mélanine dans l'œil	35
1.4.1. L'uvée	36
1.4.1.1. Les corps ciliaires	37
1.4.1.2. L'iris	38
1.4.1.3. La choroïde	39
1.4.2. La rétine	40
1.5. Autres mélanocytes	41
1.6. La biosynthèse des mélanines	42
1.6.1. L'Eumélanogénèse	43
1.6.2. La Phéomélanogénèse	43
1.7. La biogénèse des mélanosomes	44
1.7.1. Le transport des mélanosomes	45
1.7.2. Transfert des mélanosomes aux kératinocytes	46

1.8.	Régulation de la pigmentation constitutionnelle	48
1.8.1.	Régulations intrinsèques	48
1.8.1.1.	Régulation enzymatique	48
1.8.1.2.	Régulation neuro-hormonale	48
1.8.1.3.	Autres facteurs	49
1.8.2.	Régulations extrinsèques	49
1.9.	Rôle Physiologique de la mélanine	50
1.9.1.	Pigmentation constitutionnelle de la peau et des phanères	50
1.9.2.	Pigmentation Facultative	51
2.	Présentation de l'albinisme	52
2.1.	Définition	52
2.2.	Epidémiologie	53
2.3.	Mode de transmission	54
2.3.1.	Transmission autosomique récessive	54
2.3.2.	Transmission liée à l'X	54
2.4.	Caractéristiques génétiques de l'albinisme	56
2.5.	Présentation clinique	59
2.5.1.	Atteinte ophtalmologique	59
2.5.1.1.	Le nystagmus	59
2.5.1.2.	Le déficit visuel	59
2.5.1.3.	La photophobie	59
2.5.1.4.	Les anomalies de la réfraction	60
2.5.2.	Atteinte cutané-phanérienne	60
2.6.	Présentation clinique et génétique des différentes formes d'albinisme	61
2.6.1.	Formes non-syndromiques	61
2.6.1.1.	Albinisme oculo-cutané de type 1	61
2.6.1.2.	Albinisme oculo-cutané de type 2	62
2.6.1.3.	Albinisme oculo-cutané de type 3	63
2.6.1.4.	Albinisme oculo-cutané de type 4	64
2.6.1.5.	Albinisme oculo-cutané de type 5	65
2.6.1.6.	Albinisme oculo-cutané de type 6	65
2.6.1.7.	Albinisme oculo-cutané de type 7	66
2.6.1.8.	Albinisme oculo-cutané de type 8	67
2.6.1.9.	L'Albinisme oculaire récessif lié à l'X (AO1)	67
2.6.2.	Formes syndromiques	67
2.6.2.1.	Les syndromes d'Hermansky-Pudlak	67
2.6.2.2.	Le syndrome de Chediak-Higashi	69
2.7.	Complications	71
2.7.1.	Complications dermatologiques	71
2.7.2.	Complications ophtalmologiques	71
2.8.	Diagnostic de la maladie	72

2.8.1. Diagnostic clinique	72
2.8.1.1. Explorations cliniques oculaires	73
2.8.1.2. Explorations électrophysiologiques	75
2.8.2. Diagnostic par l'imagerie	75
2.8.2.1. La tomographie par cohérence optique	75
2.8.2.2. L'IRM	76
2.8.3. Diagnostic moléculaire	76
2.8.4. Diagnostic prénatal	77
2.8.5. Diagnostic différentiel	77
2.9. Prise en charge de l'albinisme	79
2.9.1. Photoprotection cutanée	79
2.9.2. Traitement des complications cutanées	81
2.9.3. Développement visuel	81
2.9.3.1. Correction optique	81
2.9.4. Protection solaire de la rétine	82
2.9.5. Traitement médicamenteux	84
2.9.6. Prise en charge chirurgicale	84
2.9.6.1. Intervention sur le strabisme et le nystagmus	84
2.9.7. Prise en charge des formes syndromiques	85
2.9.7.1. Le syndrome d'Hermansky-Pudlak	85
2.9.7.2. Le syndrome de Chediak-Higashi	85
3. Suivi de la maladie	86
3.1. Suivi dermatologique	86
3.2. Suivi ophtalmologique	86
3.3. Conseil génétique	87
3.4. Actions de rééducation	87
3.5. Suivi neurologique et psychologique	87
3.6. Suivi ORL	89
3.7. Education et accompagnement scolaire	89
3.8. Vie professionnelle	90
Conclusion	92
Bibliographie	94
Annexes	106
Annexe 1 : Types d'hypoplasies fovéolaires (85)	106

## Table des figures

Figure 1 - Embryologie des CCN (A) et présentation des différents domaines de la crête neurale avec leur principaux dérivés (B) (7).....	19
Figure 2 - Spécification CCN au cours du développement .....	20
Figure 3 - Structure de la peau (11) .....	23
Figure 4- Les 4 populations cellulaires de l'épiderme (13).....	24
Figure 5 - Différenciation des cellules souches épidermiques (11).....	24
Figure 6 – Représentation des 4 couches de l'épiderme (11).....	26
Figure 7 - Structure et interactions moléculaires de la JDE (11).....	27
Figure 8- L'unité épidermique de mélanisation (11).....	28
Figure 9- Anatomie d'un follicule pileux (11).....	30
Figure 10- Schéma représentant la morphologie d'un poil (27). .....	32
Figure 11- Schéma du cycle pileux montrant les cellules souches mélanocytaires et les mélanocytes.....	33
Figure 12 - Place des mélanocytes folliculaires dans la papille dermique (21). .....	34
Figure 13 - Schéma anatomique de l'œil humain (32). .....	36
Figure 14- Schéma d'une coupe de l'uvée comprenant l'iris, les corps ciliaires et, la choroïde (36). .....	37
Figure 15 - Histologie du corps ciliaire de l'œil (37).....	38
Figure 16 - Composition de l'iris (38).....	38
Figure 17- Histologie de la choroïde(38) .....	40
Figure 18- Coupe représentant les 10 couches de la rétine(43) .....	41
Figure 19 - synthèse des mélanines (11) .....	42
Figure 20 – Formation des mélanosomes (11).....	45
Figure 21- Représentation schématique du complexe MYO5A-MLPH-RAB27 (54).....	46
Figure 22- Les quatre modèles de transfert des mélanosomes aux kératinocytes.....	47
Figure 23 - Arbre généalogique d'une famille touchée par l'albinisme par transmission autosomique récessive (81) .....	54
Figure 24 - Arbre généalogique d'une famille touchée par l'albinisme par transmission autosomique lié à l'X (81).....	55
Figure 25 - Yeux d'un patient avec un AOC1A (89).....	61
Figure 26 - Enfant sud-africain présentant un albinisme de type AOC2 brun (95) .....	63
Figure 27 - Hypopigmentation chez un enfant caucasien présentant un albinisme de type AOC3 (87) .....	64
Figure 28 - Deux jeunes filles japonaises présentant un albinisme de type AOC4 (101) .....	65
Figure 29- Enfant présentant un AOC5 comparé à un autre enfant contrôle de la même famille (103). .....	65
Figure 30 - Jeune fille de cinq ans présentant un AOC6 et ses parents (103) .....	66
Figure 31- Photographies de deux individus présentant un AOC7 (103).....	66

Figure 32 – Observation au microscope électronique d'une plaquette chez un sujet sain et chez un sujet avec un SHP1 (108) .....	69
Figure 33 – Observation au microscope électronique la présence de granules azurophiles géants dans des cellules du sang périphérique chez un patient atteint du SCH (110) .....	69
Figure 34- Aspect dépigmenté de l'iris avec une transillumination irienne permettant de voir l'équateur du cristallin en temporal aux deux yeux (flèches bleues) au décours d'un albinisme oculocutané (116) .....	73
Figure 35 - Classification en différents stades de la transillumination irienne (117) .....	74
Figure 36- Classification en différents stades de l'hypopigmentation rétinienne (117).....	74
Figure 37- Classification en différents stades de l'hypoplasie fovéolaire (117) .....	76

## Table des tableaux

Tableau 1 - Classification des phototypes d'après Fitzpatrick .....	50
Tableau 2 - Gènes impliqués dans les différentes formes d'albinisme .....	56
Tableau 3- Complexes protéiques impliqués dans les différents types de SHP (106) .....	68
Tableau 4- Proposition de critères diagnostics pour la population caucasienne(114).....	77
Tableau 5 - Catégories des déficits visuels (132) .....	82
Tableau 6 - Les différentes classes de teintes de verres solaires (134) .....	83

## Table des abréviations

AAH : Allocation adulte handicapé

ACTH : Adrénocorticotropine Hormone

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AEEH : Allocation d'éducation de l'enfant handicapé

AESH : Accompagnant des élèves en situation de handicap

AIM-1 : *Antigen in melanoma-1*

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

$\alpha$ MSH : *Melanin stimulating hormone*

AO1 : Albinisme oculaire

AOC : Albinisme oculocutané

BLOC : *Biogenesis of lysosome-related organelles Complex*

BMP : *Bone morphogenetic proteins*

CBC : Carcinome basocellulaire

CCN : Cellules de la crête neurale

CDAPH : Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées

CSC : Carcinome spinocellulaire

DCT : DOPAchrome tautomérase

DHI : 5,6-dihydroxyindole

DHICA : DiHydroxyIndole Carboxylic Acid

DQ : DOPAquinone

Ednrb : *Endothelin receptor type B*

EPR : Epithélium pigmenté de la rétine

ERG : Electrorétinogramme

ET1 : Endothéline-1

FGF : *Fibroblast growth factors*

FHONDA : *Foveal Hypoplasia, Optic Nerve Decussation defects and Anterior segment dysgenesis*

FPS : Facteur de protection solaire

GC : Gaine Conjonctive

GFE : Gaine Folliculaire Externe

GFI : Gaine Folliculaire interne

HAS : Haute Autorité de santé

HGF : *Hepatocyte growth factor*

InCA : Institut national du cancer

IRM : Imagerie par résonance magnétique

JDE : Jonction dermo-épidermique  
L-DOPA : L-3,4-dihydroxyphénylalanine  
LRMDA : *Leucine-rich melanocyte differentiation associated protein*  
LROs : *Lysosome-Related Organelles*  
LYST : *Lysosomal Trafficking Regulator*  
Ngn1 : *Neurogenin 1*  
NO : Oxyde nitrique  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
ORL : Oto-rhino-laryngologie  
MATP : *Membrane associated transporter protein*  
MBP : *Myelin Basic Protein*  
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées  
MITF : *Microphthalmia-associated transcription factor*  
MLPH : Mélanophiline  
MYO5A : Myosine Va  
OCT : Tomographie par cohérence optique  
PAR2 : *Protease Activated Receptor 2*  
PEV : Potentiels évoqués visuels  
PGE2 : Prostaglandine E2  
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins  
POMC : Propiomélanocortine  
PPS : Produits de protection solaire  
RQTH : Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé  
SCF : *Stem cell growth factor*  
SCH : Syndrome de Chediak-Higashi  
SHP : Syndrome d'Hermansky-Pudlak  
SLC24A5 : *solute carrier family 24 member 5*  
SLP : *Synaptogamine like-protein*  
SNAT : *Sodium-coupled neutral amino acid transporter*  
TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité  
TiO2 : dioxyde de titane  
TYRP1 : *Tyrosinase Related Protein 1*  
TYRP2 : *Tyrosinase Related Protein 2*  
UEM : Unité épidermique de mélanisation  
UFM : Unité folliculaire de mélanisation  
UV : Ultraviolet  
VAA : Virus adéno-associé

WS2 : Syndrome de Waardenburg de type 2

ZnO : Oxyde de zinc

2SCD : 2-S-cysteinyl DOPA

5SCD : 5-S-cysteinyl DOPA

## Introduction

Chez l'humain, la pigmentation constitutive détermine la couleur de la peau pouvant aller de l'extrêmement claires au noir foncé. Ce phénomène a un rôle essentiel dans la protection de l'organisme contre les rayonnements ultraviolets. Elle varie d'un individu à l'autre et est dépendante de la forme, du nombre, du mode de répartition des mélanosomes et du type de mélanines (CAS Number: 8049-97-6) synthétisées. En effet, la couleur de la peau est corrélée au rapport entre les deux types de mélanines : les eumélanines et les phéomélanines (1). La mélanine est le principal pigment qui joue une influence sur le déterminisme de la couleur de la peau. Ce pigment est synthétisé dans des cellules spécialisées appelées mélanocytes localisés dans la couche basale de l'épiderme, les follicules pileux et yeux.

L'acquisition pigmentaire de la peau est un processus complexe qui se déroule indépendamment du groupe ethnique. Les différentes étapes de la pigmentation constitutive se succèdent de la manière suivante :

- l'embryogénèse du système mélanocytaire avec la migration des mélanoblastes vers l'épiderme, leur survie et leur différenciation en mélanocytes;
- la biogénèse des mélanosomes et l'expression de leurs différents constituants enzymatiques et structuraux;
- la synthèse et le déterminisme des types de mélanines : eumélanines et phéomélanines;
- le transport et le transfert des mélanosomes aux kératinocytes adjacents par les dendrites kératinocytaires;
- l'élimination des mélanosomes et la distribution de la mélanine dans l'épiderme.

Les différentes voies et les enzymes intervenants dans la synthèse de la mélanine ne sont pas encore totalement élucidés et les recherches sont toujours d'actualité. Plus de 650 gènes de la pigmentation ont été identifiés et interviennent dans la régulation de la couleur de la peau. Ces gènes interviennent tout au long du processus de pigmentation, de l'embryogénèse du système mélanocytaire à l'élimination des mélanines (2). La pigmentation cutanée est caractérisée par une pigmentation constitutionnelle et une pigmentation facultative. La pigmentation mélanique est génétiquement prédéterminée. Néanmoins, elle peut être régulée par des facteurs intrinsèques et extrinsèques comme les : rayonnements ultraviolets (UV), hormones, médicaments, peptides, médiateurs chimiques (1).

L'albinisme (*MeSH Unique ID: D000417*), du latin *albus*, qui signifie "blanc", est un terme général désignant un certain nombre de défauts héréditaires du métabolisme des acides

aminés dans lesquels on observe une déficience ou une absence de pigment dans les yeux, la peau ou les cheveux. La présentation la plus courante est celle de l'albinisme oculocutané (AOC). L'AOC est un groupe d'affections génétiques phénotypiquement similaires dérivées d'erreurs dans la synthèse de la mélanine. Comme son nom l'indique, les manifestations cliniques se situent dans les yeux et la peau. Les manifestations cutanées sont plus hétérogènes et apparaissent avec un spectre de sévérité qui dépend du sous-type d'AOC. À ce jour, huit types d'albinisme non syndromique (AOC1 à AOC8) ont été décrits. Ils sont tous dus à des mutations génétiques isolées dont l'ensemble de signes et de symptômes ne se manifeste pas de façon systémique pour qu'on puisse les classer comme syndromiques. Une définition de l'albinisme serait toutefois incomplète sans la mention de l'albinisme oculaire isolé (AO1) et des albinismes syndromiques : le syndrome d'Hermansky-Pudlak (SHP) et le syndrome de Chediak-Higashi (SCH). Les albinismes syndromiques présentent la même caractéristique de déficit en mélanines dermiques et oculaires que l'AOC. Ils impliquent toutefois des gènes qui codent des protéines ayant des rôles plus variés dans la fonction cellulaire (3).

Le but de cette thèse est de mettre à disposition un document de nature bibliographique regroupant les principales connaissances actuelles sur le sujet afin de pouvoir proposer un parcours spécifique de soins à un sujet atteint d'albinisme. Nous présenterons ce travail en trois parties. Dans la première partie, nous aborderons la physiologie du système pigmentaire en décrivant l'embryogénèse des mélanocytes et la mélanisation épidermique, folliculaire et oculaire. Puis, nous présenterons les différentes formes d'albinismes existantes à ce jour, avec leurs caractéristiques génétiques et clinique, la mise en place de toutes les méthodes de diagnostic confirmant la maladie ainsi que sa prise en charge. Enfin, nous décrirons les différents suivis nécessaires à la bonne prise en charge du patient.

# 1. Physiologie du système pigmentaire

## 1.1. L'embryogénèse des mélanocytes

### 1.1.1. Les crêtes neurales et leurs dérivés

Les crêtes neurales sont des structures neuro-ectodermiques transitoires à l'origine de la majorité des cellules pigmentées, à l'exception des cellules pigmentaires de l'œil. Elles sont situées dans la région la plus dorsale du tube neural de l'embryon des vertébrés (4). La synthèse des cellules de la crête neurale (CCN) se déroule en plusieurs étapes (figure 1A). Tout d'abord, les CCN sont induites à la frontière entre la plaque neurale et l'ectoderme non neural de l'embryon lors de la formation de la plaque neurale, qui se déroule au cours de la neurulation. La plaque neurale s'invagine pour former une gouttière neurale. Les bordures de cette plaque se replient sur elles-mêmes et forment des crêtes entourant la gouttière neurale. Après la fermeture du tube neural, les CCN quittent leur territoire d'origine par un processus de délamination où elles vont par la suite commencer leur migration (5). Enfin, les CCN s'individualisent et se spécialisent en lignées cellulaires de nature diverse tout au long du tube neural (figure 1B), formant ainsi de nombreux dérivés dont des mélanoblastes, des neurones, des ganglions spinaux et des cellules de Schwann, des cellules gliales, des cellules de la médullosurrénale et certaines cellules osseuses et mésenchymateuses du squelette facial et du cou (6).

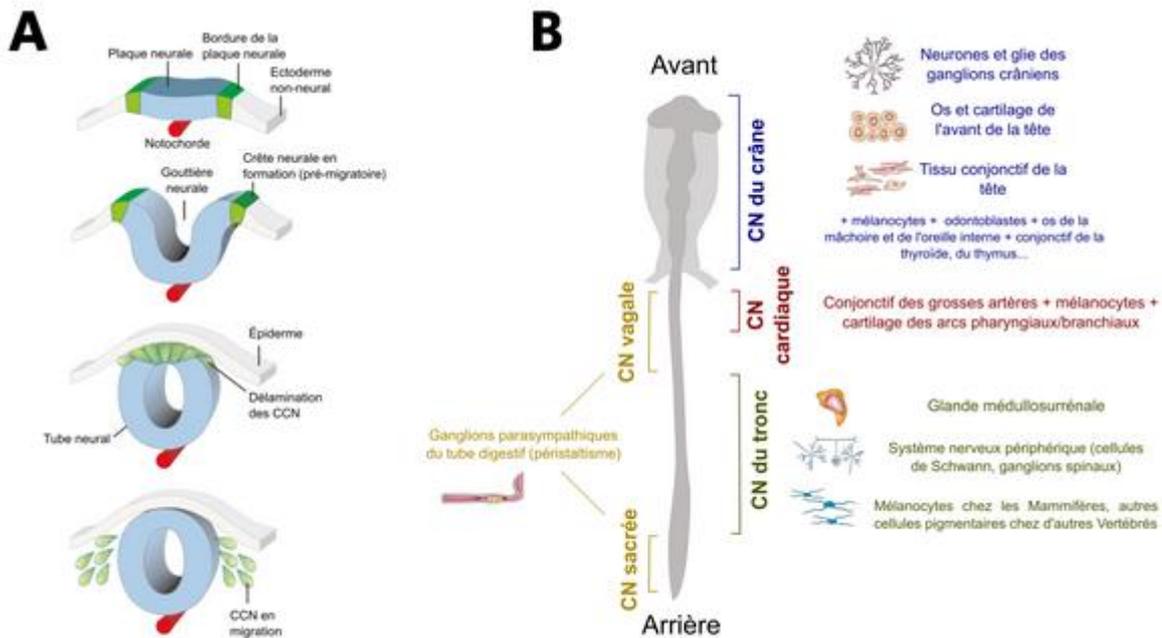


Figure 1 - Embryologie des CCN (A) et présentation des différents domaines de la crête neurale avec leur principaux dérivés (B) (7)

### 1.1.2. Migration et prolifération des mélanoblastes

La spécification se définit comme un processus durant lequel les cellules indifférenciées commencent à exprimer des marqueurs et à se singulariser en développant le comportement spécifique d'un de ses dérivés potentiels. Ce processus détermine la voie de migration des CCN. L'expression de molécules signal tels que les *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP), les protéines Wnt, et les *Fibroblast Growth Factors* (FGF) interviennent dans l'induction de la spécification des CCN. Ces molécules permettent l'activation de l'expression de gènes de spécification des crêtes neurales, dont les facteurs de transcription Pax7 et Sox10 comme cela est indiqué dans la figure 2 (8). Les signaux de spécification activent à leurs tours l'expression de gènes effecteurs, *Microphthalmia-associated Transcription Factor* (MITF), *Myelin Basic Protein* (MBP), *Endothelin Receptor Type B* (EDNRB) et *Neurogenin 1* (NGN1) permettant aux CCN l'acquisition de leurs propriétés de migration et de multipotence.

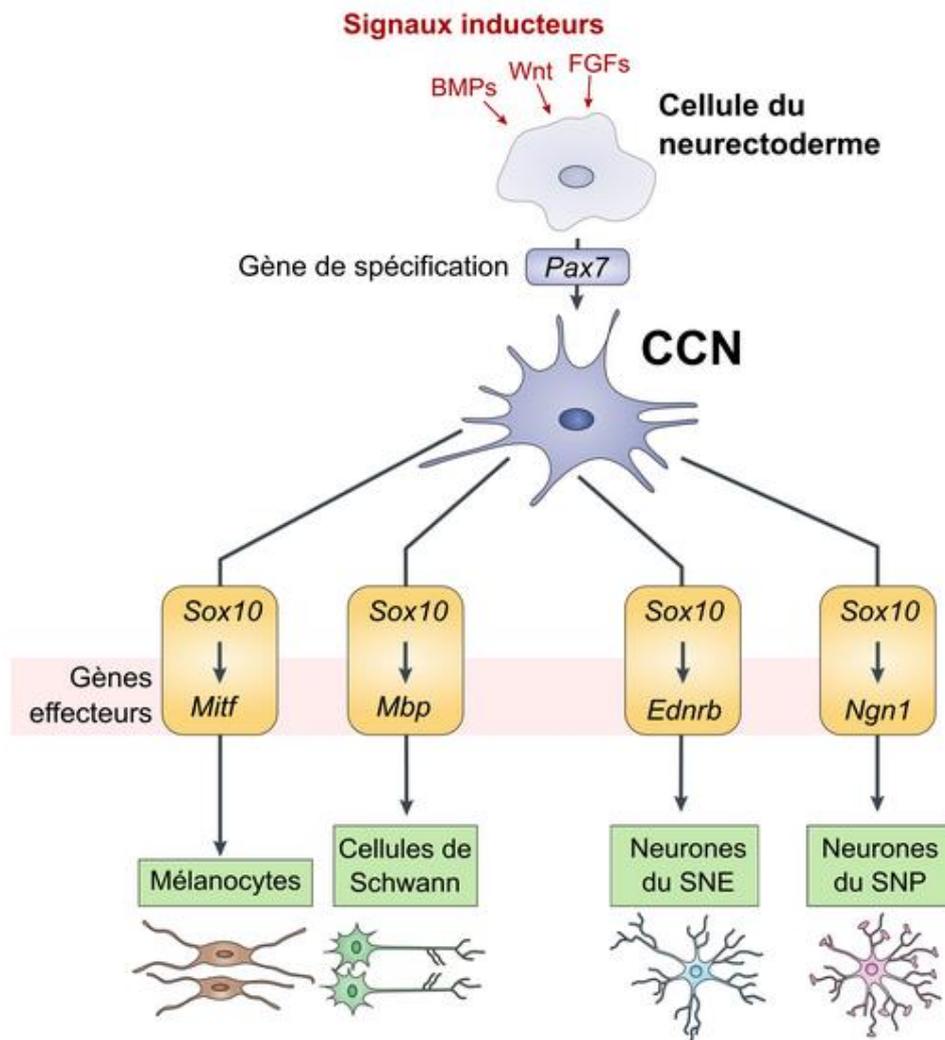


Figure 2 - Spécification CCN au cours du développement

La voie ventrale et la voie dorso-latérale représentent les deux principales voies de migration des CCN. Dès la huitième semaine de vie embryonnaire chez l'humain, les mélanoblastes suivent une voie dorso-latérale à travers l'ectoderme. Ces cellules prolifèrent ensuite dans l'assise germinative de l'épiderme et des follicules pileux où ils vont alors se différencier en mélanocytes matures. Les mélanocytes peuvent cependant suivre une voie ventrale avec comme précurseurs les cellules de Schwann. Ces cellules ont comme particularité de constituer la gaine de myéline des prolongements des neurones du système nerveux périphérique (9). Certains mélanoblastes, en empruntant les mêmes voies de migration, vont également coloniser certaines structures oculaires, auditives et nerveuses. La différenciation mélanocytaire se caractérise par l'acquisition d'une activité tyrosinase, la présence de mélanosomes matures dans le cytoplasme et la formation de dendrites.

## 1.2. Mélanisation épidermique

### 1.2.1. Structure et fonction de la peau

La peau, ou tégument (du latin *tegumentum*, couverture), est une enveloppe protégeant l'individu. Avec une masse moyenne représentant 4 kg et une surface d'environ 2 m<sup>2</sup> pour une personne standard de 1.80 m et 75 kg, cette enveloppe est considérée comme l'organe le plus lourd et le plus étendu du corps humain. Il a une composition chimique représentant 70% d'eau, 27,5% de protéines, 2% de matières grasses et 0,5% de sels minéraux et d'oligo-éléments (10).

La peau constitue une véritable interface avec le milieu extérieur, assurant diverses fonctions. En effet, le tégument joue un rôle essentiel dans la protection de l'organisme contre les agressions extérieures, grâce à ses fonctions de barrière contre les agressions physiques, les agressions chimiques, les agressions infectieuses, le rayonnement UV et la chaleur. Elle a une fonction importante d'échanges grâce à sa perméabilité sélective, permettant ainsi l'absorption de molécules sa surface, une propriété utilisée par les patchs pharmaceutiques. Elle assure aussi un rôle de thermorégulateur (11). La peau a également des fonctions métaboliques en synthétisant de la vitamine D. Un réservoir d'énergie et d'hormones indispensable pour l'organisme est localisé dans l'hypoderme. En plus de ses fonctions protectrices la peau est également un organe sensoriel donnant à l'humain le sens du toucher. Cette grande sensibilité à la pression est due à ses nombreuses terminaisons nerveuses dotées de capteurs d'information localisées dans les couches intermédiaires et profondes.

### 1.2.2. Histologie de la peau humaine

La structure de la peau humaine est composée de plus de  $2 \times 10^{12}$  de cellules réparties en 3 couches superposées, l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure 3). L'épiderme et le derme sont dissociés par une jonction dermo-épidermique (JDE). En outre, plusieurs annexes cutanées dont les glandes sudoripares et sébacées et les phanères, les poils et les ongles ont comme siège d'implantation la peau (12).

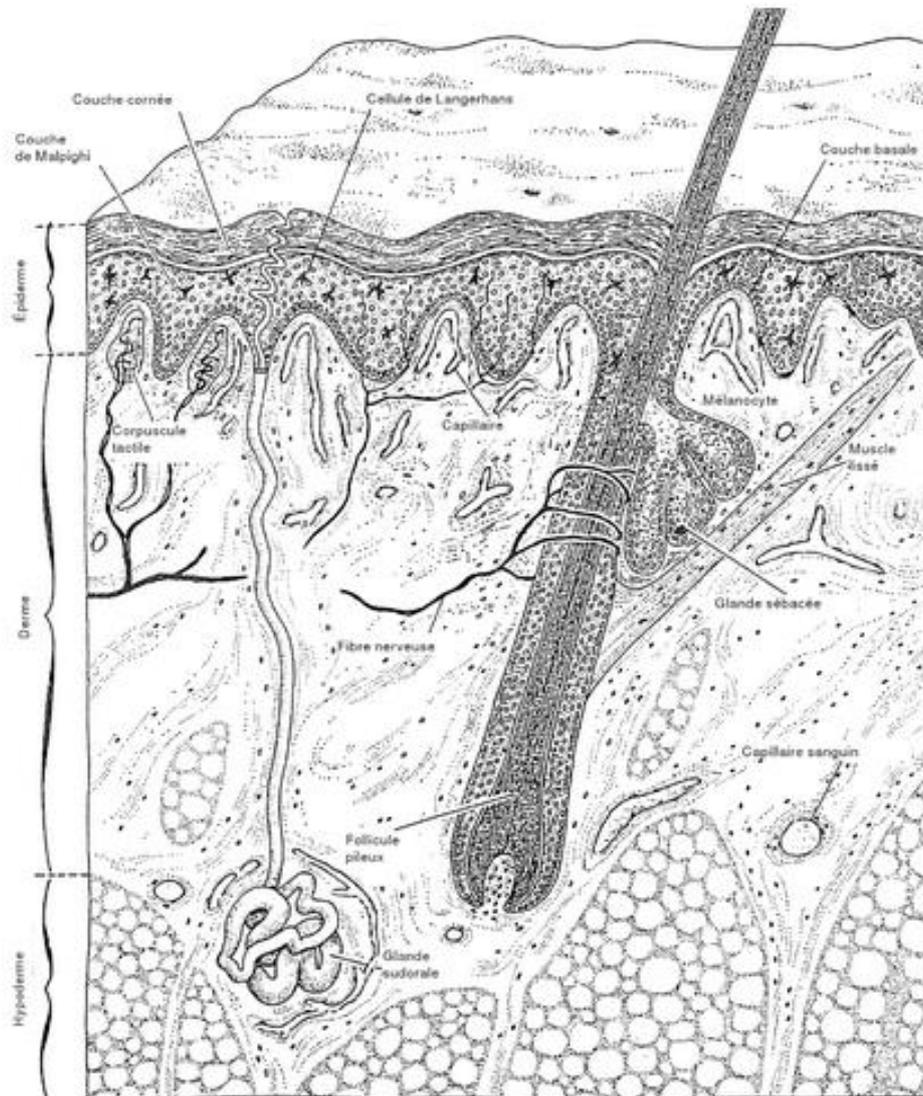


Figure 3 - Structure de la peau (11)

#### 1.2.2.1. L'épiderme

L'épiderme (du grec *epi*, au-dessus et *derma*, la peau), avec une épaisseur variant de 0.05 mm à 1.5 mm selon les parties de l'organisme, constitue la couche superficielle de la peau. Il s'agit d'un épithélium pluristratifié, pavimenteux, non vascularisé et orthokératosique (11), assurant le revêtement du corps. Chez l'Homme, cette couche se renouvelle de manière constante tous les 28 jours.

Cet épithélium contient de nombreuses terminaisons nerveuses. Il assure un rôle de barrière hydrique, physique, anti-oxydante, photoprotectrice et antimicrobienne. Il est constitué de plusieurs assises cellulaires comprenant 4 populations cellulaires (figure 4) : 90 % de kératinocytes, 5 % de mélanocytes, 3 à 5 % de cellules de Langerhans et 1 % de cellules de Merkel.

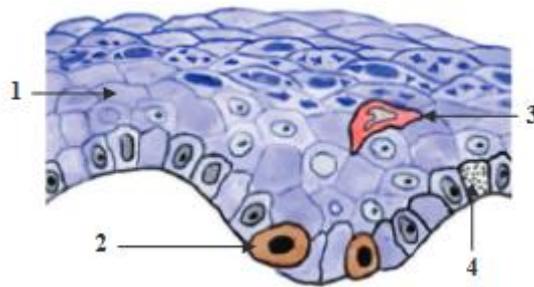


Figure 4- Les 4 populations cellulaires de l'épiderme<sup>1</sup> (13)

Les kératinocytes (du grec *keras*, « corne ») sont des protéines constitutives de la couche cornée d'origine ectoblastique. Ils représentent les cellules majoritaires de cette couche et assurent un rôle fondamental dans la cohésion, la résistance et l'imperméabilité cutanée. Le processus de kératinisation consiste en une différenciation morphologique et biochimique permanente des kératinocytes de manière centrifuge de la profondeur vers la surface cutanée (figure 5).

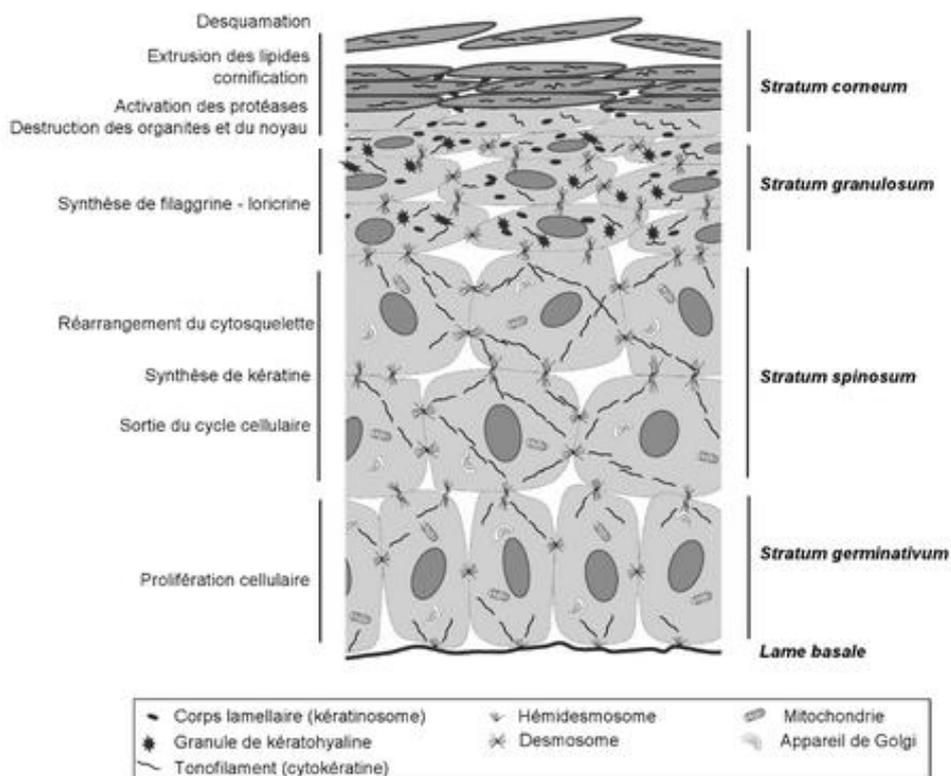


Figure 5 - Différenciation des cellules souches épidermiques (11)

Les autres types cellulaires épidermiques remplissent également diverses fonctions dont la synthèse de mélanines par les mélanocytes, la protection immunitaire de l'organisme contre

<sup>1</sup> 1 = kératinocytes 2 = mélanocytes 3 = cellules de Langerhans 4 = cellules de Merkel

les agressions extérieures par les cellules de Langerhans et un rôle de récepteur sensoriel par les cellules de Merkel.

Il est ainsi possible de distinguer 4 couches cellulaires superposées distinctes expliquant le caractère stratifié de l'épiderme.

Nous distinguons de la profondeur vers la surface (figure 6) (13) (14):

- **Le *Stratum basal* ou couche basale ou couche germinative**, reliant l'épiderme au derme, est formé d'une couche monocellulaire de kératinocytes indifférenciés de morphologie cylindrique et polarisés reposant sur la JDE sur laquelle ils sont ancrés par des hémidesmosomes.

Cette couche germinative a une forte activité mitotique et joue un rôle important dans la régénération épidermique. En effet, c'est dans cette couche que l'on trouve les cellules souches épidermiques à l'origine de l'autorenouvellement continu de l'épiderme. D'autres cellules sont également présentes dont les mélanocytes et les cellules de Merkel.

- **Le *Stratum spinosum* ou couche épineuse ou couche du corps muqueux de Malpighi** est formé de 5 ou 6 couches de kératinocytes de morphologie polyédrique reliées entre elles par des desmosomes. Ces kératinocytes s'aplatissent dans les couches les plus superficielles, et contiennent des tonofilaments constitués de kératine dans leur cytoplasme. La différenciation kératinocytaire débute dans cette couche avec l'expression de marqueurs précoces comme les kératines 1 et 10, l'involucrine, et la transglutaminase-I (15) (16). Cette couche cellulaire est également le siège des cellules de Langerhans.
- **Le *Stratum granulosum* ou couche granuleuse** est constitué de 3 couches kératinocytes aplatis qui sont dans leur phase terminale de différenciation. Ces cellules contiennent des granulations de kératohyaline basophiles cytoplasmiques exprimant la loricine et la filaggrine, à l'origine de l'appellation couche granuleuse. Les dernières couches possèdent des kératinosomes ou corps lamellaires d'Odland qui interviennent, avec les desmosomes, comme ciment intercellulaire dans la consolidation des adhésions cellulaires.

- Le **Stratum corneum** ou **couche cornée**, est constitué uniquement de cellules énucléées appelées cornéocytes. Ils sont reliés entre eux par des cornéodesmosomes, mais deviennent desquamantes en surface. Cette couche représente la phase terminale de différenciation des kératinocytes. Ce sont des cellules très plates avec un cytoplasme dépourvu d'organites cytoplasmiques et de noyaux, complètement kératinisées assurant à l'organisme un rôle de perméabilité cutanée empêchant l'intrusion à travers la peau de substances exogènes (17).

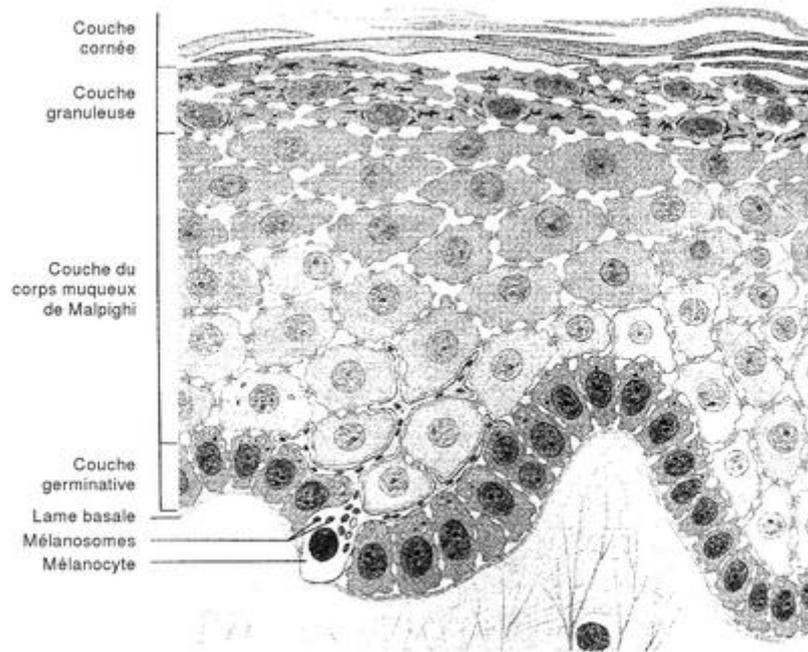


Figure 6 – Représentation des 4 couches de l'épiderme (11)

#### 1.2.2.2. La jonction dermo-épidermique

La JDE est définie comme une membrane basale séparant l'épiderme du derme. Elle est divisée en 3 parties distinctes (figure 7) :

- Une membrane plasmique située au pôle basal des cellules de la couche germinative.
- Deux feuillets, la *lamina lucida* et la *lamina densa* constituant la membrane basale.
- Une zone fibrillaire ou appelée *sub-lamina densa* (11).

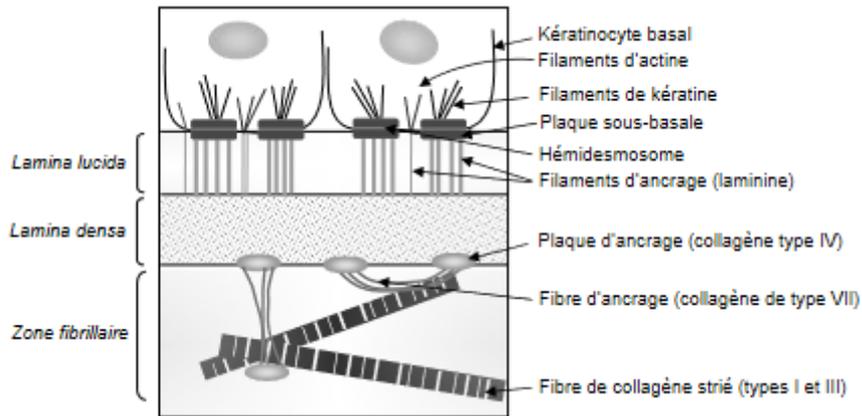


Figure 7 - Structure et interactions moléculaires de la JDE (11)

La JDE est composée de plusieurs couches de matrice extracellulaire spécialisée. Cette jonction présente des hémidesmosomes et des fibres de collagènes qui, associées aux plaques d'ancrage permettent la cohésion et la régulation de la migration cellulaire dermo-épidermique. Elle a également une fonction importante dans la compartimentation cellulaire (18).

#### 1.2.2.3. Le derme

Le derme est un tissu conjonctif dense fibreux, fortement vascularisé et innervé constituant le support solide de la peau. C'est un tissu intervenant dans l'apport nutritionnel de l'épiderme. En effet, il est composé d'une matrice extracellulaire et d'une substance fondamentale où sont présents des fibroblastes, du collagène, de l'élastine, des protéoglycanes et des glycoprotéines de structure mais également des macrophages, des lymphocytes et des mastocytes. Avec la présence de ces composantes, Il assure le rôle de réservoir en eau, de thermorégulation et de défense immunitaire (11).

#### 1.2.2.4. L'hypoderme

L'hypoderme (du grec *hypo*, en dessous) est la couche cutanée la plus profonde. C'est un tissu adipeux blanc sous-cutané, innervé et vascularisé séparant la partie inférieure du derme des muscles sous-jacents. Il contient majoritairement des adipocytes et des cellules spécialisées dans le stockage des lipides (19). L'hypoderme assure les fonctions d'homéothermie et d'isolant mécanique lui permettant d'amortir les chocs et de protéger les organes sous-jacents. Il joue également le rôle de réservoir énergétique grâce à la lipolyse des adipocytes (20).

### 1.2.3. L'unité épidermique de mélanisation

Comme indiqué précédemment, les mélanocytes (du grec *melas*, noir) représentent la deuxième plus grande population cellulaire de la couche basale de l'épiderme. Les mélanocytes ont comme fonction principale la synthèse de mélanines dans des granules intracytoplasmiques ovoïdes, les mélanosomes. Ce processus est appelé mélanogénèse. Les mélanocytes sont des cellules ovales à fusiformes, de grande taille, contenant des prolongements appelés dendrites (du grec *déndron*, arbre). Les dendrites sont en relation avec les kératinocytes de la couche basale ; il s'agit du lieu de transfert des mélanosomes aux kératinocytes (21). L'unité épidermique de mélanisation (UEM) est un ensemble comprenant un mélanocyte pour 36 kératinocytes chez l'homme (figure 8) (13).

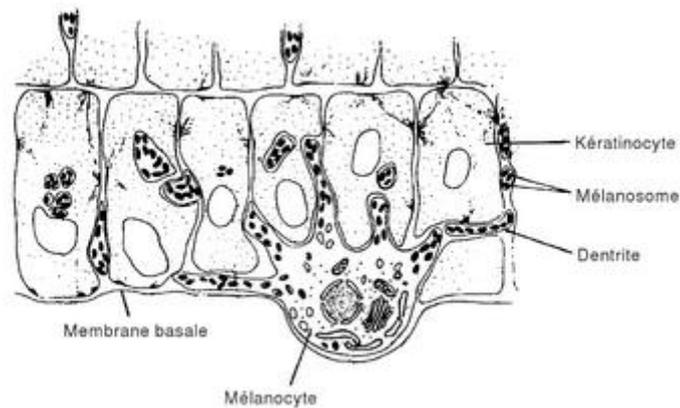


Figure 8- L'unité épidermique de mélanisation (11)

### 1.3. Mélanisation folliculaire

#### 1.3.1. Organisation du follicule pileux.

Le follicule pileux est un organe complexe dont le fonctionnement se déroule de manière cyclique. Il correspond à une invagination cylindrique de l'épiderme dans le derme. Cet organe synthétise et assure le support du poil. Chaque follicule pileux est systématiquement annexé à une glande sébacée et à un muscle arrecteur (ou horripilateur), formant ensemble l'unité pilo-sébacée (22).

Le follicule pileux est composé de 3 gaines concentriques avec, de la plus externe à la plus interne :

- **La Gaine Conjonctive (GC)** d'origine dermique, est composée d'un tissu conjonctif avec des fibroblastes, des macrophages, des glycosaminoglycanes et des fibres de collagène (type I et III). Elle renferme un réseau de vaisseaux et de terminaisons nerveuses. Cette gaine assure une fonction nutritive et de maintien du follicule pileux.
- **La Gaine Folliculaire Externe (GFE)** est une structure en continuité avec l'épiderme. Cette gaine est constituée de kératinocytes riches en glycogène formant un épithélium pluristratifié. La GFE héberge dans la région du bulge, les cellules souches participant à la régénération du follicule.
- **La Gaine Folliculaire interne (GFI)** est elle-même composée de 3 couches concentriques de kératinocytes différenciées :
  - la couche Henlé, monostratifiée en cellules cuboïdes kératinisées liée à la GFE par des desmosomes,
  - la couche Huxley, mono ou bi-stratifiée en cellules nucléées,
  - la cuticule épithéliale interne composée d'une couche de cellules aplaties qui s'imbriquent en tuile de toit, mais en sens inverse, avec les cellules de la cuticule du poil.

La GFI contribue à la kératinisation de la tige pileuse, puis se désagrège au niveau de l'isthme. Cette gaine a un rôle dans le modelage de la tige pileuse et de son durcissement (23).

Anatomiquement, le follicule pileux se divise en trois parties distinctes (figure 9) :

- la partie supérieure du follicule, l'infundibulum. Cette partie est délimitée par l'abouchement du canal sébacé et la surface de l'épiderme,
- la partie médiane du follicule, l'isthme. Il s'agit d'une petite portion comprise entre l'abouchement de la glande sébacée et la base du muscle arrecteur du poil,
- la partie inférieure du follicule, le bulbe. Il est situé en-dessous de la base du muscle arrecteur du poil (24).

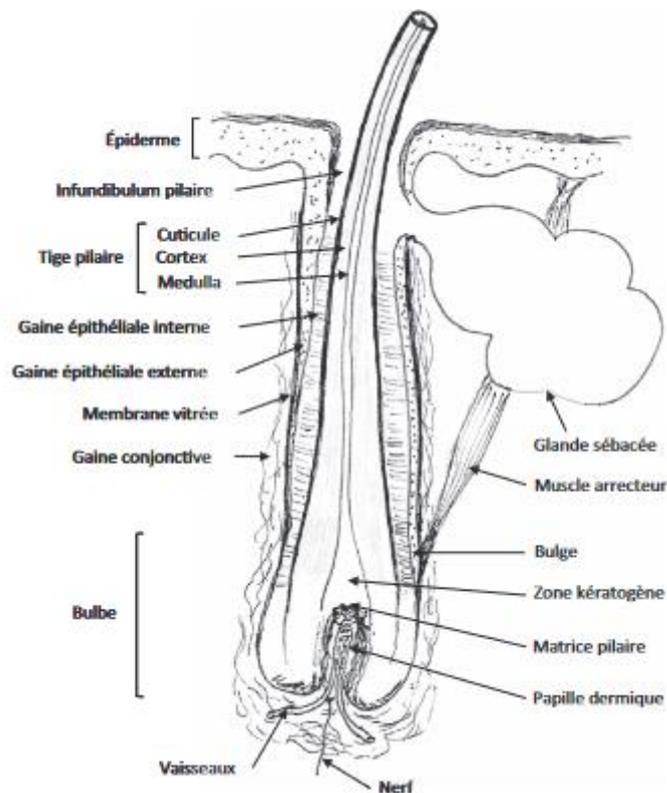


Figure 9- Anatomie d'un follicule pileux (11)

Le muscle arrecteur est un muscle lisse à innervation sympathique. Sa contraction lors de stress émotionnels ou de frissons entraîne l'érection du poil. Il assure également un rôle de thermorégulateur (25). Le bulge est le renflement de la gaine épithéliale du poil au niveau de la zone d'insertion du muscle pilo-arrecteur (26). Le bulge représente le réservoir de cellules souches kératinocytaires et mélanocytaires.

La glande sébacée se localise au-dessus du bulge. C'est une glande acineuse en grappe, dont la fonction essentielle est la sécrétion holocrine de sébum. La taille de cette glande est inversement proportionnelle à celle du poil. Elle synthétise les sébocytes, cellules productrices de lipides et de sébum. Le sébum, avec son activité lubrifiante et protectrice, est

ensuite libéré dans le canal excréteur de la glande sébacée puis dans le conduit pilo-sébacé jusqu'à la surface de la peau (25).

Le follicule pileux s'élargit au niveau de sa partie basse en dessous du muscle arrecteur créant le bulbe pileux. Il est composé d'une papille dermique conjonctive et d'une matrice pileuse épithéliale.

La papille dermique est une structure conjonctive majoritairement composée de fibroblastes et vascularisée par des capillaires sanguins assurant la nutrition du poil. En effet, il s'agit d'un véritable réservoir d'hormone fibroblastique de croissance.

La matrice est la zone la plus profonde du bulbe. Il s'agit d'une couche de kératinocytes en prolifération permettant la fabrication du poil.

La matrice pileuse présente 3 zones distinctes :

- La zone germinative profonde enveloppant la papille dermique. Elle est riche en cellules indifférenciées et comporte donc une activité mitotique intense. Grâce à ces cellules, cette zone assure la croissance du poil.
- La zone pigmentée, située au-dessus de la papille dermique. Elle est riche en mélanocytes en multiplication, cellules qui déterminent la couleur du poil naturel de l'Homme. C'est le lieu de transfert de la mélanine aux futures cellules corticales et médullaires du poil.
- La zone de kératogénèse est la plus superficielle. La différenciation des cellules matricielles en kératinocytes permet la différenciation du cheveu et de définir sa structure.

La majorité des structures du follicule a une origine épithéliale, à l'exception de la papille dermique et de la gaine conjonctive d'origine mésenchymateuse.

### 1.3.2. La morphologie du poil

Le poil, est composé d'une part en une partie s'invaginant dans le derme, la racine, qui se termine par le bulbe où sont comprises un grand nombre de cellules souches. Il est composé d'une autre part, en une partie visible, la tige pileuse, organisée en trois couches concentriques comprenant la cuticule externe, le cortex et au centre la médulla (figure 10).

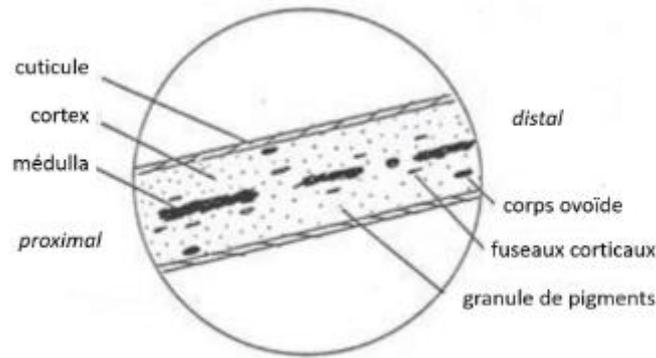


Figure 10- Schéma représentant la morphologie d'un poil (27).

La **médulla** ou moelle, constitue la couche la plus profonde de la tige pileire. Elle est localisée au niveau de la partie centrale du poil. Cette couche n'est pas présente dès la naissance mais apparaît dans la plupart des cas quelques mois après. Elle est composée de grandes cellules polyédriques vacuolisées, pauvrement pigmentées et kératinisées.

Le **cortex** ou écorce constitue la couche intermédiaire de la tige pileire et représente 90% de la masse du poil. Cette couche est constituée de cellules fusiformes kératinisées et pigmentées assurant la rigidité, la solidité et la couleur du poil.

La **cuticule** ou épidermicule constitue la couche la plus externe de la tige pileire. Elle est constituée de cellules anucléées, cornées, kératinisées, non-pigmentées, transparentes et aplaties, aussi dites en « écailles ». En effet, ces cellules sont organisées comme les tuiles d'un toit, avec le bord dirigé vers le haut permettant au cheveu de ne pas s'entremêlé. Ces cellules sont liées par un « ciment » composé de céramides (24). Cette couche assure une fonction protectrice du poil contre les agressions externes (28).

### 1.3.3. Cycle pileire du poil

Chez l'Homme, les poils ont une croissance cyclique dite en mosaïque, c'est-à-dire qu'ils se renouvellent de manière indépendante les uns des autres. La durée du cycle est génétiquement prédéterminée. Chaque poil suit le même cycle divisé en 3 étapes (figure 11):

- Une phase de croissance, appelée phase anagène,
- Une phase de transition appelée phase catagène ;
- Une phase de repos, appelée phase télogène.

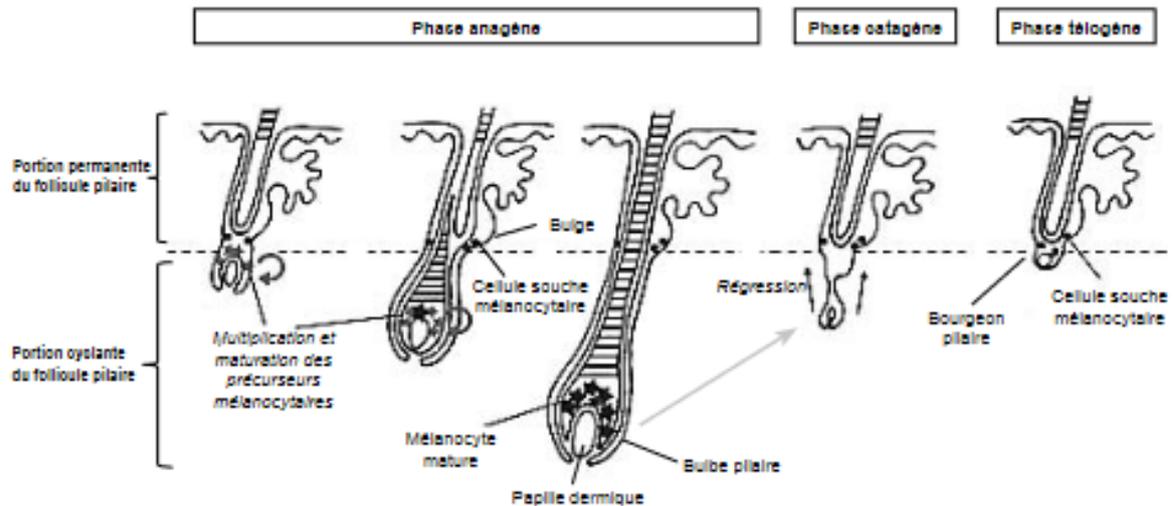


Figure 11- Schéma du cycle pileux montrant les cellules souches mélanocytaires et les mélanocytes

#### 1.3.3.1. La phase anagène

La phase anagène correspond à une phase de croissance du poil avec un indice mitotique élevé des cellules matricielles localisées au sein du bulbe. La prolifération et la différenciation de ces cellules donnent naissance à six lignées cellulaires formant la médulla, le cortex et la cuticule du poil, mais également la couche de Henlé, la couche de Huxley et la cuticule de la GFI (22). C'est lors de cette phase que les précurseurs des mélanocytes issus des cellules souches mélanocytaires du bulge se multiplient puis se différencient pour donner des mélanocytes matures. La durée de la phase anagène, qui est très variable en fonction de la région du corps, détermine la longueur du poil (25).

#### 1.3.3.2. La phase catagène

La phase catagène correspond à une phase de transition entre la phase de croissance et la phase de repos. Elle correspond à un arrêt brutal de l'activité mitotique, ainsi que l'activité mélanocytaire et à l'involution progressive du follicule (25).

#### 1.3.3.3. La phase télogène

La phase télogène correspond à une phase de quiescence conduisant à la chute du poil. Le poil est amarré par des radicules de kératines situées au fond du sac folliculaire. Les follicules sont facilement identifiables lors de cette phase car ils sont plus courts, avec de petits bulbes pileux en forme de club de golf et dépourvus de papille dermique (29).

La formation d'un nouveau poil lors d'une nouvelle phase anagène expulsera le précédent hors du follicule s'il n'était pas déjà tombé de lui-même. Les humains perdent environ 60 à 100 cheveux par jour. La durée de chaque phase est influencée par un grand nombre de facteurs, dont l'espèce, la race, l'âge, le sexe, l'emplacement du poil sur le corps, mais aussi sous l'influence de l'alimentation, les soins capillaires, les saisons, la grossesse, la température, les hormones, et l'état de santé (24).

#### 1.3.4. Mélanocytes folliculaires et unité folliculaire de mélanisation

En ce qui concerne le follicule pileux, les mélanocytes sont localisés dans le bulbe pileux, autour de l'apex de la papille dermique (figure 12). L'unité folliculaire de mélanisation (UFM) est définie comme un ensemble comprenant les mélanocytes folliculaires, les kératinocytes et les fibroblastes de la papille dermique.

Contrairement à l'activité des mélanocytes épidermiques, celle des mélanocytes folliculaires est fonction rythme du cycle pileux et n'est donc pas continue. Les mélanocytes synthétisent la mélanine et la transfèrent aux kératinocytes lors de la phase anagène. A la fin de la phase catagène, ils subissent un phénomène d'apoptose et le renouvellement de la population mélanocytaire se déroule à chaque cycle (21).

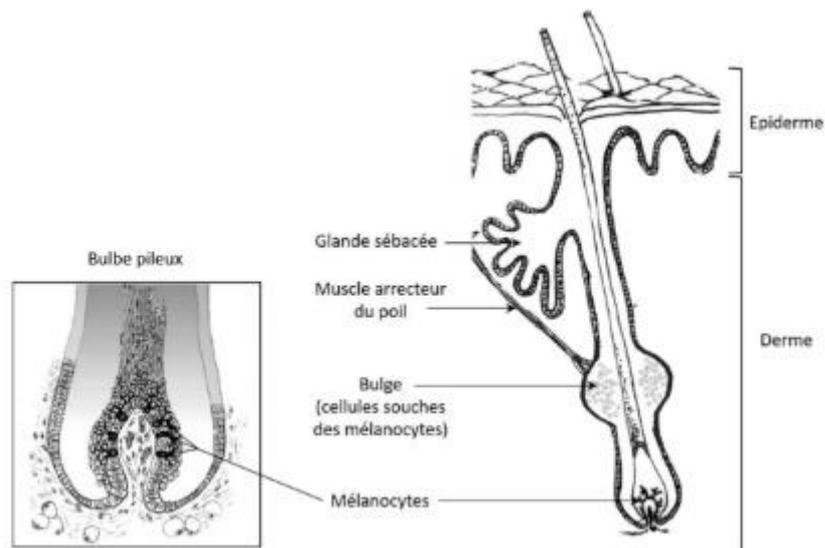


Figure 12 - Place des mélanocytes folliculaires dans la papille dermique (21).

#### 1.4. Cellules synthétisant de la mélanine dans l'œil

L'œil, avec un volume moyen de 6.5 cm<sup>3</sup> et un poids d'environ 7 grammes, constitue l'organe de la vision. Le globe oculaire est divisé en trois principales tuniques (figure 13) (30):

- la **tunique externe**, composée de la cornée et la sclérotique (31):
  - la sclérotique représente une membrane donnant sa forme à l'œil. Cette membrane est traversée par de nombreuses artères, nerfs et veines, ainsi que les fibres du nerf optique,
  - la cornée, enchâssée dans l'ouverture antérieure de la sclérotique, représente une membrane fibreuse et résistante. Cette membrane joue le rôle de protection et maintien de l'œil. Elle se définit comme la lentille principale du système optique oculaire,
- la **tunique moyenne** ou l'uvée, est composée de l'iris, des corps ciliaires et de la choroïde,
- la **tunique interne** ou la rétine, correspond à la membrane nerveuse.

Il intervient dans la transformation du signal lumineux capté par l'œil en signal électrique jusqu'au lobe occipital du cerveau par le biais du nerf optique.

L'humeur aqueuse correspond à l'espace situé entre la cornée et l'iris. Le cristallin, situé en arrière de l'iris, est une lentille biconvexe transparente et élastique qui est maintenu par la zonule ciliaire. Le corps vitré, situé en arrière du cristallin, est un liquide visqueux remplissant la chambre postérieure de l'œil.

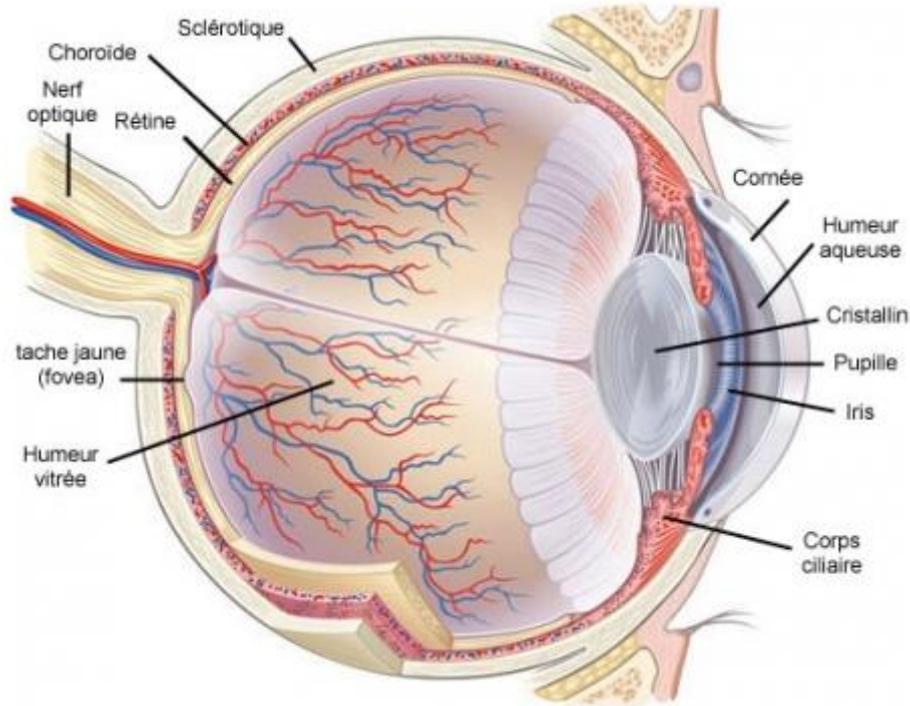


Figure 13 - Schéma anatomique de l'œil humain (32)

La production de mélanine au niveau de l'œil se déroule par le biais des mélanocytes uvéaux localisés dans la choroïde, le stroma de l'iris et les corps ciliaires. Ils ont la même origine embryonnaire que les mélanocytes épidermiques et folliculaires, c'est-à-dire les CCN (33).

Cependant, des cellules épithéliales spécialisées, autres que les mélanocytes, produisent également des mélanines. Elles sont situées dans la rétine, les corps ciliaires et l'iris (34) et ont pour origine embryonnaire le neuroectoderme puis la paroi externe de la vésicule optique (35)

#### 1.4.1. L'uvée

L'uvée est la tunique vasculaire et pigmentaire de l'œil comprenant l'iris, les corps ciliaires et la choroïde (figure 14).

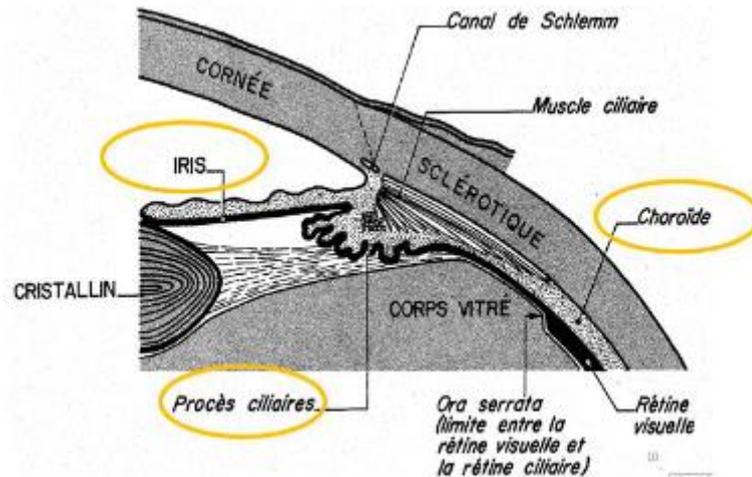


Figure 14- Schéma d'une coupe de l'uvée comprenant l'iris, les corps ciliaires et, la choroïde (36)

#### 1.4.1.1. Les corps ciliaires

Les corps ciliaires représentent le segment intermédiaire de l'uvée. Ils sont localisés entre l'iris et la choroïde. Le corps ciliaire est constitué (figure 15) :

- d'un **épithélium ciliaire**, se divisant en deux couches dérivant du neurectoderme. La couche épithéliale interne non pigmentée A l'inverse, l'épithélium ciliaire externe est pigmenté et lié à l'épithélium pigmenté de la rétine (EPR),
- d'un **stroma**, constitué de fibroblastes, de vaisseaux sanguins, de cellules nerveuses, et de mélanocytes,
- d'un **muscle lisse** intervenant dans l'accommodation de l'œil. Lors de la contraction des corps ciliaires, ils s'étendent et diminuent la pression sur les zonules. Cette baisse de pression va permettre au cristallin d'être moins concave et ainsi d'augmenter son pouvoir réfringent.

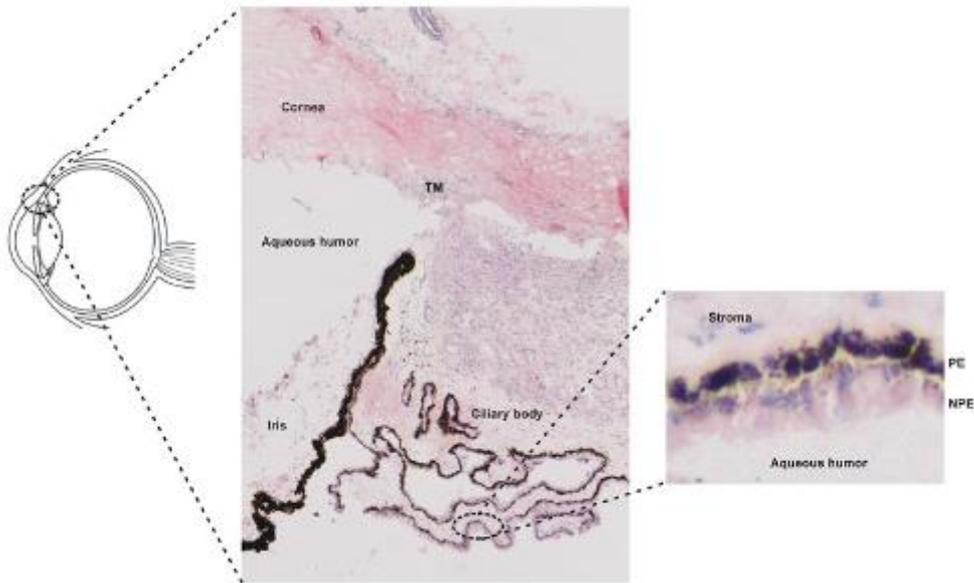


Figure 15 - Histologie du corps ciliaire de l'œil<sup>2</sup> (37)

#### 1.4.1.2. L'iris

L'iris se définit en un fin diaphragme percé en son centre par la pupille. Il est composé d'un épithélium postérieur, du muscle dilatateur de la pupille, du muscle sphinctérien de la pupille du stroma irien et de la membrane antérieure limitante vers l'extérieur (figure 16).

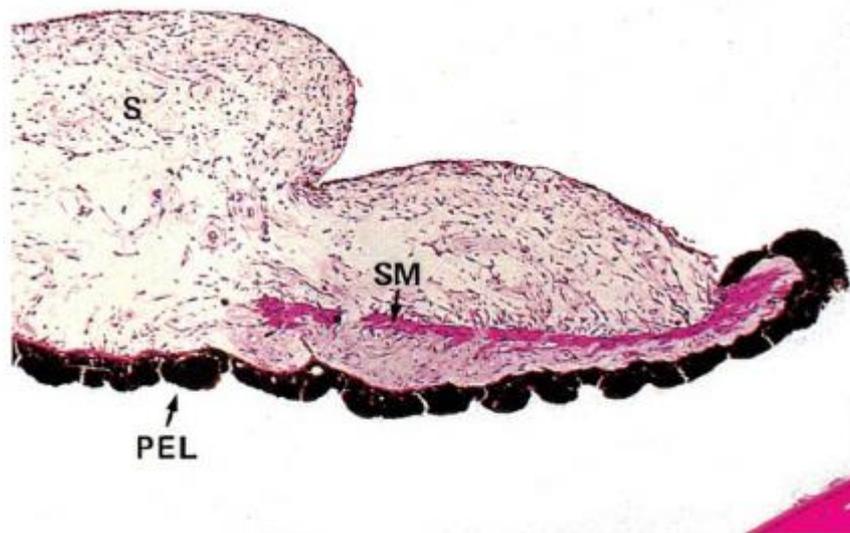


Figure 16 - Composition de l'iris<sup>3</sup> (38)

<sup>2</sup> PE : épithélium pigmenté NPE : épithélium non pigmenté

<sup>3</sup>S : stroma PEL : épithélium pigmenté postérieur SM : muscle sphinctérien

La couche limitante antérieure de l'iris correspond en une couche fenêtrée de fibroblastes et de mélanocytes. Le stroma est un tissu conjonctif contenant des fibrilles de collagène, des fibroblastes, des vaisseaux sanguins, des nerfs et des macrophages ainsi que des mélanocytes. Il héberge également un muscle sphinctérien. Il s'agit du muscle lisse responsable de la constriction de l'iris. La couleur de l'iris est fonction de la quantité de mélanocytes dans le stroma. En effet, la mélanine étant un pigment de couleur marron, plus la quantité en mélanine est importante, plus l'iris sera marron. Inversement, plus la quantité en mélanine est faible, plus l'iris sera de couleur claire. L'épithélium postérieur est formé de deux couches cellulaires, une interne et une externe. La couche interne contient des cellules myoépithéliales. Ces cellules contiennent des granules de mélanine et le muscle dilatateur de la pupille. La couche externe est formée d'une seule couche de mélanosomes contenant des pigments de mélanine en continuité avec l'EPR. Les cellules pigmentées absorbent la lumière réfléchiée dans l'œil et réduisent l'éblouissement. Le nombre de mélanosomes des individus présents dans les couches épithéliales de l'iris n'est pas fonction de l'intensité de la pigmentation (34).

Les mélanocytes uvéaux produisent de la mélanine dès la vingtième semaine de vie embryonnaire et jusqu'à plusieurs mois après la naissance (39). Cependant, pour les mélanocytes du stroma iridien, il a été montré que les populations d'origine caucasienne, la mélanogenèse ne débutait qu'après la naissance, la couleur des yeux du nouveau-né peut donc devenir plus foncée par la suite.

Concernant les personnes atteintes d'un AOC, il a été mis en évidence que l'épithélium pigmenté ainsi que les mélanocytes du stroma contenaient moins de pigments de mélanine comparativement aux individus sains.

#### 1.4.1.3. La choroïde

La choroïde est une couche mince vascularisée et pigmentée du globe oculaire située entre la sclérotique et la rétine (figure 17).

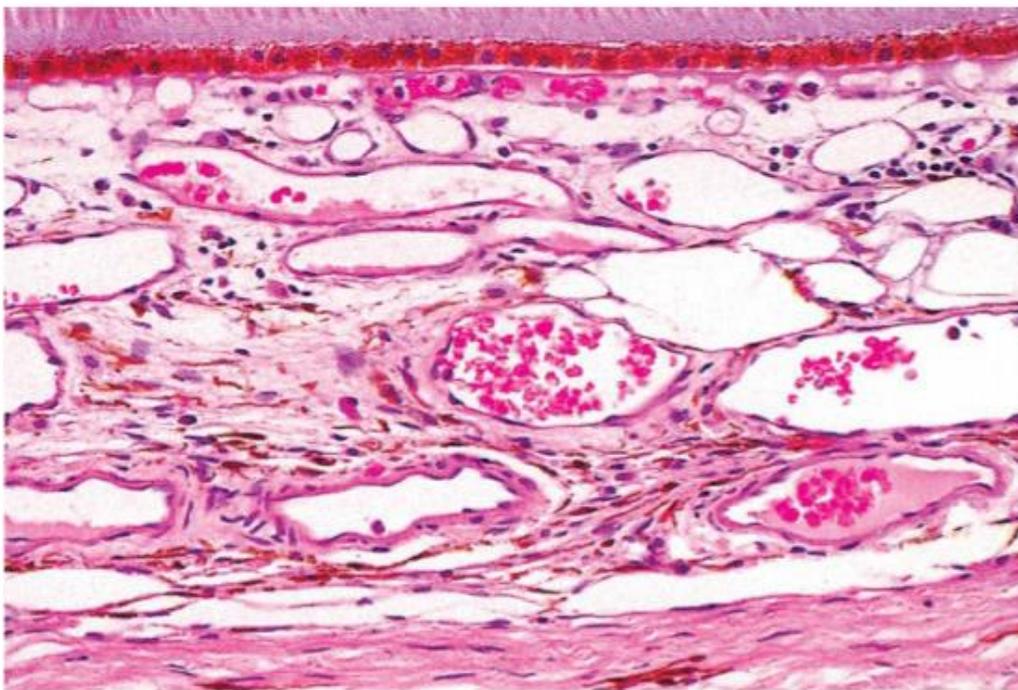


Figure 17- Histologie de la choroïde (38)<sup>4</sup>

Elle est subdivisée en plusieurs couches :

- la couche de Haller contenant des vaisseaux sanguins majeurs ainsi qu'un grand nombre de mélanocytes ;
- la couche de Sattler contenant des vaisseaux sanguins intermédiaires ;
- la couche des choriocapillaires caractérisée par la présence d'un fin réseau capillaire. Elle assure l'interface avec la couche externe de la rétine ;
- la membrane de Bruch séparant la couche choriocapillaire de l'EPR (40).

Les mélanocytes choroïdiens jouent un rôle important dans la physiologie normale de l'œil humain, notamment dans la photoprotection, l'angiogenèse, l'inflammation, la régulation du stress oxydant et des réponses immunitaires (41).

#### 1.4.2. La rétine

La rétine est l'organe sensible de la vision. Elle est constituée de dix couches (figure 18) dont l'EPR constituant la monocouche externe cellulaire en contact avec la membrane de Bruch de la choroïde, et la rétine sensorielle formée par neuf autres couches (42).

---

<sup>4</sup> Cette coupe histologique illustre la choroïde bien vascularisée. En bas de la figure, la choroïde est en contact avec la sclérotique. La couche unique de l'épithélium pigmentaire de la rétine est visible en haut de la figure.

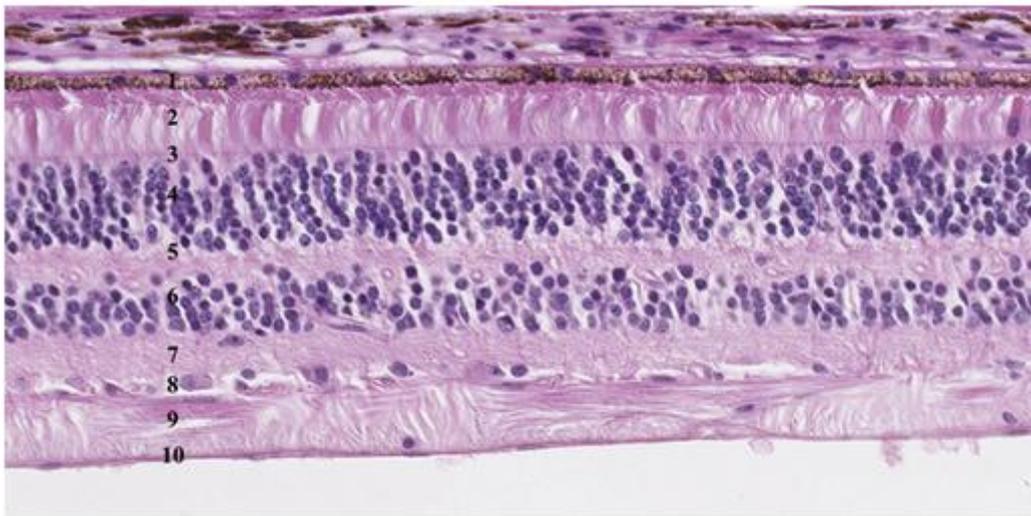


Figure 18- Coupe représentant les 10 couches de la rétine (43)<sup>5</sup>

L'EPR remplit de multiples fonctions. D'une part il joue le rôle d'interface métabolique entre les photorécepteurs de la couche supérieure et les vaisseaux sanguins de la choroïde. D'une autre part il assure la régulation de la réponse sensorielle à la lumière de la rétine avec le recyclage des photopigments des photorécepteurs.

Chez l'homme, la mélanogénèse de l'EPR débute à partir de la quatrième semaine de gestation jusqu'à l'âge de deux ans. Après cet âge, seuls des mélanosomes de stade IV ont été retrouvés.

La mélanine présente dans l'EPR intervient dans la photoprotection en dispersant les rayons lumineux et réduisant le stress oxydant. La quantité de mélanine dans l'EPR n'est pas fonction de l'ethnie mais diminue avec l'âge (34) (42).

#### 1.5. Autres mélanocytes

La cochlée de l'oreille interne, la pie-mère et l'arachnoïde, le septum et les valvules cardiaques, les poumons, le tissu adipeux et certaines muqueuses peuvent contenir des mélanocytes (44). De plus à l'issue de métastases de mélanomes, des mélanocytes peuvent être localisés dans des tissus où ils sont normalement absents.

<sup>5</sup> 1 : épithélium pigmentaire ; 2 : photorécepteurs ; 3 : membrane limitante externe ; 4 : couche nucléaire externe ; 5 : couche plexiforme externe ; 6 : couche nucléaire interne ; 7 : couche plexiforme interne ; 8 : couche des cellules ganglionnaires ; 9 : couche des fibres ; 10 : membrane limitante interne.

## 1.6. La biosynthèse des mélanines

Les mélanocytes synthétisent deux types chimiquement distincts de mélanines, l'eumélanine et la phéomélanine. Les voies de synthèse de l'eumélanine et de la phéomélanine possèdent des étapes communes. La tyrosinase (EC 1.14.18.1) est une enzyme transmembranaire essentielle dans la régulation de la mélanogénèse. Elle est activée par phosphorylation et catalyse l'oxydation de l'acide aminé L-tyrosine en L-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA), rôle qui est aussi assuré par la tyrosine hydroxylase (EC 1.14.16.2). Mais par la suite seule la tyrosinase produit de la dopaquinone (DQ) (45). Les étapes suivantes divergent entre les voies de synthèse de l'eumélanine et la phéomélanine.

Des protéines jouent un rôle essentiel dans le bon déroulement de la mélanogénèse :

- la protéine-P régule le pH intra mélanosomal,
- la protéine «*Membrane Associated Transporter Protein*» (MATP) agit comme transporteur membranaire et influence sur le développement du mélanosome,
- la protéine de transport calcium/sodium potassium dépendant appelée *solute carrier family 24 member 5* (SLC24A5).

La figure 19 représente les différentes étapes de la biosynthèse des mélanines.

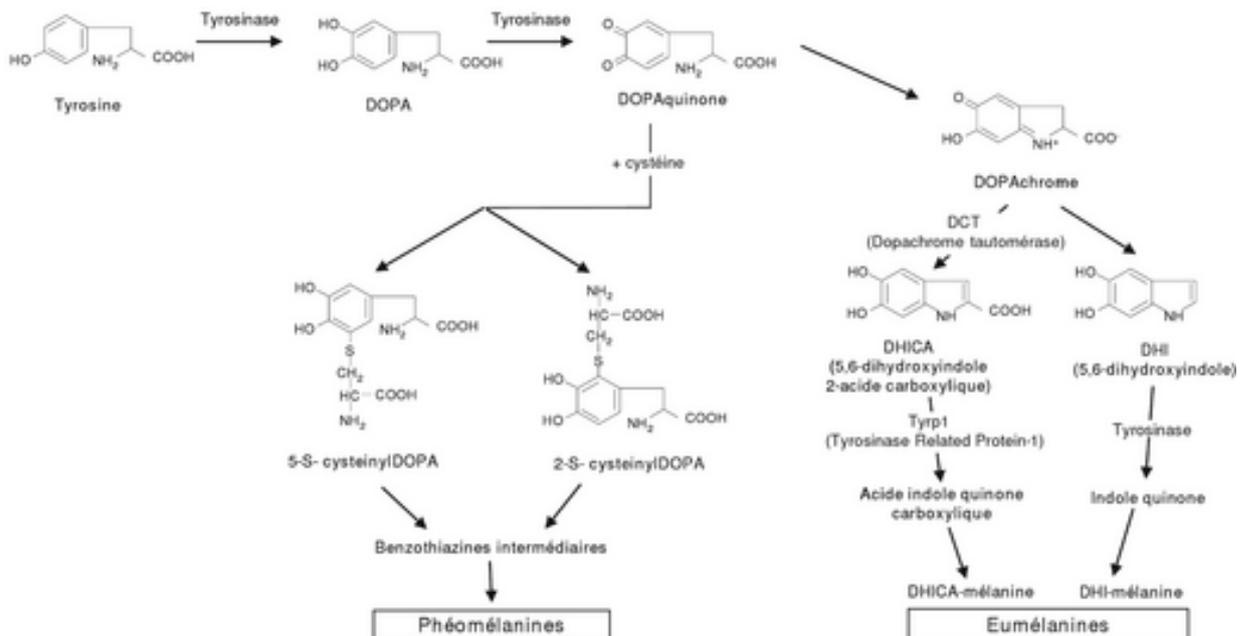


Figure 19 - synthèse des mélanines (11)

### 1.6.1. L'Eumélanogénèse

L'eumélanine est un pigment d'apparence brun-noir synthétisé dans les mélanosomes. Au cours de la biosynthèse de l'eumélanine, la DQ subit une réaction chimique spontanée de cyclisation produisant une cyclo-DOPA. Une molécule de dopachrome et une molécule de L-DOPA sont ensuite produites par une réaction d'oxydo-réduction entre la cyclo-DOPA et la DQ (45). D'une part, la dopachrome subit une décarboxylation spontanée et non enzymatique en 5,6-dihydroxyindole (DHI). D'une autre part, la dopachrome se tautomérise pour produire du *DiHydroxyIndole Carboxylic Acid* (DHICA) à l'aide de l'enzyme spécifique dopachrome tautomérase (DCT), aussi appelée *Tyrosinase Related Protein 2* (TYRP2). Cette enzyme est synthétisée par les mélanocytes (34). Enfin, le DHI et le DHICA subissent des réactions d'oxydation et de polymérisation formant l'eumélanine. L'eumélanine est donc un copolymère issu d'unités de DHI et de DHICA. Les enzymes *Tyrosinase Related Protein 1* (TYRP1) et TYRP2 interviennent dans la production d'eumélanine et influent sur la quantité et la qualité de l'eumélanine, le rapport d'eumélanines dérivées de DHI ou de DHICA ainsi que leur degré de polymérisation (46) (47).

### 1.6.2. La Phéomélanogénèse

La phéomélanine est un pigment de couleur jaune-rouge. La synthèse de phéomélanine nécessite la présence de cystéine contenant des composés soufrés. La première étape de la synthèse en phéomélanine qui suit la voie commune entre les deux types de mélanines est la réaction spontanée entre la dopaquinone et la cystéine aboutissant à la formation de deux isomères : la 5-S-cysteinyl DOPA (5SCD) et la 2-S-cysteinyl DOPA (2SCD). Une réaction d'oxydoréduction entre les isomères et la DQ aboutit à la production de CD-quinone et de DOPA. Il s'en suit une réaction de cyclisation de la CD-quinone pour former de l'orthoquinonimine (48). Un réarrangement de l'orthoquinonimine, avec ou sans décarboxylation, va donner lieu à des intermédiaires. Ces intermédiaires se caractérisent sous la forme de 1,4 benzothiazine, qui sont ensuite polymérisés en phéomélanine (49). Seule la tyrosinase est nécessaire pour la phéomélanogénèse.

### 1.7. La biogénèse des mélanosomes

Les mélanosomes sont des organites cytoplasmiques d'origine endosomale spécifiques des mélanocytes faisant partie de la lignée des *Lysosome-Related Organelles* (LRO). Il s'agit du lieu de la synthèse et du stockage des mélanines. Les mélanosomes ont pour origine la fusion entre les protéines de structure spécifiques (Pmel17) synthétisées dans le réticulum endoplasmique avec les enzymes contenues dans des vésicules en provenance du trans-Golgi : tyrosinase, TYRP1, DCT et la DHICA oxydase. Tout au long de leur synthèse dans la région périnucléaire des mélanocytes, les mélanosomes subissent une maturation morphologique et sont transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires.

Cette biogénèse se déroule en quatre stades de différenciation définies sur la base de leur structure :

- **I** : Les pré-mélanosomes sont ronds, transparents, immatures, non mélanisés et ne contiennent pas d'activité tyrosinase. Ils ont pour origine la voie des endosomes précoces. Ce stade correspond à la synthèse de l'organite,
- **II** : Les pré-mélanosomes commencent leur migration vers les dendrites du mélanocyte. Ils deviennent ovoïdes et se chargent en fibres protéiques structurales principalement constituées de protéine Pmel 17. Ces fibres protéiques des mélanosomes servent de support physique à la séquestration de la mélanine. La tyrosinase devient active,
- **III** : Le mélanosome devient mature. Il se pigmente et s'opacifie due à la forte activité de la tyrosinase. En effet, le mélanosome acquiert des molécules provenant de l'appareil de Golgi et transportant la machinerie enzymatique de la mélanogénèse dont les tyrosinase, TYRP1 et TYRP2 (50),
- **IV** : La tyrosinase n'est plus active, le mélanosome est opaque car complètement mélanisé. Dans l'épiderme et les follicules pileux, ils sont ensuite transférés aux kératinocytes, où ils sont progressivement éliminés lors de la différenciation des kératinocytes.

La figure 20 illustre les 4 stades de maturation d'un mélanosome.

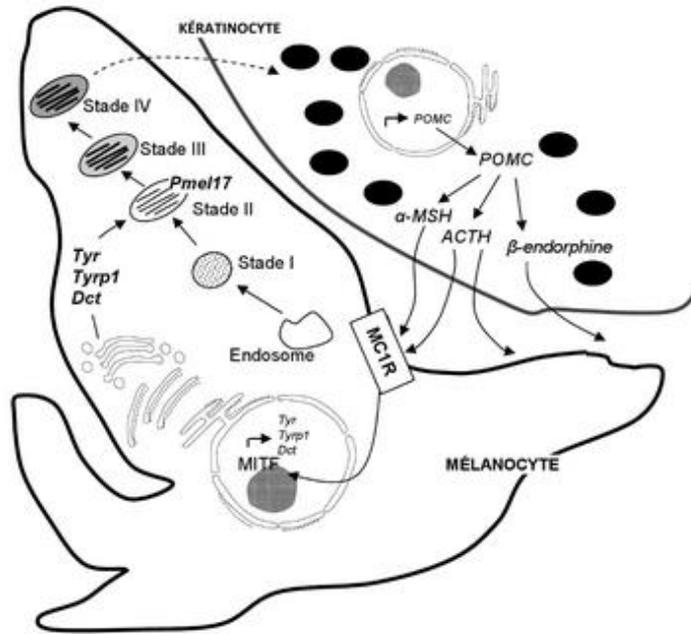


Figure 20 – Formation des mélanosomes (11)

#### 1.7.1. Le transport des mélanosomes

Les mélanosomes sont synthétisés dans la région périnucléaire du mélanocyte. Ils vont ensuite être transportés le long des microtubules jusqu'à l'extrémité des dendrites mélanocytaires. La kinésine et la dynéine sont des protéines motrices associées aux microtubules, qui participent respectivement au transport antérograde et rétrograde des mélanosomes dans le corps des dendrites (34) (33).

Ils sont ensuite transférés jusqu'à la pointe de ces derniers par le cytosquelette d'actine en vue de leur transfert aux kératinocytes (51). Un complexe de trois molécules, MYO5A-MLPH-RAB27, a un rôle primordial dans ce transfert:

- la myosine Va (MYO5A) est une protéine motrice dimérique capable de se lier à un mélanosome à la partie distale des dendrites et assure leur transport via le réseau d'actine (52),
- une petite protéine G, RAB27a, assure la liaison physique entre myosine Va et mélanosomes à l'extrémité des dendrites mélanocytaires (53),
- la mélanophiline (MLPH) est une protéine de la famille synaptogamine like-protein (SLP), qui assure la liaison spécifique entre la protéine G et la myosine Va.

La figure 21 représente le complexe MYO5A-MLPH-RAB27.

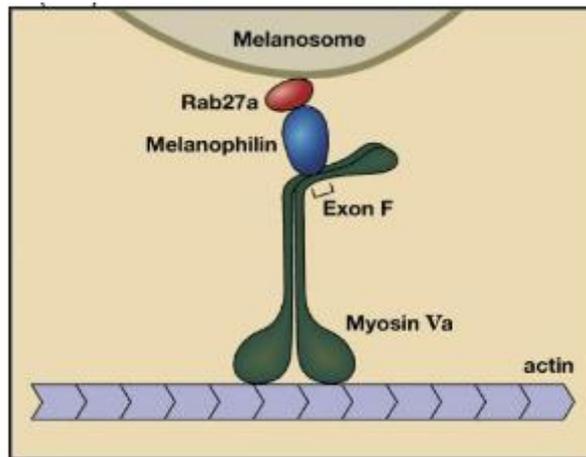


Figure 21- Représentation schématique du complexe MYO5A-MLPH-RAB27 (54)

### 1.7.2. Transfert des mélanosomes aux kératinocytes

Les mélanosomes sont transférés aux kératinocytes une fois la pointe des dendrites atteinte. La littérature propose plusieurs modèles de transfert des mélanosomes aux kératinocytes. Le modèle de la cytophagocytose (figure 22A) a été proposé à partir d'une étude menée par Singh et al (55). Cette étude a mis en évidence que les kératinocytes peuvent phagocyter les extrémités des dendrites permettant l'internalisation de la mélanine. *Protease Activated Receptor 2* (PAR2) serait le récepteur couplé à une protéine G engagé dans le phénomène de phagocytose des kératinocytes.

Le modèle de fusion a été proposé à partir d'une étude menée par Scott et al (56). Cette étude a montré qu'après la formation de filopodes à partir des dendrites des mélanocytes, le transfert est supposé se produire par fusion du filopode avec la membrane du kératinocyte (figure 22B).

Le modèle de transfert de vésicules a été proposé à partir d'une étude menée par Wu et al (57). Cette étude a permis de fournir des micrographies électroniques détaillées de cultures cellulaires de souris soutenant l'idée que les mélanocytes englobent les mélanosomes dans des vésicules et les perdent ensuite dans la périphérie du mélanocyte. Les kératinocytes capturent et phagocytent à leur tour ces mélanosomes (figure 22C).

Le modèle de l'exocytose (figure 22D) propose que les unités de mélanine, libérées de leurs membranes mélanosomales, appelées mélanocores, sont libérées dans l'espace extracellulaire entre le mélanocyte et le kératinocyte. Par la suite, les mélanocores sont

internalisés par les kératinocytes par phagocytose et organisés en amas autour de la zone périnucléaire (58)

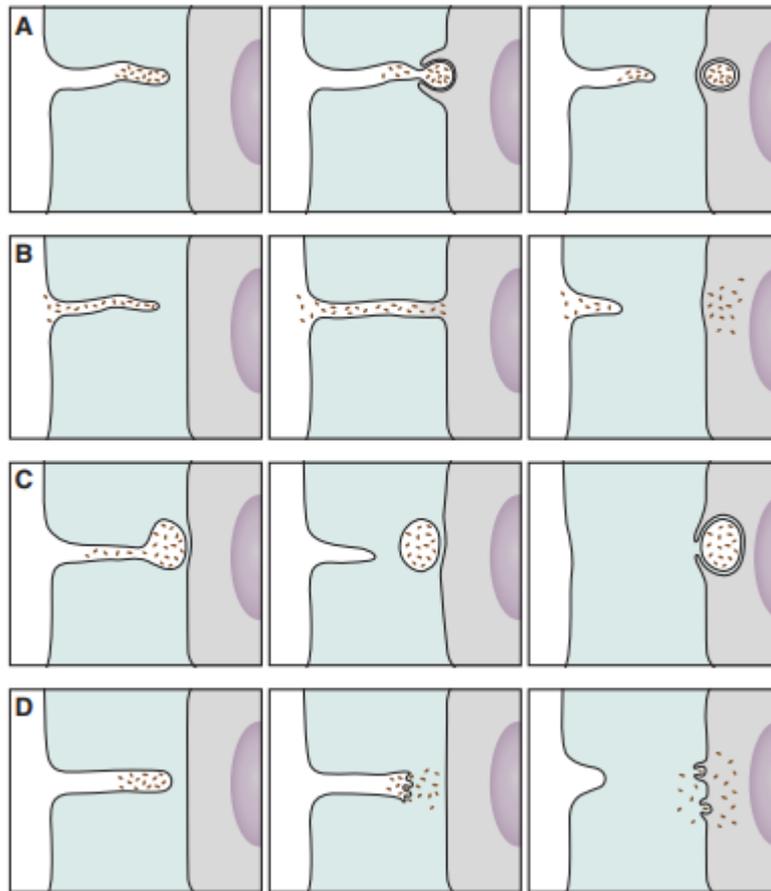


Figure 22- Les quatre modèles de transfert des mélanosomes aux kératinocytes<sup>6</sup>

<sup>6</sup> A : le modèle de cytophagocytose. B : le modèle de fusion. C : le modèle de transfert de vésicules. D : le modèle de l'exocytose.  
Concernant les images, Le mélanocyte est représenté à gauche en blanc et les kératinocytes sont représentés à droite, ombragés en gris. Les mélanosomes représentent les points en rouge.

## 1.8. Régulation de la pigmentation constitutionnelle

Les mélanocytes interagissent avec le système immunitaire, les médiateurs de l'inflammation et le système nerveux central. La pigmentation est régulée par de nombreux facteurs intrinsèques ou extrinsèques. Ces différents facteurs de régulation s'appliquent dans les différents stades de la synthèse pigmentaire, en modifiant les relations entre substrats et enzymes afin de moduler le type de pigment produit mais également sa quantité et sa répartition dans les cellules.

### 1.8.1. Régulations intrinsèques

#### 1.8.1.1. Régulation enzymatique

La régulation enzymatique de la mélanogénèse se déroule via des enzymes impliquées dans la biosynthèse des mélanines : les tyrosinase, TYRP1 et 2. En effet, la tyrosinase contrôle l'étape limitante de la synthèse des mélanines l'hydroxylation de la tyrosine en L-DOPA. L'AMPc induit une augmentation de l'expression de MITF permettant une stimulation de l'expression du gène de la tyrosinase (59). MITF est nécessaire à la survie et à la migration des mélanoblastes lors du développement embryonnaire et semble jouer un rôle essentiel dans le processus de différenciation mélanocytaire. Sa mutation est responsable du syndrome de Waardenburg de type 2 (WS2). Le WS2 est un sous-type du syndrome de Waardenburg à transmission autosomique dominante, caractérisé par une surdité de degré variable et des anomalies de pigmentation des yeux, des cheveux et de la peau, mais sans dystopie canthale.

#### 1.8.1.2. Régulation neuro-hormonale

La pigmentation est contrôlée par la *Melanin Stimulating Hormone* ( $\alpha$ MSH) et l'*Adrénocorticotropine Hormone* (ACTH) qui sont des hormones mélanotropes hypophysaires agissant comme de puissants activateurs de la mélanogénèse. Ces hormones sont induites via les kératinocytes par maturation du peptide précurseur, la proopiomélanocortine (POMC) (60). L' $\alpha$ MSH et l'ACTH se lient au récepteur spécifique MC1R, situé dans la membrane des mélanocytes. Ce récepteur couplé à une protéine G de type  $\alpha$ s stimule l'adénylate cyclase entraînant l'augmentation du taux d'AMPc et l'activation du facteur de transcription MITF. Ce facteur de transcription active la transcription du gène de la tyrosinase et des autres enzymes impliquées dans la production des mélanines. L' $\alpha$ -MSH et l'ACTH sont donc en capacité de stimuler la synthèse de mélanine et l'activité de la tyrosinase (61). L' $\alpha$ -MSH régule aussi le transport des mélanosomes par l'intermédiaire de l'AMPc (62).

### 1.8.1.3. Autres facteurs

La fabrication des pigments mélaniques, la croissance et la différenciation des mélanocytes sont modulées par de nombreuses substances et diverses molécules (63). Les facteurs de croissance tels que le FGF, le *Stem Cell growth Factor* (SCF), l'*Hepatocyte Growth Factor* (HGF) et l'endothéline-1 (ET1) présents dans la circulation où ils sont sécrétés par les kératinocytes, agissent sur la croissance mélanocytaire et sur la mélanogénèse.

Les leucotriènes et prostaglandines, qui sont des médiateurs de l'inflammation, ont également un rôle de stimulation dans la prolifération mélanocytaire. Il en est de même pour l'oxyde nitrique (NO) qui stimule la pigmentation cutanée.

Une réaction entre des protéines de type «stabilin», qui en se complexant avec la DHICA et la DHI, empêchent leur métabolisation et interviendraient dans l'inhibition de la mélanogénèse (64).

### 1.8.2. Régulations extrinsèques

In vivo, la pigmentation est médiée par les UV A et UV B émis par le rayonnement solaire (65). Les UV instaurent une protection cutanée naturelle par l'induction de lésions de l'ADN dont la formation de dimères de thymine. L'excision de ces dimères par des enzymes de réparation de l'ADN entraîne la stimulation de la mélanogénèse (66).

Les UV ont un impact indirect sur la mélanogénèse. La production de facteurs activant la mélanogénèse ( $\alpha$ -MSH, ACTH, NO, PGE2) via les kératinocytes sont liés indirectement à l'effet des UV (67). Ces facteurs permettent d'équilibrer la production de mélanine, à l'exception de diverses conditions pathologiques, ou lors d'une surexposition au soleil, où cet équilibre peut être rompu.

## 1.9. Rôle Physiologique de la mélanine

### 1.9.1. Pigmentation constitutionnelle de la peau et des phanères

La mélanogénèse est un processus permettant la synthèse de mélanines via les mélanosomes. Parmi les deux types de mélanines, les eumélanines sont responsables en grande partie de la photoprotection et les phéomélanines sont dépourvues d'effet photoprotecteur mais peuvent libérer des radicaux libres.

Les mélanines protègent la peau des irradiations en absorbant le rayonnement de 200 à 2 000 nm qui n'a pas été réfléchi à la surface de la peau. Elles empêchent l'atteinte des organites vitaux de la cellule et donc le développement de cancers cutanés. Ils agissent également dans la détoxification du mélanocyte en bloquant les radicaux libres et autres espèces chimiques réactives induites par les UV susceptibles d'induire des altérations cellulaires. Les mélanocytes assurent une fonction de présentation antigénique en association avec les molécules du CMH de classe II. Le mélanocyte est ainsi impliqué dans la modulation des processus immunitaires cutanés. La classification de 6 principaux phototypes a été établie d'après Fitzpatrick (68) à partir de la carnation (tableau 1) et de la capacité des individus à pigmenter lors d'une exposition solaire.

*Tableau 1- Classification des phototypes d'après Fitzpatrick*

Phototype	Exemple	Carnation	Réaction solaire
I	Celtiques, Irlandais, Roux	Blanche	Brûlent toujours Ne bronzent jamais
II	Individus à peau claire	Blanche	Brûlent facilement Bronzent peu, avec difficulté
III	Majorité des Caucasoïdes	Blanche	Brûlent parfois Bronzent progressivement
IV	Asiatiques Hispaniques	Mate	Brûlent peu Bronzent toujours bien
V	Indiens Moyen-orientaux	Brune	Brûlent rarement Bronzent intensément
VI	Africains	Brun foncé à noire	Ne brûlent jamais Bronzent intensément

Les personnes avec un phototype I, II ou III sont exposées à un risque double d'avoir un mélanome. Le mélanome est rarement présent pour les autres phototypes, avec une incidence 10 à 20 fois moins élevée (69).

#### 1.9.2. Pigmentation Facultative

La pigmentation facultative est un phénomène où la peau apparaît plus sombre en réaction à l'exposition à un rayonnement UV. Elle est due à la production de mélanine par les mélanocytes et se compose en deux types, l'immédiate et la retardée.

La pigmentation immédiate, aussi appelée phénomène de Meirowski, apparaît dans les minutes qui suivent l'exposition solaire aux UVA. La pigmentation est légère et s'atténue en quelques minutes à quelques jours. Elle correspond à la photo-oxydation des mélanosomes préexistants dans les kératinocytes. Le nombre de mélanocytes, de mélanosomes et la quantité de mélanine produite reste inchangé.

La pigmentation retardée ou bronzage apparaît deux jours après une exposition aux UVB, et à moindre intensité par les UVA. Elle atteint son maximum au 20<sup>ème</sup> jour. Ce phénomène correspond à une réponse adaptative du mélanocyte normal à des expositions répétées au soleil. Il résulte d'une augmentation de l'expression de MITF, de ces cibles en aval incluant Pmel17, la tyrosinase, TYRP1 et TYRP2. Elle se caractérise par formation « *de novo* » de mélanine. Tous les stades de la mélanogénèse sont stimulés entraînant une augmentation du nombre de mélanocytes, de mélanosomes et de la quantité de mélanine produite. Ce processus joue donc un rôle important dans la photoprotection.

## 2. Présentation de l'albinisme

### 2.1. Définition

L'albinisme est une maladie génétique regroupant un ensemble d'affections héréditaires liées à un défaut de synthèse de la mélanine, pouvant aller jusqu'à l'absence totale de pigment mélanique dans les téguments et l'iris, malgré un nombre et une structure normale de mélanocytes (70).

L'albinisme oculo-cutané est une affection héréditaire dont le mode de transmission est autosomique récessif, sauf pour une forme rare d'albinisme oculaire liée au chromosome X. À ce jour, elle regroupe un ensemble de maladies résultant de mutations dans au moins 21 gènes caractérisées par une hypopigmentation cutanéophanéarienne et une atteinte ophtalmologique. Il peut plus rarement être associé à des anomalies hémato-immunologiques, pulmonaires, digestives et neurologiques.

Il existe trois grandes classes cliniques d'albinisme :

- l'albinisme oculo-cutané regroupant l'AOC1 à 8,
- l'albinisme oculaire avec l'OA1 lié au chromosome X et la forme dite Foveal Hypoplasia, Optic Nerve Decussation defects and Anterior segment dysgenesis (FHONDA),
- l'albinisme syndromique regroupant le syndrome de Chediak–Higashi de type 1 et le syndrome d'Hermansky-Pudlak.

## 2.2. Epidémiologie

L'albinisme est une affection universelle avec une prévalence mondiale estimée à 1/17 000. Elle constitue ainsi la première cause d'hypopigmentations généralisées héréditaires et la deuxième cause de cécité congénitale (71). L'albinisme est une maladie rare en Europe. Sa prévalence est dépendante de la forme d'albinisme et de la géolocalisation concernée.

La prévalence mondiale de l'AOC1 est de 1/40 000. Cette forme d'albinisme est très rare chez les Afro-américains et plus fréquente chez les caucasiens. L'AOC2 constitue la forme la plus fréquente à travers le monde. Aux États-Unis, sa prévalence pour l'ensemble de la population est d'environ 1/36 000, plus élevée chez les Afro-Américains à un taux de 1/12 000 (72). En Afrique subsaharienne, sa prévalence élevée (1/3 900) est due aux normes culturelles autorisant les mariages consanguins (73). L'AOC3 représente la forme la plus rare d'AOC. Sa prévalence est de 1/8 500 en Afrique, mais cette forme reste très rare chez les caucasiens et les populations asiatiques. À ce jour, de nouveaux cas isolés ont été rapportés chez des patients caucasiens et asiatiques (74) (75) (76) (77). La prévalence de l'AOC4 est de 1/100 000 à travers le monde, mais elle est plus élevée au Japon. En effet, l'AOC4 est la forme la plus commune des AOC dits à « tyrosinase positive » au Japon (78). Elle est également décrite dans les populations allemande, turque, indienne, coréenne, chinoise, danoise et marocaine. Les AOC 5, 6 et 7 sont plus rares et ont une prévalence mondiale inférieure à 1/500 000 (79). L'AOC5 est uniquement mentionné dans le cas d'une famille pakistanaise. L'AOC6 a été décrit dans le cas d'une famille chinoise et un homme de l'Est de l'Inde. L'AOC7 a été décrit chez une famille féroïenne consanguine. La prévalence à la naissance de l'albinisme oculaire récessif lié à l'X est de 1/50 000 (3). Le syndrome d'Hermansky-Pudlak a une prévalence mondiale de 1/500 000 dans le monde, mais de 1/1800 à Porto Rico. Le syndrome de Chediak-Higashi de type 1 reste très rare car moins de 500 cas ont été publiés au cours des 20 dernières années.

Selon la revue de la littérature, environ 15% des patients avec un albinisme restent sans diagnostic moléculaire (80).

### 2.3. Mode de transmission

L'albinisme a deux modes de transmission : les albinismes autosomiques récessifs et l'albinisme lié à l'X.

#### 2.3.1. Transmission autosomique récessive

Il s'agit du mode de transmission le plus fréquent. En effet, parmi les 21 gènes identifiés, tous sont de transmission autosomique récessive à l'exception du gène GRP143.

Pour les 20 gènes concernés, les malades doivent être homozygotes pour le gène en cause pour que la pathologie se manifeste. Le risque de transmission augmente en cas de consanguinité au sein du couple. Pour un couple à risque formé par deux conjoints porteurs sains hétérozygotes, le risque à chaque grossesse que l'enfant soit atteint d'albinisme est de 25%, indépendamment du sexe du fœtus (figure 23).

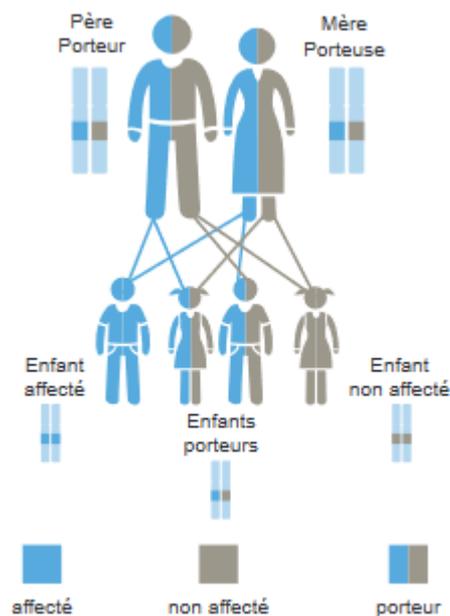


Figure 23 - Arbre généalogique d'une famille touchée par l'albinisme par transmission autosomique récessive (81)

#### 2.3.2. Transmission liée à l'X

Seul le gène GRP143 a un mode de transmission lié à l'X. Dans le cas d'un père non affecté et d'une mère porteuse de l'allèle muté, le risque est de 50% pour les fœtus de sexe masculin, et nul pour les fœtus de sexe féminin (figure 24).

Les filles peuvent être atteintes seulement si le père est lui-même affecté avec la mère porteuse de ce même gène. Cette situation est très rare et se produit en général en cas de consanguinité.

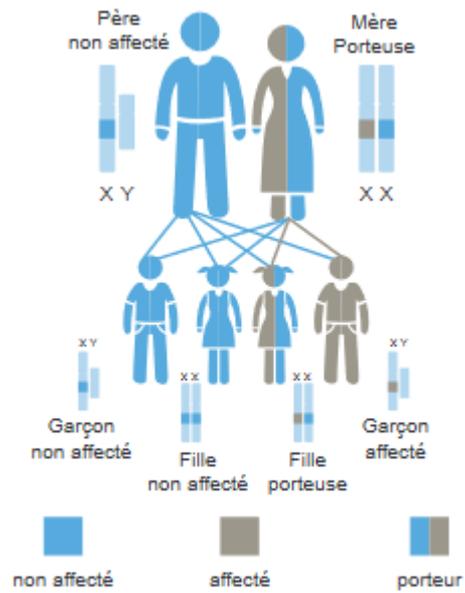


Figure 24 - Arbre généalogique d'une famille touchée par l'albinisme par transmission autosomique lié à l'X (81)

## 2.4. Caractéristiques génétiques de l'albinisme

A notre connaissance, l'albinisme est causé par des mutations dans 21 gènes différents. Le tableau 2 présente les gènes connus impliqués dans les différents types d'albinisme avec leur fonction moléculaire et leur nombre de mutations (82).

Tableau 2 - Gènes impliqués dans les différentes formes d'albinisme

Gène	Fonction moléculaire du gène : Gene : Qualified GO term (Ontology ID)	Type d'albinisme	Nombre de mutations connues
TYR	Monooxygenase activity (GO:0004497)	AOC1	303
	Monophenol monooxygenase activity (GO:0004503)		
	Copper ion binding (GO:0005507)		
	Protein binding (GO:0005515)		
	Oxidoreductase activity (GO:0016491)		
	Identical protein binding (GO:0042802)		
	Protein homodimerization activity (GO:0042803)		
	Metal ion binding (GO:0046872)		
OCA2	Transporter activity (GO:0005215)	AOC2	154
	L-tyrosine transmembrane transporter activity (GO:0005302)		
	Protein binding (GO:0005515)		
TYRP1	Monooxygenase activity (GO:0004497)	AOC3	16
	Monophenol monooxygenase activity (GO:0004503)		
	Protein binding (GO:0005515)		
	Oxidoreductase activity (GO:0016491)		
	Identical protein binding (GO:0042802)		
	Protein homodimerization activity (GO:0042803)		
	Metal ion binding (GO:0046872)		
SLC45A 2	Sucrose:proton symporter activity (GO:0008506)	AOC4	78
<i>n.d.</i>	n.d	AOC5	1
SLC24A 5	Calcium channel activity (GO:0005262)	AOC6	2
	Protein binding (GO:0005515)		

<sup>7</sup> Nd : Non déterminé

Gène	Fonction moléculaire du gène : Gene : Qualified GO term (Ontology ID)	Type d'albinisme	Nombre de mutations connues
	Calcium, potassium:sodium antiporter activity (GO:0008273)		
	Symporter activity (GO:0015293)		
	Antiporter activity (GO:0015297)		
<i>C10orf1</i> 1	Protein binding (GO:0005515)	AOC7	1
<i>DCT</i>	Dopachrome isomerase activity (GO:0004167)	AOC8	n.d
	Copper ion binding (GO:0005507)		
	Protein binding (GO:0005515)		
	Oxidoreductase activity (GO:0016491)		
	Isomerase activity (GO:0016853)		
	Metal ion binding (GO:0046872)		
<i>GPR143</i>	G protein-coupled receptor activity (GO:0004930)	AO1	114
	Protein binding (GO:0005515)		
	Dopamine binding (GO:0035240)		
	L-DOPA receptor activity (GO:0035643)		
	L-DOPA binding (GO:0072544)		
	Tyrosine binding (GO:0072545)		
<i>LYST</i>	Protein binding (GO:0005515)	SCH1	53
	Protein kinase binding (GO:0019901)		
<i>HPS1</i>	Contributes to guanyl-nucleotide exchange factor activity (GO:0005085)	SHP1	31
	Protein binding (GO:0005515)		
	Protein dimerization activity (GO:0046983)		
<i>AP3B1</i>	Protein binding (GO:0005515)	SHP2	20
	Protein phosphatase binding (GO:0019903)		
	GTP-dependent protein binding (GO:0030742)		
<i>HPS3</i>	Protein binding (GO:0005515)	SHP3	7
<i>HPS4</i>	Contributes to guanyl-nucleotide exchange factor activity (GO:0005085)	SHP4	13
	Protein binding (GO:0005515)		

Gène	Fonction moléculaire du gène : Gene : Qualified GO term (Ontology ID)	Type d'albinisme	Nombre de mutations connues
	Small GTPase binding (GO:0031267)		
	Protein homodimerization activity (GO:0042803)		
	Protein dimerization activity (GO:0046983)		
<i>HPS5</i>	Protein binding (GO:0005515)	SHP5	11
<i>HPS6</i>	Protein binding (GO:0005515)	SHP6	9
	GTP-dependent protein binding (GO:0030742)		
	Small GTPase binding (GO:0031267)		
<i>DTNBP1</i>	Protein binding (GO:0005515)	SHP7	2
<i>BLOC1S</i> 3	Molecular_function (GO:0003674)	SHP8	2
	Protein binding (GO:0005515)		
	Protein transmembrane transporter activity (GO:0008320)		
<i>BLOC1S</i> 6	Protein binding (GO:0005515)	SHP9	1
	Syntaxin binding (GO:0019905)		
	Identical protein binding (GO:0042802)		
	Protein homodimerization activity (GO:0042803)		
	Actin filament binding (GO:0051015)		
<i>AP3D1</i>	Protein binding (GO:0005515)	SHP10	1
<i>BLOC1S</i> 5	Protein binding (GO:0005515)	SHP11	1
<i>SLC38A</i> 8	Amino acid transmembrane transport (GO:0003333)	FHONDA	1
	Ion transport (GO:0006811)		
	Sodium ion transport (GO:0006814)		
	Amino acid transport (GO:0006865)		

Cependant, des mutations restent à découvrir et des études sont en cours pour découvrir d'autres gènes impliqués dans l'albinisme.

Notons qu'en 2020 deux nouveaux gènes, *DCT* et *BLOC1S5* ont été découverts. Ils sont responsables respectivement de l'AOC8 et du SHP 11 (83) (84).

## 2.5. Présentation clinique

### 2.5.1. Atteinte ophtalmologique

Les atteintes ophtalmologiques sont des manifestations caractéristiques de l'albinisme. Les signes ophtalmologiques sont caractérisés par une photophobie, un nystagmus, un strabisme, un « torticolis » oculaire, une amétropie forte. La sévérité de l'atteinte ophtalmologique varie selon les types d'albinismes mais également pour un même type d'albinisme. Les principaux signes sont décrits dans les sous-sections suivantes et dans la section « diagnostic ».

#### 2.5.1.1. Le nystagmus

Le nystagmus se traduit par des mouvements saccadés, répétitifs, et involontaires des yeux. Il est associé à une forte photophobie pour les cas sévères. C'est l'atteinte la plus fréquemment rencontrée chez les patients atteints d'albinisme. Le nystagmus est de nature le plus souvent horizontal et débute vers l'âge de 3 à 4 mois. Il est souvent associé à un « torticolis oculaire ». En effet, les changements posturaux de la tête permettent au patient de trouver la position où le battement du nystagmus est le plus faible, afin de l'atténuer. Ces manœuvres compensatoires améliorent les performances visuelles et font parties des premiers indicateurs des déficits visuels. Le nystagmus est aggravé par la fatigue, la tension nerveuse ou l'éblouissement (85).

#### 2.5.1.2. Le déficit visuel

La mauvaise acuité visuelle est l'un des principaux signes de l'albinisme. Le degré du déficit visuel est variable en fonction du type d'albinisme identifié. La vision des couleurs reste inchangée. L'amblyopie a une origine fonctionnelle et organique. L'origine fonctionnelle est liée à la réduction concentrique des isoptères liée au nystagmus. L'origine organique est secondaire à l'hypoplasie fovéale et aux altérations structurelles et anatomiques des photorécepteurs de la fovéa et des voies visuelles sensorielles et motrices (86).

#### 2.5.1.3. La photophobie

La photophobie est un signe souvent observé dans l'albinisme. Elle est invalidante pour le patient. Elle est caractérisée par la réduction de filtration de la lumière secondaire au déficit

en mélanine. Son degré d'intensité est variable dans le temps. Ce n'est pas spécifique de l'albinisme.

#### 2.5.1.4. Les anomalies de la réfraction

Les amétropies sont fréquentes dans l'albinisme et tous les types peuvent y être retrouvés. Un fort astigmatisme et une hypermétropie modérée sont retrouvés chez les patients atteints d'albinisme. La myopie forte est plus rarement observée. Le risque d'amblyopie strabique apparaît cependant faible (86).

#### 2.5.2. Atteinte cutanéophanéarienne

L'hypopigmentation chez les personnes atteintes d'albinisme survient en cas de défaut de mélanogénèse ou d'une anomalie de transport des mélanosomes. Le degré d'hypopigmentation cutanée et phanéarienne n'est pas fonction des différentes formes d'albinisme et peut même varier pour une même forme. Les atteintes cutanées sont très variables, mais les signes les plus marquants apparaissent chez les patients « AOC1A » en raison de l'absence totale de mélanine.

Toutes les autres formes d'albinisme présentent une certaine pigmentation résiduelle qui peut augmenter avec le temps, principalement par la phéomélanine. C'est pourquoi la comparaison avec les membres de la famille est essentielle pour établir un diagnostic clinique, surtout si les manifestations oculaires sont légères. L'hypopigmentation relative dans les familles caucasiennes est plus difficile à apprécier que dans les familles plus pigmentées.

## 2.6. Présentation clinique et génétique des différentes formes d'albinisme

L'albinisme est une affection caractérisée par une hétérogénéité génétique. Ces gènes codent des protéines intervenant dans les différentes étapes de la mélanogenèse. La classification des différentes formes d'albinismes est déterminée par une classification moléculaire en identifiant le gène responsable (87).

### 2.6.1. Formes non-syndromiques

#### 2.6.1.1. Albinisme oculo-cutané de type 1

L'AOC1 (MIM 203100) est une maladie héréditaire récessive causée par des mutations du gène *TYR* codant la protéine tyrosinase TYR. Ce gène de 529 acides aminés est réparti en 5 exons couvrant environ 65 kb d'ADN génomique. Cette forme se caractérise par une perte totale ou partielle de l'activité catalytique de la tyrosinase, indispensable dans les 2 premières étapes de la biosynthèse de mélanines. Cette forme d'albinisme se divise en deux sous-catégories.

L'**AOC1A** ou AOC à activité tyrosinase négative, correspond à la forme la plus sévère d'albinisme caractérisée par une absence totale de mélanine. L'activité de la protéine tyrosinase TYR mutée est inactive parce qu'elle n'est plus en capacité de traverser le réticulum endoplasmique jusqu'à la membrane des mélanosomes de stade II (88). Chez les patients atteints d'AOC1A, l'hypopigmentation est généralisée, elle ne varie pas en fonction de l'âge ni de l'origine ethnique. Les personnes atteintes de cette forme d'albinisme ont des cheveux blancs, des yeux clairs et une peau très pâle qui ne bronze pas. L'iris est bleu clair à presque rose et complètement translucide. Il est généralement associé à un nystagmus, une hypoplasie fovéale complète, une translumination de l'iris et une photophobie intense (figure 25). L'acuité visuelle est très diminuée et comprise entre 2/10 à 1/20 (89).



Figure 25 - Yeux d'un patient avec un AOC1A (89)<sup>8</sup>

---

<sup>8</sup> Les iris sont presque roses, et entièrement translucides.

Les nævus mélanocytaires identifiés sont achromiques et aucune lésion cutanée pigmentée n'a été reportée. Cependant, en l'absence de photoprotection, le risque de lésions précancéreuses et de cancers cutanés reste important.

L'**AOC1B** ou albinisme jaune, correspond à une forme d'albinisme avec une activité enzymatique de TYR partielle permettant tout de même la synthèse d'une quantité résiduelle mélanine au cours du temps. Les sujets sont initialement identiques au type 1A, mais à l'âge de 3 ans, ils présentent une certaine mélanisation de la peau qui devient de type « crème à bronzer » avec des nævus légers et des taches de rousseur ainsi que des cheveux allant du jaune au brun clair. Les iris sont bleus, verts, noisette ou brun clair. L'acuité visuelle varie de 2/10 à 1/10. L'iris peut-être faiblement pigmenté et la transillumination irienne est incomplète. L'hypoplasie fovéale est moins présente que dans l'AOC1A.

Il existe une forme rare d'AOC1B, l'albinisme oculo-cutané température-dépendant. Cette forme d'albinisme consiste en la formation d'une protéine tyrosinase thermosensible. En effet, le repliement de la protéine rend impossible son départ du réticulum endoplasmique au-delà d'une température de 35°C. Les nouveau-nés ont alors une peau partiellement pigmentée avec des poils foncés sur les parties corporelles les plus froides, comme les bras ou les jambes. Ils ont des poils blancs sur le reste du corps (90).

#### 2.6.1.2. Albinisme oculo-cutané de type 2

L'AOC2 (MIM 203200), à activité tyrosinase positive, correspond à des mutations localisées sur le gène *OCA2* qui code la protéine P. Le gène *OCA2* est constitué de 24 exons sur 345 kb d'ADN génomique. Il est localisé dans la région 15q11.2-q12. La protéine P comprend 838 acides aminés, divisée en 12 domaines transmembranaires. Elle intervient dans l'adressage de la tyrosinase au mélanosome et dans la stabilité du complexe mélanosomal (91) (92). Cette protéine peut également contribuer à réguler le pH des mélanosomes, qui est un facteur important dans les différentes étapes de synthèse de mélanine (93).

L'albinisme oculo-cutané de type 2 correspond à une hypopigmentation variable de la peau et des cheveux. Les personnes atteintes de cette forme d'albinisme ont souvent des cheveux, des sourcils et des cils jaunes, blonds ou marron clair avec une peau blanc crème ou bronzée, et souvent associées à des taches de rousseurs. En effet, la peau peut acquérir une faible pigmentation, donnant lieu à la formation d'éphélides, de lentigines et de nævus. Cependant, la peau ne bronze pas. Les iris sont bleus, noisettes, bruns ou gris, blonds ou brun clair. Un nystagmus peut apparaître dans les premiers mois de vie mais s'améliore au

cours du temps. L'iris est bleu ou marron. Un strabisme et une inattention visuelle sont généralement présents dans les 6 premiers mois de vie. L'acuité visuelle varie aux alentours de 3/10 et ne subit de pas de dégradation dans le temps (94).

L'AOC2 brun est un type particulier d'AOC2 rencontré dans la population africaine. Les enfants d'origine africaine possèdent un phénotype avec une peau et des cheveux marron clair et des iris gris. Ils sont relativement hypopigmentés par rapport aux autres membres de la famille (figure 26) (72). L'AOC2 rouge correspond une variante du type 2 produisant une mutation concomitante du gène *MC1R*. Les sujets ont les yeux clairs et des problèmes de vision, mais ils ont généralement les cheveux roux (3) .



Figure 26 - Enfant sud-africain présentant un albinisme de type AOC2 brun (95)

#### 2.6.1.3. Albinisme oculo-cutané de type 3

L'AOC3 (MIM 203290) également connue sous le nom d'albinisme roux, correspond à des mutations du gène *TYRP1* (96). Ce gène est composé de 8 exons et 7 introns, localisés dans la région 9p23. Il s'agit d'une forme d'albinisme à tyrosinase positive. La protéine TYRP1 a une activité DHI et DHICA oxydase dans le cycle de synthèse de l'eumélanine. En l'absence d'activité de la part de cette protéine, la synthèse d'eumélanine est donc impossible et seules les phéomélanines sont synthétisées. Cette enzyme pourrait aider à stabiliser la tyrosinase et moduler son activité catalytique (97) (98). Elle joue également un rôle de prévention dans la mort prématurée des mélanocytes due à la cytotoxicité médiée par la tyrosinase (99).

Les personnes atteintes du type 3 ont une peau rouge brique, des cheveux roux à rouges et des yeux bleus à bruns (73) (figure 27). Les individus naissent avec une très faible quantité

de pigment, mais développent une pigmentation en grandissant. L'apparition de lentigines, éphélides et nævus est possible dans cette forme d'albinisme. Le risque de lésions actiniques semble moins important que dans les autres types d'AOC (94).



Figure 27 - Hypopigmentation chez un enfant caucasien présentant un albinisme de type AOC3<sup>9</sup> (87)

#### 2.6.1.4. Albinisme oculo-cutané de type 4

L'AOC4 (MIM 203100) est associé à des mutations dans le gène *Antigen In Melanoma-1* (*AIM-1*), *MATP* ou *SCL45A2* (100), codant la protéine *solute carrier family 45 member 2* (*SCL45A2*). Il s'agit d'une protéine composée de 530 amino-acides comportant 12 domaines transmembranaires. Cette protéine est spécifique aux mélanosomes de stade III et IV, responsable de la fonction mélanosomique et du transport des protéines.

Les personnes atteintes de l'AOC4 ont un phénotype variable. En effet, les patients peuvent présenter d'une part une hypopigmentation sévère sans amélioration à l'âge adulte. D'une autre part, ils peuvent présenter une atteinte plus modérée avec une repigmentation possible au cours du temps. La peau est de couleur crème à bronzée, voire normale. Les cheveux ne sont jamais d'un blanc éclatant ; ils peuvent être blanc argenté, blond clair, jaune ou brun très clair. La couleur de la peau et celle des cheveux sont généralement corrélés. Les iris sont bleus, noisette ou brun clair. Les patients caucasiens semblent présenter une forme sévère semblable à l'AOC de type 1A. L'hypopigmentation semble moins importante dans la population japonaise (figure 28).

---

<sup>9</sup> Noter la présence de reflets roux (flèches) parmi les cheveux blancs presque blancs, les yeux bleus et la peau pâle et rosée.



Figure 28 - Deux jeunes filles japonaises présentant un albinisme de type AOC4 (101)

#### 2.6.1.5. Albinisme oculo-cutané de type 5

L'AOC5 a été découvert chez une famille consanguine d'origine pakistanaise. Le locus identifié est localisé sur le chromosome 4q24. Cependant le séquençage n'a pas pu mettre en évidence la mutation du gène responsable de cette forme d'albinisme (102).

Les personnes atteintes de l'AOC5 ont les cheveux dorés avec une peau blanche (figure 29). L'iris est bleu-vert. Le phénotype est caractérisé par un nystagmus et une hypoplasie fovéale. L'acuité visuelle est diminuée avec la présence d'une photophobie.



Figure 29- Enfant présentant un AOC5 comparé à un autre enfant contrôle de la même famille<sup>10</sup>(103)

#### 2.6.1.6. Albinisme oculo-cutané de type 6

L'AOC6 correspond à des mutations du gène *SLC24A5* (*NCKX5* ou *OCA6*) codant la protéine échangeuse de cations Na/K/Ca CKX5 ou SLC24A. Le gène est localisé sur le chromosome 15q21.1. Cette protéine agit dans la maturation du mélanosome.

L'AOC6 est décrit chez peu de patients (figure 30). Deux génotypes ont été identifiés, l'un fréquemment retrouvé en Europe, et l'autre retrouvé en Afrique et en Asie Orientale. L'hypopigmentation est variable allant de cheveux blanc-platine à châtain clair. Les patients ont l'iris bleus, verts ou marron. Ils sont souvent associés à un nystagmus, d'une baisse d'acuité visuelle et signalent une photosensibilité marquée. (82)



Figure 30 - Jeune fille de cinq ans présentant un AOC6 et ses parents (103)

#### 2.6.1.7. Albinisme oculo-cutané de type 7

L'AOC7 correspond à des mutations du gène correspondant à l'*Open Reactive Frame C10orf11*, ou *Leucine-Rich Melanocyte Differentiation Associated protein* (LRMDA). Cette protéine a un rôle encore mal connu mais semble intervenir dans la différenciation mélanocytaire (82).

L'albinisme oculo-cutané de type 7 est très rare. La dépigmentation a une variabilité interindividuelle (figure 32) (104). La clarté de la peau n'est visible que lors d'une comparaison à celle des membres de la même famille. Les cheveux sont blond clair à brun foncé. Ils sont souvent associés à un nystagmus, une hypoplasie fovéale et une transillumination de l'iris. L'acuité visuelle varie de 6/10 à 1/20.



Figure 31- Photographies de deux individus présentant un AOC7<sup>11</sup> (103)

---

<sup>10</sup> Noter à gauche la présence d'un enfant de la famille ne présentant d'AOC. A droite, l'enfant présentant l'AOC5 a les cheveux blond-doré et la peau très claire.

<sup>11</sup> Noter la faible hypopigmentation chez la jeune fille à gauche (photographiée à l'âge de 10 mois et à l'âge de trois ans) et l'extrême hypopigmentation chez la jeune fille à droite.

#### 2.6.1.8. Albinisme oculo-cutané de type 8

L'AOC8 correspond à des mutations du gène *DCT* codant la protéine TYRP2. L'albinisme oculo-cutané de type 8 est très rare car identifié chez deux femmes, l'une d'origine française et l'autre nord-africaine. La couleur de la peau est crème et les cheveux brun clair. Ils sont associés à un nystagmus congénital, une hypoplasie fovéale, une photophobie, une hypopigmentation rétinienne et une transillumination de l'iris. L'acuité visuelle est réduite et varie aux alentours de 4/10.

#### 2.6.1.9. L'Albinisme oculaire récessif lié à l'X (AO1)

L'albinisme oculaire récessif lié à l'X (AO1) également appelé albinisme de type « Nettleship-Falls », correspond à des mutations du gène *G Protein-Coupled Receptor 143* (GPR143) codant la glycoprotéine GPR143. Cette glycoprotéine est un récepteur couplé à une protéine G de la membrane des mélanosomes, dont son variant entraîne un dysfonctionnement de la biogénèse et la croissance des mélanosomes, avec pour résultat l'apparition de « macromélanosomes » au niveau de la peau et de l'épithélium pigmenté rétinien. Cette forme d'albinisme n'est en général pas symptomatique pour les femmes porteuses. Les patients avec un AO1 ne présentent pas d'hypopigmentation cutanée et phanérienne. L'AO1 possède essentiellement des caractéristiques cliniques oculaires dont la transillumination de l'iris, l'hypopigmentation de la rétine avec l'hypoplasie de la fovéa, un nystagmus, une acuité visuelle réduite et une photodysphorie (105).

### 2.6.2. Formes syndromiques

Les formes syndromiques correspondent à l'association d'un albinisme oculocutané à l'atteinte d'autres organes et impliquent une surveillance particulière.

#### 2.6.2.1. Les syndromes d'Hermansky-Pudlak

Le syndrome SHP est associé à des mutations dans des gènes impliqués dans la biogénèse des LRO dont les mélanosomes.

Onze génotypes de SHP (SHP1 à SHP11) ont été identifiés jusqu'à présent et sont associés à des mutations de gènes codants les sous-unités de quatre complexes protéiniques *Biogenesis of Lysosome-related Organelles Complex* (BLOC): AP3 pour les SHP2 et le SHP10, BLOC-1 pour les SHP7, SHP8, SHP9 et SHP11, BLOC-2 pour les SHP3, SHP5 et

SHP6, et BLOC-3 pour SHP1 et SHP4. Ces complexes représentent un réseau de protéines agissant sur la synthèse et le transport des LRO.

La composition de ces complexes est détaillée dans le tableau 3 :

*Tableau 3- Complexes protéiques impliqués dans les différents types de SHP (106)*

<b>Complexe protéique</b>	<b>Pathologie</b>	<b>Gène</b>	<b>Protéine</b>
AP3	SHP2	AP3B1	AP3 β3A
	SHP10	AP3D1	AP3 δ1A
BLOC1	SHP7	DTNBP1	Dysbindin
	SHP8	BLOC1S3	SHP8
	SHP9	BLOC1S6	Pallidin
	SHP11	BLOC1S5	SHP11
BLOC2	SHP3	SHP3	SHP3
	SHP5	SHP5	SHP5
	SHP6	SHP6	SHP6
BLOC3	SHP1	SHP1	SHP1
	SHP4	SHP4	SHP4

Les manifestations cliniques entre les sous-types du syndrome peuvent être variables, mais des similitudes existent. Les sujets présentent un albinisme oculocutané et une diathèse hémorragique. En effet, les mélanosomes sont peu pigmentés. Les plaquettes sont dépourvues de granules denses (figure 32), ce qui entraîne une diminution de l'agrégation. Certaines formes présentent une immunodéficience avec la présence d'une neutropénie et un syndrome hémophagocytaire avec implication du gène AP3 pour les formes SHP2 et SHP10.

Les formes SHP1 et SHP4 sont les plus sévères et ont pour origine deux des mutations de la protéine BLOC-3. Ils sont généralement associés à une fibrose pulmonaire et à une colite granulomateuse (107).

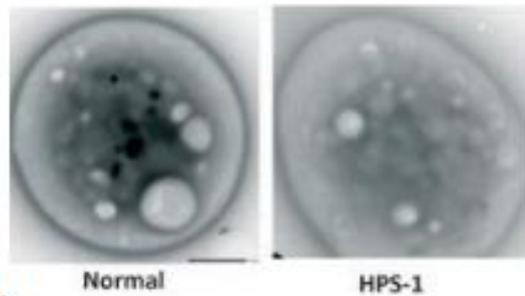


Figure 32 – Observation au microscope électronique d'une plaquette chez un sujet sain et chez un sujet avec un SHP1 (108)

#### 2.6.2.2. Le syndrome de Chediak-Higashi

Le SCH est une maladie récessive autosomique rare correspondant à des mutations du gène *Lysosomal Trafficking Regulator* (LYST) qui code la protéine SCH1. Ces mutations entraînent la perte de fonction de la protéine SCH1 altérant ainsi que la fonction des neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes *Natural Killer* (109). La présence de granules azurophiles géants est pathognomonique de ce syndrome (figure 33).

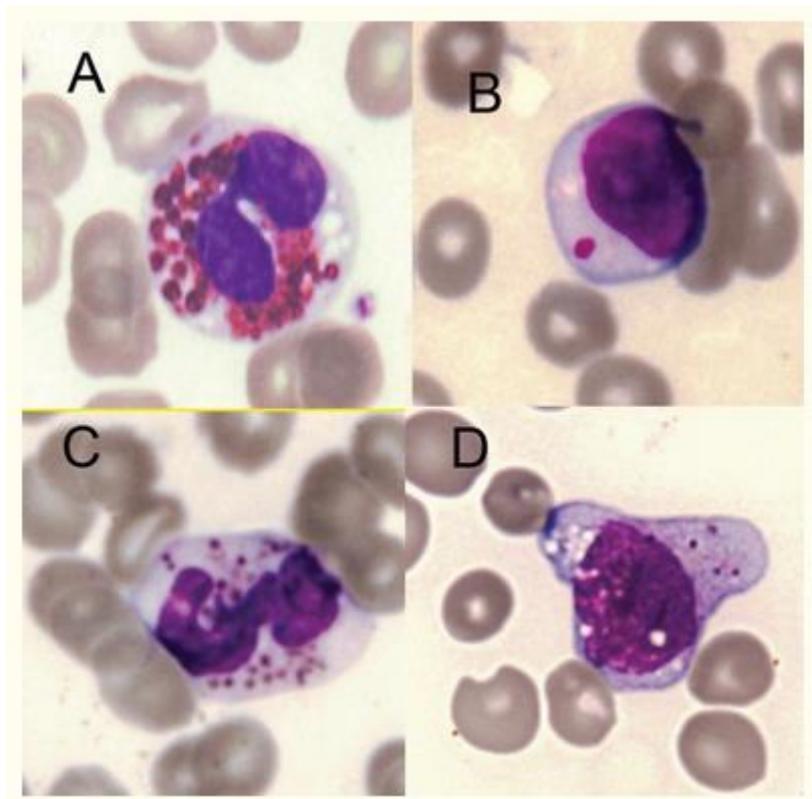


Figure 33 – Observation au microscope électronique la présence de granules azurophiles géants dans des cellules du sang périphérique chez un patient atteint du SCH (110)

Le SCH est un syndrome très rare caractérisé par un albinisme oculo-cutané avec dilution pigmentaire associé à un déficit immunitaire qui se présente avec une incidence accrue d'infections cutané-respiratoires pyogéniques et un syndrome hémotophagocytaire. Une phase accélérée se déroule chez 80 % des patients, entraînant fièvre, ictère, hépatosplénomégalie, adénopathies, pancytopénie, diathèse hémorragique et atteintes neurologiques. Une fois la phase accélérée, l'évolution est habituellement fatale dans les 30 mois (111).

La mortalité dans l'enfance est importante et souvent liée aux infections bactériennes fréquentes ou à la phase accélérée de ce syndrome. En effet, l'évolution est généralement fatale dans les 30 mois après la phase accélérée. Pour les patients adultes ayant un phénotype modéré, ils développent une atteinte neurologique progressive souvent fatale (112).

## 2.7. Complications

### 2.7.1. Complications dermatologiques

L'albinisme est associé à des complications dermatologiques avec l'apparition de kératoses actiniques, de carcinomes basocellulaires et spinocellulaires (CBC, CSC) sur les zones exposées au soleil. L'exposition solaire cumulée est le principal facteur de risque et l'incidence des cancers augmentant avec l'âge du patient. Une héliodermie prématurée avec une atrophie cutanée, des télangiectasies et des taches brunes peut être un précurseur de ces tumeurs malignes (113).

Parmi ces complications, les CSC sont les plus fréquents (représentant plus de 75 % des cas de tumeurs malignes de la peau) et se développent dès l'adolescence ; suivi par les CBC (représentant environ 24% des tumeurs malignes) et par les mélanomes, bien moins fréquents (1% restants). Les mélanomes sont rares chez les patients atteints d'albinisme, avec seulement quelques cas dans la littérature, bien que les mélanocytes soient toujours présents dans la peau en même nombre relatif. (114) (115). Une étude a révélé que plus de 70 % d'entre eux étaient diagnostiqués sur les zones de la tête et du cou. Une autre étude a constaté que la tête, le visage et les mains étaient également touchés, à raison d'environ 20 % chacun. L'albinisme multiplie jusqu'à 1000 fois le risque relatif de CSC, du moins dans la population africaine (3).

### 2.7.2. Complications ophtalmologiques

L'atteinte oculaire dans l'albinisme peut s'aggraver par une mauvaise ou une absence de prise en charge du déficit visuel, du nystagmus et du strabisme. Une dégradation prématurée de la rétine est également possible sans protection solaire. L'hypopigmentation de la rétine peut donner lieu à terme à un décollement de rétine. Les déficiences visuelles peuvent entraîner de multiples complications dans la vie quotidienne dont des possibilités de travail limitées lorsqu'une acuité visuelle minimale est requise, des difficultés de lecture dues à des déficiences visuelles non corrigées pouvant entraîner des retards scolaires ou encore l'impossibilité d'obtenir un permis de conduire en raison de cette déficience.

## 2.8. Diagnostic de la maladie

Le diagnostic d'un patient atteint d'albinisme repose principalement sur l'examen clinique, électrophysiologique et sur l'imagerie. Un diagnostic précoce est très important pour gérer les atteintes oculaires et maximiser le potentiel visuel, mais également pour optimiser le bien-être général, l'éducation, l'estime de soi et le développement cognitif.

La famille et les professionnels de santé ne sont pas toujours alertés par l'hypopigmentation cutanéophanéarienne, sauf dans le contexte de membres de la famille ayant une pigmentation constitutionnelle plus foncée dont le contraste est plus frappant. L'hypopigmentation de l'iris peut passer inaperçue dans un premier temps, car il n'est pas rare chez les nourrissons que les dépôts de mélanine provenant de l'iris mettent six à neuf mois pour atteindre sa coloration adulte.

Les manifestations oculaires attirent généralement l'attention des pédiatres dans les premiers mois de la vie du nourrisson atteint lors de l'examen de santé. Une hypopigmentation généralisée accompagnée d'un nystagmus et d'une audition normale suffit à poursuivre l'évaluation de l'albinisme, qu'il s'agisse de l'AOC ou d'une des formes syndromiques.

L'albinisme est diagnostiqué sur la base d'observations cliniques et d'une analyse génétique moléculaire prenant en compte les facteurs suivants :

- un examen physique complet, comprenant la vérification de la pigmentation de la peau, des cheveux et des yeux,
- un examen oculaire approfondi, comprenant l'évaluation d'un éventuel nystagmus, strabisme, déficits de réfraction, photophobie et transillumination de l'iris. Une inspection visuelle de la rétine est également effectuée pour déterminer s'il existe des signes de développement anormal,
- une comparaison de la pigmentation du patient albinos avec celle des autres membres de la famille,
- un examen des antécédents familiaux et personnels.

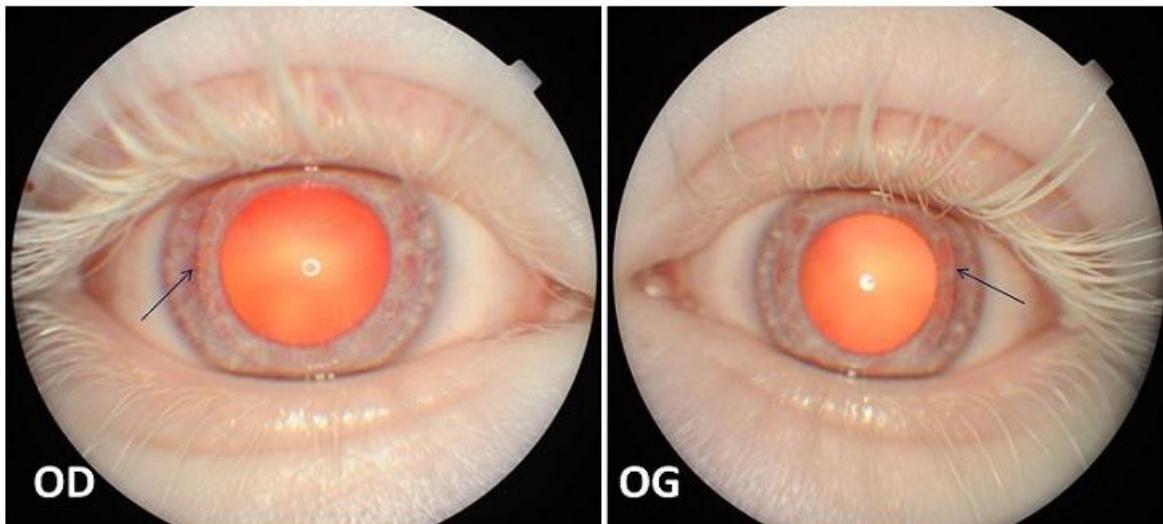
### 2.8.1. Diagnostic clinique

Comme nous l'avons évoqué auparavant, l'hypopigmentation est variable selon la forme de l'albinisme et doit donc être évaluée en fonction de la pigmentation des autres membres de

la famille pour optimiser le diagnostic. Plusieurs examens ophtalmologiques sont utilisés afin de mettre en évidence des signes caractéristiques de l'albinisme, dont l'hypopigmentation de l'iris, une pigmentation rétinienne réduite avec la visualisation des vaisseaux de la choroïde normalement masqués, et une hypoplasie fovéale. Il existe également des anomalies de décussation des voies optiques au chiasma optique, parfois associées à un strabisme alternant et une altération des potentiels évoqués visuels. L'examen de première intention est l'examen à la lampe à fente. Si l'examen à la lampe à fente n'a pas permis le diagnostic, il peut être nécessaire d'effectuer des examens complémentaires.

#### 2.8.1.1. Explorations cliniques oculaires

L'examen à la lampe à fente est l'examen le plus simple à réaliser. Il met en évidence la transillumination irienne qui est la conséquence de l'hypopigmentation irienne. La transillumination irienne est la conséquence du déficit en mélanine dans le stroma et dans l'épithélium postérieur de l'iris. Les mélanines étant absentes, elles ne constituent plus une barrière pour la lumière réfléchiée par la rétine. Les fibres zonulaires et l'équateur du cristallin deviennent donc visibles lors de cet examen (Figure 34).



*Figure 34- Aspect dépigmenté de l'iris avec une transillumination irienne permettant de voir l'équateur du cristallin en temporal aux deux yeux (flèches bleues) au décours d'un albinisme oculocutané (116)*

Cette atteinte de l'iris est graduée en 4 stades de sévérité croissante, selon la classification de Summers (figure 35):

- stade 1 : transillumination périphérique ponctuée minimale;
- stade 2 : transillumination périphérique diffuse;

- stade 3 : transillumination diffuse avec le cristallin visible tout autour de l'iris;
- stade 4 : transillumination totale.

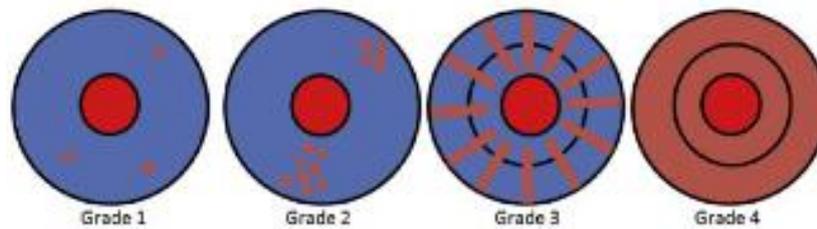


Figure 35 - Classification en différents stades de la transillumination irienne (117)

L'examen du fond d'œil (87) permet de mettre en évidence l'hypopigmentation de la rétine. Cette hypopigmentation est caractérisée par une rétine de couleur jaunâtre traversée par des vaisseaux choroïdiens anormalement visibles. Dans tous les cas, le reflet fovéal physiologique est absent, ce qui témoigne de l'hypoplasie fovéale. La macula apparaît plus rouge que le reste de la rétine.

La pigmentation du fond d'œil est classée en trois stades selon la visibilité de la choroïde (figure 36):

- stade 1 : les vaisseaux choroïdiens sont visibles en périphérie;
- stade 2 : les vaisseaux choroïdiens sont visibles dans le pôle postérieur, mais non visibles dans la région maculaire;
- stade 3 : les vaisseaux choroïdiens sont visibles dans la région maculaire.

L'angle formé entre l'axe pupillaire et l'axe visuel correspond à l'angle *kappa*. Sa mesure est fonction de la structure rétinienne et sa réfraction. La présence d'un angle *kappa* positif indique la suspicion d'un diagnostic d'albinisme, tout particulièrement lorsque l'examen clinique est atypique (118) (119).

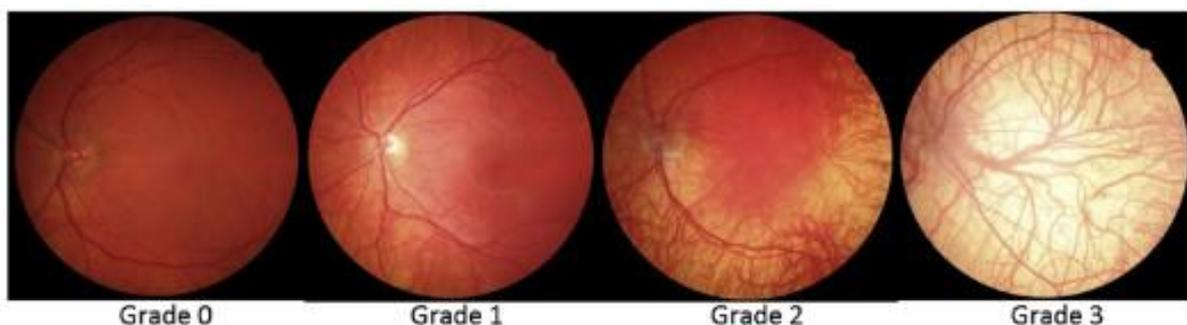


Figure 36- Classification en différents stades de l'hypopigmentation rétinienne (117)

### 2.8.1.2. Explorations électrophysiologiques

Si les explorations oculaires précédentes n'ont pas permis un diagnostic certain d'albinisme, il existe des examens complémentaires dont l'électrorétinogramme (ERG) et l'étude des potentiels évoqués visuels (PEV). L'électrorétinographie permet l'analyse de la réponse électrique de la rétine à une stimulation lumineuse. L'ERG reste difficilement consultable pour émettre un diagnostic d'albinisme car les fonctions de l'EPR et de la rétine sont conservées malgré un déficit en mélanine (120). Les PEV permettent de mettre en évidence l'anomalie de décussation des fibres temporales du nerf optique. Cette asymétrie est un signe assez spécifique de l'albinisme, qui est présente entre 23 % et 66 % des cas en fonction du type d'albinisme. Cependant, la robustesse de l'étude des PEV n'est pas aussi importante que l'imagerie (121) (122).

### 2.8.2. Diagnostic par l'imagerie

L'imagerie oculaire est l'examen paraclinique de première intention dans l'albinisme. Deux types d'examen sont à envisager dans ce cas de figure : la tomographie par cohérence optique (OCT) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

#### 2.8.2.1. La tomographie par cohérence optique

L'OCT permet l'analyse de la morphologie et l'épaisseur de la fovéa dans le but de détecter une hypoplasie fovéale non évidente chez un patient avec un AOC. (123) (124).

Une classification de l'hypoplasie fovéolaire par OCT a été proposée (figure 37) :

- stade 1 : fosse fovéale peu profonde avec la présence d'un élargissement de la couche nucléaire externe et d'un allongement du segment externe des photorécepteurs,
- stade 2 : similaire au stade 1, mais avec absence de dépression fovéolaire,
- stade 3 : similaire au stade 2, mais avec absence d'allongement du segment externe des photorécepteurs,
- stade 4 : similaire au stade 3, mais avec absence d'un élargissement de la couche nucléaire externe associée.

De plus, cet examen permet de mesurer l'évolution temporelle.

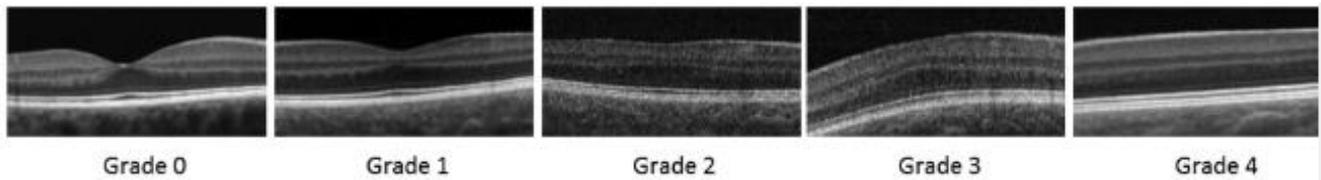


Figure 37- Classification en différents stades de l'hypoplasie fovéolaire (117)

#### 2.8.2.2. L'IRM

L'IRM met en évidence une réduction des dimensions du chiasma optique, du nerf et du tractus. Lors d'une stimulation monoculaire, l'IRM fonctionnelle a permis de mettre en évidence des motifs d'activation corticale spécifiques chez les patients atteints d'albinisme par rapport aux patients sains (125).

#### 2.8.3. Diagnostic moléculaire

Les signes cliniques étant variables d'une forme d'albinisme à une autre, la stratégie diagnostique repose essentiellement sur l'analyse moléculaire des 21 gènes connus (120). La stratégie d'analyse moléculaire est basée sur la recherche de mutations ponctuelles par séquençage direct à haut débit et la recherche de réarrangements géniques. Un gain d'efficacité a été observé par les techniques de séquençage de nouvelle génération permettant l'analyse simultanée de plusieurs gènes d'AOC chez les patients. L'analyse génétique permet également un conseil génétique approprié et un diagnostic précoce des formes syndromiques, qui peuvent se présenter initialement comme des formes non syndromiques et développer des complications graves à un âge plus avancé. Ces complications peuvent être prévenues par des conseils et des interventions thérapeutiques précoces.

Une étude menée par Kruijt, a permis de proposer des critères diagnostiques de l'albinisme chez une population caucasienne (Tableau 4). En cas de diagnostic moléculaire avéré, un critère majeur ou 2 critères mineurs permettront de confirmer le diagnostic d'albinisme. En l'absence de diagnostic moléculaire, 3 critères majeurs ou 2 critères majeurs et 2 mineurs permettront de confirmer le diagnostic d'albinisme.

Tableau 4- Proposition de critères diagnostics pour la population caucasienne<sup>12</sup>(114)

	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	+	+	+	-

En résumé, le diagnostic génétique est d'une importance fondamentale dans la prise en charge des patients atteints d'albinisme. L'étude moléculaire permet de classer les sous-types ce que ne permet pas la seule évaluation clinique phénotypique, de diagnostiquer les cas non cliniquement évidents, de fournir un conseil génétique et d'identifier les formes syndromiques.

#### 2.8.4. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal permet de faciliter la détection des membres de la famille porteurs des mutations et de définir le risque de récurrence familiale. Le diagnostic prénatal est réalisé par choriocentèse ou amniocentèse avec une recherche des mutations par biologie moléculaire. Suite à la demande des parents et en fonction de la sévérité de la forme d'albinisme, un diagnostic prénatal peut être envisagé, sous réserve de l'accord du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal du prescripteur. Rarement utilisé dans la pratique, il est plus justifié pour les formes syndromiques sévères.

#### 2.8.5. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se décompose en 2 catégories. D'une part, des maladies ont des similitudes avec l'albinisme oculaire ; c'est le cas pour l'atrophie et hypoplasie du nerf

<sup>12</sup> IIN= nystagmus idiopathique infantile.CSNB = cécité nocturne congénitale stationnaire de type 2.

optique, la dystrophie rétinienne héréditaire, le syndrome du nystagmus infantile lié à la mutation du gène *FRMD7*, l'aniridie, la maladie ophtalmique des îles Åland, le Syndrome de Cross-McKusick-Breen et l'achromatopsie. D'une autre part, des maladies ont des similitudes avec l'albinisme par rapport à l'hypopigmentation de la peau et des cheveux ; c'est le cas pour le syndrome d'Angelman et le syndrome de Prader-Willi, le syndrome de Vici, le syndrome de Waardenburg type 2, le syndrome de Tietz et le syndrome de Griscelli.

De découverte plus récente, le FHONDA correspond également à un diagnostic différentiel de l'albinisme. Il est associé à une mutation du gène *SLC38A8*, localisé dans la région 16q23.3-24.1. Ce gène code une protéine membre de la famille des protéines *Sodium-coupled Neutral Amino acid Transporter* (SNAT), agissant à l'aide d'un substrat spécifique, la glutamine, comme transporteurs d'acide aminé neutre couplé sodium. Il est associé à une hypoplasie fovéale, des anomalies de décussation chiasmatique et une dysgénésie du segment antérieur (126).

## 2.9. Prise en charge de l'albinisme

Le traitement est centré sur la prise en charge de soins ophtalmologiques appropriés et sur la surveillance cutanée pour détecter et prévenir les lésions de l'ADN causés par l'exposition au soleil.

### 2.9.1. Photoprotection cutanée

La photoprotection est une notion importante dans la prise en charge de l'albinisme. Sans la fonction photoprotectrice de la mélanine, les patients atteints d'albinisme sont exposés aux rayonnements UV sur leur peau produisant des lésions de l'ADN, des mutations génétiques, une immunosuppression, un stress oxydant et une inflammation, qui contribuent tous à la pathogenèse du cancer de la peau. Les séquelles du cancer de la peau sont la principale cause de décès précoce chez les patients atteints d'albinisme. Les objectifs de la prise en charge du cancer de la peau en santé publique sont de réduire l'incidence et d'assurer une détection précoce et un traitement immédiat de la maladie lorsqu'elle se déclare.

Plusieurs mesures préventives de photoprotection sont à mettre en place dès le plus jeune âge pour minimiser le risque de cancers cutanés. La photoprotection horaire permet d'éviter l'exposition solaire et ainsi de minimiser les lésions induites par les rayons UV. L'intensité du rayonnement est au plus fort pendant la saison estivale, entre 10 heures et 17 heures, lorsque les rayons UV tombent perpendiculairement. Le port de vêtements couvrant offre une bonne protection contre les UVA et les UVB. Les matières synthétiques doivent être préférées aux fibres naturelles car elles bloquent plus efficacement les rayons UV. Il existe également de nouveaux tissus spécialement conçus pour offrir une protection solaire élevée contre les UVA et les UVB. Les chapeaux à larges bords et les lunettes de soleil sont également recommandés pour protéger la peau du visage.

Les produits de protection solaire (PPS) sont définis comme toute préparation destinée à être mise en contact avec la peau humaine dans le but exclusif ou principal de la protéger du rayonnement ultraviolet en absorbant et/ou réfléchissant ce rayonnement. Il existe deux catégories de protection solaire :

- La protection contre les UVB caractérisée par le facteur de protection solaire (FPS). Le FPS mesure l'efficacité de protection du PPS vis-à-vis des lésions à court terme induits par les UVB. Il est exprimé sous forme d'un indice numérique compris entre 10 et 50.

- La protection contre les UVA est primordiale pour lutter contre les lésions cutanées à long terme comme les cancers et le vieillissement. Pour garantir une protection contre les UVA, la longueur d'onde minimale de protection doit être de 370 nm.

La composition des PPS se divise en deux parties. D'une part, il existe les filtres chimiques comme les benzophènes et les aminobenzoates qui sont des substances organiques de synthèse comportant un système conjugué formé par des liaisons  $\pi$ . Ils agissent comme des chromophores en absorbant la radiation ultraviolette, énergie nécessaire pour le passage de leur état fondamental à un état excité. L'émission de chaleur, un rayonnement de fluorescence ou une transformation en un isomère permet leur retour à un état énergétique fondamental dissipant ainsi l'énergie reçue par des vibrations ou en réémettant une radiation moins dangereuse pour la peau. Ces filtres ont une efficacité de deux heures à l'exposition solaire. D'une autre part, il existe les écrans minéraux avec le dioxyde de titane ( $\text{TiO}_2$ ) et l'oxyde de zinc ( $\text{ZnO}$ ). Ce sont des poudres inertes et opaques aux rayonnements UVB, UVA infrarouge et visible. Avec leur fort indice de réfraction et leur capacité à absorber les rayonnement d'énergie supérieure à la limite haute du visible, ils agissent comme des écrans physiques entre la peau et les rayonnements solaires (127).

Le choix de la galénique du PPS est fonction du confort d'application et de la surface d'application. Les crèmes sont privilégiées pour le visage, les sticks sont utilisés pour les lèvres, le nez et les oreilles, les laits ou les gels sont préférés pour le corps car ils s'étalent plus facilement. Les PPS d'indice maximal contre les UVA et UVB doivent être utilisées trente minutes avant l'exposition au soleil sur les zones découvertes et non protégées par les vêtements. Le renouvellement de l'application de ces crèmes est nécessaire toutes les deux heures et après chaque baignade ou activité sportive du fait de la transpiration. L'utilisation d'un écran solaire doit être corrélée à la pigmentation de la peau et à la capacité à bronzer.

Une consultation précoce en dermatologie pédiatrique des enfants atteints d'albinisme et une éducation thérapeutique des parents doivent être entreprises pour réaliser une photoprotection adéquate. À l'adolescence, l'éducation doit être renforcée et une surveillance clinique annuel ou bisannuel de dépistage de lésions précancéreuses et cancéreuses cutanées est recommandée, en particulier dans les zones d'exposition intense ou prolongée au soleil (128).

Des études menées en Afrique ont montré que la prévalence des cancers de la peau pourrait être réduite chez les patients atteints d'albinisme si des équipes sanitaires étaient régulièrement déployées dans les villages éloignés pour éduquer la population sur les effets

nocifs de l'exposition au rayonnement solaire. D'autres études en Afrique ont montré une augmentation de l'espérance de vie grâce à une meilleure sensibilisation et à un traitement précoce du cancer de la peau (129).

### 2.9.2. Traitement des complications cutanées

Les atteintes cutanées peuvent être prises en charge par différents traitements, dont la cryothérapie ou des chimiothérapies topiques pour les lésions précancéreuses (94). La prise en charge des complications dont le carcinome spinocellulaire, le carcinome basocellulaire et mélanome cutané, fait l'objet de recommandation de la HAS et de l'InCA. Ils sont destinés à présenter la prise en charge optimale d'un patient (bilan initial, traitement, surveillance) pour différentes localisations de cancers (130).

### 2.9.3. Développement visuel

Des mesures précoces telles que la correction optique totale, la protection solaire de la rétine dont le port de chapeaux, de verres filtrants, de lentilles teintées, ou d'une correction optique avec verres filtrants pour l'extérieur permettent d'améliorer l'amblyopie fonctionnelle liée à la photophobie et aux amétropies. De multiples aides visuelles comme les loupes, le téléagrandisseur, l'ordinateur avec logiciel d'agrandissement sont des alternatives pour améliorer la vision de près. Ces aides visuelles ont leur importance en particulier dans le cadre scolaire et professionnel.

#### 2.9.3.1. Correction optique

Les patients atteints d'albinisme peuvent avoir une multitude de troubles visuels comme l'astigmatisme, la myopie et l'hypermétropie. Les corrections optiques existantes à ces troubles sont le port de lunettes munies de verres correcteurs ou de lentilles de contact. Deux types de lentilles sont discernables. D'une part, il existe des lentilles rigides qui procurent un gain d'acuité visuelle en cas de forte amétropie. Elles sont généralement indiquées chez l'enfant et le jeune adolescent afin de préserver au mieux la surface oculaire. D'une autre part, il existe les lentilles souples qui procurent un gain d'acuité visuelle moins intéressant en cas d'astigmatisme fort. Elles présentent toutefois l'avantage de diminuer l'intensité de la photophobie à l'aide de l'intégration d'une teinte. L'amélioration de la vision de près, essentielle chez l'enfant scolarisé, peut être réalisée par les verres correcteurs à double foyer voire progressifs et les loupes. Selon une étude (131), la correction de l'acuité visuelle par le port de lunettes ou de lentilles permettrait d'améliorer celle-ci durant la période de l'enfance. Cette amélioration visuelle a une influence sur la maturation de la vision

naturelle, le positionnement de la tête et l'atténuation du nystagmus. La correction optique a donc son importance dès le plus jeune âge pour maximiser le développement visuel. La connaissance du spectre de l'acuité visuelle des enfants atteints d'albinisme est donc importante pour leur prise en charge. L'échelle adaptée par l'OMS a permis de classer les différents types de malvoyances en 5 catégories (tableau 5).

Tableau 5 - Catégories des déficits visuels (132)

Type de déficience visuelle	Catégorie selon l'OMS	Champ visuel	Acuité visuelle corrigée	
			Maximum	Minimum
Malvoyance	I	Perte partielle de la vision ou un champ visuel de moins de 20° d'ouverture	3/10	1/10
	II	Cécité socialement invalidante (aveugle légal)	1/10	1/20
Cécité	III	Capacité de compter les doigts à un mètre, ou champ visuel réduit à 10°, mais égal ou supérieur à 5° d'ouverture	1/10	1/50
	IV	Quasi cécité, et/ou champ visuel inférieur à 5° d'ouverture	1/50	Perception lumineuse
	V	Cécité absolue (amaurose)	Pas de perception lumineuse	

Si la vision de l'enfant a été stabilisée, la baisse de vision tardive dans la vie d'un adulte n'est pas incriminée à l'albinisme

#### 2.9.4. Protection solaire de la rétine

La photophobie est très commune chez les patients ayant un albinisme. Son niveau de sévérité peut être faible à sévère d'un patient à l'autre et n'est pas corrélée avec le degré de pigmentation oculo-cutané (133). La prise en charge de la photophobie comprend le port des verres correcteurs teintés (94) et un chapeau couvrant à large bord. Au-delà d'un certain degré de teinte la conduite automobile est exclue. Une classification en plusieurs catégories de verres solaires et leur utilisation possible en cas d'albinisme est décrite dans le tableau 6.

Tableau 6 - Les différentes classes de teintés de verres solaires (134)

Catégories	Indication	Degré de filtration
<p align="center"><b>Classe 0</b></p> <p align="center">Verre clair ou très légèrement teinté.</p> <p>un verre non teinté convient à la majorité des personnes albinos en intérieur et en extérieur par temps couvert</p>	<p align="center">Intérieur/Extérieur ciel couvert</p>	<p align="center">0 à 20%</p>
<p align="center"><b>Classe 1</b></p> <p align="center">Verre légèrement teinté.</p> <p>Ce type de protection solaire est recommandé pour des situations d'ensoleillement atténué, comme par exemple en hiver ou par temps très gris.</p> <p>Certaines personnes ont besoin de cette teinte pour les situations quotidiennes en intérieur</p>	<p align="center">Intérieur/Extérieur luminosité solaire atténuée</p>	<p align="center">20 à 57%</p>
<p align="center"><b>Classe 2</b></p> <p align="center">Verre moyennement teinté.</p> <p>Cette protection solaire peut-être efficace dans des situations d'ensoleillement moyen.</p> <p>Peuvent être utiles à certaines personnes en extérieur</p>	<p align="center">Luminosité solaire moyenne</p>	<p align="center">57 à 82%</p>
<p align="center"><b>Classe 3</b></p> <p align="center">Verre foncé.</p> <p>Cette protection solaire est efficace dans des situations de forte luminosité solaire : à la campagne, à la plage ou à la montagne.</p> <p>Teinte recommandé en général pour les personnes albinos en extérieur</p>	<p align="center">Extérieur Forte luminosité solaire</p>	<p align="center">82 à 92%</p>
<p align="center"><b>Classe 4</b></p> <p align="center">Verre très foncé.</p> <p>Cette protection solaire est indiquée en cas de très forte luminosité solaire comme par exemple à la mer ou à la neige car la luminosité est décuplée par la réverbération.</p> <p>Certaines personnes très photophobes ont besoin de cette protection en extérieur par temps ensoleillé</p>	<p align="center">Extérieur/Mer et montagne</p> <p align="center">Très forte luminosité solaire</p>	<p align="center">Plus de 92%</p>

Comme mentionné précédemment, afin d'améliorer le confort des patients atteints d'albinisme et de réduire leur éblouissement, des lentilles souples teintées peuvent être proposées (135).

#### 2.9.5. Traitement médicamenteux

A ce jour, aucun traitement spécifique de l'AOC n'a été commercialisé. Une meilleure compréhension de sa physiopathologie a été permise avec l'identification de ses bases moléculaires. Des études cliniques visant les thérapies ciblées sont en cours (136).

Un laboratoire aux Etats-Unis travaille sur une molécule, la nitisinone, déjà connue dans le traitement d'une autre maladie rare, la tyrosinémie de type 1. Cette molécule inhibe une enzyme du catabolisme de la tyrosine et augmente les taux plasmatiques de la tyrosine. L'administration de nitisinone à des souris ayant une diminution de l'activité tyrosinase a entraîné une augmentation des taux plasmatiques de tyrosine et une augmentation de la pigmentation. Cela a donc induit une augmentation du contenu en mélanine mélanocytaire et une potentielle amélioration de la vision dans le cas d'AOC1 et d'AO1 (137).

Une étude espagnole a montré le rôle de la L-DOPA dans la correction des anomalies visuelles. En effet, elle joue un rôle majeur dans le développement rétinien car il s'agit de la molécule intermédiaire dans la voie de synthèse de la mélanine. Cela a été mis en évidence chez la souris albinos transgénique exprimant la tyrosine hydroxylase Cette souris présente une amélioration significative de la fonction visuelle, associée à des modifications des voies optiques et à une augmentation du nombre de photorécepteurs par rapport aux souris albinos non transgéniques (138). Des études animales ont par ailleurs montré l'intérêt de transfert de gène rétinien par virus adéno-associé (VAA). Ce dernier permet l'augmentation du nombre de mélanosomes en améliorant le développement de la rétine, tout en limitant la dégénérescence des photorécepteurs (139) (140).

#### 2.9.6. Prise en charge chirurgicale

##### 2.9.6.1. Intervention sur le strabisme et le nystagmus

Avant toute opération, les indications doivent être discutées au cas par cas par des ophtalmologistes spécialisés en strabologie.

Une intervention chirurgicale peut être réalisée sous anesthésie générale en cas d'existence d'une zone de blocage avec position anormale de la tête. Cette intervention permet l'amélioration du «torticolis oculaire» en reculant le point de fixation du muscle sur l'œil afin

de le retendre. Les insertions des muscles sont déplacées de quelques millimètres au niveau de leur ancrage dans la sclérotique. Une autre technique d'opération est possible dans le cas d'un nystagmus qui se bloque en convergence. L'opération consiste alors à créer une légère divergence qui obligera le système visuel à compenser en convergence et bloquera ainsi le nystagmus.

Dans certains cas, l'acuité visuelle des patients atteints d'albinisme ne s'améliore pas du fait de l'hypoplasie fovéale et des anomalies des voies optiques. La chirurgie des yeux induit très peu de saignements mais une photophobie postopératoire exacerbée peut apparaître durant quelques semaines. Les techniques utilisées pour opérer le nystagmus et le strabisme des patients atteints d'albinisme sont similaires que celles utilisées chez les patients non porteurs d'albinisme. Une seconde intervention pourra être nécessaire dans les années suivantes (141).

#### 2.9.7. Prise en charge des formes syndromiques

##### 2.9.7.1. Le syndrome d'Hermansky-Pudlak

La fibrose pulmonaire représente la complication la plus grave du SHP. La greffe pulmonaire reste le seul traitement efficace à ce jour (142).

##### 2.9.7.2. Le syndrome de Chediak-Higashi

Actuellement, la greffe de moelle osseuse est la seule thérapie efficace pour le SCH. Elle doit être réalisée dans les premières années de vie avant la survenue du dérèglement du système immunitaire (142).

### 3. Suivi de la maladie

Le parcours de soin d'un patient atteint d'albinisme est basé sur son diagnostic et sa prise en charge. Un troisième aspect reste à développer, il s'agit du suivi de la maladie qui est une notion essentielle à la bonne prise en charge du patient. Il se divise en 3 dimensions principales : les suivis dermatologique, ophtalmologique, et génétique. En fonction de la forme d'albinisme, d'autres dimensions sont à prendre en compte dont suivi neurologique et psychologique, le suivi médicosocial et le suivi ORL.

#### 3.1. Suivi dermatologique

Une étude (94) propose un suivi annuel des personnes atteintes d'albinisme par leur médecin pour la surveillance du développement de lésions cutanées précancéreuses et cancéreuses. Une revue (143) insiste également sur la nécessité d'une surveillance cutanée régulière par des dermatologues. En raison de leur risque important de cancer cutané, certains auteurs recommandent une surveillance plus rapprochée à raison d'au moins deux examens dermatologiques par an (144).

#### 3.2. Suivi ophtalmologique

En complémentarité du suivi dermatologique, le suivi ophtalmologique est également recommandée (131) (144).

Le développement de l'acuité visuelle se déroule jusqu'à environ l'âge de 6 ans. Il est nécessaire d'ajuster la correction visuelle avec des visites ophtalmologiques plus d'une fois par an pendant cette période de fort développement visuel.(145).

La technique du regard préférentiel peut être utilisée dans l'albinisme au cours des 3 premières années de vie pour évaluer la baisse de la fonction visuelle (146). Ce test est fiable et facile à mettre en place. Il est utilisé à l'âge de 3 ans afin de prédire la future acuité de reconnaissance de lettres chez les enfants atteints d'albinisme. Cependant, il ne permet pas d'analyser la gradation de la transillumination de l'iris et l'hypoplasie maculaire (147). L'amélioration de la fonction visuelle dans les formes les moins sévères d'albinisme peut mener à l'âge adulte à l'obtention du permis de conduire. Le suivi des formes plus sévères comprend le soutien et les conseils liés à la déficience visuelle.

### 3.3. Conseil génétique

Le conseil génétique est un processus qui consiste à informer et conseiller les patients ou les parents présentant un risque de maladie héréditaire. Il donne des informations sur la nature et les conséquences de l'albinisme, la probabilité de le développer ou de la transmettre à leur descendance, et les options qui se présentent à eux en matière de planification de vie, ainsi que la manière à prévenir la maladie ou améliorer leur situation. Il est basé sur la caractérisation des mutations délétères chez la personne atteinte. Lorsque les deux mutations sont identifiées (homozygotie ou hétérozygotie composite), le conseil génétique propose la recherche des mutations à l'état hétérozygote chez chacun des deux parents (148). Les couples ayant donné naissance à un enfant atteint d'albinisme doivent être informés du mode de transmission héréditaire et du risque de récurrence (voir section « mode de transmission »). En fonction de la gravité de la maladie chez l'enfant atteint, une discussion pourra être engagée concernant la proposition d'un diagnostic prénatal avec interruption médicale de grossesse en cas de récurrence d'un fœtus atteint. Le pronostic vital n'est pas engagé l'AOC non syndromique. Cependant, des difficultés d'intégration sociale liées au phénotype de dépigmentation et aux atteintes visuelles peuvent être rencontrées pour le sujet atteint et pour sa famille. Ce problème est aggravé dans les régions fortement ensoleillées par les difficultés de prévention et, en Afrique, par les croyances rapportées à propos de cette maladie (149).

### 3.4. Actions de rééducation

Un bilan orthoptique est recommandé dès que le diagnostic est posé et en lien avec les mesures de correction de la réfraction afin qu'une rééducation de la vue soit proposée. Le développement psychomoteur de l'enfant est également un aspect à prendre en compte dans l'éducation ou la rééducation des fonctions psychomotrices qui seraient éventuellement mal établies. La finalité de ces actions thérapeutiques est de permettre à l'enfant de se sentir mieux avec soi-même et d'avoir une meilleure appréhension de son environnement.

### 3.5. Suivi neurologique et psychologique

L'albinisme est une maladie qui affecte les individus et leurs familles d'un point de vue médical, social et psychologique. Pour beaucoup, les aspects sociaux et psychologiques peuvent constituer un fardeau plus lourd que les questions médicales. Bien qu'il soit peu important par rapport à d'autres problèmes de santé publique majeurs, le nombre de personnes touchées par cette maladie et le nombre encore plus important de personnes

indirectement touchées font de l'albinisme un problème de santé publique qui mérite une plus grande attention, notamment pour accroître la sensibilisation et les connaissances sur cette maladie.

Une étude a voulu mettre en évidence l'augmentation de la prévalence des troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (150) chez les sujets atteints d'albinisme. Le TDAH est un trouble marqué par un schéma continu d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité qui interfère avec le fonctionnement social, scolaire et la qualité de vie. Bien que le lien causal soit encore controversé, une étude menée par Klemen et al en 2015 (151) a conclu sur la nécessité de réaliser un suivi. L'information sur le risque augmenté de TDAH chez les enfants souffrant d'albinisme doit être transmise auprès des professionnels de la santé, des éducateurs et des soignants. Ensuite, les professionnels de la santé, les éducateurs et les soignants doivent être conseillés afin d'explorer d'autres causes de TDAH tels que les difficultés liées à la déficience visuelle et une vision différente. Enfin, la promotion des recherches sur les causes possibles des TDAH chez les enfants atteints d'albinisme est nécessaire pour établir un vrai lien de causalité. L'étude de Kronick insiste également sur l'importance d'un soutien médical dont psychologique (152). Des questionnaires de développement ont été remplis par les parents d'enfants souffrant d'albinisme. La conclusion est que la grande majorité des enfants ont un développement neurologique normal malgré une déficience visuelle et une prévalence accrue de l'hyperactivité (150).

L'enfant atteint d'albinisme peut être victime de « stigmatisation » voire de rejet social avec la présence de harcèlements, de violence et d'exclusion sociale du fait de la particularité de son apparence physique associée à sa déficience visuelle. Les difficultés que peuvent rencontrer l'enfant au plan sociétal dû à la différence de leur apparence et aux difficultés à vivre dans une société souvent ignorante, discriminatoire et non-acceptante a été mis en évidence par des études (153) qui se sont intéressées à la psychologie et à la perception de patients atteints d'albinisme. Le recours à un suivi psychologique peut être nécessaire.

Au Nigeria, une étude a recueilli des témoignages d'albinos, montrant qu'ils évitaient tout lien social pour ne pas se faire remarquer. Ils étaient plus instables émotionnellement et avaient des personnalités moins affirmées que les personnes non atteintes d'un albinisme. En outre, ils considéraient la société comme insensible et se sentaient rejetés, même lorsqu'ils avaient des amis proches. La plupart des discriminations sociales en Afrique semblent provenir d'un manque d'éducation des communautés sur les causes de l'albinisme. La connaissance de son patrimoine génétique est limitée, ce qui donne lieu à de nombreux mythes et

superstitions profondément ancrés (149). Par exemple, certaines croyances associent l'albinisme à une conception pendant les menstruations ou considèrent l'albinisme comme une punition des dieux pour les erreurs commises par un ancêtre (154).

Cette discrimination socialement ancrée peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie des personnes atteintes d'albinisme. Par exemple, ce groupe est plus susceptible d'abandonner l'école et de rencontrer des difficultés dans la recherche d'un emploi ou d'un partenaire pour leur vie sentimentale par rapport à la population en général. En outre, les familles d'albinos peuvent également être victimes de discrimination. En raison des mythes traditionnels entourant la cause de l'albinisme, les mères des enfants atteints peuvent être soumises à une stigmatisation et à une détresse psychologique importante.

Les personnes atteintes d'albinisme sont également victimes de discrimination sociale en raison de leur apparence. Des études montrent que la plupart des pays font état d'un manque de connaissances de la part du grand public. Les études révèlent également que de nombreuses personnes atteintes d'albinisme ne comprennent pas pleinement leur condition. Cette discrimination sociale est considérée comme un obstacle à l'établissement de relations et à la recherche et au maintien d'un emploi. Par conséquent, la plupart des personnes atteintes d'albinisme ont généralement un statut économique inférieur dans leur société. À la lumière de ces difficultés, il n'est pas surprenant que de nombreuses études aient fait état d'abus et de problèmes psychologiques au sein de cette population (155)

### 3.6. Suivi ORL

Une anomalie de décussation des fibres auditives et dans certaines formes, notamment dans l'albinisme oculaire, une surdité sensorielle peuvent aussi être découvertes (156). A la moindre suspicion, un examen ORL est indiqué.

### 3.7. Education et accompagnement scolaire

D'après la loi de 2005, l'école est désormais dans l'obligation d'accueillir, de façon adaptée, tout élève dont les parents en font la demande. La scolarité de l'enfant atteint d'albinisme est primordiale et les répercussions des maladies sur la scolarisation peuvent entraîner des besoins éducatifs particuliers. Des dispositions doivent être prises pour que les enfants atteints d'albinisme puissent recevoir une éducation normale. Il est tout d'abord nécessaire d'informer les personnels ayant en charge le suivi éducatif de l'enfant, de son handicap

visuel, permettant de prendre des mesures simples qui amélioreront le confort quotidien et l'intégration (94).

Les aménagements scolaires ont pour but de réduire les conséquences des troubles visuels de l'enfant sur ses capacités d'apprentissage, selon ses besoins, ses ressources et ses difficultés. Un accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH) pourra être envisagé pour aider les enseignants avec les enfants malvoyants dans leur classe. Le handicap visuel de l'enfant pourra être signalé dans son dossier scolaire sans toutefois que la pathologie dont il est atteint soit mentionnée par respect du secret médical. Le placement de l'enfant au sein de la classe est important. Il doit être le plus près possible du tableau, si possible dos à la lumière en cas de photophobie. Si cela ne suffit pas à lui permettre de voir au tableau, l'enfant doit être équipé de matériel informatique avec caméra pour la prise de vue à distance et l'agrandissement. Dans ce cas, il ne sera pas placé au premier rang mais à la distance optimale pour le fonctionnement de ce matériel. La classe doit être aménagée de sorte d'atténuer au maximum la lumière avec la pose de stores filtrants. Les supports d'apprentissages doivent être lisibles auprès de l'enfant avec la mise en place de photocopies en gros caractères avec un contraste prononcé. Les tablettes permettant de grossir les textes sont d'une grande utilité.

Du fait de leurs troubles visuels, le rythme des apprentissages doit être adapté car les enfants atteints d'albinisme doivent fournir plus d'attention que leurs camarades pour trouver des informations et les restituer générant le plus souvent une lenteur et une fatigabilité importante. Pour pallier cela, les enseignants doivent privilégier au maximum l'oral à l'écrit. Concernant les examens, des dispositions particulières sont mises en place dont l'aménagement d'un temps supplémentaire, l'utilisation de sujets en gros caractère voire, en fonction des besoins de l'élève, des aménagements plus spécifiques comme l'utilisation de support informatique ou de synthèse vocale. Le port d'une casquette à visière en classe doit être autorisé pour les élèves qui présentent une photophobie importante. Avec un suivi régulier et précoce, l'espérance de vie des personnes atteintes d'albinisme est normale. En dehors des professions qui nécessitent une acuité visuelle importante, elles peuvent prétendre à un large choix d'orientation professionnelle. Il est donc fondamental d'offrir aux enfants atteints d'albinisme une scolarisation de qualité (157).

### 3.8. Vie professionnelle

Des mesures et objets adaptés aux personnes mal voyantes ont été instaurés permettant d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'albinisme (94) (149). La vie au

quotidien peut également être améliorée par une association française des personnes atteintes d'albinisme appelée « Genespoir » permettant d'apporter connaissances, conseils et soutien aux personnes concernées et aux familles.

Depuis la loi du 10 juillet 1987, toutes les entreprises du secteur privé comme publique de plus de vingt salariés sont dans l'obligation de compter dans leur effectif dans une proportion d'au moins 6 % les travailleurs handicapés. Enfin, la loi n° 2005-102 du 11 février 2005 « pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées » a permis la création d'une Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) dans chaque département. Ces MDPH ont comme ambition de devenir un guichet unique pour accompagner toute personne handicapée et sa famille dans tous les domaines de leur vie. Cette accompagnement est applicable pour les enfants en âge d'être scolarisés, mais également pour les adultes souhaitant trouver une activité professionnelle (158). Les personnes atteintes d'albinisme peuvent déposer un dossier auprès de la MDPH de leur département pour faire reconnaître leur handicap. Après examen du dossier, l'attribution d'aides pour la prise en charge des frais relatifs à l'albinisme de l'enfant peut être délivrée par la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH). A ce jour, les aides existantes sont l'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH) et Prestation de Compensation du Handicap (PCH). Les adultes atteints d'albinisme peuvent déposer une demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) auprès de la MDPH et qui attribue ou non la qualité de travailleur handicapé. Les adultes atteints d'albinisme peuvent prétendre à bénéficier de l'Allocation Adulte Handicapé (AAH) ainsi que de la retraite anticipée sous certaines conditions.

## Conclusion

Il est essentiel de retrouver les trois dimensions du parcours de soin du patient atteint d'albinisme : le diagnostic, la prise en charge et le suivi de cette maladie. Un diagnostic précoce d'un patient atteint d'albinisme est très important pour gérer les atteintes oculaires et maximiser le potentiel visuel, mais également pour optimiser le bien-être général, l'éducation, l'estime de soi et le développement cognitif. Il repose principalement sur l'examen clinique, électrophysiologique et sur l'imagerie. La prise en charge est centrée sur des soins ophtalmologiques appropriés et sur la surveillance cutanée pour détecter et prévenir les dommages causés par l'exposition au soleil.

Le parcours de soin d'un patient atteint d'albinisme se divise en 3 dimensions principales : le suivi dermatologique, ophtalmologique, et génétique. En fonction de la forme d'albinisme, d'autres dimensions sont à prendre en compte dont suivi neurologique et psychologique, le suivi médicosocial et le suivi ORL. Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a été conçu par la HAS en 2019 permettant d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'AOC. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Cependant, trop peu de recommandations existent dans les instances internationales. La population fait état d'une méconnaissance de la maladie dans de nombreux pays. Nous nous devons d'intensifier dans les années futures les mesures de prévention et de lutte contre le cancer de la peau chez cette population en insistant sur la mise en œuvre de programmes de dépistage médical pour identifier les lésions cutanées actiniques potentiellement malignes et permettre une détection précoce du cancer, ainsi que la mise à disposition de mesures de traitement psychologique et dermatologique efficaces et immédiates. Bien que le cancer de la peau soit la cause la plus fréquente de décès précoce chez les albinos, les patients affectés peuvent avoir une espérance de vie normale avec la prise en charge précoce de soins cutanés.

Quelle que soit la situation géographique, les patients atteints d'albinisme ne devraient plus se sentir rejetés et isolés. Préalablement les initiatives visant à sensibiliser à l'albinisme sont extrêmement importantes afin d'améliorer la qualité de vie des patients. La prise en charge de l'AOC vise à réduire la morbidité due au cancer avancé de la peau et aux maladies oculaires. Cela est possible grâce à la prévention primaire dermatologique et ophtalmologique et aux mesures de prévention secondaire. En fournissant des soins adéquats aux patients, il est possible de modifier l'évolution de la maladie et de traiter les

comorbidités lorsqu'elles sont présentes. En outre, la maladie peut être mieux comprise, et cela contribue à éliminer la stigmatisation et les préjugés associés à la maladie.

## Bibliographie

1. La pigmentation cutanée [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: [http://document.cedef.org/enseignement/cours\\_semiologie/CEDEF\\_pigmentation\\_cutanee.pdf](http://document.cedef.org/enseignement/cours_semiologie/CEDEF_pigmentation_cutanee.pdf)
2. Baxter LL, Watkins-Chow DE, Pavan WJ, Loftus SK. A curated gene list for expanding the horizons of pigmentation biology. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019 May;32(3):348-358. doi: 10.1111/pcmr.12743. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30339321.
3. Federico JR, Krishnamurthy K. Albinism. 2020 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30085560.
4. Le Douarin N, Kalcheim C. *The Neural Crest*. 2<sup>e</sup> éd. Cambridge University Press; 1999. 469 p. (Developmental and Cell Biology Series).
5. Theveneau E, Mayor R. Neural crest delamination and migration: from epithelium-to-mesenchyme transition to collective cell migration. *Dev Biol.* 2012 Jun 1;366(1):34-54. doi: 10.1016/j.ydbio.2011.12.041. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22261150.
6. Knecht AK, Bronner-Fraser M. Induction of the neural crest: a multigene process. *Nat Rev Genet.* 2002 Jun;3(6):453-61. doi: 10.1038/nrg819. PMID: 12042772.
7. Les cellules des crêtes neurales : « la seule chose intéressante » chez les Vertébrés ? [Internet]. Planet-Vie. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/developpement/phases-du-developpement/les-cellules-des-cretes-neurales-la-seule-chose>
8. Meulemans D, Bronner-Fraser M. Gene-regulatory interactions in neural crest evolution and development. *Dev Cell.* 2004 Sep;7(3):291-9. doi: 10.1016/j.devcel.2004.08.007. PMID: 15363405.
9. Jessen KR, Mirsky R, Lloyd AC. Schwann Cells: Development and Role in Nerve Repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015 May 8;7(7):a020487. doi: 10.1101/cshperspect.a020487. PMID: 25957303; PMCID: PMC4484967.
10. Figaro Santé. Structures et rôles de la peau. De quoi la peau est-elle composée ? [Internet]. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/beaute/structures-roles-peau/quoi-peau-est-elle-composee>
11. Méliissopoulos A, Levacher C. *La peau: structure et physiologie*. Lavoisier. Paris; 2012. 288 p.
12. Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux [Histology of skin and hair follicle]. *Med Sci (Paris)*. 2006 Feb;22(2):131-7. French. doi: 10.1051/medsci/2006222131. PMID: 16457751.
13. Université numérique de la dermatologie francophone. Histologie et histophysiologie de la peau et ses annexes [Internet]. cedef.org. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://undf.cedef.org/fr/document/Histologie-et-histophysiologie-de-la-peau-et-ses-annexes>

14. Démarchez M. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes [Internet]. Biologie de la peau. 2015 [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10&lang=fr>
15. Eckert RL, Rorke EA. Molecular biology of keratinocyte differentiation. *Environ Health Perspect.* 1989 Mar;80:109-16. doi: 10.1289/ehp.8980109. PMID: 2466639; PMCID: PMC1567608.
16. Watt FM. Involucrin and other markers of keratinocyte terminal differentiation. *J Invest Dermatol.* 1983 Jul;81(1 Suppl):100s-3s. doi: 10.1111/1523-1747.ep12540786. PMID: 6345687. Watt, F.M. (1983). Involucrin and other markers of keratinocyte terminal differentiation. *J. Invest. Dermatol.* 81, 100s –3s.
17. Haftek M, Teillon MH, Schmitt D. Stratum corneum, corneodesmosomes and ex vivo percutaneous penetration. *Microsc Res Tech.* 1998 Nov 1;43(3):242-9. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(19981101)43:3<242::AID-JEMT6>3.0.CO;2-G. PMID: 9840802.
18. Bretkreutz D, Mirancea N, Nischt R. Basement membranes in skin: unique matrix structures with diverse functions? *Histochem Cell Biol.* 2009 Jul;132(1):1-10. doi: 10.1007/s00418-009-0586-0. Epub 2009 Mar 31. PMID: 19333614.
19. Ellero-Simatos S. Le tissu adipeux [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2013 [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article28>
20. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol.* 2002 Jul-Aug;12(4):390-9; quiz 400-1. PMID: 12095893.
21. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymińska A. Skin melanocytes: biology and development. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013 Feb;30(1):30-41. doi: 10.5114/pdia.2013.33376. Epub 2013 Feb 20. PMID: 24278043; PMCID: PMC3834696.
22. Alonso L, Fuchs E. The hair cycle. *J Cell Sci* 1 February 2006; 119 (3): 391–393. doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.02793>.
23. Ebling FJG. The Biology of Hair. *Hair Disord.* 1 juill 1987;5(3):467-81.
24. Rigot M. Pathologies du cuir chevelu et leurs traitements. Université de Limoges Faculté de Pharmacie; 2004.
25. Tracqui A. Le poil: structure et physiologie. *Rev Fr Lab.* 1 févr 1996;1996(282):19-23.
26. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=bulge>
27. Koch DWD Sandra L. Deedrick - Forensic Science Communications - January 2004 [Internet]. FBI. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.fbi.gov/about-us/lab/forensic-science-communications/fsc/jan2004/research/2004\\_01\\_research01b.htm](https://www.fbi.gov/about-us/lab/forensic-science-communications/fsc/jan2004/research/2004_01_research01b.htm)
28. Hernandez M, Mercier-Fresnel M-M. Le nouveau précis d'esthétique cosmétique. Vigot. 2002. 80 p.

29. Rompolas P, Greco V. Stem cell dynamics in the hair follicle niche. *Semin Cell Dev Biol.* 2014 Jan-Feb;25-26:34-42. doi: 10.1016/j.semcdb.2013.12.005. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24361866; PMCID: PMC3988239.
30. El Mathari B. Rôle de la protéine dystrophine Dp71 dans l'inflammation vasculaire rétinienne. [Paris]: Université Pierre et Marie Curie; 2014.
31. L'anatomie de l'oeil [Internet]. [cité 1 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.bioinformatics.org/oeil-couleur/dossier/anatomie.html>
32. Des cellules souches dans la rétine [Internet]. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: <http://baladesnaturalistes.hautetfort.com/archive/2012/07/28/des-cellules-souches-dans-la-retine.html>
33. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Melanocytes and their diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 May 1;4(5):a017046. doi: 10.1101/cshperspect.a017046. PMID: 24789876; PMCID: PMC3996377.
34. Borovansky J, Riley PA. Melanins and Melanosomes: Biosynthesis, Structure, Physiological and Pathological Functions. Wiley-Blackwell. 2011. 429 p.
35. Panzella L, Ebato A, Napolitano A, Koike K. The Late Stages of Melanogenesis: Exploring the Chemical Facets and the Application Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 13;19(6):1753. doi: 10.3390/ijms19061753. PMID: 29899264; PMCID: PMC6032422.
36. Dubucs G. Apports de l'examen oculaire fœtal en fœtopathologie. [Toulouse]: Université Toulouse III - Paul Sabatier Faculté de Médecine.; 2018.
37. Janssen SF, Gorgels TG, Bossers K, Ten Brink JB, Essing AH, Nagtegaal M, van der Spek PJ, Jansonius NM, Bergen AA. Gene expression and functional annotation of the human ciliary body epithelia. *PLoS One.* 2012;7(9):e44973. doi: 10.1371/journal.pone.0044973. Epub 2012 Sep 18. PMID: 23028713; PMCID: PMC3445623.
38. Mills SE. Histology for pathologists. 5<sup>e</sup> éd. Philadelphie: Wolters Kluwer; 2020. 3155 p.
39. Coroi M, Mușiu G, Roșca E, Burtă L, Ilin R, Manole F. Choroidal melanocytes and associated pathology. *Rom J Morphol Embryol.* 2006;47(3):269-72. PMID: 17308687.
40. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.7.2.html#ID-85>
41. Sitiwin E, Madigan MC, Gratton E, Cherepanoff S, Conway RM, Whan R, Macmillan A. Shedding light on melanins within in situ human eye melanocytes using 2-photon microscopy profiling techniques. *Sci Rep.* 2019 Dec 9;9(1):18585. doi: 10.1038/s41598-019-54871-y. PMID: 31819095; PMCID: PMC6901595.
42. Hu DN, Simon JD, Sarna T. Role of ocular melanin in ophthalmic physiology and pathology. *Photochem Photobiol.* 2008 May-Jun;84(3):639-44. doi: 10.1111/j.1751-1097.2008.00316.x. Epub 2008 Mar 8. PMID: 18346089.
43. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire [Internet]. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file\\_100014.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100014.html)

44. Plonka PM, Passeron T, Brenner M, Tobin DJ, Shibahara S, Thomas A, Slominski A, Kadekaro AL, Herschkovitz D, Peters E, Nordlund JJ, Abdel-Malek Z, Takeda K, Paus R, Ortonne JP, Hearing VJ, Schallreuter KU. What are melanocytes really doing all day long...? *Exp Dermatol*. 2009 Sep;18(9):799-819. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00912.x. Epub 2009 Jul 30. Erratum in: *Exp Dermatol*. 2009 Dec;18(12):1096. PMID: 19659579; PMCID: PMC2792575.
45. Kondo T, Hearing VJ. Update on the regulation of mammalian melanocyte function and skin pigmentation. *Expert Rev Dermatol*. 2011 Feb 1;6(1):97-108. doi: 10.1586/edm.10.70. PMID: 21572549; PMCID: PMC3093193.
46. Lamoreux ML, Wakamatsu K, Ito S. Interaction of major coat color gene functions in mice as studied by chemical analysis of eumelanin and pheomelanin. *Pigment Cell Res*. 2001 Feb;14(1):23-31. doi: 10.1034/j.1600-0749.2001.140105.x. PMID: 11277491.
47. Ozeki H, Ito S, Wakamatsu K, Hirobe T. Chemical characterization of hair melanins in various coat-color mutants of mice. *J Invest Dermatol*. 1995 Sep;105(3):361-6. doi: 10.1111/1523-1747.ep12320792. PMID: 7665913.
48. Napolitano A, Di Donato P, Prota G. New regulatory mechanisms in the biosynthesis of pheomelanins: rearrangement vs. redox exchange reaction routes of a transient 2H-1, 4-benzothiazine-o-quinonimine intermediate. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Jun 1;1475(1):47-54. doi: 10.1016/s0304-4165(00)00053-2. PMID: 10806337.
49. Wakamatsu K, Ohtara K, Ito S. Chemical analysis of late stages of pheomelanogenesis: conversion of dihydrobenzothiazine to a benzothiazole structure. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009 Aug;22(4):474-86. doi: 10.1111/j.1755-148X.2009.00580.x. Epub 2009 Jun 11. PMID: 19493317.
50. Jimbow K, Park JS, Kato F, Hirosaki K, Toyofuku K, Hua C, Yamashita T. Assembly, target-signaling and intracellular transport of tyrosinase gene family proteins in the initial stage of melanosome biogenesis. *Pigment Cell Res*. 2000 Aug;13(4):222-9. doi: 10.1034/j.1600-0749.2000.130403.x. PMID: 10952389.
51. Aspengren S, Hedberg D, Sköld HN, Wallin M. New insights into melanosome transport in vertebrate pigment cells. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2009;272:245-302. doi: 10.1016/S1937-6448(08)01606-7. PMID: 19121820.
52. Wu XS, Rao K, Zhang H, Wang F, Sellers JR, Matesic LE, Copeland NG, Jenkins NA, Hammer JA 3rd. Identification of an organelle receptor for myosin-Va. *Nat Cell Biol*. 2002 Apr;4(4):271-8. doi: 10.1038/ncb760. PMID: 11887186.
53. Goud B. How Rab proteins link motors to membranes. *Nat Cell Biol*. 2002 Apr;4(4):E77-8. doi: 10.1038/ncb0402-e77. PMID: 11944038.
54. Steingrímsson E, Copeland NG, Jenkins NA. Mouse coat color mutations: from fancy mice to functional genomics. *Dev Dyn*. 2006 Sep;235(9):2401-11. doi: 10.1002/dvdy.20840. PMID: 16691561.
55. Singh, S.K., Nizard, C., Kurfurst, R., Bonte, F., Schnebert, S. and Tobin, D.J. (2008), The silver locus product (Silv/gp100/Pmel17) as a new tool for the analysis of melanosome transfer in human melanocyte–keratinocyte co-culture. *Experimental Dermatology*, 17: 418-426. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00702.x>.

56. Scott G, Leopardi S, Printup S, Madden BC. Filopodia are conduits for melanosome transfer to keratinocytes. *J Cell Sci.* 2002 Apr 1;115(Pt 7):1441-51. PMID: 11896192.
57. Wu XS, Martina JA, Hammer JA. Melanoregulin is stably targeted to the melanosome membrane by palmitoylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 21 sept 2012;426(2):209-14.
58. Van Den Bossche K, Naeyaert J-M, Lambert J. The Quest for the Mechanism of Melanin Transfer. *Traffic.* 1 juill 2006;7(7):769-78.
59. Bertolotto C, Abbe P, Hemesath TJ, Bille K, Fisher DE, Ortonne JP, Ballotti R. Microphthalmia gene product as a signal transducer in cAMP-induced differentiation of melanocytes. *J Cell Biol.* 1998 Aug 10;142(3):827-35. doi: 10.1083/jcb.142.3.827. PMID: 9700169; PMCID: PMC2148160.
60. Tsatmali M, Ancans J, Yukitake J, Thody AJ. Skin POMC peptides: their actions at the human MC-1 receptor and roles in the tanning response. *Pigment Cell Res.* 2000;13 Suppl 8:125-9. doi: 10.1034/j.1600-0749.13.s8.22.x. PMID: 11041369.
61. Hearing VJ, Jiménez M. Mammalian tyrosinase--the critical regulatory control point in melanocyte pigmentation. *Int J Biochem.* 1987;19(12):1141-7. doi: 10.1016/0020-711x(87)90095-4. PMID: 3125075.
62. Passeron T, Bahadoran P, Bertolotto C, Chiaverini C, Buscà R, Valony G, Bille K, Ortonne JP, Ballotti R. Cyclic AMP promotes a peripheral distribution of melanosomes and stimulates melanophilin/Slac2-a and actin association. *FASEB J.* 2004 Jun;18(9):989-91. doi: 10.1096/fj.03-1240fje. Epub 2004 Apr 1. PMID: 15059972.
63. Ortonne, J. P. Mélanogénèse 1989: aspects biochimiques et cellulaires. *Séminaires INSERM,* 1989, 201, 143-157.
64. Aroca P, Urabe K, Kobayashi T, Tsukamoto K, Hearing VJ. Melanin biosynthesis patterns following hormonal stimulation. *J Biol Chem.* 1993 Dec 5;268(34):25650-5. PMID: 7902353.
65. Park HY, Kosmadaki M, Yaar M, Gilchrest BA. Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2009 May;66(9):1493-506. doi: 10.1007/s00018-009-8703-8. PMID: 19153661.
66. Eller MS, Ostrom K, Gilchrest BA. DNA damage enhances melanogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Feb 6;93(3):1087-92. doi: 10.1073/pnas.93.3.1087. PMID: 8577719; PMCID: PMC40035.
67. Buscà R, Ballotti R. Cyclic AMP a key messenger in the regulation of skin pigmentation. *Pigment Cell Res.* 2000 Apr;13(2):60-9. doi: 10.1034/j.1600-0749.2000.130203.x. PMID: 10841026.
68. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988 Jun;124(6):869-71. doi: 10.1001/archderm.124.6.869. PMID: 3377516.
69. Démarchez M. Le mélanocyte et la pigmentation [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2019 [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: [https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12&lang=fr#outil\\_sommaire\\_1](https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12&lang=fr#outil_sommaire_1)

70. Oetting WS, King RA. Molecular basis of albinism: mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Hum Mutat.* 1999;13(2):99-115. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1999)13:2<99::AID-HUMU2>3.0.CO;2-C. PMID: 10094567.
71. Arveiler B, Lasseaux E, Morice-Picard F. Clinique et génétique de l'albinisme. *Presse Médicale.* 1 juill 2017;46(7, Part 1):648-54.
72. Lee ST, Nicholls RD, Schnur RE, Guida LC, Lu-Kuo J, Spinner NB, Zackai EH, Spritz RA. Diverse mutations of the P gene among African-Americans with type II (tyrosinase-positive) oculocutaneous albinism (OCA2). *Hum Mol Genet.* 1994 Nov;3(11):2047-51. PMID: 7874125.
73. Kromberg JG, Castle DJ, Zwane EM, Bothwell J, Kidson S, Bartel P, Phillips JI, Jenkins T. Red or rufous albinism in southern Africa. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1990 Sep;11(3):229-35. doi: 10.3109/13816819009020984. PMID: 2126368.
74. Forshew T, Khaliq S, Tee L, Smith U, Johnson CA, Mehdi SQ, Maher ER. Identification of novel TYR and TYRP1 mutations in oculocutaneous albinism. *Clin Genet.* 2005 Aug;68(2):182-4. doi: 10.1111/j.1399-0004.2005.00460.x. PMID: 15996218.
75. Rooryck C, Roudaut C, Robine E, Müsebeck J, Arveiler B. Oculocutaneous albinism with TYRP1 gene mutations in a Caucasian patient. *Pigment Cell Res.* 2006 Jun;19(3):239-42. doi: 10.1111/j.1600-0749.2006.00298.x. PMID: 16704458.
76. Yamada M, Sakai K, Hayashi M, Hozumi Y, Abe Y, Kawaguchi M, Ihn H, Suzuki T. Oculocutaneous albinism type 3: a Japanese girl with novel mutations in TYRP1 gene. *J Dermatol Sci.* 2011 Dec;64(3):217-22. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.09.005. Epub 2011 Sep 24. PMID: 21996312.
77. Zhang KH, Li Z, Lei J, Pang T, Xu B, Jiang WY, Li HY. Oculocutaneous albinism type 3 (OCA3): analysis of two novel mutations in TYRP1 gene in two Chinese patients. *Cell Biochem Biophys.* 2011 Dec;61(3):523-9. doi: 10.1007/s12013-011-9234-0. PMID: 21739261.
78. Inagaki K, Suzuki T, Shimizu H, Ishii N, Umezawa Y, Tada J, Kikuchi N, Takata M, Takamori K, Kishibe M, Tanaka M, Miyamura Y, Ito S, Tomita Y. Oculocutaneous albinism type 4 is one of the most common types of albinism in Japan. *Am J Hum Genet.* 2004 Mar;74(3):466-71. doi: 10.1086/382195. Epub 2004 Feb 11. PMID: 14961451; PMCID: PMC1182260.
79. RESERVES IU-TD. Orphanet: Albinisme oculo cutané [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=55](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=55)
80. Lee S, Schimmenti LA, King RA, Brilliant M, Anderson JL, Schoonveld C, Summers CG. Posterior staphyloma in oculocutaneous albinism: another possible cause of reduced visual acuity. *J AAPOS.* 2015 Dec;19(6):562-4. doi: 10.1016/j.jaapos.2015.06.009. PMID: 26691042; PMCID: PMC4948991.
81. Les publications de Genespoir | Genespoir [Internet]. AssoConnect. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.genespoir.org/page/73873-les-publications-de-genespoir>
82. Kamaraj B, Purohit R. Mutational analysis of oculocutaneous albinism: a compact review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:905472. doi: 10.1155/2014/905472. Epub 2014 Jun 29. PMID: 25093188; PMCID: PMC4100393.

83. Pennamen P, Tingaud-Sequeira A, Gazova I, Keighren M, McKie L, Marlin S, Gherbi Halem S, Kaplan J, Delevoye C, Lacombe D, Plaisant C, Michaud V, Lasseaux E, Javerzat S, Jackson I, Arveiler B. Dopachrome tautomerase variants in patients with oculocutaneous albinism. *Genet Med*. 2021 Mar;23(3):479-487. doi: 10.1038/s41436-020-00997-8. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33100333.
84. Pennamen P, Le L, Tingaud-Sequeira A, Fiore M, Bauters A, Van Duong Béatrice N, Coste V, Bordet JC, Plaisant C, Diallo M, Michaud V, Trimouille A, Lacombe D, Lasseaux E, Delevoye C, Picard FM, Delobel B, Marks MS, Arveiler B. BLOC1S5 pathogenic variants cause a new type of Hermansky-Pudlak syndrome. *Genet Med*. 2020 Oct;22(10):1613-1622. doi: 10.1038/s41436-020-0867-5. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32565547; PMCID: PMC7529931.
85. Rapport SFO 2017 - OPHTALMOLOGIE PÉDIATRIQUE [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2017/file\\_100017.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2017/file_100017.html)
86. Summers CG. Vision in albinism. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996;94:1095-155. PMID: 8981720; PMCID: PMC1312119.
87. Rooryck C, Morice F, Mortemousque B, Lacombe D, Taïeb A, Arveiler B. Albinisme oculocutané. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2007 May 1;134(5, Part 2):55-64.
88. Jauregui R, Huryn LA, Brooks BP. Comprehensive Review of the Genetics of Albinism. *Journal of Visual Impairment & Blindness*. 112<sup>e</sup> éd. 2018;683-700.
89. Grønskov K, Ek J, Brondum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Nov 2;2:43. doi: 10.1186/1750-1172-2-43. PMID: 17980020; PMCID: PMC2211462.
90. King RA, Townsend D, Oetting W, Summers CG, Olds DP, White JG, Spritz RA. Temperature-sensitive tyrosinase associated with peripheral pigmentation in oculocutaneous albinism. *J Clin Invest*. 1991 Mar;87(3):1046-53. doi: 10.1172/JCI115064. PMID: 1900307; PMCID: PMC329899.
91. Potterf SB, Furumura M, Sviderskaya EV, Santis C, Bennett DC, Hearing VJ. Normal tyrosine transport and abnormal tyrosinase routing in pink-eyed dilution melanocytes. *Exp Cell Res*. 1998 Oct 10;244(1):319-26. doi: 10.1006/excr.1998.4173. PMID: 9770375.
92. Lamoreux ML, Zhou BK, Rosemlat S, Orlow SJ. The pinkeyed-dilution protein and the eumelanin/pheomelanin switch: in support of a unifying hypothesis. *Pigment Cell Res*. 1995 Oct;8(5):263-70. doi: 10.1111/j.1600-0749.1995.tb00673.x. PMID: 8789201.
93. Ancans J, Tobin DJ, Hoogduijn MJ, Smit NP, Wakamatsu K, Thody AJ. Melanosomal pH controls rate of melanogenesis, eumelanin/phaeomelanin ratio and melanosome maturation in melanocytes and melanoma cells. *Exp Cell Res*. 2001 Aug 1;268(1):26-35. doi: 10.1006/excr.2001.5251. PMID: 11461115.
94. Okulicz JF, Shah RS, Schwartz RA, Janniger CK. Oculocutaneous albinism. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 May;17(3):251-6. doi: 10.1046/j.1468-3083.2003.00767.x. PMID: 12702061.
95. Manga, Prashiela. 2018. «Chapter 5. Molecular Biology of Albinism». In *Albinism in Africa: Historical, Geographic, Medical, Genetic, and Psychosocial Aspects*, édité par Jennifer Kromberg et Prashiela Manga, 99-119. London; Cambridge, MA: Academic Press, une impression d'Elsevier.

96. Boissy RE, Zhao H, Oetting WS, Austin LM, Wildenberg SC, Boissy YL, Zhao Y, Sturm RA, Hearing VJ, King RA, Nordlund JJ. 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.* 1996 Jun;58(6):1145-56. PMID: 8651291; PMCID: PMC1915069.
97. Manga P, Sato K, Ye L, Beermann F, Lamoreux ML, Orlow SJ. Mutational analysis of the modulation of tyrosinase by tyrosinase-related proteins 1 and 2 in vitro. *Pigment Cell Res.* 2000 Oct;13(5):364-74. doi: 10.1034/j.1600-0749.2000.130510.x. PMID: 11041214.
98. Sarangarajan R, Boissy RE. Tyrp1 and oculocutaneous albinism type 3. *Pigment Cell Res.* 2001 Dec;14(6):437-44. doi: 10.1034/j.1600-0749.2001.140603.x. PMID: 11775055.
99. Luo D, Chen H, Jimbow K. Cotransfection of genes encoding human tyrosinase and tyrosinase-related protein-1 prevents melanocyte death and enhances melanin pigmentation and gene expression of Lamp-1. *Exp Cell Res.* 1994 Jul;213(1):231-41. doi: 10.1006/excr.1994.1195. PMID: 8020595.
100. Newton JM, Cohen-Barak O, Hagiwara N, Gardner JM, Davisson MT, King RA, Brilliant MH. Mutations in the human orthologue of the mouse underwhite gene (uw) underlie a new form of oculocutaneous albinism, OCA4. *Am J Hum Genet.* 2001 Nov;69(5):981-8. doi: 10.1086/324340. Epub 2001 Sep 26. PMID: 11574907; PMCID: PMC1274374.
101. Suzuki T, Tomita Y. Recent advances in genetic analyses of oculocutaneous albinism types 2 and 4. *J Dermatol Sci.* 2008 Jul;51(1):1-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.12.008. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18407468.
102. 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.* 2013 Jul;84(1):91-3. doi: 10.1111/cge.12019. Epub 2012 Oct 10. PMID: 23050561.
103. 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. Increasing the complexity: new genes and new types of albinism. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014 Jan;27(1):11-8. doi: 10.1111/pcmr.12167. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24066960.
104. Grønskov K, Dooley CM, Østergaard E, Kelsh RN, Hansen L, Levesque MP, Vilhelmsen K, Møllgård K, Stemple DL, Rosenberg T. Mutations in c10orf11, a melanocyte-differentiation gene, cause autosomal-recessive albinism. *Am J Hum Genet.* 2013 Mar 7;92(3):415-21. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.01.006. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23395477; PMCID: PMC3591853.
105. RESERVES IU-TD. Orphanet: Albinisme oculaire récessif lié à l'X [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=54](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=54)
106. GeneCards - Human Genes | Gene Database | Gene Search [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.genecards.org/>
107. HERMAN SKY F, PUDLAK P. Albinism Associated with Hemorrhagic Diathesis and Unusual Pigmented Reticular Cells in the Bone Marrow: Report of Two Cases with Histochemical Studies. *Blood.* 1 févr 1959;14(2):162-9.

108. Wei AH, Li W. Hermansky-Pudlak syndrome: pigmentary and non-pigmentary defects and their pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013 Mar;26(2):176-92. doi: 10.1111/pcmr.12051. Epub 2012 Dec 31. PMID: 23171219.
109. Fukai K, Oh J, Karim MA, Moore KJ, Kandil HH, Ito H, Bürger J, Spritz RA. Homozygosity mapping of the gene for Chediak-Higashi syndrome to chromosome 1q42-q44 in a segment of conserved syntenicity that includes the mouse beige locus (bg). *Am J Hum Genet.* 1996 Sep;59(3):620-4. PMID: 8751863; PMCID: PMC1914913.
110. de Azambuja AP, do Nascimento B, Comar SR, Loth G, Ribeiro LL, Bonfim C, Pianovski M, Zanis Neto J, Malvezzi M. Four cases of Chédiak-Higashi syndrome. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(4):315-6. doi: 10.5581/1516-8484.20110084. PMID: 23049325; PMCID: PMC3415768.
111. Syndrome de Chédiak-Higashi - Immunologie; troubles allergiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/d%C3%A9ficiences-immunitaires/syndrome-de-ch%C3%A9diak-higashi>
112. Karim MA, Suzuki K, Fukai K, Oh J, Nagle DL, Moore KJ, Barbosa E, Falik-Borenstein T, Filipovich A, Ishida Y, Kivrikko S, Klein C, Kreuz F, Levin A, Miyajima H, Regueiro JR, Russo C, Uyama E, Vierimaa O, Spritz RA. Apparent genotype-phenotype correlation in childhood, adolescent, and adult Chediak-Higashi syndrome. *Am J Med Genet.* 2002 Feb 15;108(1):16-22. PMID: 11857544.
113. Lookingbill DP. The Archives of Dermatology Annual Trainee Award. *Arch Dermatol.* 1 juill 1995;131(7):841-841.
114. Asuquo ME, Ngim O, Ebughe G, Basse EE. Skin cancers amongst four Nigerian albinos. *Int J Dermatol.* 2009 Jun;48(6):636-8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04017.x. PMID: 19538377.
115. Mabula JB, Chalya PL, Mchembe MD, Jaka H, Giiti G, Rambau P, Masalu N, Kamugisha E, Robert S, Gilyoma JM. Skin cancers among Albinos at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania: a retrospective review of 64 cases. *BMC Dermatol.* 2012 Jun 8;12:5. doi: 10.1186/1471-5945-12-5. PMID: 22681652; PMCID: PMC3483204.
116. Handor H, Laghmari M. Albinisme oculocutané: iris en transillumination [Oculocutaneous albinism: iris in transillumination]. *Pan Afr Med J.* 2013 Sep 3;16:3. French. doi: 10.11604/pamj.2013.16.3.3154. PMID: 24570774; PMCID: PMC3926759.
117. Kruijt CC, de Wit GC, Bergen AA, Florijn RJ, Schalijs-Delfos NE, van Genderen MM. The Phenotypic Spectrum of Albinism. *Ophthalmology.* 2018 Dec;125(12):1953-1960. doi: 10.1016/j.optha.2018.08.003. Epub 2018 Aug 8. PMID: 30098354.
118. Brodsky MC, Fray KJ. Positive angle kappa: a sign of albinism in patients with congenital nystagmus. *Am J Ophthalmol.* 2004 Apr;137(4):625-9. doi: 10.1016/j.ajo.2003.11.066. PMID: 15059699.
119. Summers CG, King RA, Merrill KS, Lavoie JD. Positive angle kappa in albinism. *Am J Ophthalmol.* 2004 Dec;138(6):1093. doi: 10.1016/j.ajo.2004.08.024. PMID: 15629334.
120. Morice-Picard F. Etude clinique et génétique de l'Albinisme Oculocutané : Développement d'outils de diagnostic moléculaire et recherche de nouveaux gènes. [Ecole doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé]. [Bordeaux]: Université Victor Segalen Bordeaux 2; 2013.

121. Jarry D, Roussat B, Rigolet MH, Hamard H. Exploration des voies optiques rétro-chiasmatiques chez l'albinos [Exploration of retro-chiasmatic visual pathways in human albinism]. *J Fr Ophthalmol*. 2000 Apr;23(4):340-4. French. PMID: 10794981.
122. von dem Hagen EA, Hoffmann MB, Morland AB. Identifying human albinism: a comparison of VEP and fMRI. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jan;49(1):238-49. doi: 10.1167/iovs.07-0458. PMID: 18172098.
123. Harvey PS, King RA, Summers CG. Spectrum of foveal development in albinism detected with optical coherence tomography. *J AAPOS*. 2006 Jun;10(3):237-42. doi: 10.1016/j.jaapos.2006.01.008. PMID: 16814177.
124. Sheth V, Gottlob I, Mohammad S, McLean RJ, Maconachie GD, Kumar A, Degg C, Proudlock FA. Diagnostic potential of iris cross-sectional imaging in albinism using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2082-90. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.018. Epub 2013 May 29. PMID: 23725737.
125. Schmitz B, Käsmann-Kellner B, Schäfer T, Krick CM, Grön G, Backens M, Reith W. Monocular visual activation patterns in albinism as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp*. 2004 Sep;23(1):40-52. doi: 10.1002/hbm.20046. PMID: 15281140; PMCID: PMC6871927.
126. Poulter JA, Al-Araimi M, Conte I, van Genderen MM, Sheridan E, Carr IM, Parry DA, Shires M, Carrella S, Bradbury J, Khan K, Lakeman P, Sergouniotis PI, Webster AR, Moore AT, Pal B, Mohamed MD, Venkataramana A, Ramprasad V, Shetty R, Saktivel M, Kumaramanickavel G, Tan A, Mackey DA, Hewitt AW, Banfi S, Ali M, Inglehearn CF, Toomes C. Recessive mutations in SLC38A8 cause foveal hypoplasia and optic nerve misrouting without albinism. *Am J Hum Genet*. 2013 Dec 5;93(6):1143-50. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.11.002. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24290379; PMCID: PMC3853409.
127. De Laporte S. Le produit solaire : un produit de santé : harmonisation juridique européenne et recommandations aux utilisateurs. Université Joseph Fourier;
128. Liu S, Kuht HJ, Moon EH, Maconachie GDE, Thomas MG. Current and emerging treatments for albinism. *Surv Ophthalmol*. 2021 Mar-Apr;66(2):362-377. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.10.007. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33129801.
129. Marçon CR, Maia M. Albinism: epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors. *An Bras Dermatol*. 2019/09/30 éd. 2019;94(5):503-20.
130. Cancers de la peau - Recommandations et outils d'aide à la pratique [Internet]. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-de-la-peau>
131. Dijkstal JM, Cooley SS, Holleschau AM, King RA, Summers CG. Change in visual acuity in albinism in the early school years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012 Mar-Apr;49(2):81-6; quiz 87. doi: 10.3928/01913913-20110628-02. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21732575.
132. malvoyance.com - Malvoyance : classification officielle établie par l'OMS [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: [http://www.malvoyance.com/?Malvoyance\\_%3A\\_classification\\_officielle\\_%E9tablie\\_par\\_l%92OMS](http://www.malvoyance.com/?Malvoyance_%3A_classification_officielle_%E9tablie_par_l%92OMS)

133. Onuigbo. Adenocystic Carcinoma as a Molecular Variant of Albino Skin Cancer. *J Med Diagn Methods* [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 25];05(01). Available from: <http://www.omicsgroup.org/journals/adenocystic-carcinoma-as-a-molecular-variant-of-albino-skin-cancer-2168-9784-1000193.php?aid=66364>.
134. Se protéger | Genespoir [Internet]. AssoConnect. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.genespoir.org/page/73981-se-proteger>
135. van der Worp E, Bornman D, Ferreira DL, Faria-Ribeiro M, Garcia-Porta N, González-Meijome JM. Modern scleral contact lenses: A review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2014 Aug;37(4):240-50. doi: 10.1016/j.clae.2014.02.002. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24631015.
136. La recherche avance | Genespoir [Internet]. AssoConnect. [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://www.genespoir.org/page/74146-la-recherche-avance>.
137. Onojafe IF, Adams DR, Simeonov DR, Zhang J, Chan CC, Bernardini IM, Sergeev YV, Dolinska MB, Alur RP, Brilliant MH, Gahl WA, Brooks BP. Nitisinone improves eye and skin pigmentation defects in a mouse model of oculocutaneous albinism. *J Clin Invest*. 2011 Oct;121(10):3914-23. doi: 10.1172/JCI59372. PMID: 21968110; PMCID: PMC3223618.
138. 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*. 2006 Feb;96(4):1201-11. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03657.x. PMID: 16445854.
139. Gargiulo A, Bonetti C, Montefusco S, Neglia S, Di Vicino U, Marrocco E, Corte MD, Domenici L, Auricchio A, Surace EM. AAV-mediated tyrosinase gene transfer restores melanogenesis and retinal function in a model of oculo-cutaneous albinism type I (OCA1). *Mol Ther*. 2009 Aug;17(8):1347-54. doi: 10.1038/mt.2009.112. Epub 2009 May 12. PMID: 19436266; PMCID: PMC2835246.
140. Surace EM, Domenici L, Cortese K, Cotugno G, Di Vicino U, Venturi C, Cellerino A, Marigo V, Tacchetti C, Ballabio A, Auricchio A. Amelioration of both functional and morphological abnormalities in the retina of a mouse model of ocular albinism following AAV-mediated gene transfer. *Mol Ther*. 2005 Oct;12(4):652-8. doi: 10.1016/j.ymthe.2005.06.001. PMID: 16023414.
141. Albinisme : quel traitement pour le nystagmus ? | Genespoir [Internet]. AssoConnect. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.genespoir.org/articles/19510-albinisme-quel-traitement-pour-le-nystagmus>
142. Formes syndromiques | Genespoir [Internet]. AssoConnect. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.genespoir.org/page/64899-formes-syndromiques>
143. Yasumizu M, Nishigori C, Kawaguchi M. Malignant Skin Tumors in Patients with Oculocutaneous Albinism. :5.
144. Berger E, Hunt R, Tzu J, Patel R, Sanchez M. Squamous-cell carcinoma in situ in a patient with oculocutaneous albinism. *Dermatol Online J*. 2011 Oct 15;17(10):22. PMID: 22031648.
145. Suivi médical spécialisé | Genespoir [Internet]. [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://www.genespoir.org/page/161341-suivi-medical-specialise>.

146. Whang SJ, King RA, Summers CG. Grating acuity in albinism in the first three years of life. *J AAPOS*. 2002 Dec;6(6):393-6. doi: 10.1067/mpa.2002.129047. PMID: 12506283.
147. Louwagie CR, Jensen AA, Christoff A, Holleschau AM, King RA, Summers CG. Correlation of grating acuity with letter recognition acuity in children with albinism. *J AAPOS*. 2006 Apr;10(2):168-72. doi: 10.1016/j.jaapos.2005.08.006. PMID: 16678754.
148. 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*. 2008 Oct;21(5):583-7. doi: 10.1111/j.1755-148X.2008.00496.x. PMID: 18821858.
149. Lund PM. Oculocutaneous albinism in southern Africa: population structure, health and genetic care. *Ann Hum Biol*. 2005 Mar-Apr;32(2):168-73. doi: 10.1080/03014460500075423. PMID: 16096213.
150. Kutzbach BR, Summers CG, Holleschau AM, MacDonald JT. Neurodevelopment in Children with Albinism. *Ophthalmology*. 2008 Oct;115(10):1805-1808.e2.
151. Klemen J, McAvinue LP. Does an Increased Prevalence Rate of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Exist Among Persons With Albinism? *J Child Neurol*. 2015 Sep;30(10):1375-7. doi: 10.1177/0883073814556311. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25387547.
152. Kronick B, John RM. Unseen Impairment: Pediatric Primary Care Management of Oculocutaneous Albinism 2. *J Nurse Pract*. 1 sept 2016;12(8):516-22.
153. Palmer C. The social competence of children with albinism. *Vis* 2005. 1 sept 2005;1282:917-21.
154. Okoro AN. Albinism in Nigeria. A clinical and social study. *Br J Dermatol*. 1975 May;92(5):485-92. PMID: 1174464.
155. Hong ES, Zeeb H, Repacholi MH. Albinism in Africa as a public health issue. *BMC Public Health*. 2006 Aug 17;6:212. doi: 10.1186/1471-2458-6-212. PMID: 16916463; PMCID: PMC1584235.
156. Tak WJ, Kim MN, Hong CK, Ro BI, Song KY, Seo SJ. Ocular albinism with sensorineural deafness. *Int J Dermatol*. 2004 Apr;43(4):290-2. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.01857.x. PMID: 15090016.
157. Albinisme [Internet]. Tous à l'école. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.tousalecole.fr/content/albinisme>
158. Légifrance - Le service public de la diffusion du droit [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/>

## Annexes

### Annexe 1 : Types d'hypoplasies fovéolaires (85)<sup>13</sup>

Aspects de la macula normale en SD-OCT		Illustration		
a. Rejet des couches rétinienne internes en dehors de la fovéola : les couches suivantes ne sont donc pas retrouvées dans la fovéola normale : CPE, CNI, CPI et CFO b. Dépression fovéolaire c. Allongement des segments externes (SE) d. Augmentation fovéolaire de l'épaisseur de la CNE				
Grade d'hypoplasie fovéolaire	Caractéristiques structurelles détectées en OCT	Présent ou absent	Illustration	Acuité visuelle moyenne en logMAR avec écart type moyen
1	a. Rejet des couches internes en dehors de la fovéola b. Dépression fovéolaire très estompée c. Allongement des SE d. Augmentation fovéolaire de l'épaisseur de la CNE	a. Absent b. Présent c. Présent d. Présent		0,20 (0,12)
2	a. Rejet des couches internes en dehors de la fovéola b. Dépression fovéolaire c. Allongement des SE d. Augmentation fovéolaire de l'épaisseur de la CNE	a. Absent b. Absent c. Présent d. Présent		0,44 (0,18)
3	a. Rejet des couches internes en dehors de la fovéola b. Dépression fovéolaire c. Allongement des SE d. Augmentation fovéolaire de l'épaisseur de la CNE	a. Absent b. Absent c. Absent d. Présent		0,60 (0,0)
4	a. Rejet des couches internes en dehors de la fovéola b. Dépression fovéolaire c. Allongement des SE d. Augmentation fovéolaire de l'épaisseur de la CNE	a. Absent b. Absent c. Absent d. Absent		0,78 (0,11)
Atypique	a. Rejet des couches internes en dehors de la fovéola b. Dépression fovéolaire peu profonde e. Interruption de la ZE des photorécepteurs	a. Absent b. Présent e. Présent		1,0 (0,08)

<sup>13</sup> CCG : couche des cellules ganglionnaires ; CFO : couche des fibres optiques ; CNE : couche nucléaire externe ; CFNR : couche des fibres nerveuses rétinienne ; CNI : couche nucléaire interne (ou couche des noyaux des cellules bipolaires) ; CPE : couche plexiforme externe ; CPI : couche plexiforme interne ; EPR : épithélium pigmentaire rétinien ; MLE : membrane limitante interne ; SE : segment externe des photorécepteurs ; ZE : zone ellipsoïde.

FACULTE DE PHARMACIE

13 SEP. 2021

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

ARRIVEE

Date de soutenance : 27 Septembre 2021

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

présenté par : James D'ALMEIDA

Sujet : PARCOURS DE SOINS DU PATIENT ATTEINT  
D'ALBINISME : DIAGNOSTIC, PRISE EN CHARGE ET  
SUIVIJury :Président : M. Bertrand RIHN, Docteur en Médecine et  
Sciences, ProfesseurDirecteur : M. Bertrand RIHN, Docteur en Médecine et  
Sciences, Professeur

Juges : M. Olivier JOUBERT, Docteur en Sciences, MCU

M. Alexandre HARLE, Docteur en Pharmacie,

MCU-PH

Mme Coumba NDIAYE, Docteur en Sciences,

MCU

M. Gauthier GAILLARD, Docteur en Pharmacie

Vu,

Lacassagne le 20/08/2021

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Pr. Bertrand RIHN

Pr. Bertrand RIHN



Professeur B. RIHN  
Université de Lorraine

Vu et approuvé,

Nancy, le 27.08.2021

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,


Pr. Raphaël DUVAL

Vu,

Nancy, le

6 SEP. 2021

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement :

11892 C

N° d'identification :

**TITRE**

**PARCOURS DE SOINS DU PATIENT ATTEINT D'ALBINISME : DIAGNOSTIC, PRISE EN CHARGE ET SUIVI**

**Thèse soutenue le 27 Septembre 2021**

**Par James D'ALMEIDA**

**RESUME :**

L'albinisme est une maladie génétique regroupant un ensemble d'affections héréditaires liées à un défaut de synthèse de la mélanine, pouvant aller jusqu'à l'absence totale de pigment mélanique dans les téguments et l'iris, malgré un nombre et une structure normale de mélanocytes.

L'albinisme oculo-cutané est une affection héréditaire dont le mode de transmission est autosomique récessif, sauf pour une forme rare d'albinisme oculaire liée au chromosome X. À ce jour, elle regroupe un ensemble de maladies résultant de mutations dans au moins 21 gènes caractérisées par une hypopigmentation cutanéophanéarienne et une atteinte ophtalmologique. Il peut plus rarement être associé à des anomalies hématologiques, pulmonaires, digestives et neurologiques.

Il est essentiel de retrouver les trois dimensions du parcours de soin du patient atteint d'albinisme : le diagnostic, la prise en charge et le suivi de cette maladie. Un diagnostic précoce d'un patient atteint d'albinisme est très important pour gérer les atteintes oculaires et maximiser le potentiel visuel, mais également pour optimiser le bien-être général, l'éducation, l'estime de soi et le développement cognitif. Il repose principalement sur l'examen clinique, électrophysiologique et sur l'imagerie. La prise en charge est centrée sur des soins ophtalmologiques appropriés et sur la surveillance cutanée pour détecter et prévenir les dommages causés par l'exposition au soleil.

**MOTS CLES :** Maladie génétique congénitale, albinisme, albinisme oculo-cutané, mélanogénèse, parcours de soins

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr, MD, DSc Bertrand RIHN	Institut Jean-Lamour UMR 7198/UL	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

**1 – Sciences fondamentales**  
**3 – Médicament**  
**5 - Biologie**

**2 – Hygiène/Environnement**  
**4 – Alimentation – Nutrition**  
**6 – Pratique professionnelle**