

**A mild form of oculocutaneous albinism type 1:
phenotypic analysis of compound heterozygous patients
with the R402Q variant of the TYR gene**

Solène Monfermé

► **To cite this version:**

Solène Monfermé. A mild form of oculocutaneous albinism type 1: phenotypic analysis of compound heterozygous patients with the R402Q variant of the TYR gene. Human health and pathology. 2017. dumas-01787599

HAL Id: dumas-01787599

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01787599>

Submitted on 7 May 2018

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.

Année 2017

université
de **BORDEAUX**

Thèse N° 3074

U.F.R. des Sciences Médicales

THÈSE

Pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Ophtalmologie

Présentée et soutenue publiquement le 07 juillet 2017 par

Solène MONFERMÉ

née le 5 aout 1988 à Neuilly-sur-Seine

**A MILD FORM OF OCULOCUTANEOUS ALBINISM TYPE 1:
PHENOTYPIC ANALYSIS OF COMPOUND
HETEROZYGOUS PATIENTS WITH THE R402Q VARIANT
OF THE *TYR* GENE**

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Clément PAYA

Rapporteur de thèse :

Monsieur le Professeur Arnaud SAUER

Membres du jury

Présidente :

Madame le Professeur Marie-Noëlle DELYFER

Juges :

Monsieur le Professeur Benoit ARVEILER

Monsieur le Professeur Jean-François KOROBELNIK

Madame le Docteur Eulalie LASSEAUX

Monsieur le Docteur Clément PAYA

REMERCIEMENTS

A notre respectée coordinatrice de DES et présidente du jury,

Madame le Professeur Marie-Noëlle Delyfer,

Je vous suis extrêmement reconnaissante pour votre investissement dans la formation des internes en tant que coordinatrice du DES d'ophtalmologie, veillant sur chacun d'entre nous, disponible et à l'écoute dès notre première année d'internat et aux étapes clef de notre cursus. Votre professionnalisme, votre rigueur, mais aussi, vos qualités humaines et votre bienveillance sont pour moi autant d'exemples que je n'aurai de cesse de tenter d'imiter. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de présider ce jury. Soyez assurée de ma reconnaissance et de ma sincère admiration.

A mon Maître et directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Clément Paya,

Tu as conforté mon goût pour l'ophtalmo-pédiatrie, à l'écoute dès mon premier semestre au CHU, me fournissant déjà d'excellents conseils pour l'internat en général et pour une orientation en pédiatrie d'autre part. Je te dois cette excellente expérience au sein du service du Dr Caputo à la Fondation Rothschild, que tu m'avais recommandé. Merci de m'avoir suggéré ce travail sur un thème qui m'a passionné et beaucoup enrichie au contact de l'équipe de génétique du CHU de Bordeaux. Merci pour tes conseils toujours très justes pendant la rédaction de ce travail, pour ta rigueur scientifique et ton goût de la recherche que tu m'auras j'espère un peu transmis, pour ta patience et ta grande disponibilité, pour tes encouragements et ta confiance. Merci enfin et surtout pour le modèle de médecin que tu es, consciencieux, passionné, patient et à l'écoute avec tes patients de tous âges. J'espère parvenir à m'en inspirer pour ma pratique future.

A mon rapporteur,

Monsieur le Professeur Arnaud Sauer,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et d'y apporter votre regard critique d'expert en ophtalmo pédiatrie. Merci pour le temps que vous m'avez accordé et pour vos conseils. Recevez toute ma reconnaissance et ma gratitude.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Benoit Arveiler,

Merci d'avoir accepté de me confier ce sujet que je sais être le fruit d'années de travail et de recherche au sein du laboratoire de génétique du CHU de Bordeaux et qui m'a réellement passionné. Comment aurait-il pu en être autrement au contact des membres de votre équipe, qui m'ont accueillie, ont répondu à toutes mes questions, pardonnant mes connaissances si limitées en génétique et m'ont présentée leur travaux et projets, tous avec une passion contagieuse ne pouvant qu'éveiller mon intérêt. Merci de m'avoir confié ce travail et de m'avoir accordé votre confiance. Merci pour vos conseils indispensables, vos relectures attentives et votre disponibilité. J'espère avoir été à la hauteur de votre confiance. J'espère aussi enfin, pouvoir encore à l'avenir collaborer avec votre service, entendant bien enrichir d'ophtalmologie-génétique ma pratique de l'ophtalmo-pédiatrie et de l'ophtalmologie en générale.

Monsieur le Professeur Jean-François Korobelnik,

Merci de me faire l'honneur de juger le travail de thèse venant clôturer 5 ans de formation d'interne. Merci pour votre exigence au sein du service d'ophtalmologie du CHU de bordeaux qui en fait un centre dynamique propice à la formation des internes. Soyez assuré de mon plus profond respect.

Madame le Docteur Eulalie Lasseaux,

Les gens passionnés sont toujours passionnants, et il est certains que te rencontrer aura modifié profondément ma perception d'une science, très obscure pour moi il y a encore 1 an et que j'essai désormais d'appriivoiser un peu tant bien que mal : la génétique ! Un domaine vaste et plein de promesse d'avenir dans lequel je suis bien heureuse que ma thèse m'ait plongée. Merci d'avoir accepté de me confier un sujet sur lequel tu as tant travaillé et de m'avoir donner les clefs pour l'appréhender. Merci pour ta grande patience, ta disponibilité, ta bonne humeur et ton exemplaire motivation.

Aux praticiens de toute la France qui ont acceptés et ont pris le temps de me transmettre les dossiers de leurs patients

Merci pour la confiance que vous avez témoignée dans ce travail en acceptant d'y participer et merci pour les efforts que vous avez consacrés à cette aide qui nous était indispensable.

Merci :

Au Pr Hamel de Montpellier

Au Pr Dollfus et à Madame Pelletier de Strasbourg

Au Dr Defoort de Lille

Au Dr Vincent-Delorme de Lille

Au Dr Duncombe-Poulet de Caen

Au Dr Zanlonghi de Nantes

Au Pr Bonneau d'Anger

Au Dr Thauvin de Dijon

Au Dr Pallot de Dijon

Au Dr Derrieux de Caen

Au Dr Demurger et au Dr Quelin de Rennes

Au Dr Gambarelli de Marseille

Au Dr Morice-Picard Fanny : Merci pour ton aide indispensable dans le domaine de la dermatologie. Merci pour tes explications, tes conseils, pour le temps que tu m'as accordé et pour toutes ces belles photographies que tu as accepté de me confier pour illustrer les phénotypes de nos patients.

SOMMAIRE GÉNÉRAL

I. ARTICLE.....	7
RESUMÉ.....	8
ABSTRACT.....	9
INTRODUCTION.....	10
PATIENTS AND METHODS.....	12
RESULTS.....	17
DISCUSSION.....	27
REFERENCES.....	35
II. ANNEXE 1 : Rappels sur l'albinisme oculocutané.....	41
III. ANNEXE 2 : Rappels sur l'hypoplasie fovéolaire et étiologies.....	57
IV. ANNEXE 3 : Fiche de renseignements cliniques pour les demandes de génotypage adressées au laboratoire de génétique moléculaire du CHU de Bordeaux.....	68

SOMMAIRE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1: A), Illustration of the normal foveal structural features detectable, using optical coherence tomography. B), Foveal hypoplasia severity scale according to structural features detectable using optical coherence tomography.....	16
Table 1: Genotypes of all patients of the laboratory with two mutations identified for the <i>TYR</i> gene.....	18
Figure 2: Representative sample of the hair, iris and retinal pigmentation phenotypes in oculocutaneous type 1 patients, compounds heterozygous with one classical <i>TYR</i> mutation and the R402Q variant.....	23
Table 2: Demographics and phenotypic characteristics of patients oculocutaneous albinism due to <i>TYR</i> mutations and so consider as having oculocutaneous albinism type 1 (OCA1). Comparison between compound heterozygous patients with the R402Q variant and another pathogenic variant of the <i>TYR</i> gene (R402Q-OCA1), and patients with two pathogenic variants of the <i>TYR</i> gene, other than R402Q (classical-OCA1).....	24
Figure 3: Representative sample of foveal morphologies in oculocutaneous type 1 patients, compounds heterozygous with one classical <i>TYR</i> mutation and the R402Q variant (R201Q-OCA1 patients).....	26

ABRÉVIATIONS

AROA : autosomal recessive ocular albinism

ELM : external limiting membrane

FHONDA syndrome : Foveal Hypoplasia, Optique Nerve Décussation defect and Anterieur segment dysgenesis

GCL : ganglion cell layer

HPS : Hermansky-Pudlak syndrome (HPS1 – HPS10 = type 1 – 10)

INL : inner nuclear layer

IPL : inner plexiform layer

IZ : interdigitation zone

MRI: magnetic resonance imaging

NGS : next-generation sequencing

OA1 : ocular albinism type 1

OCA : oculocutaneous albinism (OCA1 – OCA7 = type 1 – 7)

OCT : optical coherence tomography

ONL =:outer nuclear layer

OPL : outer plexiform layer

PIS and POS : photoreceptor inner segments and photoreceptor outer segments separated by IS/OS line

RNFL : retinal nerve fiber layer

RPE : retinal pigment epithelium.

SD-OCT : spectral domain-optical coherence tomography

VEP: visual evoked potentials

WAGR syndrome : Wilms tumor-Aniridia-Genitourinary anomalies-mental Retardation

I. ARTICLE

A MILD FORM OF OCULOCUTANEOUS ALBINISM TYPE 1:
PHENOTYPIC ANALYSIS OF COMPOUND HETEROZYGOUS PATIENTS
WITH THE R402Q VARIANT OF THE *TYR* GENE

UNE FORME MODÉRÉE D'ALBINISME OCULO-CUTANÉE DE TYPE 1:
ANALYSE PHÉNOTYPIQUE DES HÉTÉROZYGOTES COMPOSITES
PORTEURS DU VARIANT R402Q DU GÈNE *TYR*

AUTEURS:

Monfermé Solène (Service d'ophtalmologie, CHU de Bordeaux)
Dr Paya C. (Centre d'ophtalmologie du Palais Gallien, Bordeaux)
Pr Korobelnik J-F. (Service d'ophtalmologie, CHU de Bordeaux)
Pr Taieb A. (service de dermatologie et dermatologie pédiatrique du CHU de Bordeaux)
Dr Morice-Picard F. (Service de génétique médicale, Unité de dermato-pédiatrie du CHU de Bordeaux)
Pr Dollfus H. et à Madame Pelletier V. (Centre des affections rares en génétique ophtalmologique, CHU de Strasbourg)
Pr Hamel C. (Service d'ophtalmologie, Equipe maladies sensorielles génétiques, CHU de Montpellier)
Dr Defoort (Service d'exploration de la vision et neuro-ophtalmologie, CHRU de Lille)
Dr Vincent-Delorme C. (Clinique de génétique Guy Fontaine, Pole de biologie pathologie génétique, CHRU de Lille)
Dr Duncombe-Poulet C. de Caen (Cabinet d'ophtalmologie, rue du Château d'eau, Caen)
Dr Zanlonghi X. de Nantes (Clinique ophtalmologique Sourdille, Nantes)
Pr Bonneau d'Anger (Service de génétique, CHU d'Anger)
Dr Thauvin C. de Dijon (Centre de génétique, Hopital des enfants, CHU de Dijon)
Dr Pallot C. de Dijon (Service d'ophtalmologie, CHU de Dijon)
Dr Derrieux L. de Caen (Cabinet d'ophtalmologie, Rue Bailey, Caen)
Dr Demurger F. et Dr Quelin C. de Rennes (Service de génétique médicale, CHU de Rennes)
Dr Gambarelli N. de Marseille (Centre d'ophtalmologie Monticelli-Paradis, Marseille)
Dr Lasseaux E. (Laboratoire de génétique Moléculaire, CHU de Bordeaux)
Pr Arveiler B. (Laboratoire de génétique Moléculaire, CHU de Bordeaux)

RÉSUMÉ

OBJECTIFS: L'albinisme oculo-cutané (OCA) est un groupe hétérogène d'affections génétiques caractérisées par une hypopigmentation congénitale de la peau, des cheveux et des yeux. L'OCA type 1 est dû à des mutations du gène *TYR*. R402Q est un variant thermosensible du gène *TYR* dont un rôle est suspecté dans des formes modérées d'OCA1. L'objectif de l'étude était de définir le phénotype associé à ce variant dans une large série.

METHODE: Une étude rétrospective a inclus tous les patients hétérozygotes composites présentant le variant R402Q et un autre variant pathogène du gène *TYR* (groupe R402Q-OCA1, n=122) comparés à un groupe contrôle de patients présentant deux variants pathogènes autres que R402Q (groupe classical-OCA1, n=119). Les données cliniques ont été recueillies sur dossiers.

RESULTATS: Les patients R402Q-OCA1 présentaient le plus souvent des cheveux blancs ou blanc-jaunes à la naissance (65,31%), blonds plus tard (62,96%), un phototype clair mais avec possibles naevi ou tendance à pigmenter (71,43%), des yeux bleus (82,73%). Leurs peau, cheveux et iris étaient significativement plus pigmentés que dans le groupe classical-OCA1 avec des teintes allant jusqu'au brun. Tous les patients du groupe R402Q-OCA1 présentaient des atteintes ophtalmologiques de l'albinisme. Les prévalences de nystagmus (84,75%), photophobie (78,13%) et d'hypopigmentation rétinienne (92,59%) dans ce groupe étaient cependant plus faibles que dans le groupe classical-OCA1. La sévérité des scores de transillumination irienne et d'hypoplasie fovéolaire était plus faible dans le groupe R402Q-OCA1. Enfin, l'acuité visuelle y était plus élevée avec une moyenne de $0,38 \pm 0,21$ LogMAR (environ 20/50 Snellen) et au moins 20/40 Snellen chez 50% des patients.

CONCLUSION: Le variant R402Q est responsable de formes d'intensité variable et souvent modérées d'albinisme possiblement sous-diagnostiquées. Un bilan et suivi ophtalmologique précoce permet d'optimiser le diagnostic et le pronostic visuel.

ABSTRACT

PURPOSE: Oculocutaneous albinism (OCA) is a heterogeneous group of genetic abnormalities that typically presents with congenital hypopigmentation and affects skin, hair and eyes. OCA type 1 is due to *TYR* mutations. R402Q is a thermosensible variant of the *TYR* gene that has been reported to be responsible for mild forms of OCA1. The aim of our study was to define the phenotype associated to this variant.

METHODS: A retrospective study included all compound heterozygous patients harboring the R402Q variant with one other pathogenic variant of the *TYR* gene (R402Q-OCA1 group, n=122) compared with a control group of patients with two pathogenic variants other than R402Q (classical-OCA1 group, n=119). Clinical data were collected from medical records.

RESULTS: R402Q-OCA1 patients more often presented with white or yellow-white hair at birth (65.31%), blond hair later (62.96%), a light phototype but with possible pigmented nevi or a tendency to tan (71.43%), and blue eyes (82.73%). Their skin, hair and iris were significantly more pigmented than in the classical-OCA1 group with possible ginger or brown hair, green or brown eye. All patients from the R402Q-OCA1 group presented with ocular features of albinism. However the prevalences of nystagmus (84.75%), photophobia (78.13%) and retinal hypopigmentation (92.59%) in this group were significantly lower than in the classical-OCA1 group. The severity scores of iris transillumination and foveal hypoplasia were also lower in the R402Q-OCA1 group. Finally, visual acuity was higher in the R402Q-OCA1 group with a mean visual acuity of 0.38 ± 0.21 LogMAR (about 20/50 Snellen) and at least 20/40 Snellen in 50% patients.

CONCLUSION: The R402Q variant leads to variable but generally mild forms of albinism whose less typical presentation may lead to underdiagnosis. Early ophthalmologic examination and follow-up are useful to optimize the diagnosis and the ophthalmologic prognosis.

INTRODUCTION

Albinism is a heterogeneous group of genetic abnormalities that presents with congenital hypopigmentation and more often affects both skin, hair and eyes (oculocutaneous albinism (OCA)), but can involve exclusively or predominantly the eyes (ocular albinism (OA)). Its estimated worldwide prevalence is 1/17 000 (1). The definition of albinism includes optic disorders in varying proportions: decreased visual acuity, refractive errors, strabismus, photophobia, nystagmus, hypopigmentation of the iris and iris transillumination, hypopigmentation of the retina, foveal hypoplasia, anomalies of the optic nerve head and an excess of optic nerve fibers decussation at the chiasm (2–6).

The common physiopathology consists in an absent or reduced melanin synthesis (7–10).

Mutations in six genes have been reported to be responsible for different types of OCA with an autosomal recessive mode: the tyrosinase-encoding gene (*TYR*) responsible for OCA type 1 (MIM# 203100), the *OCA2 gene (P gene)* in OCA type 2 (MIM# 203200), the *tyrosinase-related protein-1 gene (TYRP1)* in OCA type 3 (MIM# 203290), *SLC45A2* in OCA type 4 (MIM# 606202), *SLC24A5* in OCA type 6 (MIM# 113750) and *C10ORF11* (MIM# 615179) in OCA type 7. Of note the locus for OCA type 5 (MIM# 615312) has been mapped to chromosomal region 4q24 but the gene has not been identified yet (11). Some mutations are responsible for syndromes associating a clinical phenotype of OCA with additional health consequences. These are Hermansky-Pudlak Syndrome (*HPS1*, *AP3B1* (HPS2), *HPS3*, *HPS4*, *HPS5*, *HPS6*, *DTNBPI* (HPS7), *BLOC1S3* (HPS8), *PLDN* (HPS9) and *AP3D1* (HPS10)) and Chediak-Higashi Syndrome (*LYST*). Mutations in one gene, *GPRI43*, are responsible for X-linked ocular albinism, OA1 (MIM#300500) (3,12–16).

Among these different forms of albinism, OCA type 1 (OCA1) due to *TYR* mutations is the second most common form (after OCA2) worldwide with a prevalence estimated at 1/40 000 (17). This prevalence fluctuates widely in the different populations and is higher in Caucasians among whom OCA1 is the most common subtype found and accounts for more than 50% of all cases (18). OCA1 presents with usual features found in all types of albinism. It however exhibit variations in its clinical presentation, from the most severe form associated to no melanin synthesis in any tissue and sometime referred as OCA1A, to a phenotype associated with minimal amounts of melanin synthesis in the hair, skin, and eyes and sometime referred as OCA1B (19).

Since 1978 an autosomal recessive form of ocular albinism (AROA) has been described (20). Screening patients with AROA, mutations were found in the *TYR* gene, *OCA2* or *TYRP1*

(21,22). In their series, Hutton et al found 56% of patients with *TYR* gene mutations among thirty-six patients with a clinical diagnosis of AROA. Most of them were compound heterozygous with one severe OCA1 mutant alleles and the R402Q variant of the *TYR* gene.

The R402Q variant is a common variant of the *TYR* gene (located in 11q14.3) that has been described in the general population and particularly in the Caucasian populations (23). The age of the derived non-synonymous R402Q allele was estimated to be around 20 400 or 29 400 years and this allelic variant is mainly present in Europe and North Africa (24). Its global prevalence is about 17.7% and is higher among Caucasians. Indeed, its allele frequency is about 26.48% among European population whereas it is lower among Hispanics (9.16%), Africans (4.63%) and Asians (6.08% to 0.01%) (25).

R402Q is widely regarded as a neutral polymorphism rather than as a pathogenic variant and do not lead to albinism in a homozygous state since the prevalence of R402Q homozygous is about 7.01% in the European population without albinism (Allele frequency in the European population (except Finnish)² = 0.2648² = 7.01%) (25). However the role of this variant in mild forms of OCA1 has been suspected (26–28) since 1991.

The R402Q is a thermosensitive variant which renders the tyrosinase enzyme thermolabile, with only 25% of normal catalytic activity at body temperature of 37°C but approaching a normal activity at a lower temperature (23,29). This poor enzymatic activity is explained by a nearly absolute and irreversible endoplasmic reticulum retention at the restrictive temperature of 37°C while a 31-32 °C temperature permits endoplasmic endothelium exit of at least a fraction of the newly synthesized tyrosinase and subsequent transport to late endosomes or melanosomes (30,31).

There is currently no study in the literature analyzing the phenotype of OCA1 patients who are compound heterozygous with one *TYR* mutation and the R402Q variant in a large cohort. The aim of our study was to define the phenotype and estimate the ophthalmological prognosis associated to this specific genotype in a large series of patients.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

The molecular genetics laboratory of Bordeaux University hospital has a fifteen years long experience in albinism. It receives samples of patients with a clinical diagnosis of albinism from all over France and occasionally from other, mainly European, countries.

The genotypes of all the patients whose genotyping has been performed by the laboratory are listed in a register.

The population of our study included all the patients of this register fulfilling the following criteria for the cases and controls groups. Were eligible as cases, patients with a clinical diagnosis of albinism and who were compound heterozygous for the R402Q variant of the *TYR* gene and one other pathogenic variant. These patients are referred as “R402Q-OCA1”. Were eligible as controls in the present study, patients with a clinical diagnosis of albinism and who had two pathogenic variants of the *TYR* gene. These patients are referred as “classical-OCA1”. Patients for whom no clinical data could be obtained were excluded from the phenotypic study.

Genetic analysis and their use for genetic research were performed under conditions established by the French law. Informed consent was obtained from all participants or their parents in the case of minors.

Molecular genetic analysis

DNA was extracted from peripheral blood lymphocytes.

Patients’ genotypes were established by Sanger sequencing (*TYR*, *OCA2*, *TYRP1*, *SLC45A2*, *GPR143*, *HPS 1*) (before 2013) or by Next-generation Sequencing (NGS) using a panel of genes involved in syndromic and non-syndromic OCA (*TYR*, *OCA2*, *TYRP1*, *SLC45A2*, *SLC24A5*, *C10ORF11*, *GPR143*, *HPS 1 to 10*, *LYST*, *SLC38A8*) (after 2013). The *SLC38A8* gene is involved in FHONDA syndrome (Foveal Hypoplasia, Optique Nerve Decussation defect and Anterieur segment dysgenesis) sharing similarities with albinism concerning the ophthalmologic features. It was so included in the systematic sequencing panel.

NGS was performed using the IonTorrent technology with an AmpliSeq panel (Thermo Scientific – Life Technologies) that covered all exons of the targeted genes including 25bp of flanking intronic sequences.

The NGS coverage of our panel was 97.43% of the targeted genes. The average base coverage depth was 300. Missed bases were covered by Sanger sequencing. Sequences were run on a Personal Genome Machine (Thermo Scientific – Life Technologies, Saint Aubin, France). Experimental conditions are available from the authors upon request. Bioinformatic analyses were performed using software Cartagenia Bench (Agilent) and Alamut (Interactive Biosoftwares) for visualization, annotation, and prioritization of the variants.

The parents' genotypes, when available, confirmed that the two *TYR* variants observed were in trans.

Phenotypic data

Demographic and phenotypic data included age at diagnosis or at the time of prescription of the genetic test, sex, ethnicity, hair color at birth and evolution, skin color and ability to tan, presence of nevi (indicating if pigmented or not), medical history of skin cancer, best-corrected distance and near visual acuity, refraction, presence of strabismus, presence or absence of clinically detectable nystagmus, photophobia, iris transillumination and its intensity, retinal hypopigmentation and its intensity, presence or absence of foveal hypoplasia and its severity.

Clinical data were collected on a standardized questionnaire filled by practitioners at the time of genetic test prescription and/or through consultation reports. Ophthalmological data, in particular the grade for Iris transillumination, for retinal hypopigmentation and for foveal hypoplasia, were often missing. Clinical geneticists and ophthalmologists were solicited by mail or phone to provide missing data, more recent ophthalmological descriptions and when available, portrait photographs, retinophotography and optical coherence tomography (OCT) images.

The phototype description was inspired by Fitzpatrick classification scale (32) and relied on the skin color, ability to tan, presence of pigmented or unpigmented nevi but it did not take into account the hair and eye color which were analyzed independently.

The visual acuity was tested using age-appropriate methods chosen by clinicians. The visual acuity measurements were converted into logarithm of the minimum angle of resolution values (LogMAR) for comparison. The study focused on the acuity of the better eye since binocular acuity, even if more relevant, was often missing.

The refraction data used in the study corresponded to autorefractor measurements or to optic correction prescriptions. The cycloplegic refraction was preferentially selected when available.

Were considered as significant refractive errors: a myopia $\leq -0.75D$, a hypermetropia $\geq 1D$ and an astigmatism $\geq 1D$.

The iris transillumination was analyzed from clinical descriptions or photographs when available. Summer et al. suggested in 1988 a grading scale (33), with grade 1 representing a marked amount of iris pigment and a minimal punctuated transillumination, grade 2 representing a moderate amount of iris pigment and a diffuse punctuated iris transillumination, grade 3 representing a minimal amount of iris pigment and almost complete transillumination and grade 4 representing no iris pigment and full iris transillumination. Because of the difficulties to distinguish grades 3 and 4 thanks to the clinical descriptions (and because photographs were rarely available) we used a simplified scale combining grades 3 and 4, thus providing a scale ranging from 1 to 3.

The retinal hypopigmentation was analyzed according to the clinical description or the retinal photographs when available. It was classified according to a simplified version of the grading scale of Käsmann-Kellner et al. (34) restricted to the distinction between grade 1 representing peripheral hypopigmentation (restricted to outside vascular arcs), and grade 2 representing both peripheral and central hypopigmentation (outside and inside vascular arcs).

The foveal hypoplasia analysis relied on optical coherence tomography (OCT) slides. A majority of those slides was obtained by Spectral Domain-OCT (SD-OCT), but some were obtained by Time Domain-OCT which has a slightly lower resolution. Our grading scale is described in Figure 1. It was inspired by Thomas et al grading scale which relies on SD-OCT (35), but differs from it because it does not take outer nuclear layer (ONL) widening into account. Indeed, ONL widening was considered too difficult to appreciate on many OCT slides available, in part because of the nystagmus and sometime because Time Domain-OCT had been used instead of SD-OCT, leading to a lower picture resolution.

Statistical analysis

The prevalence, expressed in percentage, of each phenotypic feature was calculated among R402Q-OCA1 patients and among classical-OCA1 patients. The comparison of these prevalences between the two groups was performed with a Chi-2 test.

For visual acuity, expressed in LogMAR for statistical analyses, the mean and standard deviation were calculated and the comparison between the two groups was performed with a Student's t-test.

Grading scale scores were considered as ordinal data. Therefore comparisons between the two groups concerning these data were performed with a Mann-Whitney U test.

The correlation between visual acuity and the severity of foveal hypoplasia was evaluated thanks to the Pearson correlation test.

Values of $P < 0.05$ were considered significant.

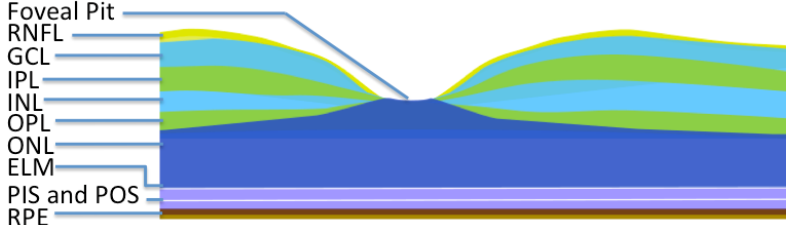
For the analysis of each clinical feature, patients with a missing data for this feature were excluded.

For the analysis of hair color at last description, patients younger than 12 months were excluded since the chances to observe any modification from hair color at birth was considered too low. Hair color at birth was evaluated separately. Patients under 12 months were also excluded from the analysis of skin color since the ability to tan and the presence of nevi had few chances to be noticed among young babies. Their inclusion could have introduced a bias in the comparison of the two groups due to an uneven distribution of these young babies.

For the estimation of visual acuity, the analysis focused on patients aged five years or older for different reasons. The first reason was the lack of compliance encountered with pre-school children. The second reason was the use of specific tests for this population, which complicates the comparison with adults and older children. The third reason was that visual acuity has been reported to improve during childhood. Several studies agree on the fact that most of this improvement occurs before the age of five (36,37).

A patient was assigned a diagnosis of nystagmus if a nystagmus had been noticed at any time of his/her medical history, even if it had disappeared at the latest description.

Among R402Q-OCA1 patients, the mean visual acuity was compared between patients with missense variants and patients with supposedly more deleterious variants (nonsense, splicing, frameshift variants, partial deletions of the *TYR* gene), in trans of R402Q (Chi-2 test).

A) Normal foveal structural features detectable using optical coherence tomography	Illustration
<p>RNFL = retinal nerve fiber layer; GCL = ganglion cell layer; IPL = inner plexiform layer; INL = inner nuclear layer; OPL = outer plexiform layer; ONL = outer nuclear layer; ELM = external limiting membrane; PIS and POS = photoreceptors inner segments and photoreceptors outer segments; RPE = retinal pigment epithelium.</p>	

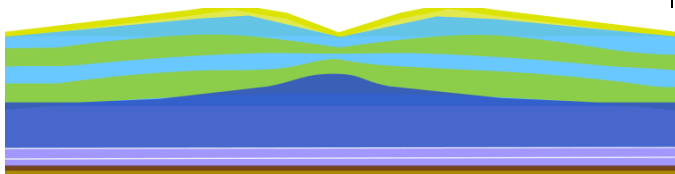
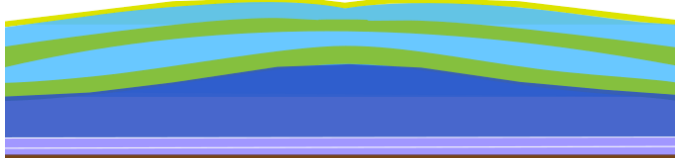


B) Grade of foveal hypoplasia	Foveal structural features detectable using optical coherence tomography	Illustrations
Grade 1	Absence of a complete extrusion of the inner retinal layers and OPL, leading to an incomplete foveal pit, still surrounded by two more convex areas corresponding to a local juxtafoveolar thickening of the inner retinal layers	
Grade 2	A discreet pit, allows to identify the location of the fovea but it is shallow, with no juxtafoveolar thickening of the inner retinal layers	
Grade 3	No pit at all but remaining central outer nuclear layer widening at the fovea	
Grade 4	No widening of the outer nuclear layer at the fovea. The macula cannot	

Figure 1: A), Illustration of the normal foveal structural features detectable, using optical coherence tomography. B), Foveal hypoplasia severity scale according to structural features detectable using optical coherence tomography.

RESULTS

Genetic study

In our series of patients, 268 patients were diagnosed with OCA1. 122 (45.5%) were compound heterozygous and harbored one pathogenic variant of *TYR* and the R402 polymorphic variant of the *TYR* gene. They constituted the R402Q-OCA1 group. 146 patients harbored two pathogenic variants of the *TYR* gene, other than R402Q. Due to the absence of any clinical report available for 27 of these 146 patients, only 119 could be included in the phenotypic analysis. These 119 patients constituted the classical-OCA1 group.

For all these 268 patients, an extensive analysis of the 18 known albinism genes (and *SLC38A8*) had been performed. None of them was found to have two pathogenic variants (or one for *GPR143*) in any of the other 17 genes or in *SLC38A8*. This excluded that they had another form of albinism than OCA1.

Table 1 presents the mutations found among R402Q-OCA1 patients and among classical-OCA1 patients. c.1118C>A and c.1A>G were the most frequent mutations among R402Q-OCA1 patients (allele frequency respectively 23.8% and 6.6%). Those same mutations were first (9.9%) and third (5.5%) most frequent mutations among the classical-OCA1 patients whereas c.1037-7T>A was the second most frequent mutation (8.6%). All the mutations present in the classical-OCA1 population with an allele frequency higher than 2.5% were also present in the R402Q population except for c.832C>T of which half resulted from genotyping of people living in Sri-Lanka from blood samples sent in France for analysis (Which could constitute a recruitment bias).

Table 1: Genotypes of all patients of the laboratory with two mutations identified for the *TYR* gene

Mutations associated to the R402Q variant among R402Q-OCA1 patients (122 patients, 122 alleles)			
Kind of mutation	<i>TYR</i> mutation sequence name	Protein Name	Number of allele
Missense (n=88, 72.1%)	c.62C>T	p.Pro21Leu	2
	c.71G>A	p.Cys24Ty	1
	c.107G>A	p.Cys36Tyr	2
	c.140G>A	p.Gly47Asp	5
	c.230G>A	p.Arg77Gln	3
	c.242C>T	p.Pro81Leu	4
	c.244T>C	p.Ser82Pro	1
	c.290G>T	p.Gly97Val	1
	c.307T>C	p.Cys103Arg	1
	c.415A>C	p.Thr139Pro	1
	c.595G>T	p.Asp199Tyr	2
	c.613C>A	p.Pro205Thr	1
	c.616G>A	p.Ala206Thr	1
	c.635G>A	p.Arg212Lys	1
	c.649C>T	p.Arg217Trp	2
	c.650G>A	p.Arg217Gln	1
	c.715C>T	p.Arg239Trp	2
	c.816G>C	p.Trp272Cys	1
	c.823G>T	p.Val275Phe	5
	c.1007C>A	p.Ala336Asp	1
	c.1017C>G	p.Ser339Arg	1
	c.1036G>A	p.Gly346Arg	1
	c.1058G>A	p.Gly353Glu	1
	c.1064C>T	p.Ala355Val	1
	c.1099C>T	p.His367Tyr	1
	c.1111A>G	p.Asn371Asp	1
	c.1118C>A	p.Thr373Lys	29
	c.1138T>C	p.Ser380Pro	1
	c.1146C>A	p.Asn382Lys	4
	c.1217C>T	p.Pro406Leu	1
	c.1250C>A	p.Pro417His	1
c.1306G>T	p.Gly436Cys	1	
c.1315T>G	p.Phe439Val	1	
c.1336G>A	p.Gly446Ser	3	
c.1342G>A	p.Asp448Asn	1	
c.1454G>A	p.Gly485Gln	1	
c.1469C>A	p.Ala490Asp	1	
Nonsense (n=11, 9%)	c.239G>A	p.Trp80*	1
	c.346C>T	p.Arg116*	1
	c.533G>A	p.Trp178*	1
	c. 655G>T	p.Glu 219*	1
	c.732_733delTG	p.Cys244*	2
	c.1036G>T	p.Gly346*	1
	c.1204C>T	p.Arg402*	1
c.1392_1393insT	p.Lys465*	3	
Frameshift (n=8, 6.6%)	c.216delA	p.Val74Trpfs*46	1
	c.841delG	p.Glu281Serfs*38	1
	c.1386_1387insAA	p.Tyr463Asnfs*23	3
	c.1467dup	p.Ala490Cysfs*20	3
Splice site mutation (n=13, 10.7%)	c.1A>G	p.?	8
	c.1037-1G>A	p.?	1
	c.1037-2A>G	p.?	1
	c.1037-7T>A	p.?	2
	c.1184+1G>A	p.?	1
Deletion of exons (n=2, 1.6%)	Deletion exon 2	p.?	1
	Deletion exon 3	p.?	1

Mutations found among classical OCA1 patients (146 Patients, 292 alleles): Part 1			
Kind of mutation	TYR mutation sequence name	Protein name	Number of allele
Missense (n=167 57,2%)	c.56 A>G	p. His 19 Arg	1
	c.61C>T	p.Pro21Ser	5
	c.71G>C	p.Cys24Ser	1
	c.98 A>C	p. Lys 33 Thr	3
	c.107G>A	p.Cys36Tyr	1
	c.124G>A	p.Asp42Asn	1
	c.136T>C	p.Cys46Arg	1
	c.140G>A	p.Gly47Asp	11
	c.164G>A	p.Cys55Tyr	1
	c.229C>T	p.Arg77Trp	5
	c.230G>A	p.Arg77Gln	4
	c.241C>T	p.Pro81Ser	1
	c.242C>T	p.Pro81Leu	4
	c.272G>A	p.Cys91Tyr	1
	c.325G>A	p.Gly109Arg	1
	c.451A>T	p.Ile151Phe	1
	c.547G>T	p.Val183Leu	1
	c.613C>A	p.Pro205Thr	1
	c.616G>A	p.Ala206Thr	5
	c.617C>T	p.Ala206Val	4
	c.635G>A	p.Arg212Lys	2
	c.649C>T	p.Arg217Trp	5
	c.650G>A	p.Arg217Gln	3
	c.679G>A	p.Gly227Arg	1
	c.710A>C	p.Asp237Ala	1
	c.715C>T	p.Arg239Trp	2
	c.755T>G	p.Met252Arg	2
	c.816G>C	p.Trp272Cys	2
	c.823G>T	p.Val275Phe	8
	c.866 G>C	p.Cys289Ser	1
	c.895C>T	p.Arg299Cys	1
	c.896 G>A	p.Arg 299 His	3
	c.982G>C	p.Glu328Gln	2
	c.996 G>A	p.Met332Ile	1
	c.1012T>G	p.Phe338Val	2
	c.1036G>A	p.Gly346Arg	1
	c.1037 G>A	p.Gly346Glu	1
	c.1058 G>A	p.Gly353Glu	1
	c.1064C>T	p.Ala355Val	3
	c.1111A>T	p.Asn371Tyr	6
	c.1118C>A	p.Thr373Lys	29
	c.1146C>A	p.Asn382Lys	6
	c.1147G>A	p.Asp383Asn	3
	c.1171_1172delinsTT	p.Ala391Leu	2
	c.1200G>T	p.Trp400Cys	1
c.1217 C>T	p.Pro406Leu	6	
c.1255G>A	p.Gly419Arg	1	
c.1264C>T	p.Arg422Trp	1	
c.1265G>A	p.Arg422Gln	2	
c.1336G>A	p.Gly446Ser	8	
c.1342G>A	p.Asp448Asn	5	
c.1432C>T	p.Leu478Phe	1	
c.1469C>A	p.Ala490Asp	1	
Nonsense (n=37, 12.7%)	c.255T>A	p.Tyr85*	1
	c.273C>A	p.Cys91*	1
	c.346C>T	p.Arg116*	4
	c.488C>G	p.Ser163*	1
	c.571G>T	p.Gly191*	2
	c.732_733delGT	p.Cys244*	6
	c.741C>A	p.Cys247*	2
	c.753C>A	p.Tyr251*	1
	c.815G>A	p.Trp272*	2
	c.832C>T	p. Arg 278*	8
	c.1204C>T	p.Arg402*	4
	c.1392dup	p.Lys465*	5

Mutations found among classical OCA1 patients (146 Patients, 292 alleles): Part 2			
Kind of mutation	TYR mutation sequence name	Protein name	Number of allele
Frameshift (n=26, 8.9%)	c.286 dupA	p.Met96Asnfs*73	1
	c.326del	p.Gly109Aspfs*11	1
	c.334delT	p.Cys112Alafs*8	1
	c.338_339del	p.Thr113Argfs*55	1
	c.505_507delGAC	p.Asp169del	1
	c.525_527dup	p.Phe176dup	1
	c.567_571delTGGGG	p.Gly190Ilefs*2	1
	c.573delA	p.Ser192Leufs*34	4
	c.649delC	p.Arg217Glyfs*9	1
	c.773_774delCA	p.Thr258Lysfs*3	1
	c.841delG	p.Glu281Serfs*38	1
	c.911_914del	p.His304Profs*14	1
	c.1164delT	p.His389Thrfs*96	1
	c.1177delG	p.Val393fs*92	1
	c.1386_1387insAA	p.Tyr463Asnfs*23	2
c.1467dup	p.Ala490Cysfs*20	6	
c.1472dupT	p.Leu492Alafs*18	1	
Splice site mutation (n=57, 19.5%)	c.-111_-109dup	p.?	1
	c.1037-1G>A	p.?	1
	c.1037-7T>A	p.?	25
	c.1184+1G>A	p.?	2
	c.1185-1 G>T	p.?	6
	c.1366+1 G>A	p.?	1
	c.1A>G	p.?	16
	c.2T>C	p.?	3
	c.820-1_820delinsTG	p.?	1
c.820-3delC	p.?	1	
Deletion of exon or of the gene (n=5, 1.7%)	Deletion exon 1	p.?	1
	Deletion exon 2	p.?	1
	Deletion 3-4-5	p.?	1
	Deletion TYR	p.?	1
	Deletion 11q14.3	p.?	1

Phenotypic study

R402Q-OCA1 patients were aged between <1 month and 60 years and classical-OCA1 patients between <1 month and 81 years at the latest description.

Data concerning ethnicity were available for 105 R402Q-OCA1 patients, 95.41 % of whom were Caucasian. They were available for 109 classical-OCA1 patients, 77.14 % of whom were Caucasian.

Figure 1 illustrates the wide spectrum of possible phenotypic presentations in R402Q-OCA1 patients. It can be noted that the level of depigmentation, with regard to the skin, to the hair and to the eyes, is highly variable, ranging from a visible hypopigmentation to an apparently “normal” pigmentation.

Table 2 presents the comparative description of demographic and phenotypic characteristics of R402Q-OCA1 and classical-OCA1 patients.

Skin, hair and eyes colors were found to differ significantly between the two groups with a statistically more pigmented phenotype in the R402Q-OCA1 group. Nystagmus and photophobia were found to be significantly less frequent in the R402Q-OCA1 group. The prevalence of refractive error was very high with only 2 patients with no reported refractive error in the R402Q-OCA1 group and none in the classical-OCA1 group. It did not differ between the two groups for hypermetropia and astigmatism which both had a high prevalence rate of more than 70%. Myopia was rarer in both group but more frequent in the classical-OCA1 group. The prevalence of iris transillumination was more than 90% in both groups and did not significantly differ between the two groups whereas the severity score was lower in the R402Q-OCA1 group.

The visual acuity of the best eye was significantly higher in the R402Q-OCA1 group. It was 0.9 to 0.1 LogMAR (20/160 to 20/25 Snellen) with a mean of 0.38 ± 0.21 LogMAR (slightly higher than 20/50 Snellen) in the R402Q-OCA1 group whereas it was 1.3 to 0.15 LogMAR (20/400 to about 20/27-28 Snellen) with a mean of 0.76 ± 0.24 LogMAR (about 20/115 Snellen) in the classical-OCA1 group.

Foveal hypoplasia was reported in 100% of classical-OCA1 patients and 92.59 % of R402Q-OCA1 patients for whom this data was available. Its severity score was significantly lower in the R402Q-OCA1 group.

Macular OCT slides were available for only 19 classical-OCA1 patients and 53 R402Q-OCA1 patients. Figure 2 illustrates the various morphological aspects of the macula revealed by macular OCT imaging in R402Q-OCA1 patients. Nearly all patients with an available

OCT had a foveal hypoplasia at least grade 1, with the exception of one patient (with genotype c.1336G>A + c.1205G>A) from the R402Q-OCA1 group.

A statistically significant correlation between visual acuity and the grade of foveal hypoplasia was found among R402Q-OCA1 patients. Hence visual acuity appears to decrease (increase of LogMAR measure) with rising grade of foveal hypoplasia ($r= 0,37$ IC95%[0,11-0,59], $p= 0,007$).

Comparing the two studied groups, foveal hypoplasia was significantly more severe in classical-OCA1 patients ($p < 0,001$).

5 patients had a medical history of skin cancer in the classical-OCA1 group whereas there was none in the R402Q-OCA1 group.

Finally, assuming that the type of mutation in trans with the R402Q variant may impact of the phenotype expressivity and penetrance we tried to compare 2 groups of R402Q-OCA1 patients which separate patients with missense variants and patients with truncating, supposedly more deleterious, variants (nonsense, splicing, frameshift variants, partial deletions of the *TYR* gene), in trans of R402Q. Patients with a missense mutation were found to have a higher mean visual acuity (respectively 0.36 ± 0.20 LogMAR which means about 20/45 Snellen versus 0.44 ± 0.20 LogMAR which means about 20/55 Snellen). However, this difference was not statistically significant ($P = 0.14$).

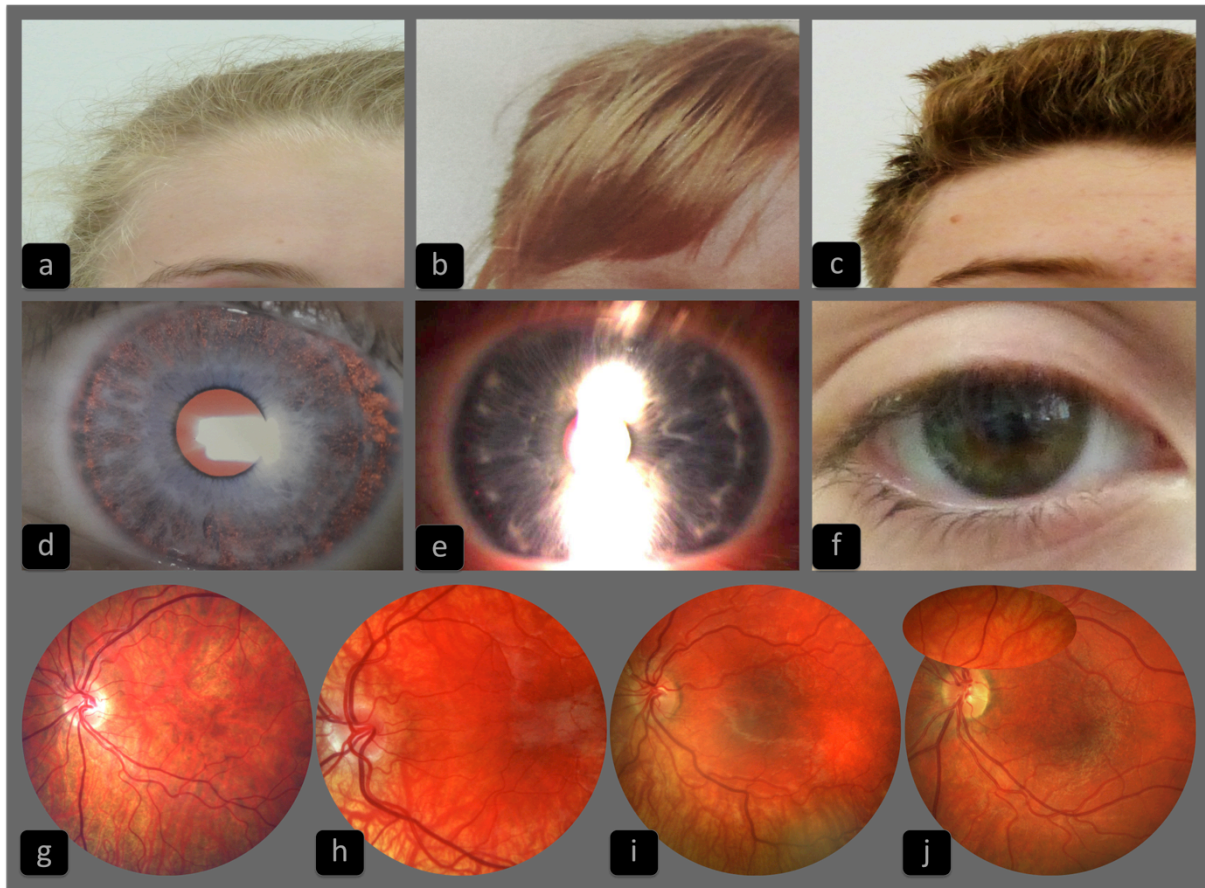


Figure 2: Representative sample of the hair, iris and retinal pigmentation phenotypes in oculocutaneous type 1 patients, compounds heterozygous with one classical *TYR* mutation and the R402Q variant.

The first line presents the variety of hair colour in this population with different shades of blond (a) (patient **c.649C>T + c.1205G>A (R402Q)**), ginger (b) (patient **c.1386_1387insAA + c.1205G>A**) and brown (c) (patient **c.649C>T + c.1205G>A**). The second line presents the variety of iris color from blue (d) (patient **c.1306G>T + c.1205G>A**) and (e) (patient **c.823>C + c.1205G>A**) to green or brown (f) (patient **c.649C>T + c.1205G>A**) and iris transillumination severity ranging from total or almost total transillumination (grade 3 in our classification) (d) to discreet punctuate transillumination (grade 1) (e) and to no transillumination at all (grade 0) (f). The third line presents the variable severity of retinal hypopigmentation which may extend to the whole retina including the macular zone (g) (patient **c.649C>T + c.1205G>A**) or sparing partially the macular region (h) (patient **c.655G>T + c.1205G>A**) (combined into grade 2 in our classification), which also may be restricted to outside vascular arcs (grade 1) (i) (patient **c.823G>T + c.1205G>A**) and (j) (patient **c.649C>T + c.1205G>A**) or may be absent.

Table 2: Demographic and phenotypic characteristics of patients with oculocutaneous albinism due to *TYR* mutations (OCA1). Comparison between compound heterozygous patients with the R402Q variant and another pathogenic variant of the *TYR* gene (R402Q-OCA1), and patients with two pathogenic variants of the *TYR* gene, other than R402Q (classical-OCA1).

	Classic-OCA1 (N= 119) n (%)*	R402Q-OCA1 (N= 122) n (%)*	P value
Age at the last description available	<1 month to 81 years: <1year: n=30 1-4 years: n=23 ≥5 years: n=66	<1month to 60 years: <1year: n=13 1-4 years: n=24 ≥5 years: n=85	
Ethnicity	n= 109 4= Maghreb sure or supposed / 1= Maghreb-Caucasian / 104= Caucasians / Other: Caucasian origin generally suspected	n= 105 1= Africa and Antilles / 1 Brazil / 2= Sri-Lanka / 6 = Middle East / 12= Maghreb / 2= Maghreb-Caucasian / 81= Caucasian	
Hair color at birth	N= 96	N= 98	P= 0.001
“white”, “white-yellow”	89 (92.71 %)	64 (65.31 %)	
“yellow”, “yellow blond”, “blond”	7 (7.29 %)	23 (23.47 %)	
“ginger”	0 (0.00 %)	7 (7.14 %)	
“light brown”	0 (0.00 %)	4 (4.08 %)	
Hair color at last description and at least 1 year	N=81	N=108	P< 0.001
“white”, “white-yellow”	57 (70.37 %)	18 (16.67 %)	
“yellow”, “light blond”, “blond”, “dark-blond”	17 (20.99 %)	68 (62.96 %)	
“yellow-ginger” “ginger” “ginger-brown”	4 (4.94 %)	14 (12.96 %)	
“light brown”, “brown”	3 (3.70 %)	8 (7.41 %)	
Skin color at last description and at least 1 year	N= 82	N= 98	P< 0.001
White AND no Nevi (or not pigmented) AND no ability to tan	75 (79.27 %)	28 (28.57 %)	
Other than “white” (“creamy”, “rose”) OR presence of Nevi (except if not pigmented) OR tendency to tan	17 (20.73 %)	70 (71.43 %)	
Skin cancers	N=68	N=83	P= 0.012
yes	5 (0.74%)**	0 (0.00%)	

* Except for visual acuity

** 1 patients with basal cell carcinoma (c.1A>G + c.1118C>A,), 1 with basal cell carcinoma and melanoma (c.140G>A + c.1037-7T>A), 1 with melanoma (c.1118C>A + c.1467dup), 1 with squamous cell carcinoma (c.140G>T + c.325G>A) and 1 with unspecified skin cancer (c.1118C>A + c.1264C>T).

(Table 2 continuing)

	Classic-OCA1 (N= 119) n (%) *	R402Q-OCA1 (N= 122) n (%)*	P value
Iris color	N=99	N= 109	P= 0.006
“grey”, “blue-grey”, “blue”, “bleu-green”	94 (94.95 %)	91 (82.73%)	
“green”, green-brown”, “brown”	5 (5.05 %)	19 (17.27 %)	
Presence of Iris transillumination	N= 84	N= 109	P= 0.053
yes	79 (94,05 %)	93 (85.32 %)	
Severity score of iris transillumination if present	N= 30	N= 44	P< 0.001
Stage 1	0 (0.00%)	15 (34.09%)	
Stage 2	16 (38.10 %)	19 (43.18%)	
Stage 3	29 (96.67%)	10 (22.73%)	
Photophobia	N=91	N=96	P< 0.001
yes	88 (96.70 %)	75 (78,13 %)	
Nystagmus	N= 104	N= 118	P= 0.011
yes	99 (95.19 %)	100 (84.75 %)	
Strabismus	N= 75	N= 108	P= 0.058
yes	31 (40,79 %)	60 (55,56 %)	
Refractive error (patient at least 1 year)	N=61 (60 for astigm.)	N=94 (93 for astigm.)	
None	0 (0.00%)	2 (2.13%)	P= 0.252
Myopia ($\leq -0,75D$)	16 (26.23%)	12 (12.77%)	P= 0.033
Hyperopia ($\geq 1D$)	44 (72.13%)	74 (78.72%)	P= 0.436
Astigmatism ($\geq 1D$)	46 (76.67%)	72 (77.42%)	P= 0.686
Visual acuity (LogMAR) (patient ≥ 5years)	N= 44	N= 74	P< 0.001
Mean \pm standard deviation	0.76 \pm 0,24	0.38 \pm 0,21	
Median [min-max]	0.70 [1.3-0.15]	0.35 [0.9-0.1]	
% with VA $\geq 20/40$ Snellen (LogMAR=0,3)	4.55 %	50.00 %	
Presence of retinal hypopigmentation	N= 80	N= 108	P= 0.013
yes	80 (100.00 %)	100 (92.59 %)	
Severity score of retinal hypopigmentation if present	N= 36	N= 67	P=0.013
Stage 1	2 (5.56 %)	17 (2.37 %)	
Stage 2	34 (94.44 %)	50 (74.63 %)	
Presence of foveal hypoplasia	N= 50	N= 109	P= 0.335
Yes (reported with or without OCT)	50 (100.00 %)	107 (98.17 %)	
Severity score of foveal hypoplasia if OCT available	N= 19	N= 53	P< 0.001
Stage 0	0 (0.00 %)	1 (1.89 %)	
Stage 1	1 (5.26 %)	7 (13.21 %)	
Stage 2	1 (5.26 %)	10 (18.87 %)	
Stage 3	2 (10.53 %)	21 (39.62 %)	
Stage 4	15 (78.95 %)	14 (26.41 %)	
Mean score \pm standard deviation	3.63 \pm 0.19	2.75 \pm 0.14	

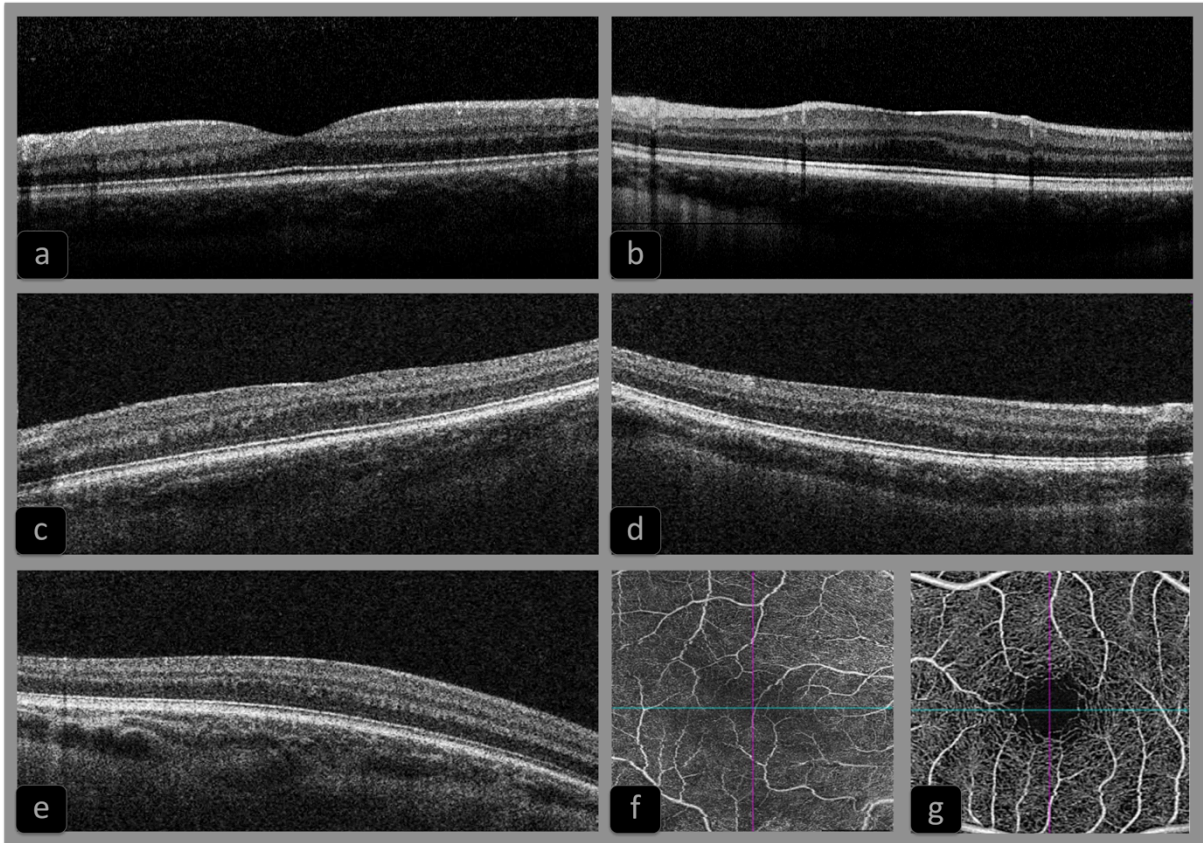


Figure 3: Representative sample of foveal morphologies in oculocutaneous type 1 patients, compounds heterozygous with one classical *TYR* mutation and the R402Q variant (R201Q-OCA1 patients).

Slides a) to e) corresponds to spectral domain optical coherence tomography (OCT) imaging of R402Q-OCA1 patients' fovea, illustrating our classification for foveal hypoplasia. Grade 0 (a) (patient **c.1336G>A + c.1205G>A (R402Q)**), grade 1 (b) (patient **c.1469C>A + c.1205G>A**), grade 2 (c) (patient **c.649C>T + c.1205G>A**), grade 3 (d) (patient **c.239G>A + c.1205G>A**), grade 4 (e) (patient **c.655G>T + c.1205G>A**). Picture (f) is an Angio-OCT imaging of the fovea of a R402Q-OCA1 patient compared with a normal fovea (g). It confirms the clinically suspected vascular modifications of the macular region in albino patients, mainly characterized by the absence of a normal foveal avascular zone.

DISCUSSION

This study is shedding light on the specific phenotype observed in the R402Q-OCA1 group of patients, which represents a significant part of OCA1 patients (45.5% in our study).

General phenotypic characteristics

The R402Q-OCA1 phenotype significantly differs from the classical-OCA1 phenotype. Clinical signs in preschool-aged children are less evocative of oculocutaneous albinism in the R402Q-OCA1 children than among the classical-OCA1 patients. Skin and hair color, are often fair at birth, but not as systematically as in classical-OCA1, and generally tend to darken over the years. Iris transillumination when present is less severe and notably seldom total (22.73% vs 96.67% grade3, $p < 0,001$), contrary to classical-OCA1 patients, and nystagmus is slightly less frequent (84,75 % vs 95,19 %, $p = 0,011$). As a consequence, the diagnosis may not be obvious at birth particularly in a Caucasian population in which blue eyes, fair skin, and blond hair are frequent in babies. Neither is it later in life, based upon skin and hair pigmentation criteria. Indeed, most of the R402Q-OCA1 patients present pigmented nevi and/or have a tendency to tan, which is rarer among classical-OCA1 patients. Moreover, few of them have the classical albinoid white-platinum blond hair. Instead, they more often present with a wide panel of hair colors ranging from yellow blond to ginger and brown. This may be the reason why some patients in the R402Q-OCA1 group were diagnosed in adolescence or adulthood by an ophthalmologist whereas the diagnosis of albinism had never been evoked before. It is difficult to estimate the mean age at the diagnosis and the proportion of patients with a late diagnosis at adolescence or adulthood. But it is a frequent observation of practitioners that can be illustrated with the case of one of our patients (c.216delA + c.1205G>A (R402Q)), who had benefit of an ophthalmological follow-up for congenital esotropia and for whom the diagnosis of albinism was finally evoked at the age of twenty. This patient had fair skin, ginger-brown hair and blue-green eyes. His complete ophthalmological examination found in addition to the known strabismus: a discreet nystagmus compatible with the diagnosis of congenital esotropia, a bilateral iris transillumination, an hypopigmented retina and a grade 2 foveal hypoplasia in both eyes. His visual acuity was 20/30 in one eye and 20/40 in the other eye.

An interesting result of this study is the lower frequency of skin cancer in the R402Q-OCA1 group ($n = 5$ (0,74%)) as compared with the classical-OCA1 group ($n = 0$). It could be explained by the higher level of melanin in the skin of R402Q-OCA1 patients (38), and would

be an important prognosis data. Nevertheless, the limit of our study, concerning this conclusion, is the low number of elderly patients in the study population, particularly in the R402Q-OCA1 group whose eldest patient was 60. Thus, it is important to remember that previous studies have demonstrated that an increased risk of photoinduced skin cancers is related to albinism and that a photoprotection adapted to the phototype is particularly recommended for the albino patients (39–41).

Ophthalmologic features

Focusing on the ophthalmological symptoms and impairments, which also appear to be milder in R402Q-OCA1 patient, it is particularly interesting to notice the difference in the level of visual acuity, which is a key factor of the prognosis of this disease. R402Q patients, five years or older, had a mean visual acuity of 0,38 LogMAR (about 20/45 on Snellen chart), significantly higher than classical-OCA1 patients (0,76 LogMAR, $P < 0,001$). Half of them had a visual acuity of their better eye of 20/40 or more, which is the acuity threshold for driving (Rees 2015) whereas only 4,55 % reached this threshold in the classical-OCA1 group. All R402Q-OCA1 patients five years or older had a visual acuity higher than 20/200 which is, since 2006, the definition of blindness according to the International Statistical Classification of Diseases (Dandonna 2006), whereas 3 patients in the classical-OCA1 group had a visual acuity below this threshold and nine more just at this level of 20/200.

Photophobia and nystagmus were also less frequent in R402Q-OCA1 patients than among classical-OCA1 patients. Moreover, among the R402Q-OCA1 patients reported to have a nystagmus, some were described to have a “subtle” nystagmus or “micronystagmus” which frequently decreased with age. One patient had a history of nystagmus in his childhood, which disappeared when he was an adolescent.

In the same way, iris transillumination was less severe in R402Q-OCA1 patients, with a tendency to decrease with age as reported by some practitioners.

The frequency of refractive errors was high in both R402Q-OCA1 and classical-OCA1 patients, with astigmatism being the most frequent refractive error and hyperopia being more frequent than myopia. These results are consistent with those of previous studies, which all agree on the high frequency of astigmatism in albinism but report a predominance of myopia sometime or of hyperopia (42–44).

Concerning strabismus, we have no explanation for its higher frequency among R402Q-OCA1 patients but suspect a possible bias leading to an underestimation of strabismus prevalence in classical-OCA1 patients. Indeed, the presence of a marked nystagmus makes

the evaluation of strabismus difficult. The higher rate and higher intensity of nystagmus in the classical-OCA1 group could explain this difference.

The foveal hypoplasia can be objectified by OCT since the early 2000s (45,46). In our study the presence of a foveal hypoplasia confirmed by OCT imaging appeared to be very sensitive for the diagnosis of the OCA1. Indeed, only one patient, out of the total of 72 patients with an available OCT, had no foveal hypoplasia. He was belonging to the R402Q-OCA1 group (c.1336G>A + c.1205G>A (R402Q)). This highlights the interest of OCT for the exploration of suspected albinism and notably for the exploration of congenital nystagmus as reported by previous articles (47–49). In particular, Lee et al demonstrated the benefit of handheld OCT in this indication when examining young children (48). Moreover, SD-OCT has a prognostic interest since the severity of foveal hypoplasia is correlated with visual acuity as demonstrated in the present study as well as in some previous ones (35,49–52).

Optical coherence tomography angiography is a more recent imaging tool that confirms the vascular modification accompanying foveal hypoplasia, a feature that was less precisely observed on fundoscopy or retinophotography. Foveal hypoplasia is indeed accompanied by a reduced or absent foveal avascular zone (53).

The mechanism of retinal and foveal anomalies in albinism is a topical issue that is not yet fully clarified. Neither is normal foveal development. But many studies addressed these questions (54).

Concerning normal foveal development, Yodelis and Hendrickson since 1986 demonstrated from histological analyses that morphological maturation of the human fovea is marked by three general developmental events: a peripheral migration of the inner retinal layers to form the foveal depression starting during the gestation and not reaching completion until about 15 months postpartum, a central migration of cones condensing them into the macular area so that the rod-free zone decreases in size from gestation to adulthood and resulting in an about six-fold increase in foveolar cell packing density, and a concomitant elongation of each cones particularly marked in the fovea, leading to a thicker ONL at the fovea (55,56). OCT analyses in premature babies and children were consistent with this foveal development (57–59).

In 1978, Fulton and al, thanks to an histological analysis of the retina of an albino child, confirmed the clinically presumed absence of a foveal pit and found no rod-free zone and no foveal cone packing (60). In 2006, Kelly and Weiss findings from multifocal electroretinographs were consistent with a homogeneous density of cone photoreceptors across the central retina in albinism (61). *In vivo* the study with adaptive optics scanning light ophthalmoscopy in albino patients revealed lower peak cone densities (62). Finally, OCT was

widely used to explore foveal anomalies in albino patients (35,47–52,62,63), revealing some quite specific signs such as a decreased foveal pit and a thinner ONL. It showed a broad range of foveal morphologies which have similarities with the successive aspects of the fovea throughout the normal foveal development, supporting the idea of an uncompleted development (64). In 2015, Lee et al studied the evolution of the foveal morphology with OCT in albino children from birth to the age of 6 and showed continuing regression of the inner retinal layers and a continuing elongation of the photoreceptor layers (63). Those findings suggest a possible residual plasticity of these patients' retina after birth since it is still developing and its morphology is not fixed yet. They are so encouraging for a treatment at the earliest stages of the condition, which could maybe improve retinal development and optimize vision as experimented in animals model (65).

The mechanisms and signaling pathways implicated in the normal foveal development and in guiding the retinal axons to their specific regions of the midbrain, have not yet been fully elucidated. Albinism has proved to be an interesting model to explore those issues and revealed the role of tyrosinase and of the melanin synthesis in the visual system development (65–67). Dihydroxyphenylalanine (L-Dopa) is an intermediate in the synthesis of melanin, generated by tyrosinase in pigmented retinal pigment epithelium (RPE). L-Dopa has been hypothesized to be involved in the development of the retina (68) and subsequently in the retinal and foveal abnormalities observed in OCA (69). L-DOPA and dopamine signaling have also been hypothesized to be involved in the excess of optic nerve fiber decussation at the chiasm (70).

The chiasm anomalies represent a characteristic feature of albinism that can be explored by Magnetic Resonance Imaging (MRI) (71,72) or by Visual evoked potentials (VEP) recording (33,73,74) but for which we had only little data in our study. Indeed, VEP results were available for only 49 patients (31 R402Q-OCA1 patients and 18 classical-OCA1 patients) and only 14 (28.57%) (8 R402Q-OCA1 patients and 6 classical-OCA1 patients) revealed a characteristic crossed asymmetry whereas numerous results were reported as interpretable or showing non-specific abnormalities. The low number of available VEP results is partly explained by the fact that a VEP test is often performed only once at the time of the initial work-up but is not repeated during the follow-up. Besides VEP testing is less systematically performed with the emergence of OCT. But more importantly, VEP recording is difficult in patients with albinism: specific parameters are needed (flash VEP and pattern onset/offset stimulation) (74) and results may be disturbed by a poor visual acuity and by the presence of nystagmus.

Interrogations regarding the penetrance

Further investigations are needed to deepen the knowledge about R402Q penetrance. In 2009, Oetting et al raised the issue of the absence of an albinoid phenotype in some parents of patients who had the same genotype as their child (75). Variable expressivity and incomplete penetrance are possible explanations.

Fourteen parents of patients included in our study in the R402Q-OCA1 group, had the same genotype as their child and were so compound heterozygous with the R402Q variant and one other pathogenic variant of the *TYR* gene in trans. As in Oetting and al's study, none of them was reported to have albinism. Nevertheless, we had no complete clinical records for those parents and tried to get some more information about them. Only two patients' mothers accepted to come to Bordeaux for clinical examination at the time of the survey and no clinical signs of albinism were found in these two women, except a discreet iris transillumination in one. Both reported difficulties to tan and a tendency to burn in the sun. One father of whom a photograph was available had dark-blond hair and fair skin while he reported his brother to have brown hair and to tan more easily than himself. Such a sibling should have been interesting to examine. Finally, we received one clinical description of a patient's mother whose diagnosis of albinism was confirmed both clinically and genetically after her daughters were diagnosed. Indeed, she presented an R402Q-OCA1 genotype (c.1386_1387insAA + c.1205G>A (R402Q)), and clinically presented with a light phototype, yellow-blond hair, blue transilluminable iris, nystagmus, photophobia, a divergent strabismus, a 20/40 visual acuity, a retinal hypopigmentation grade 2, a foveal hypoplasia grade 3 and a crossed asymmetry on the VEP recording. Concerning this woman, the diagnosis of albinism had never been suspected or evoked before. The hypothesis of similar cases of undiagnosed parents should not be excluded in the absence of a complete clinical examination.

As previously explained, the symptoms of albinism in R402Q-OCA1, are variable and rather mild, in such a way that R402Q albinism is probably under-diagnosed, especially in the Caucasian population. One patient in our cohort (c.1336G>A + c.1205G>A (R402Q)), in spite of being really an index case clinically suspected of albinism and then genetically confirmed, presented at the age of ten years a very mild form of albinism. This Caucasian boy presented with a phototype 2 skin, dark-blond hair, blue eyes with no iris transillumination, a subtle nystagmus, a grade 1 retinal hypopigmentation, a 20/25 visual acuity in both eyes and no foveal hypoplasia as confirmed by OCT. He was suspected of albinism at the age of 2 month because of the association of nystagmus, light skin and white-platinum hair, blue transilluminable iris and hypopigmentation of the retina, and the diagnosis was genetically

confirmed. Most of the evocating characteristics decreased with aging. Obviously this boy could have never been diagnosed without the expert advice of a specialist of ophthalmologic genetic troubles. This patient illustrates the possibility of very mild forms of R402Q-OCA1, at a frontier between normal and pathologic.

We may so make the hypotheses of an incomplete penetrance and of a variable expressivity with a continuum from the more severe forms of the disease to the absence of significant signs and symptoms.

Limits of the study

We acknowledge that there are limitations associated with our study. In spite of a total population of 241 patients, very few data were available concerning some studied clinical features such as the severity of iris transillumination and that of foveal hypoplasia. This high level of missing data is explained by the retrospective design of our study and the difficulty to collect data from multiple centers and multiple practitioners.

The collection of data from multiple practitioners is also responsible for the heterogeneity of those data, which is another important limitation of our study. It is to limit this heterogeneity that some clinical scales were simplified and that the grading of foveal hypoplasia was restricted to patient for whom macular OCT slides were available.

It is to mention that the few number of macular OCT slides available is probably multifactorial. First, this exam may have been performed once and the result notified on the consultation report without saving the images. Then the OCT which is nowadays a wide spread imaging tool was not some years ago and neither was it consider as a reference for the exploration and diagnosis of albinism. Moreover, its realization may be impossible in babies and young children in the lack of specific handheld devices. Even in an adult, the recording of OCT slides may be compromised by the presence of a marked nystagmus.

Finally, concerning the choice of the studied data, some criticisms may be leveled. Binocular acuity would have been a more pertinent method to evaluate visual acuity, especially in a population of patients with nystagmus, and whose visual binocular acuity is as a consequence often significantly better than the monocular acuity of the better eye. Nevertheless, the binocular visual acuity was often missing in consultation reports and the monocular acuity of the better eye was considered as the best “alternative”.

As mention previously, it would have been interesting to study VEP but we renounced because of the lack of data available.

Importantly all the patients included in this study have had an extensive analysis of the 18 known albinism genes and *SLC38A8*, thus excluding that they had another form of albinism than OCA1. The only possibility that cannot be totally ruled out is the presence of another variant(s) in the introns or regulatory regions of the gene that are not explored in our diagnostic set up. This however seems unlikely considering the high number of patients considered.

Conclusion

In conclusion, the R402Q variant should be classified as a hypomorphic, certainly mildly pathogenic, but definitely pathogenic variant of the *TYR* gene when in trans with a classic pathogenic variant. Hence compound heterozygous for the R402Q variant and another pathogenic *TYR* variant must be considered as having albinism.

The prognosis of the specific form of OCA1 related to R402Q, which is mainly determined by visual impairments (and maybe by the dermatological prognosis relying on the risk of skin cancer), appears to be on average much more favorable than the one of the classical form of OCA1. This notion may be interesting for genetic counseling.

Nevertheless, the phenotypic features of R402Q-OCA1 patients are variable and overlap with those of classical-OCA1. Albinism is known to be clinically heterogeneous, and corresponds to a continuum of phenotypes that ranges from mild (sometimes almost asymptomatic) to severe (absence of pigmentation, extremely altered visual acuity) phenotypes. The phenotypes observed in the R402Q-OCA1 group of patients reside at the mild/very mild end of this continuum, but are often not so different from mild forms of the disease observed in patients with other *TYR* genotypes or other molecularly proven forms of the disease, were they oculocutaneous or ocular.

It must be remembered that the moderate hypopigmentation may be unnoticed, that other warning signs may be discreet or missing, leading to underdiagnosis, and that a complete ophthalmologic examination may in such cases be the key of the diagnosis. Ophthalmologic explorations should therefore be performed until a complete anatomical assessment (macular OCT imaging being an interesting tool) and functional assessment (with a reliable visual acuity) can be obtained.

An early diagnosis is important to allow the initiation of an appropriate, dermatological, ophthalmological and, if needed, social and educative follow-up.

The therapeutic role of the ophthalmologist will be to improve the visual prognosis by an early detection of refractive errors and the initiation of ophthalmological cares notably to

avoid an additional amblyopia. He will also have to evaluate the level of visual handicap in order to implement a multidisciplinary care with specialist of low vision adaptations when necessary.

REFERENCES

1. INSERM. Orphanet: Oculocutaneous albinism [Internet]. The portal for rare diseases and orphan drugs. 2013 [cited 2017 Jun 5]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=55
2. Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Nov 2;2:43.
3. Summers CG. Albinism: classification, clinical characteristics, and recent findings. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 2009 Jun;86(6):659–62.
4. Levin AV, Stroh E. Albinism for the busy clinician. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2011 Feb;15(1):59–66.
5. Creel DJ. Visual and Auditory Anomalies Associated with Albinism. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 2015 [cited 2016 Oct 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK303985/>
6. Mohammad S, Gottlob I, Sheth V, Pilat A, Lee H, Pollheimer E, et al. Characterization of Abnormal Optic Nerve Head Morphology in Albinism Using Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jul;56(8):4611–8.
7. King RA, Olds DP, Townsend D. Mechanisms of hypopigmentation in human oculocutaneous albinism. *Prog Clin Biol Res*. 1988;256:183–91.
8. King RA, Summers CG. Albinism. *Dermatol Clin*. 1988 Apr;6(2):217–28.
9. Oetting WS. The tyrosinase gene and oculocutaneous albinism type 1 (OCA1): A model for understanding the molecular biology of melanin formation. *Pigment Cell Res Spons Eur Soc Pigment Cell Res Int Pigment Cell Soc*. 2000 Oct;13(5):320–5.
10. Raposo G, Marks MS. Melanosomes – dark organelles enlighten endosomal membrane transport. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Oct;8(10):786–97.
11. 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.
12. Oetting WS, King RA. Molecular basis of oculocutaneous albinism. *J Invest Dermatol*. 1994 Nov;103(5 Suppl):131S – 136S.
13. Oetting WS, King RA. Molecular basis of albinism: mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Hum Mutat*. 1999;13(2):99–115.
14. Simeonov DR, Wang X, Wang C, Sergeev Y, Dolinska M, Bower M, et al. DNA Variations in Oculocutaneous Albinism: An Updated Mutation List and Current Outstanding Issues in Molecular Diagnostics. *Hum Mutat*. 2013 Jun;34(6):827–35.

15. Kamaraj B, Purohit R. Mutational Analysis of Oculocutaneous Albinism: A Compact Review. *BioMed Res Int* [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct 22];2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4100393/>
16. Ammann S, Schulz A, Krägeloh-Mann I, Dieckmann NMG, Niethammer K, Fuchs S, et al. Mutations in AP3D1 associated with immunodeficiency and seizures define a new type of Hermansky-Pudlak syndrome. *Blood*. 2016 Feb 25;127(8):997–1006.
17. Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Nov 2;2:43.
18. Hutton SM, Spritz RA. Comprehensive Analysis of Oculocutaneous Albinism among Non-Hispanic Caucasians Shows that OCA1 Is the Most Prevalent OCA Type. *J Invest Dermatol*. 2008 Oct;128(10):2442–50.
19. Lewis RA. Oculocutaneous Albinism Type 1. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2016 Oct 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1166/>
20. O'Donnell FE, King RA, Green WR, Witkop CJ. Autosomal recessively inherited ocular albinism. A new form of ocular albinism affecting females as severely as males. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1978 Sep;96(9):1621–5.
21. Fukai K, Holmes SA, Lucchese NJ, Siu VM, Weleber RG, Schnur RE, et al. Autosomal recessive ocular albinism associated with a functionally significant tyrosinase gene polymorphism. *Nat Genet*. 1995 Jan;9(1):92–5.
22. Hutton SM, Spritz RA. A comprehensive genetic study of autosomal recessive ocular albinism in Caucasian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Mar;49(3):868–72.
23. Tripathi RK, Giebel LB, Strunk KM, Spritz RA. A polymorphism of the human tyrosinase gene is associated with temperature-sensitive enzymatic activity. *Gene Expr*. 1991 May;1(2):103–10.
24. Hudjashov G, Villems R, Kivisild T. Global Patterns of Diversity and Selection in Human Tyrosinase Gene. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Sep 11 [cited 2016 Oct 23];8(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3770694/>
25. ExAC Browser [Internet]. [cited 2017 Jun 5]. Available from: <http://exac.broadinstitute.org/variant/11-89017961-G-A>
26. King RA, Townsend D, Oetting W, Summers CG, Olds DP, White JG, et al. Temperature-sensitive tyrosinase associated with peripheral pigmentation in oculocutaneous albinism. *J Clin Invest*. 1991 Mar;87(3):1046–53.
27. Kubal A, Dagnelie G, Goldberg M. Ocular albinism with absent foveal pits but without nystagmus, photophobia, or severely reduced vision. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009 Dec;13(6):610–2.
28. Ghodsinejad Kalahroudi V, Kamalidehghan B, Arasteh Kani A, Aryani O, Tondar M, Ahmadipour F, et al. Two Novel Tyrosinase (TYR) Gene Mutations with Pathogenic Impact on Oculocutaneous Albinism Type 1 (OCA1). *PLoS ONE* [Internet]. 2014 Sep

12 [cited 2016 May 2];9(9). Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4162572/>

29. Jagirdar K, Smit DJ, Ainger SA, Lee KJ, Brown DL, Chapman B, et al. Molecular analysis of common polymorphisms within the human Tyrosinase locus and genetic association with pigmentation traits. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014 Jul;27(4):552–64.
30. Berson JF, Frank DW, Calvo PA, Bieler BM, Marks MS. A Common Temperature-sensitive Allelic Form of Human Tyrosinase Is Retained in the Endoplasmic Reticulum at the Nonpermissive Temperature. *J Biol Chem.* 2000 Apr 21;275(16):12281–9.
31. Halaban R, Svedine S, Cheng E, Smicun Y, Aron R, Hebert DN. Endoplasmic reticulum retention is a common defect associated with tyrosinase-negative albinism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 May 23;97(11):5889–94.
32. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988 Jun;124(6):869–71.
33. Summers CG, Knobloch WH, Witkop CJ, King RA. Hermansky-Pudlak syndrome. Ophthalmic findings. *Ophthalmology.* 1988 Apr;95(4):545–54.
34. Käsmann-Kellner B, Seitz B. [Phenotype of the visual system in oculocutaneous and ocular albinism]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges.* 2007 Aug;104(8):648–61.
35. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, Proudlock FA, Engle EC, Andrews C, et al. Structural Grading of Foveal Hypoplasia Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: A Predictor of Visual Acuity? *Ophthalmology.* 2011 Aug;118(8):1653–60.
36. Teller DY, Movshon JA. Visual development. *Vision Res.* 1986;26(9):1483–506.
37. Leat SJ, Yadav NK, Irving EL. Development of Visual Acuity and Contrast Sensitivity in Children. *J Optom.* 2009;2(1):19–26.
38. Fajuyigbe D, Young AR. The impact of skin colour on human photobiological responses. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2016 Nov;29(6):607–18.
39. Lund PM, Taylor JS. Lack of adequate sun protection for children with oculocutaneous albinism in South Africa. *BMC Public Health.* 2008 Jun 30;8:225.
40. Kiprono SK, Chaula BM, Beltraminelli H. Histological review of skin cancers in African Albinos: a 10-year retrospective review. *BMC Cancer.* 2014 Mar 6;14:157.
41. Lekalakala PT, Khammissa RAG, Kramer B, Ayo-Yusuf OA, Lemmer J, Feller L. Oculocutaneous Albinism and Squamous Cell Carcinoma of the Skin of the Head and Neck in Sub-Saharan Africa. *J Skin Cancer [Internet].* 2015 [cited 2017 Mar 12];2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549604/>
42. Dickinson CM, Abadi RV. Corneal Topography of Humans with Congenital Nystagmus. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1984 Jan 1;4(1):3–13.
43. Wildsoet CF, Oswald PJ, Clark S. Albinism: its implications for refractive development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Jan;41(1):1–7.

44. Eballé AO, Mvogo CE, Noche C, Zoua MEA, Dohvoma AV. Refractive errors in Cameroonians diagnosed with complete oculocutaneous albinism. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2013;7:1491–5.
45. Meyer CH, Lapolice DJ, Freedman SF. Foveal hypoplasia in oculocutaneous albinism demonstrated by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2002 Mar;133(3):409–10.
46. Harvey PS, King RA, Summers CG. Spectrum of Foveal Development in Albinism Detected with Optical Coherence Tomography. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006 Jun;10(3):237–42.
47. Cronin TH, Hertle RW, Ishikawa H, Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for detection of foveal morphology in patients with nystagmus. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009 Dec;13(6):563–6.
48. Lee H, Sheth V, Bibi M, Maconachie G, Patel A, McLean RJ, et al. Potential of Handheld Optical Coherence Tomography to Determine Cause of Infantile Nystagmus in Children by Using Foveal Morphology. *Ophthalmology*. 2013 Dec 1;120(12):2714–24.
49. McCafferty BK, Wilk MA, McAllister JT, Stepien KE, Dubis AM, Brilliant MH, et al. Clinical Insights Into Foveal Morphology in Albinism. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015 Jun;52(3):167–72.
50. Seo JH, Yu YS, Kim JH, Choung HK, Heo JW, Kim S-J. Correlation of Visual Acuity with Foveal Hypoplasia Grading by Optical Coherence Tomography in Albinism. *Ophthalmology*. 2007 Aug;114(8):1547–51.
51. Mohammad S, Gottlob I, Kumar A, Thomas M, Degg C, Sheth V, et al. The Functional Significance of Foveal Abnormalities in Albinism Measured Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1645–52.
52. Park K-A, Oh SY. Clinical characteristics of high grade foveal hypoplasia. *Int Ophthalmol*. 2012 Nov 3;33(1):9–14.
53. Pakzad-Vaezi K, Keane PA, Cardoso JN, Egan C, Tufail A. Optical coherence tomography angiography of foveal hypoplasia. *Br J Ophthalmol*. 2016 Nov 29;
54. Provis JM, Dubis AM, Maddess T, Carroll J. Adaptation of the Central Retina for High Acuity Vision: Cones, the Fovea and the Avascular Zone. *Prog Retin Eye Res*. 2013 Jul;35:63–81.
55. Yuodelis C, Hendrickson A. A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Res*. 1986;26(6):847–55.
56. Hendrickson A, Possin D, Vajzovic L, Toth CA. Histologic development of the human fovea from midgestation to maturity. *Am J Ophthalmol*. 2012 Nov;154(5):767–78.e2.
57. Maldonado RS, O’Connell RV, Sarin N, Freedman SF, Wallace DK, Cotten CM, et al. Dynamics of Human Foveal Development after Premature Birth. *Ophthalmology*. 2011 Dec;118(12):2315–25.

58. Vajzovic L, Hendrickson AE, O'Connell RV, Clark LA, Tran-Viet D, Possin D, et al. Maturation of the Human Fovea: Correlation of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Findings With Histology. *Am J Ophthalmol*. 2012 Nov;154(5):779–89.e2.
59. Lee H, Purohit R, Patel A, Papageorgiou E, Sheth V, Maconachie G, et al. In Vivo Foveal Development Using Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jul;56(8):4537–45.
60. Fulton AB, Albert DM, Craft JL. Human Albinism: Light and Electron Microscopy Study. *Arch Ophthalmol*. 1978 Feb 1;96(2):305–10.
61. Kelly JP, Weiss AH. Topographical Retinal Function in Oculocutaneous Albinism. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jun 1;141(6):1156–8.
62. Wilk MA, McAllister JT, Cooper RF, Dubis AM, Patitucci TN, Summerfelt P, et al. Relationship Between Foveal Cone Specialization and Pit Morphology in Albinism. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Jul;55(7):4186–98.
63. Lee H, Purohit R, Sheth V, Papageorgiou E, Maconachie G, McLean RJ, et al. Retinal development in albinism: a prospective study using optical coherence tomography in infants and young children. *The Lancet*. 2015 Feb 26;385, Supplement 1:S14.
64. McAllister JT, Dubis AM, Tait DM, Ostler S, Rha J, Stepien KE, et al. Arrested Development: High-Resolution Imaging of Foveal Morphology in Albinism. *Vision Res*. 2010 Apr 7;50(8):810–7.
65. Gargiulo A, Bonetti C, Montefusco S, Neglia S, Di Vicino U, Marrocco E, et al. AAV-mediated Tyrosinase Gene Transfer Restores Melanogenesis and Retinal Function in a Model of Oculo-cutaneous Albinism Type I (OCA1). *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. 2009 Aug;17(8):1347–54.
66. Lavado A, Montoliu L. New animal models to study the role of tyrosinase in normal retinal development. *Front Biosci J Virtual Libr*. 2006 Jan 1;11:743–52.
67. Ray K, Chaki M, Sengupta M. Tyrosinase and ocular diseases: some novel thoughts on the molecular basis of oculocutaneous albinism type 1. *Prog Retin Eye Res*. 2007 Jul;26(4):323–58.
68. Ilija M, Jeffery G. Retinal mitosis is regulated by dopa, a melanin precursor that may influence the time at which cells exit the cell cycle: analysis of patterns of cell production in pigmented and albino retinæ. *J Comp Neurol*. 1999 Mar 15;405(3):394–405.
69. Roffler-Tarlov S, Liu JH, Naumova EN, Bernal-Ayala MM, Mason CA. L-Dopa and the Albino Riddle: Content of L-Dopa in the Developing Retina of Pigmented and Albino Mice. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Mar 19 [cited 2017 Jan 1];8(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3602463/>
70. Chen T, Hu Y, Lin X, Huang X, Liu B, Leung P, et al. Dopamine signaling regulates the projection patterns in the mouse chiasm. *Brain Res*. 2015 Nov 2;1625:324–36.

71. Schmitz B, Schaefer T, Krick CM, Reith W, Backens M, Käsmann-Kellner B. Configuration of the optic chiasm in humans with albinism as revealed by magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Jan;44(1):16–21.
72. Welton T, Ather S, Proudlock FA, Gottlob I, Dineen RA. Altered whole-brain connectivity in albinism. *Hum Brain Mapp.* 2016 Sep 29;
73. Hoffmann MB, Lorenz B, Morland AB, Schmidtborn LC. Misrouting of the Optic Nerves in Albinism: Estimation of the Extent with Visual Evoked Potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Oct 1;46(10):3892–8.
74. Breceelj J. Visual electrophysiology in the clinical evaluation of optic neuritis, chiasmal tumours, achiasmia, and ocular albinism: an overview. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* 2014 Oct;129(2):71–84.
75. Oetting WS, Pietsch J, Brott MJ, Savage S, Fryer JP, Summers CG, et al. The R402Q tyrosinase variant does not cause autosomal recessive ocular albinism. *Am J Med Genet A.* 2009 Mar;149A(3):466–9.

II. ANNEXE 1

L'ALBINISME OCULO-CUTANÉ

- 1) Définition et généralités sur l'albinisme oculo-cutané
- 2) Les différentes atteintes ophtalmologiques de l'albinisme
- 3) Rappels sur la synthèse de la mélanine et impacts des différents gènes mutés dans l'albinisme
- 4) Phénotypes associés aux différents gènes

Annexe 1 : L'albinisme oculo-cutané (OCA)

1) Définition et généralités sur l'albinisme oculo-cutané

L'albinisme est un groupe hétérogène d'affections génétiques résultant d'une réduction de la biosynthèse de la mélanine (1–4), pigment synthétisé tout particulièrement au niveau de la peau, des follicules pileux et de l'œil (iris, corps ciliaire, choroïde et épithélium pigmentaire de la rétine).

De cette réduction de synthèse de la mélanine résulte un phénotype marqué par une hypopigmentation de la peau et des yeux à laquelle s'associent d'autres anomalies ophtalmologiques dont la physiopathologie précise reste encore à déterminer. Cliniquement, l'albinisme associe en un tableau plus ou moins complet une hypopigmentation cutanéophanériens et des anomalies ophtalmologiques d'intensité variable. Sur le plan cutanéophanérien, le phototype est plutôt pâle avec une peau et des cheveux clairs. Les atteintes ophtalmologiques caractéristiques sont une photophobie, un nystagmus, des troubles réfractifs, un iris clair et transilluminable, une hypoplasie fovéolaire, des anomalies de la papille, un excès de décussation des fibres optiques au niveau du chiasma et une acuité visuelle limitée (5–8).

La prévalence mondiale de l'albinisme est de 1/17 000 (9).

Six gènes ont été identifiés comme responsables de l'albinisme oculo-cutané (OCA) isolé (non syndromique) avec une transmission autosomique récessive. Ainsi le gène de la tyrosinase (*TYR*) est responsable de l'OCA type 1 (MIM# 203100), les gènes *OCA2* (ou gène *P*) de l'OCA type 2 (MIM# 203200), le gène *tyrosinase-related protein-1* (*TYRP1*) de l'OCA type 3 (MIM# 203290), le gène *SLC45A2* de l'OCA type 4 (MIM# 606202), *SLC24A5* de l'OCA type 6 (MIM# 113750) et le gène *C10ORF11* (MIM# 615179) de l'OCA type 7. A noter qu'un locus impliqué dans l'OCA type 5 (MIM# 615312) a été cartographié au niveau de la région 4q24 du chromosome 4 mais que le gène n'a pas encore été identifié (10). D'autres mutations sont responsables de syndromes associant aux atteintes classiques de l'albinisme d'autres affections, en particulier hématologiques, immunitaires et neurologiques. Il s'agit du syndrome d'Hermansky-Pudlak (*HPS1*, *AP3B1* (HPS2), *HPS3*, *HPS4*, *HPS5*, *HPS6*, *DTNBPI* (HPS7), *BLOC1S3* (HPS8), *PLDN* (HPS9) et *AP3D1* (HPS10)), du syndrome de Chediak-Higashi (*LYST*). Des mutations du gène *GPRI43* sont responsables d'un albinisme à expression oculaire prédominante et de transmission liée à l'X qui constitue l'albinisme oculaire de type 1 (OA1) (MIM#300500) (6,11–15).

Sur le plan dermatologique, outre le rôle fondamental du dermatologue dans l'établissement du diagnostic, un suivi régulier et une éducation des patients concernant la photoprotection sont indispensables pour prévenir le risque de cancers cutanés augmenté chez les patients atteints d'albinisme (16–18).

2) Les différentes atteintes ophtalmologiques de l'albinisme

L'existence d'anomalies oculaires et du système visuel est une condition *sine qua non* pour porter le diagnostic d'OCA quel qu'en soit le type ou, *a fortiori*, celui d'albinisme oculaire (19). Le phénotype ophtalmologique est toutefois variable et peut associer de manière plus ou moins complète et surtout avec des intensités variables (7,8,19):

- Un nystagmus congénital, horizontal et pendulaire (20,21)
- Une photophobie
- Des anomalies réfractives (22–24)
- Un strabisme
- Une transillumination irienne dont l'intensité peut être cotée (25) (figure 1)

- Une hypopigmentation rétinienne et une hypopigmentation maculaire dont la sévérité peut aussi être cotée (26) (figure 2)
- Une hypoplasie fovéolaire qui semble correspondre à un arrêt du développement à des étapes variables du développement fovéolaire (27). Le degré d'hypoplasie fovéolaire est selon plusieurs études un élément pronostique et est corrélé avec l'acuité visuelle (28–32) (cf annexe 2).
- Des anomalies de la papille optique (26) avec aspect hypoplasique et diminution du RNFL (33) (figure 3)
- Un excès de décussation des fibres optiques au niveau du chiasma, pouvant être mis en évidence par l'IRM (34,35), mais aussi étudié par l'enregistrement des Potentiels Evoqués Visuels (PEV) « flash » (ou ONset-OFFset) retrouvant un aspect d'asymétrie croisée (25,36,37) (figure 4).
- Un électrorétinogramme (ERG) normal voir d'intensité augmentée (38)
- Une limitation de l'acuité visuelle cependant très variable, avec par exemple des mesures évaluées de 20/20 à 20/800, avec une médiane de 20/150 dans une étude de 2008 portant sur une population de 78 enfants âgés de 4 à 18 ans (39).

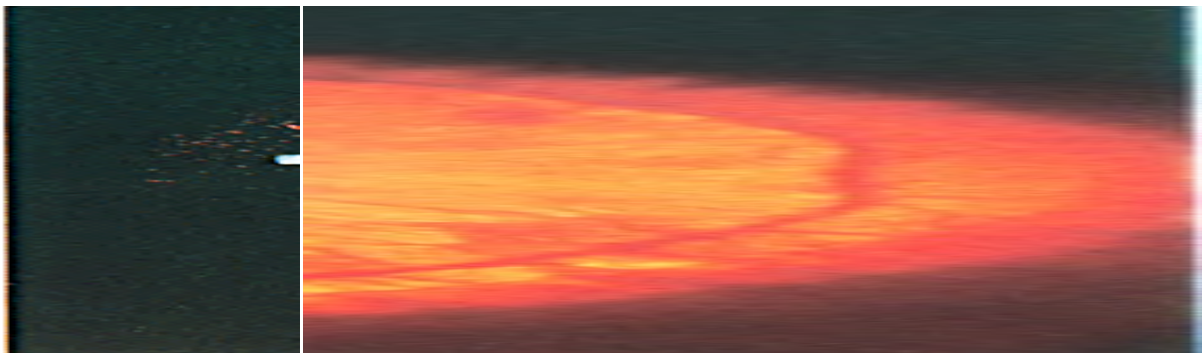


Figure 1 : Clichés de segment antérieur en rétro-illumination. Echelle de cotation de la transillumination irienne en 4 grades de sévérité croissante de gauche à droite : grade 1 = trans-illumination ponctuée discrète mais persistance d'une pigmentation importante de l'iris, grade 2 = transillumination ponctuée mais diffuse et quantité modérée de pigment, grade 3 = faible quantité de pigment irien et transillumination quasi totale, grade 4 = absence totale de pigment et transillumination complète de l'iris. (Summers CG, Knobloch WH, Witkop CJ, King RA. Hermansky-Pudlak syndrome. Ophthalmic findings. Ophthalmology. 1988 Apr;95(4):545–54.) (25).

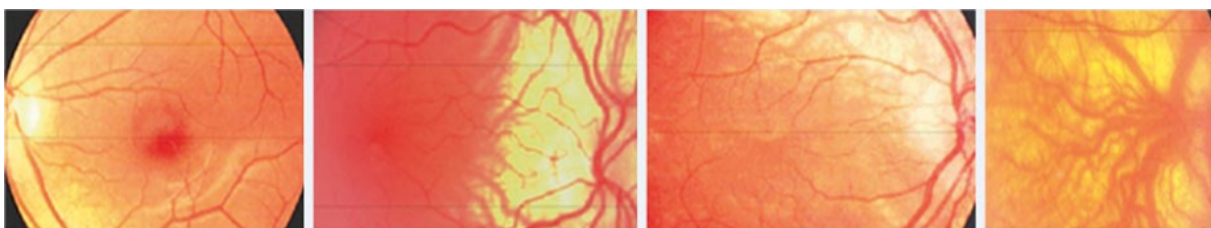


Figure 2 : Echelle de cotation de l'hypopigmentation rétinienne. Sévérité croissante de gauche à droite : grade 1 = hypopigmentation périphérique, au-delà des arcades vasculaires, grade 2 = hypopigmentation périphérique et centrale épargnant la macula, grade 3 = hypopigmentation périphérique et centrale avec diminution du pigment maculaire, grade 4 = hypopigmentation diffuse, absence d'augmentation locale de la pigmentation au niveau de la macula. (Käsmann-Kellner B, Ruprecht KW. Albinismus. Klassifikation und klinisches Spektrum. Z prakt Augenheilkd. 1999;(20):195–203.) (26).

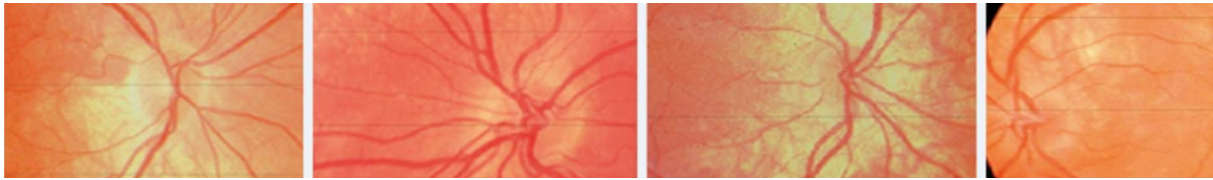


Figure 3 : Photographies de 4 papilles de patients albinos présentant un aspect d'hypoplasie croissante de gauche à droite sur les 3 premiers et un aspect dysversive sur le dernier cliché. (Käsmann-Kellner B, Ruprecht KW. Albinismus. Klassifikation und klinisches Spektrum. Z prakt Augenheilkd. 1999;(20):195–203.) (26).

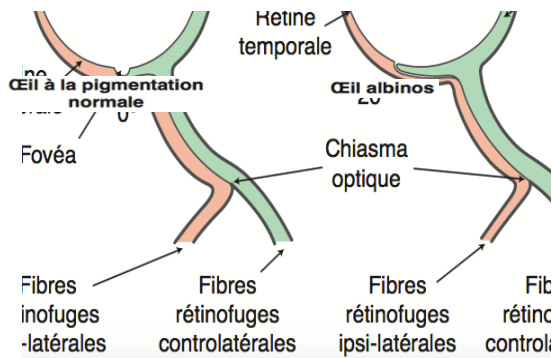


Figure 4 : Anomalie du croisement des fibres rétino-fuges chez l'albinos. Distribution des axones issus des cellules ganglionnaires de la rétine dans un œil avec une pigmentation normale (à gauche) et dans un œil albinos (à droite), selon leur latéralité. Dans un œil normalement pigmenté, la frontière entre cellules à projection ipsilatérale et cellules à projection contralatérale passe par la fovéa. Ainsi, les fibres issues de la rétine temporale se projettent dans le corps genouillé latéral (CGL)

ipsilatéral, et les fibres issues de la rétine nasale se projettent dans le CGL contralatéral. Dans le cas d'un albinisme, la frontière est décalée vers la rétine nasale de 20° ou plus selon les cas. Le nombre de fibres contralatérales augmente au détriment du contingent des fibres ipsilatérales. (Dufier JL, Kaplan J. Oeil et génétique. 2005. (Rapport SFO)) (19).

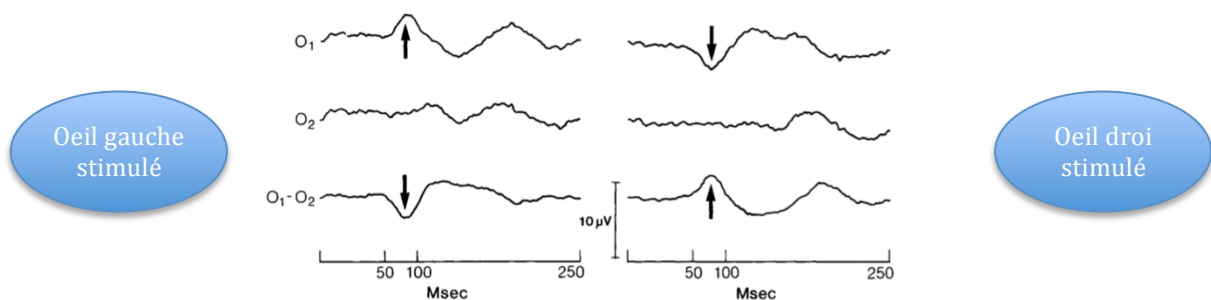


Figure 5 : Résultats de l'enregistrement de PEV flash chez un patient albinos. On note que la stimulation de l'œil gauche entraîne une réponse mieux définie sur l'enregistrement occipital droit et avec une réponse O₁-O₂ électronegative et inversement lors de la stimulation du côté droit. (Summers CG, Knobloch WH, Witkop CJ, King RA. Hermansky-Pudlak syndrome. Ophthalmic findings. Ophthalmology. 1988 Apr;95(4):545–54.) (25).

3) Rappels sur la synthèse de la mélanine et impacts des différents gènes de l'albinisme

On distingue deux types de mélanine : l'eumélanine, de couleur brune et la phéomélanine de couleur rouge-orangé. La synthèse de la mélanine est réalisée dans les mélanocytes situés au niveau de la peau dans les couches profondes de l'épiderme et au niveau des follicules pileux, ainsi qu'au niveau oculaire dans le stroma irien, le corps ciliaire et la choroïde. Dans l'œil, les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine ont également cette fonction. La synthèse a lieu au sein d'organelles appelées mélanosomes. Le cycle de la synthèse de la mélanine est représenté par la figure 1. Des perturbations de ce cycle à différents niveaux par absence de synthèse ou d'acheminement d'une enzyme impliquée dans ce cycle ou par perturbation du fonctionnement normal du mélanosome aboutissent aux différentes formes de d'albinisme (4,40,41).

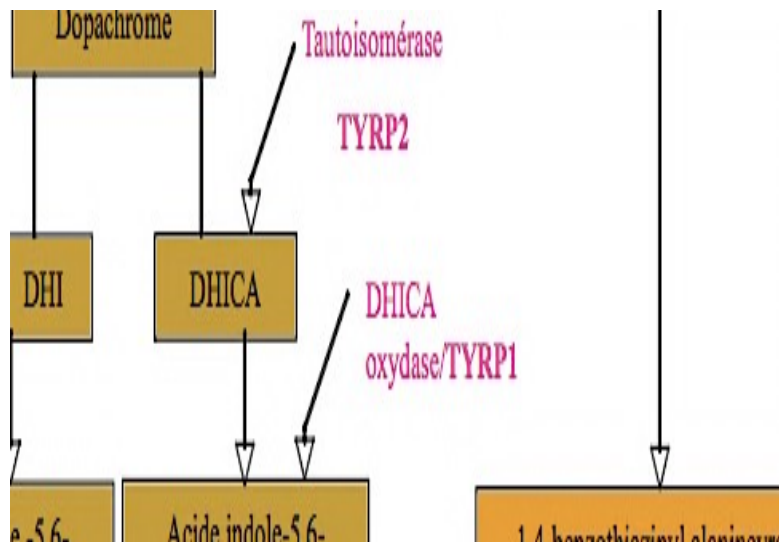


Figure 6 : Schéma des voies de synthèse des mélanines (Rooryck C et al. Albinisme oculocutané. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2007 May 1;134(5):55–64) (40).

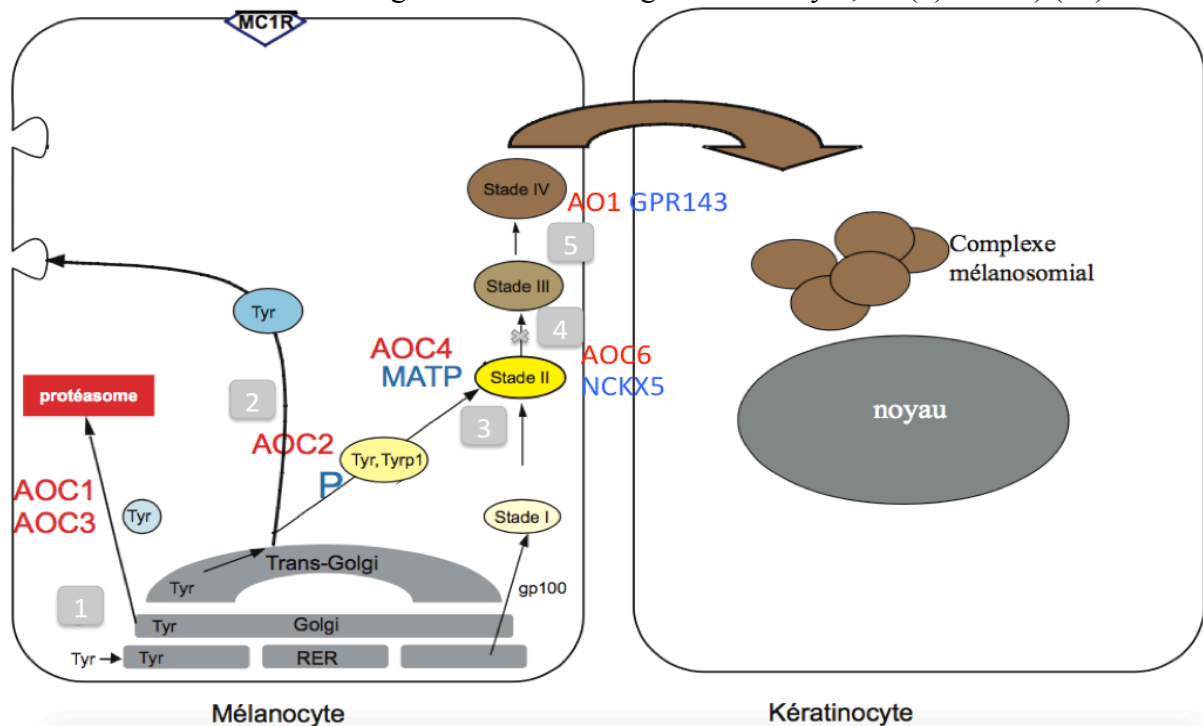


Figure 7 : Mélanogénèse et impacts des différents gènes mutés dans l'albinisme. (1) : Les anomalies moléculaires dans *TYR* pour l'AOC1 et dans *TYRP1* pour l'AOC3 sont responsables d'une maturation anormale de la tyrosinase et de défauts de formation du complexe *TYR-TYRP1* et entraînent une dégradation de la tyrosinase dans le protéasome associé au RER. (2) : Dans l'AOC2 les anomalies fonctionnelles des protéines P sont responsables d'un défaut de transport de la tyrosinase et des protéines mélanosomiales avec relargage aberrant de vésicules contenant la tyrosinase. (3) : Dans l'OCA4, la dysfonction du transporteur MATP, jouant un rôle dans la régulation du pH des mélanosomes, empêche par cette perturbation du pH la fixation de cuivre sur la Tyrosinase et donc l'activation de cette dernière. (4) : Dans l'AOC6, les anomalies de NCKX5 entraînent un défaut de maturation des mélanosomes. (5) : Dans l'AO1, les anomalies de GPR143 aboutissent à des anomalies du nombre et de la taille des mélanosomes (Rooryck C, Morice F, Mortemousque B, Lacombe D, Taïeb A, Arveiler B. Albinisme oculocutané. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2007 May 1;134(5):55–64) (40) (schéma modifié selon des données plus récentes (42–45)).

4) Phénotypes associés aux différents gènes (14,19,40)

a- OCA1 (gène *TYR*)

Il existe une importante variation phénotypique de l'OCA1 en fonction des différentes mutations possibles et du contexte familial de pigmentation.

Le point commun est une hypopigmentation marquée dès la naissance et dans les premières années de vie, un nystagmus quasi constant, une photophobie et une transillumination irienne franche.

Au cours de la 1^{ère} ou 2^{ème} décennie, soit une légère pigmentation des cheveux, de la peau et de l'iris se développent, ce qui définit un albinisme OCA-1B, soit aucune pigmentation ne se développe et on parle d'albinisme OCA-1A.

Dans l'OCA-1A, on notera la présence fréquente de nævi achromiques et les cheveux restent blancs. L'acuité visuelle est réduite globalement de 20/50 à 20/200 (46), inférieure au seuil d'acuité requise pour le permis de conduire (20/50) (47).

Dans l'OCA-1B, une légère pigmentation de la peau est possible avec présence d'éphélides, de nævi pigmentés et des cheveux plus volontiers blonds que blancs.

L'OCA1 est la 2^{ème} cause d'albinisme dans le monde après l'OCA2 avec une prévalence globale de 1/40 000 (5). Sa prévalence varie cependant de manière importante entre les différentes populations. L'OCA1 est ainsi le sous type le plus fréquent d'albinisme représentant plus de 50% des cas dans la population caucasienne.

Cette séparation en deux formes cliniques semble artificielle étant donné l'absence de concordance génotypique et l'existence d'un continuum entre les deux formes.

Des mutations du gène *TYR* responsables d'OCA1 ont été identifiées chez l'humain et rapportées dans la littérature depuis 1989 (48,49).

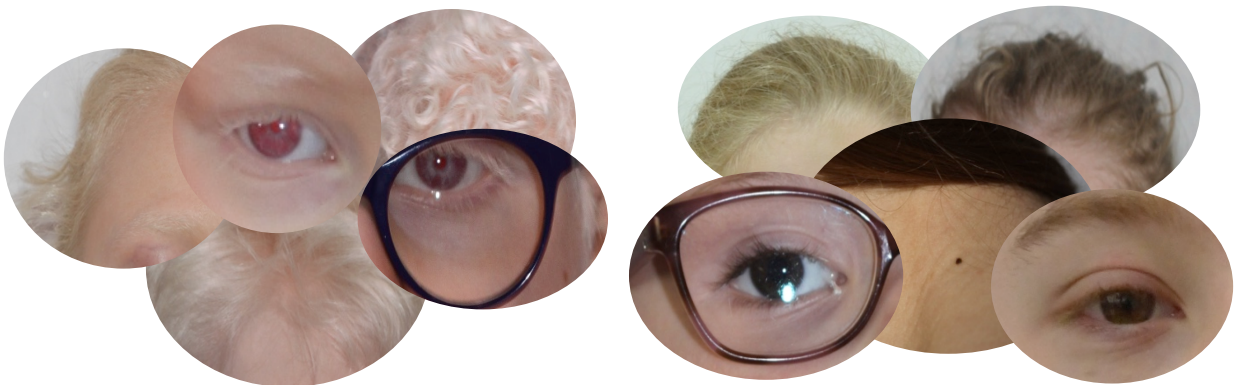


Figure 8 : Echantillonnage de phénotypes observés chez des patients OCA1. Le premier ensemble correspond plutôt à la description clinique de l'OCA-1A et le deuxième à la description de l'OCA-1B, incluant des patients porteurs du variant R402Q associé à un autre variant pathogène du gène *TYR* en trans. Il existe cependant un continuum entre les deux formes.

b- OCA2 (gène *OCA2* (ancien gène *P*))

L'OCA2 est la cause la plus fréquente d'albinisme avec une prévalence estimée à 1/40 000-1/38 000, sauf dans la population africaine au sein de laquelle la prévalence est plus élevée, à 1/3 900-1/1 500 (50).

Dès la naissance, est possible une légère pigmentation des cheveux dont la couleur est variable, du blanc au blond doré ou roux. L'évolution se fait vers des cheveux plus foncés (blond à brun-roux). La peau peut acquérir une faible pigmentation, avec formation

d'éphélides et de nævi pigmentés. Les iris peuvent également être plus pigmentés, leurs couleurs varient du bleu au marron clair. L'atteinte oculaire pourra s'améliorer avec la pigmentation (Lee 94, King 2001). Certains enfants d'origine caucasienne ne sont pas distinguables du type 1A alors que d'autres, notamment les enfants d'origine africaine, ont la peau blanche mais les cheveux blonds jaunes. Le type brun plus pigmenté existe chez les Noir-Africains et chez les Afro-Américains (51).

Le gène OCA2 a été identifié en 1992 chez l'homme par homologie avec le gène P (Pink-Eye) de la souris (52). Des mutations d'OCA2 ont été identifiées chez des patients atteints d'OCA2 et publiées dès le milieu des années 90 (53).



Figure 9 : Echantillonnage de phénotypes observés chez des patients OCA2

c- OCA3 (gène *tyrosinase-related protein-1 (TYRP1)*)

On le rencontre essentiellement dans les populations Noire-Africaines et Afro-Américaines. La peau bronze en prenant une couleur orangée. Des éphélides et nævi peuvent survenir. Les cheveux sont blonds à châains foncés avec une nuance tirant souvent vers le roux. Les yeux peuvent être bleus à bruns (54,55).

Le gène *TYRP1* a été identifié comme responsable de l'OCA3 à la fin des années 90 (55).



Figure 10 : Deux jumeaux et leur mère atteints d'OCA3 (Manga P, Kromberg JG, Box NF, Sturm RA, Jenkins T, Ramsay M. Rufous oculocutaneous albinism in southern African Blacks is caused by mutations in the *TYRP1* gene. Am J Hum Genet. 1997 Nov;61(5):1095–101) (56).

d- OCA4 (gène *SLC45A2*)

Plus fréquent dans la population japonaise, on y retrouve l'ensemble des éléments caractéristiques de l'albinisme avec une importante variation phénotypique. Les enfants naissent avec des cheveux de blanc à blond clair mais une pigmentation cutanée et capillaire peut apparaître secondairement (56,57).

Le gène *SLC45A2* en cause a été identifié en 2001 (58).



Figure 11 : Exemples de phénotypes associés à l'OCA4. Photographies de deux enfants de 1 an atteints d'OCA4. (Inagaki K, Suzuki T, Shimizu H, Ishii N, Umezawa Y, Tada J, et al. Oculocutaneous Albinism Type 4 Is One of the Most Common Types of Albinism in Japan. Am J Hum Genet. 2004 Mar;74(3):466–71.) (57).

e- OCA5 (locus en 4q24)

Décrit en 2013 dans une famille pakistanaise, en lien avec des mutations d'un simple nucléotide en 4q24, sans qu'un gène ne soit identifié (10).

f- OCA6 (gène *SLC24A5*)

Causé par des mutation du gène *SLC24A5* identifié au début des années 2000 (59) et responsable d'une forme d'albinisme non syndromique aux phénotypes hétérogènes (60).

g- OCA7 (gène *CI0ORF11*)

Décrit en 2013 en lien avec le gène *CI0ORF11* (61).

h- OA1 (gène *GPR143*)

L'ablinisme oculaire de type 1 est une forme de transmission liée à l'X caractérisée par une atteinte ophtalmologique pure ou nettement prédominante et une pigmentation cutanéophanérienne semblant normale. A noter que la présence de macromélanosomes caractéristiques a été révélée sur des analyses histologiques d'épithélium pigmentaire rétinien mais aussi de biopsies cutanées de patients atteints d'OA1 (62,63). Les femmes porteuses de la mutation peuvent présenter des anomalies du fond d'œil telles que des anomalies pigmentaires en mosaïque, décrites dès 1942 par Vogt (64), dont Lyon précisa en 1962 qu'elles étaient en faveur d'une transmission liée à l'X de cette atteinte (65).



Figure 12 : Chevelure châtain foncé et iris brun d'un enfant atteint d'OA1

- i- Syndrome d'Hermansky-Pudlak (*HPS1*, *AP3B1* (HPS2), *HPS3*, *HPS4*, *HPS5*, *HPS6*, *DTNBP1* (HPS7), *BLOC1S3* (HPS8), *PLDN* (HPS9) and *AP3D1* (HPS10))

Le syndrome d'Hermansky-Pudlak a été décrit pour la première fois en 1959 par Hermansky et Pudlak chez deux patients présentant un tableau clinique d'albinisme associé à une tendance au saignement tout au long de leur vie (66).

On retrouve ainsi dans le syndrome d'Hermansky-Pudlak des caractéristiques cliniques de l'albinisme : hypopigmentation de la peau et des cheveux, hypopigmentation et transillumination de l'iris, hypopigmentation rétinienne, hypoplasie fovéolaire, excès de décussation des fibres optiques, réduction de l'acuité visuelle et nystagmus, avec une importante variabilité phénotypique. Les cheveux peuvent être de blancs à bruns et la peau de blanche à brune, le phototype restant cependant habituellement plus clair que celui des apparentés.

S'ajoute à cela une diathèse hémorragique responsable d'une prédisposition aux saignements : épistaxis, hémorragies gingivales, métrorragies, hémorragies du post partum et complications hémorragiques lors de chirurgies. L'agrégation plaquettaire implique une libération par les plaquettes activées de substances contenues dans les granules denses aussi appelées granules delta, contenant notamment de l'ATP. Dès le début années 70 a été mis en évidence un déficit de cette libération d'ATP par les plaquettes des sujets atteints du syndrome d'Hermansky-Pudlak (67). Puis la microscopie électronique a révélé l'absence de granules denses au sein de ces plaquettes pathologiques, pouvant constituer un test diagnostique (68).

Il existe également un syndrome de surcharge avec accumulation de matériel céroïde dans les lysosomes du système réticulo-endothélial, ce qui aboutit à une atteinte pulmonaire (fibrose interstitielle chronique), des ulcères digestifs, une gingivite, une colite granulomateuse hémorragique, une insuffisance rénale et une cardiomyopathie (69,70).

Ces atteintes hémorragiques et de surcharge elles aussi ont une importante variabilité de la sévérité et de la pénétrance (71,72).

Dans l'HPS type 2, est également présente une neutropénie responsable d'un déficit immunitaire.

Le pronostic est déterminé principalement par l'atteinte pulmonaire. La fibrose apparaît habituellement dans la troisième décennie (72) mais des cas ont été rapportés chez des adolescents (73).

L'âge de décès varie globalement de 26 à 74 ans (70) avec une moyenne de 40-50 ans (74).

Le diagnostic précoce de ce syndrome est important pour initier rapidement une surveillance et prise en charge spécifique (73): l'aspirine est contre-indiquée, le tabac et les substance irritantes pour le poumon doivent être évitées (75).

De plus sont apparus dans les dernières années des traitements limitant la progression de la fibrose pulmonaire faisant espérer une amélioration du pronostic surtout chez les patients diagnostiqués tôt (74,76).

10 gènes responsables de syndrome d'Hermansky-Pudlak ont actuellement été identifiés.

La transmission est autosomique récessive.

La prévalence est de 1/500 000 à 1/1 000 000 dans la population non portoricaine. Dans le nord de Porto Rico, la prévalence de HPS1 est de 1/1 800 (75).



Figure 13 : Exemples d'aspect phénotypique albinoïde dans le syndrome d'Hermansky-Pudlak.

j- Chediak-Higashi (gène *LYST*)

Le syndrome de Chediak-Higashi est une affection rare et grave associant un albinisme partiel, une diathèse hémorragique, une sensibilité anormale aux infections avec en particulier des infections cutanées et respiratoires à bactéries pyogènes, des troubles neurologiques pouvant inclure des neuropathies, une ataxie et une démence progressive, et enfin une évolution fréquente vers une phase d'acutisation par infiltration lymphocytaire et macrophagique de la rate, du foie, des ganglions et de la moelle osseuse aboutissant à une lympho-histiocytose hémato-phagocytaire qui représente la complication la plus sévère (77–79).

La physiopathologie consiste en une anomalie de la régulation du trafic lysosomal. La diathèse hémorragique s'explique par une dysfonction plaquettaire en lien avec une réduction du pool des granules dense nécessaires à l'activation de l'agrégation plaquettaire. Le déficit immunitaire s'explique par une accumulation de larges lysosomes au sein des globules blancs du sang et de la moelle avec défaut d'exocytose de protéines lytiques, aboutissant à la fois à un dysfonctionnement et une réduction du nombre de ces cellules. On observe donc une neutropénie et un déficit marqué de l'activité des lymphocytes T et cellules natural killer (78). L'âge moyen de diagnostic est de 5,85 ans et la plupart des patients décèdent avant l'âge de 10 ans (80).

Le traitement repose sur une antibiothérapie efficace lors des infections. De fortes doses de vitamine C peuvent apporter un bénéfice chez certains patients. Une chimiothérapie et des transfusions multiples peuvent parfois s'avérer efficaces en cas de lympho-histiocytose hémato-phagocytaire. Enfin, la greffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif à l'heure actuelle (79,81).

L'implication du gène *LYST* dans ce syndrome a été mise en évidence dès 1999 (82).

RÉFÉRENCES :

1. King RA, Olds DP, Townsend D. Mechanisms of hypopigmentation in human oculocutaneous albinism. *Prog Clin Biol Res.* 1988;256:183–91.
2. King RA, Summers CG. Albinism. *Dermatol Clin.* 1988 Apr;6(2):217–28.
3. Oetting WS. The tyrosinase gene and oculocutaneous albinism type 1 (OCA1): A model for understanding the molecular biology of melanin formation. *Pigment Cell Res Spons Eur Soc Pigment Cell Res Int Pigment Cell Soc.* 2000 Oct;13(5):320–5.
4. Raposo G, Marks MS. Melanosomes – dark organelles enlighten endosomal membrane transport. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Oct;8(10):786–97.
5. Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Nov 2;2:43.
6. Summers CG. Albinism: classification, clinical characteristics, and recent findings. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* 2009 Jun;86(6):659–62.
7. Levin AV, Stroh E. Albinism for the busy clinician. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2011 Feb;15(1):59–66.
8. Creel DJ. Visual and Auditory Anomalies Associated with Albinism. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 2015 [cited 2016 Oct 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK303985/>
9. Oculocutaneous Albinism [Internet]. Orphanet; 2013 Apr. Available from: <http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=EN>
10. 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.
11. Oetting WS, King RA. Molecular basis of oculocutaneous albinism. *J Invest Dermatol.* 1994 Nov;103(5 Suppl):131S – 136S.
12. Oetting WS, King RA. Molecular basis of albinism: mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Hum Mutat.* 1999;13(2):99–115.
13. Simeonov DR, Wang X, Wang C, Sergeev Y, Dolinska M, Bower M, et al. DNA Variations in Oculocutaneous Albinism: An Updated Mutation List and Current Outstanding Issues in Molecular Diagnostics. *Hum Mutat.* 2013 Jun;34(6):827–35.
14. Kamaraj B, Purohit R. Mutational Analysis of Oculocutaneous Albinism: A Compact Review. *BioMed Res Int* [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct 22];2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4100393/>
15. Ammann S, Schulz A, Krägeloh-Mann I, Dieckmann NMG, Niethammer K, Fuchs S, et al. Mutations in AP3D1 associated with immunodeficiency and seizures define a new type of Hermansky-Pudlak syndrome. *Blood.* 2016 Feb 25;127(8):997–1006.

16. Lund PM, Taylor JS. Lack of adequate sun protection for children with oculocutaneous albinism in South Africa. *BMC Public Health*. 2008 Jun 30;8:225.
17. Kiprono SK, Chaula BM, Beltraminelli H. Histological review of skin cancers in African Albinos: a 10-year retrospective review. *BMC Cancer*. 2014 Mar 6;14:157.
18. Lekalakala PT, Khammissa RAG, Kramer B, Ayo-Yusuf OA, Lemmer J, Feller L. Oculocutaneous Albinism and Squamous Cell Carcinoma of the Skin of the Head and Neck in Sub-Saharan Africa. *J Skin Cancer [Internet]*. 2015 [cited 2017 Mar 12];2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549604/>
19. Dufier JL, Kaplan J. Oeil et génétique. 2005. (Rapport SFO).
20. Cheong PY, King RA, Bateman JB. Oculocutaneous albinism: variable expressivity of nystagmus in a sibship. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1992 Jun;29(3):185–8.
21. Kubal A, Dagnelie G, Goldberg M. Ocular albinism with absent foveal pits but without nystagmus, photophobia, or severely reduced vision. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009 Dec;13(6):610–2.
22. Dickinson CM, Abadi RV. Corneal Topography of Humans with Congenital Nystagmus. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1984 Jan 1;4(1):3–13.
23. Wildsoet CF, Oswald PJ, Clark S. Albinism: its implications for refractive development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Jan;41(1):1–7.
24. Eballé AO, Mvogo CE, Noche C, Zoua MEA, Dohvoma AV. Refractive errors in Cameroonians diagnosed with complete oculocutaneous albinism. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2013;7:1491–5.
25. Summers CG, Knobloch WH, Witkop CJ, King RA. Hermansky-Pudlak syndrome. Ophthalmic findings. *Ophthalmology*. 1988 Apr;95(4):545–54.
26. Kasmann-Kellner B, Seitz B. [Phenotype of the visual system in oculocutaneous and ocular albinism]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. 2007 Aug;104(8):648–61.
27. McAllister JT, Dubis AM, Tait DM, Ostler S, Rha J, Stepien KE, et al. Arrested Development: High-Resolution Imaging of Foveal Morphology in Albinism. *Vision Res*. 2010 Apr 7;50(8):810–7.
28. Seo JH, Yu YS, Kim JH, Choung HK, Heo JW, Kim S-J. Correlation of Visual Acuity with Foveal Hypoplasia Grading by Optical Coherence Tomography in Albinism. *Ophthalmology*. 2007 Aug;114(8):1547–51.
29. Mohammad S, Gottlob I, Kumar A, Thomas M, Degg C, Sheth V, et al. The Functional Significance of Foveal Abnormalities in Albinism Measured Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1645–52.
30. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, Proudlock FA, Engle EC, Andrews C, et al. Structural Grading of Foveal Hypoplasia Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: A Predictor of Visual Acuity? *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1653–60.

31. Park K-A, Oh SY. Clinical characteristics of high grade foveal hypoplasia. *Int Ophthalmol*. 2012 Nov 3;33(1):9–14.
32. McCafferty BK, Wilk MA, McAllister JT, Stepien KE, Dubis AM, Brilliant MH, et al. Clinical Insights Into Foveal Morphology in Albinism. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015 Jun;52(3):167–72.
33. Mohammad S, Gottlob I, Sheth V, Pilat A, Lee H, Pollheimer E, et al. Characterization of Abnormal Optic Nerve Head Morphology in Albinism Using Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jul;56(8):4611–8.
34. Schmitz B, Schaefer T, Krick CM, Reith W, Backens M, Käsmann-Kellner B. Configuration of the optic chiasm in humans with albinism as revealed by magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Jan;44(1):16–21.
35. Welton T, Ather S, Proudlock FA, Gottlob I, Dineen RA. Altered whole-brain connectivity in albinism. *Hum Brain Mapp*. 2016 Sep 29;
36. Hoffmann MB, Lorenz B, Morland AB, Schmidtborn LC. Misrouting of the optic nerves in albinism: estimation of the extent with visual evoked potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Oct;46(10):3892–8.
37. Breclj J. Visual electrophysiology in the clinical evaluation of optic neuritis, chiasmal tumours, achiasmia, and ocular albinism: an overview. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 2014 Oct;129(2):71–84.
38. Russell-Eggitt I, Kriss A, Taylor DS. Albinism in childhood: a flash VEP and ERG study. *Br J Ophthalmol*. 1990 Mar;74(3):136–40.
39. Kutzbach BR, Summers CG, Holleschau AM, MacDonald JT. Neurodevelopment in Children with Albinism. *Ophthalmology*. 2008 Oct;115(10):1805–8.e2.
40. Rooryck C, Morice F, Mortemousque B, Lacombe D, Taïeb A, Arveiler B. Albinisme oculo-cutané. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2007 May 1;134(5):55–64.
41. Delevoye C, Giordano F, van Niel G, Raposo G. La biogenèse des mélanosomes. *Med Sci MS*. 2011 Feb;27(2):153–62.
42. Cortese K, Giordano F, Surace EM, Venturi C, Ballabio A, Tacchetti C, et al. The Ocular Albinism Type 1 (OA1) Gene Controls Melanosome Maturation and Size. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Dec 1;46(12):4358–64.
43. Rachel RA, Nagashima K, O’Sullivan TN, Frost LS, Stefano FP, Marigo V, et al. Melanoregulin, Product of the dsu Locus, Links the BLOC-Pathway and Oa1 in Organelle Biogenesis. *PLoS ONE* [Internet]. 2012 Sep 11;7(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3439427/>
44. Wei A-H, Zang D-J, Zhang Z, Liu X-Z, He X, Yang L, et al. Exome Sequencing Identifies SLC24A5 as a Candidate Gene for Nonsyndromic Oculocutaneous Albinism. *J Invest Dermatol*. 2013 Jul 1;133(7):1834–40.

45. Bin B-H, Bhin J, Yang SH, Shin M, Nam Y-J, Choi D-H, et al. Membrane-Associated Transporter Protein (MATP) Regulates Melanosomal pH and Influences Tyrosinase Activity. *PLOS ONE*. 2015 Jun;10(6):e0129273.
46. Summers CG, King RA. Ophthalmic features of minimal pigment oculocutaneous albinism. *Ophthalmology*. 1994 May;101(5):906–14.
47. Rees GB. Vision standards for driving: what ophthalmologists need to know. *Eye Lond Engl*. 2015 Jun;29(6):719–20.
48. Tomita Y, Takeda A, Okinaga S, Tagami H, Shibahara S. Human oculocutaneous albinism caused by single base insertion in the tyrosinase gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989 Nov 15;164(3):990–6.
49. Spritz RA, Strunk KM, Hsieh CL, Sekhon GS, Francke U. Homozygous tyrosinase gene mutation in an American black with tyrosinase-negative (type IA) oculocutaneous albinism. *Am J Hum Genet*. 1991 Feb;48(2):318–24.
50. OCA2 [Internet]. Orphanet; 2013 Apr. Available from: <http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=EN>
51. Lee ST, Nicholls RD, Schnur RE, Guida LC, Lu-Kuo J, Spinner NB, et al. 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.
52. Ramsay M, Colman MA, Stevens G, Zwane E, Kromberg J, Farrall M, et al. The tyrosinase-positive oculocutaneous albinism locus maps to chromosome 15q11.2-q12. *Am J Hum Genet*. 1992 Oct;51(4):879–84.
53. Durham-Pierre D, Gardner JM, Nakatsu Y, King RA, Francke U, Ching A, et al. African origin of an intragenic deletion of the human P gene in tyrosinase positive oculocutaneous albinism. *Nat Genet*. 1994 Jun;7(2):176–9.
54. Kromberg JG, Castle DJ, Zwane EM, Bothwell J, Kidson S, Bartel P, et al. Red or rufous albinism in southern Africa. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1990 Sep;11(3):229–35.
55. Manga P, Kromberg JG, Box NF, Sturm RA, Jenkins T, Ramsay M. Rufous oculocutaneous albinism in southern African Blacks is caused by mutations in the TYRP1 gene. *Am J Hum Genet*. 1997 Nov;61(5):1095–101.
56. Suzuki T, Hayashi M. Oculocutaneous Albinism Type 4. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1510/>
57. Inagaki K, Suzuki T, Shimizu H, Ishii N, Umezawa Y, Tada J, et al. Oculocutaneous Albinism Type 4 Is One of the Most Common Types of Albinism in Japan. *Am J Hum Genet*. 2004 Mar;74(3):466–71.
58. Newton JM, Cohen-Barak O, Hagiwara N, Gardner JM, Davisson MT, King RA, et al. Mutations in the Human Orthologue of the Mouse underwhite Gene (uw) Underlie a New Form of Oculocutaneous Albinism, OCA4. *Am J Hum Genet*. 2001 Nov 1;69(5):981–8.

59. Lamason RL, Mohideen M-APK, Mest JR, Wong AC, Norton HL, Aros MC, et al. SLC24A5, a Putative Cation Exchanger, Affects Pigmentation in Zebrafish and Humans. *Science*. 2005 Dec 16;310(5755):1782–6.
60. Morice-Picard F, Lasseaux E, François S, Simon D, Rooryck C, Bieth E, et al. SLC24A5 Mutations Are Associated with Non-Syndromic Oculocutaneous Albinism. *J Invest Dermatol*. 2014 Feb 1;134(2):568–71.
61. Grønskov K, Dooley CM, Østergaard E, Kelsh RN, Hansen L, Levesque MP, et al. Mutations in C10orf11, a Melanocyte-Differentiation Gene, Cause Autosomal-Recessive Albinism. *Am J Hum Genet*. 2013 Mar 7;92(3):415–21.
62. O'Donnell FE, Hambrick GW, Green WR, Iliff WJ, Stone DL. X-linked ocular albinism. An oculocutaneous macromelanosomal disorder. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1976 Nov;94(11):1883–92.
63. Preising MN, Forster H, Gonser M, Lorenz B. Screening of TYR, OCA2, GPR143, and MC1R in patients with congenital nystagmus, macular hypoplasia, and fundus hypopigmentation indicating albinism. *Mol Vis*. 2011 Apr 15;17:939–48.
64. Vogt, A. *Die Iris: Albinismus solum bulbi*. 1942. (Atlas für Spaltlampen-Mikroskopie. (3rd ed.) Stuttgart: Henke).
65. Lyon MF. Sex Chromatin and Gene Action in the Mammalian X-Chromosome. *Am J Hum Genet*. 1962 Jun;14(2):135–48.
66. Hermansky 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*. 1959 Feb 1;14(2):162–9.
67. Logan LJ, Rapaport SI, Maher I. Albinism and Abnormal Platelet Function. *N Engl J Med*. 1971 Jun 17;284(24):1340–5.
68. Witkop CJ, Krumwiede M, Sedano H, White JG. Reliability of absent platelet dense bodies as a diagnostic criterion for Hermansky-Pudlak syndrome. *Am J Hematol*. 1987 Dec;26(4):305–11.
69. Gahl WA, Huizing M. Hermansky-Pudlak Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287/>
70. El-Chemaly S, Young LR. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):505–11.
71. Schallreuter KU, Frenk E, Wolfe LS, Witkop CJ, Wood JM. Hermansky-Pudlak syndrome in a Swiss population. *Dermatol Basel Switz*. 1993;187(4):248–56.
72. Brantly M, Avila NA, Shotelersuk V, Lucero C, Huizing M, Gahl WA. Pulmonary Function and High-Resolution CT Findings in Patients With an Inherited Form of Pulmonary Fibrosis, Hermansky-Pudlak Syndrome, Due to Mutations in HPS-1. *Chest*. 2000 Jan;117(1):129–36.

73. Seward SL, Gahl WA. Hermansky-Pudlak Syndrome: Health Care Throughout Life. *Pediatrics*. 2013 Jul 1;132(1):153–60.
74. Vicary GW, Vergne Y, Santiago-Cornier A, Young LR, Roman J. Pulmonary Fibrosis in Hermansky-Pudlak Syndrome. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Oct;13(10):1839–46.
75. INSERM US14. Orphanet: Hermansky Pudlak syndrome [Internet]. 2010 [cited 2017 Jun 4]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=79430
76. Macagno F, Varone F, Leone PM, Mari P-V, Panico L, Berardini L, et al. New treatment directions for IPF: current status of ongoing and upcoming clinical trials. *Expert Rev Respir Med*. 2017 May 31;1–16.
77. Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2008 Jan;15(1):22–9.
78. Dotta L, Parolini S, Prandini A, Tabellini G, Antolini M, Kingsmore SF, et al. Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Oct 17;8:168.
79. Bouatay A, Hizem S, Tej A, Moatamri W, Boughamoura L, Kortas M. Chediak–Higashi Syndrome Presented as Accelerated Phase: Case Report and Review of the Literature. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014 Sep;30(Suppl 1):223–6.
80. Bharti S, Bhatia P, Bansal D, Varma N. The Accelerated Phase of Chediak-Higashi Syndrome: The Importance of Hematological Evaluation. *Turk J Hematol*. 2013 Mar;30(1):85–7.
81. Wu XL, Zhao XQ, Zhang BX, Xuan F, Guo HM, Ma FT. A novel frameshift mutation of Chediak-Higashi syndrome and treatment in the accelerated phase. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2017 Mar 23;50(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5423745/>
82. Dufourcq-Lagelouse R, Lambert N, Duval M, Viot G, Vilmer E, Fischer A, et al. Chediak-Higashi syndrome associated with maternal uniparental isodisomy of chromosome 1. *Eur J Hum Genet EJHG*. 1999 Sep;7(6):633–7.

III. ANNEXE 2

HYPOPLASIE FOVÉOLAIRE ET ÉTIOLOGIES

- 5) Rappels sur l'anatomie normale de la fovéa
- 6) Définition de l'hypoplasie fovéolaire et méthodes d'évaluation
- 7) Etiologies de l'hypoplasie fovéolaire
- 8) Pronostic de l'hypoplasie fovéolaire

Annexe 2 : Hypoplasie fovéolaire et étiologies

1) Rappels sur l'anatomie normale de la macula et de la fovéa.

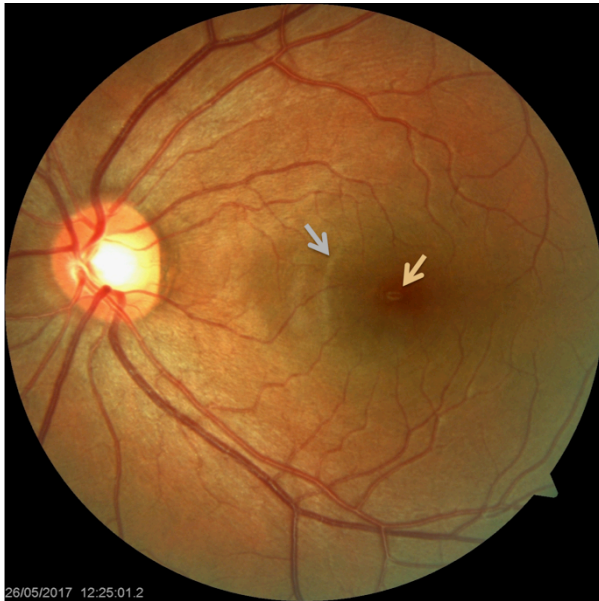


Figure 1 : Photographie d'un fond d'oeil normal. On note la présence d'un reflet centro-maculaire indiquant l'emplacement de la fovéa (flèche orange). L'épaississement rétinien peri-fovéolaire donne lieu à une sorte de discret bourrelet responsable d'un reflet annulaire centré par la fovéa (flèche grise). Aucun vaisseau ne traverse la fovéa au niveau de laquelle est ménagée une zone avasculaire.

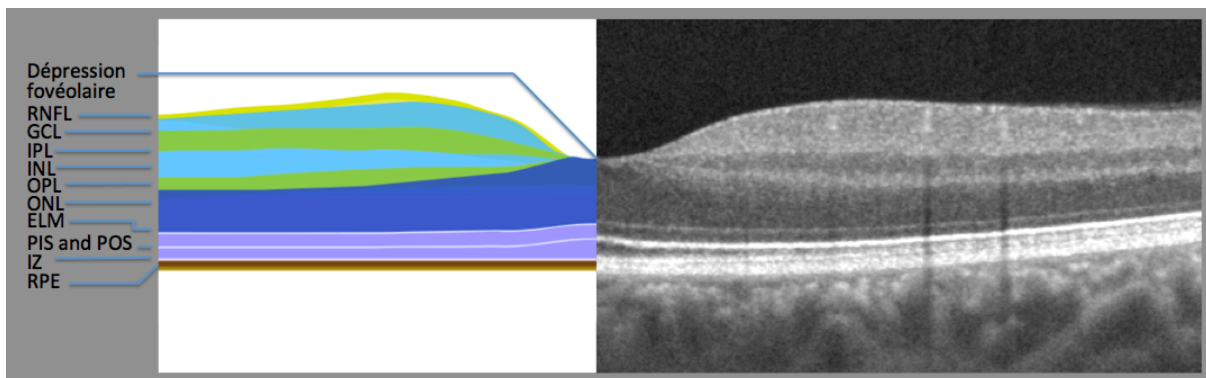


Figure 2 : Schéma d'une fovéa normale : RNFL = retinal nerve fiber layer; GCL = ganglion cell layer; IPL = inner plexiform layer; INL = inner nuclear layer; OPL = outer plexiform layer; ONL = outer nuclear layer; ELM = external limiting membrane; PIS and POS = photoreceptors inner segments and photoreceptors outer segments separated by IS/OS line; IZ = interdigitation zone ; RPE = retinal pigment epithelium.

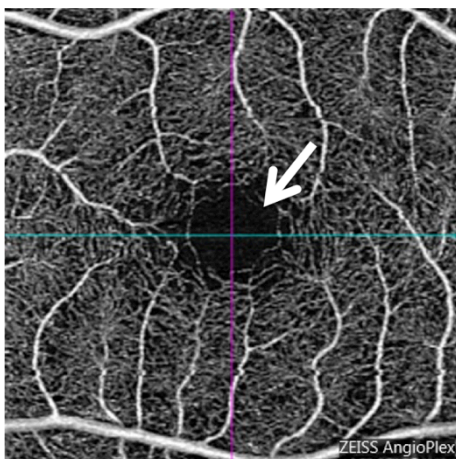


Figure 3 : Aspect d'une fovéa normale en angio-OCT : visualisation de la vascularisation rétinienne globale. A noter une interruption centrale du maillage au niveau de la fovéa, constituant la Zone avasculaire centrale (flèche).

2) Définition de l'hypoplasie fovéolaire et méthodes d'évaluation

L'hypoplasie fovéolaire se caractérise par l'absence ou le caractère incomplet de la dépression fovéolaire normale avec persistance des couches internes de la rétine au niveau de la fovéa. De même que les couches internes de la rétine, la vascularisation se poursuit au niveau de la fovéa et il n'existe donc pas de zone avasculaire centrale. L'épaississement rétinien maculaire péri-fovéal est également absent.

L'hypoplasie fovéale est décrite dans la littérature depuis les années 60 (1,2) et diagnostiquée cliniquement par l'absence du reflet maculaire normal et l'absence de zone avasculaire lors de l'examen du FO.

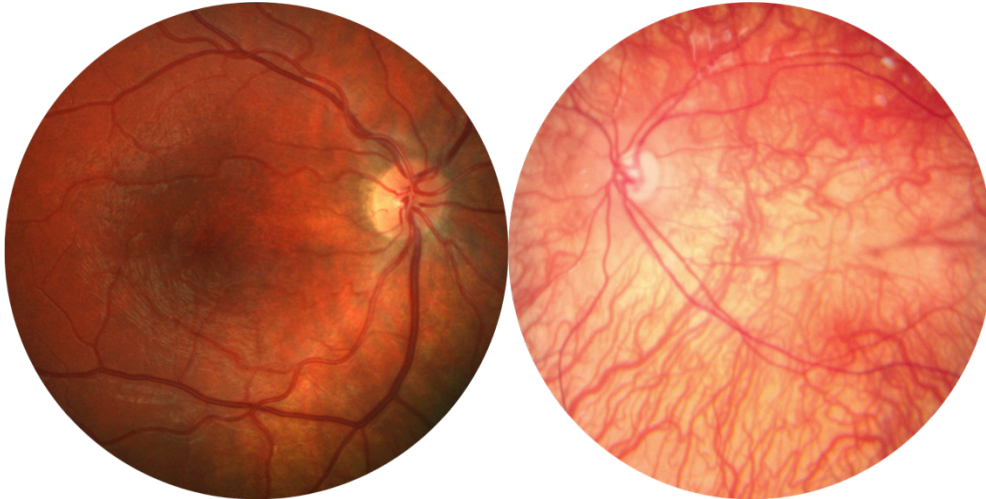


Figure 4 : Rétinophotographies couleurs illustrant des formes d'hypoplasie fovéolaire associées à des niveaux de pigmentation maculaire variables. A noter l'absence de reflet fovéolaire et de reflet annulaire péri-fovéolaire.

L'angiographie à la fluorescéine est une technique permettant de mettre en évidence l'absence de zone avasculaire centrale.

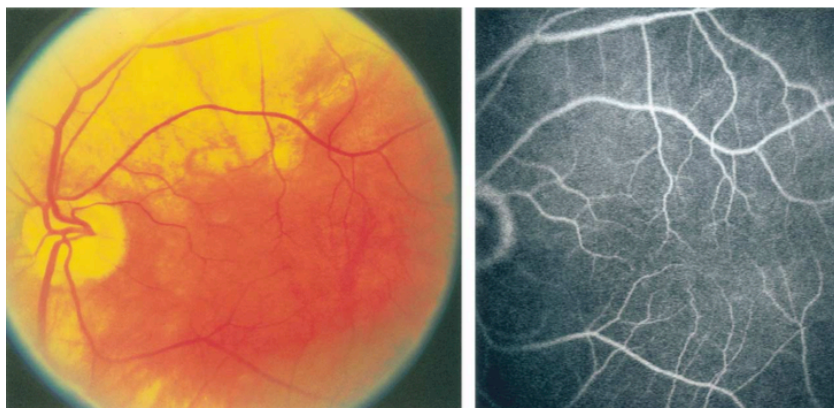


Figure 5 : A gauche : Rétinophotographie couleur illustrant l'aspect d'une hypoplasie fovéolaire à l'examen du fond d'œil. Absence de reflet fovéolaire et de reflet annulaire péri-fovéolaire. A droite : Cliché d'angiographie à la fluorescéine centré sur la macula. Absence de zone avasculaire centrale. (McGuire DE, Weinreb RN, Goldbaum MH. Foveal hypoplasia demonstrated in vivo with optical coherence tomography. American Journal of Ophthalmology. 2003 Jan;135(1):112-4.) (3)

L'hypoplasie fovéolaire peut être objectivée in vivo grâce à l'OCT (Tomographie par cohérence optique) depuis les années 2000.

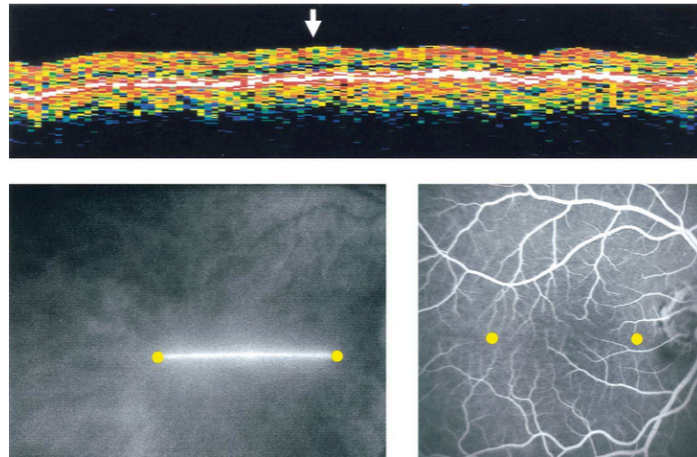


Figure 6 : En haut : Coupe de la rétine passant par le centre de la macula en OCT time Domain. Absence totale de dépression fovéolaire. En bas : Localisation de la coupe OCT : limites figurées par les deux points jaunes. (McGuire DE, Weinreb RN, Goldbaum MH. Foveal hypoplasia demonstrated in vivo with optical coherence tomography. American Journal of Ophthalmology. 2003 Jan;135(1):112-4.) (3)

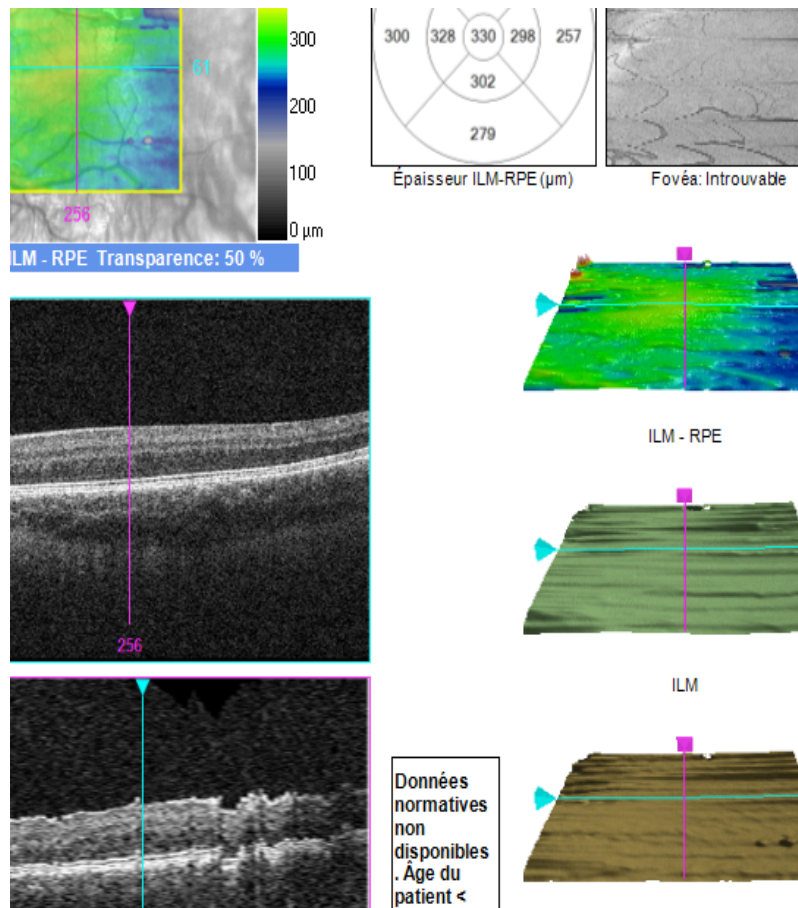


Figure 7 : Clichés en OCT Spectral Domain d'une hypoplasie fovéolaire. Absence complète de dépression fovéolaire. Aspect plat de la macula bien visible sur les clichés en coupe horizontale et verticale ainsi que sur la reconstruction 3D. A noter l'aspect « haché » de la coupe verticale résultant de mouvement de nystagmus perturbant l'enregistrement. L'OCT est donc un outil diagnostique intéressant devant des signes d'appel et en particulier devant un nystagmus infantile. (4,5). Le développement d'OCT portatifs (du moins à extrémité portative) rend son utilisation plus aisée dans la population pédiatrique (6).

L'angio-OCT est un nouvel outil non invasif permettant d'étudier la vascularisation rétinienne avec l'avantage d'être moins invasif que l'angiographie puisqu'il dispense de l'injection de fluorescéine. Il permet aisément de mettre en évidence l'absence de zone avasculaire centrale.

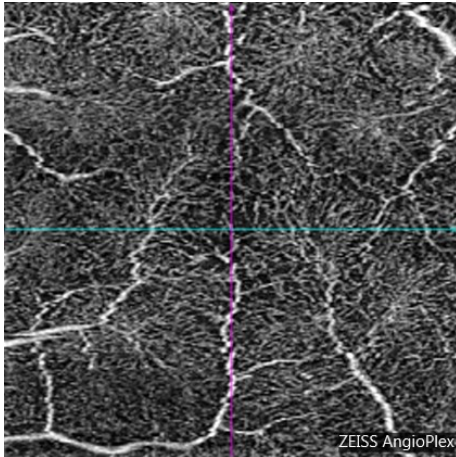


Figure 8: Aspect en Angio-OCT de la macula d'un patient présentant une hypoplasie fovéolaire dans un contexte d'albinisme. Noter l'absence de zone avasculaire centrale.

3) Etiologies de l'hypoplasie fovéolaire

Les premières observations d'hypoplasie fovéolaire publiées ont été faite chez des patients atteints d'albinisme ou d'aniridie dans les années 60 (1,2).

Les caractéristiques cliniques et génétiques de l'albinisme ont été développées dans l' « annexe 1 ».

L'aniridie est caractérisée par une combinaison variable d'anomalies ophtalmologiques comprenant (7–9) :

- Des anomalies de développement de l'iris de degrés variables pouvant aller d'un ectropion ou d'anomalies stromales (10) à l'aspect typique constitué par l'absence quasi totale d'iris limité à une bandelette rudimentaire d'insertion anormalement antérieure.
- Un nystagmus
- Une acuité visuelle limitée
- Une hypoplasie fovéolaire
- Une insuffisance limbique
- Et assez fréquemment un glaucome ou une cataracte.

L'aniridie peut s'intégrer au syndrome WAGR : Wilms tumor-Aniridia-Genitourinary anomalies-mental Retardation (tumeur de Wilms, aniridie, anomalies génito-urinaires, retard mental) du à une microdélétion de la région 11p13 du chromosome 11 (11). Il nécessite un dépistage des tumeurs rénales par échographie.

Ce syndrome a permis une première localisation du gène causal en 11p13.

C'est en 1991 que Ton et al ont mis en évidence chez l'humain l'implication du gène *PAX6* (MIM# 607108) dans l'aniridie (12).

De nombreuses mutations du gène *PAX6* ont depuis été identifiées depuis les années 90 à nos jours, responsables de phénotypes très variables (8,13–15).

L'aniridie est le plus souvent sporadique (devant faire suspecter un syndrome WAGR jusqu'à preuve du contraire) ou autosomique dominante.

A l'aniridie « type 1 » ou AN1 lié au gène *PAX6* s'ajoute d'autre forme :

- L'AN2 induit par un élément régulateur de *PAX6* localisé dans une portion intronique du gène *ELP4* (OMIM# 606985)

- L'AN3 causé par une mutation du gène *TRIM44* (OMIM# 612298)
- Le Syndrome de Gillespie qui associe aniridie, ataxie cérébelleuse et déficience intellectuelle lié au gène *ITPR1* (OMIM# 147265) situé en 3p26.

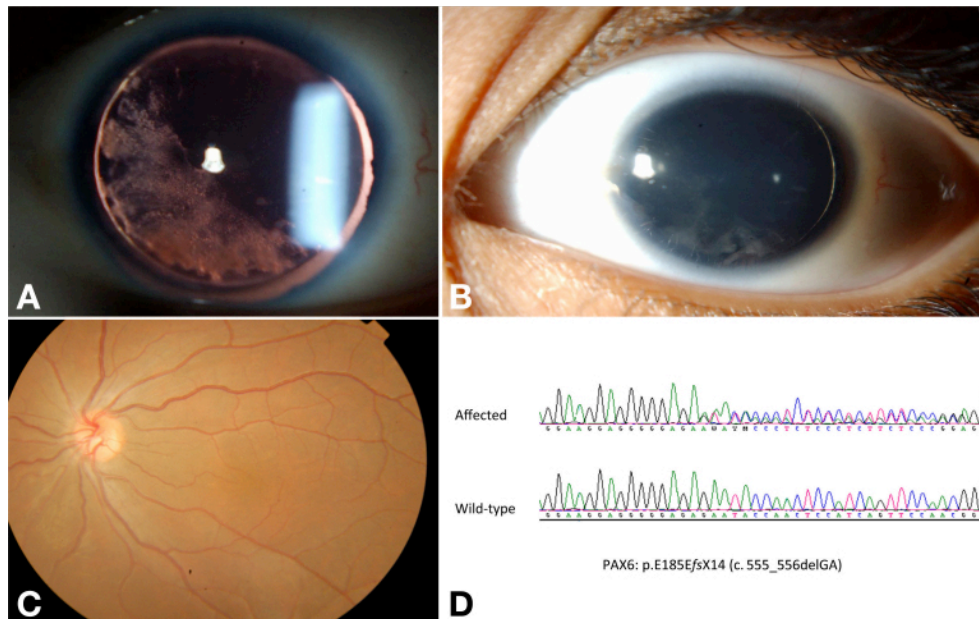


Figure 9 : Triade clinique caractéristique de l'aniridie : A : Cliché du segment antérieur en rétro-illumination et sans dilatation pharmacologique révélant une absence d'iris visible (et des modifications de transparence du cristallin). B : Photographie du segment antérieur en lumière diffuse révélant une kératopathie en rapport avec l'insuffisance limbique. C : Rétinophotographie couleur montrant un aspect compatible avec une hypoplasie fovéolaire. D : Séquençage révélant une mutation (p.E185EfsX14) du gène *PAX6*. (Khan AO, Aldahmesh MA, Alkuraya FS. Genetic and genomic analysis of classic aniridia in Saudi Arabia. *Mol Vis*. 2011 Mar 11;17:708–14.) (7)

Des cas isolés d'hypoplasie ont été rapportés dans les années 70 (16–18).

Le gène *PAX6* a souvent été mis en cause. L'hypoplasie s'accompagne ici encore d'un nystagmus et d'une acuité visuelle limitée. Certains cas étaient associés à une cataracte en particulier dans le syndrome hypoplasie fovéolaire-cataracte précoce décrit par O'Donnell (19) mais sans aniridie ni symptômes en faveur d'un albinisme. D'autres gènes pourraient être en cause.

En 2013 Al-Araimi et al ont décrit un syndrome associant hypoplasie fovéolaire, anomalie de décussation chiasmatique et dysgénésie du segment antérieur à type d'embryotoxon ou anomalie d'Axenfeld. Ce syndrome, pour lequel un nystagmus et une acuité visuelle limitée sont d'autres caractéristiques cliniques importantes peut être désigné par l'acronyme FHONDA (Foveal Hypoplasia, Optique Nerve Décussation defect and Anterior segment dysgenesis). Le gène *SLC38A8* fut par la suite identifié comme responsable de ce tableau clinique (20–22).

Tous les cas ne sont pas résolus sur le plan génétique.

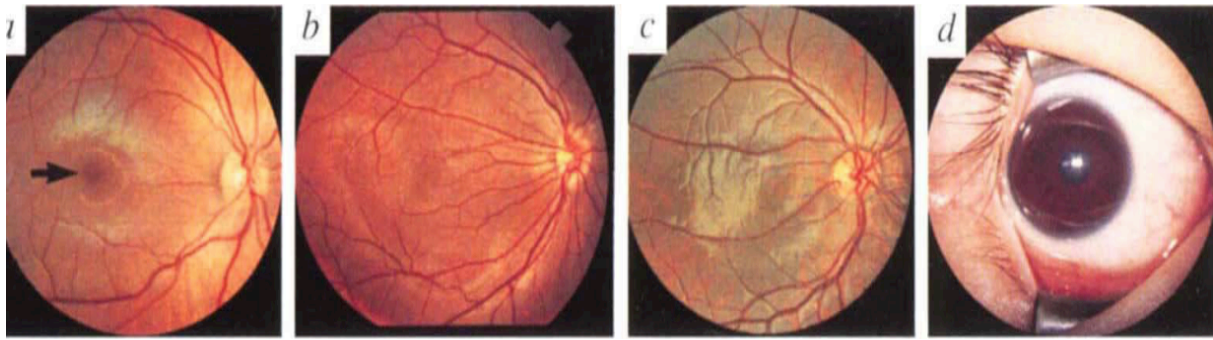


Figure 10 : Photographie du fond d’œil d’un patient présentant une hypoplasie fovéolaire isolée (b) et comparaison à un fond d’œil normal (a) et un fond d’œil d’aniridie (c). (d) : photographie du segment antérieur du patient en (b) montrant bien une cornée et un iris d’aspect normal. (Azuma N, Nishina S, Yanagisawa H, Okuyama T, Yamada M. PAX6 missense mutation in isolated foveal hypoplasia. *Nat Genet.* 1996 Jun;13(2):141–2.) (18)

Enfin, l’hypoplasie fovéolaire a plus rarement été rapportée dans quelques syndromes ophtalmologiques ou généraux tels que la nanophthalmie (23,24), le syndrome de Stickler (25) ou encore l’achromatopsie (26).

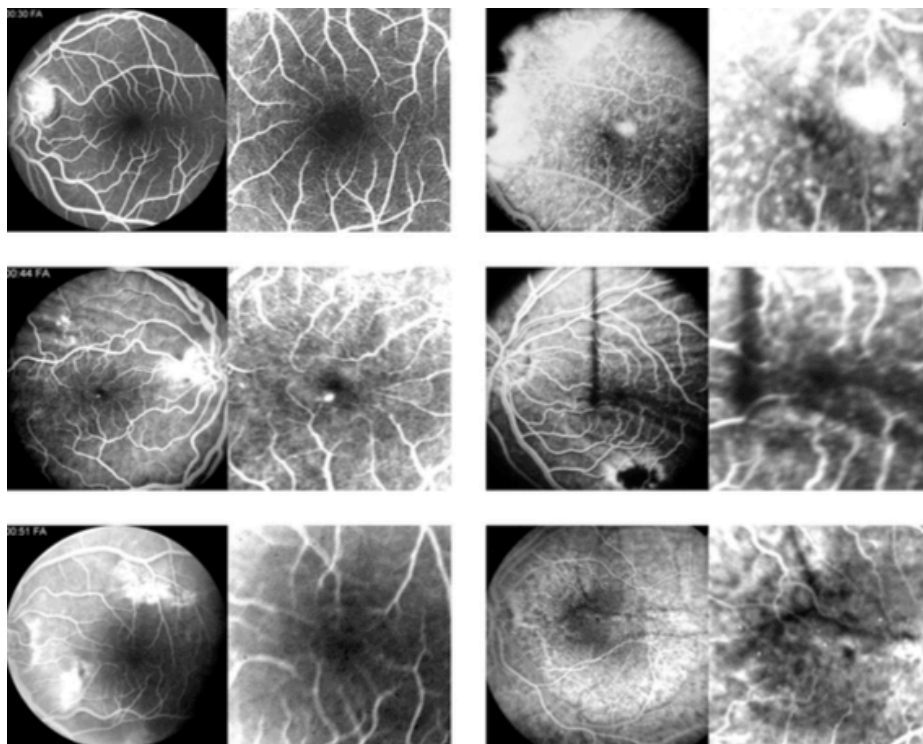


Figure 11: Angiographies à la fluorescéine d’yeux nanophthalmes retrouvant des zones avasculaires centrales rudimentaires. (Walsh MK, Goldberg MF. Abnormal Foveal Avascular Zone in Nanophthalmos. *American Journal of Ophthalmology.* 2007 Jun 1;143(6):1067–8.e2.) (23)

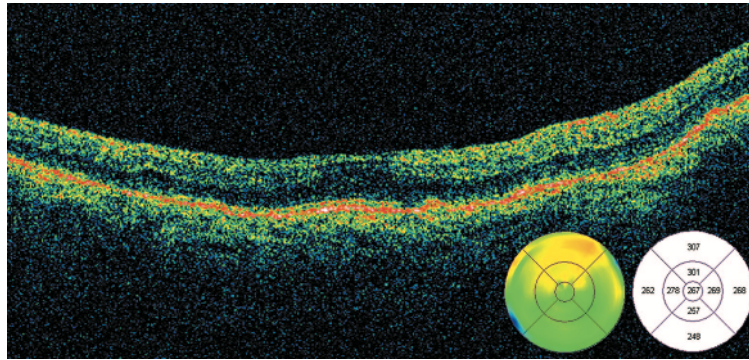


Figure 12 : Aspect en OCT Time Domain d'une macula d'œil nanophthalmique. Absence complète de dépression fovéolaire et persistance de couches de rétine interne au dessus de la fovéa. A noter la présence de plis choroïdiens caractéristiques. (Bijlsma WR, van Schooneveld MJ, Van der Lelij A. Optical coherence tomography findings for nanophthalmic eyes. *Retina* (Philadelphia, Pa). 2008 Aug;28(7):1002–7.) (24)

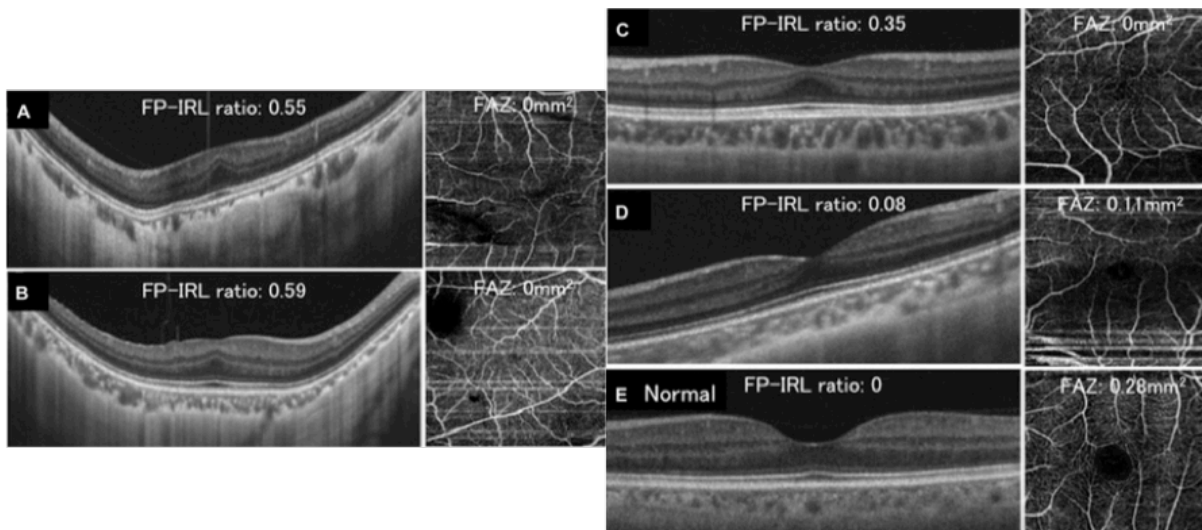


Figure 13 : Coupes OCT Spectral Domain et clichés Angio-OCT maculaires de 4 patients atteints d'un syndrome de Stickler (A à D). On note la présence d'une hypoplasie fovéolaire de sévérité variable et qui en particulier en D apparaît très discrète. E : Aspect d'une fovéa normale. (Matsushita I, Nagata T, Hayashi T, Kimoto K, Kubota T, Ohji M, et al. Foveal Hypoplasia in Patients with Stickler Syndrome. *Ophthalmology*. 2017 Jun;124(6):896–902.) (25)

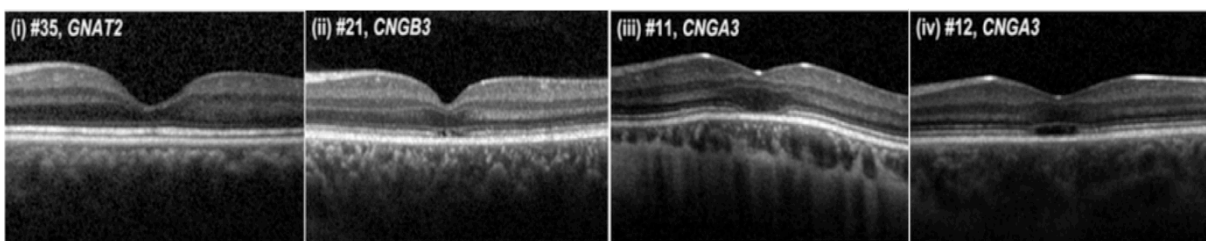


Figure 14 : Différents aspects de la fovéa en OCT chez des patients atteints d'achromatopsie. Il existe bien en III et IV un aspect d'hypoplasie fovéolaire avec dépression fovéolaire incomplète et persistance de couches de la rétine interne au niveau de la fovéa. A noter toutefois la particularité que constitue l'interruption de la ligne IS/OS prenant même en IV un aspect kystique. (Sundaram V, Wilde C, Aboshiha J, Cowing J, Han C, Langlo CS, et al. Retinal Structure and Function in Achromatopsia: Implications for Gene Therapy. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):234–45.) (26)

4) Pronostic de l'hypoplasie fovéolaire

A l'intérêt diagnostique de l'OCT s'ajoute un intérêt pronostique. En effet une association entre le degré d'hypoplasie fovéolaire et l'acuité visuelle a été mise en évidence au sein de populations de patients albinos (27) ou de patients présentant des hypoplasies foveolaires d'origines variées (Albinisme, Hypoplasie fovéolaire du spectre *PAX6* ou isolée, Achromatopsie) (28). L'échelle de Thomas et al sert fréquemment de référence pour la cotation de l'hypoplasie fovéolaire.

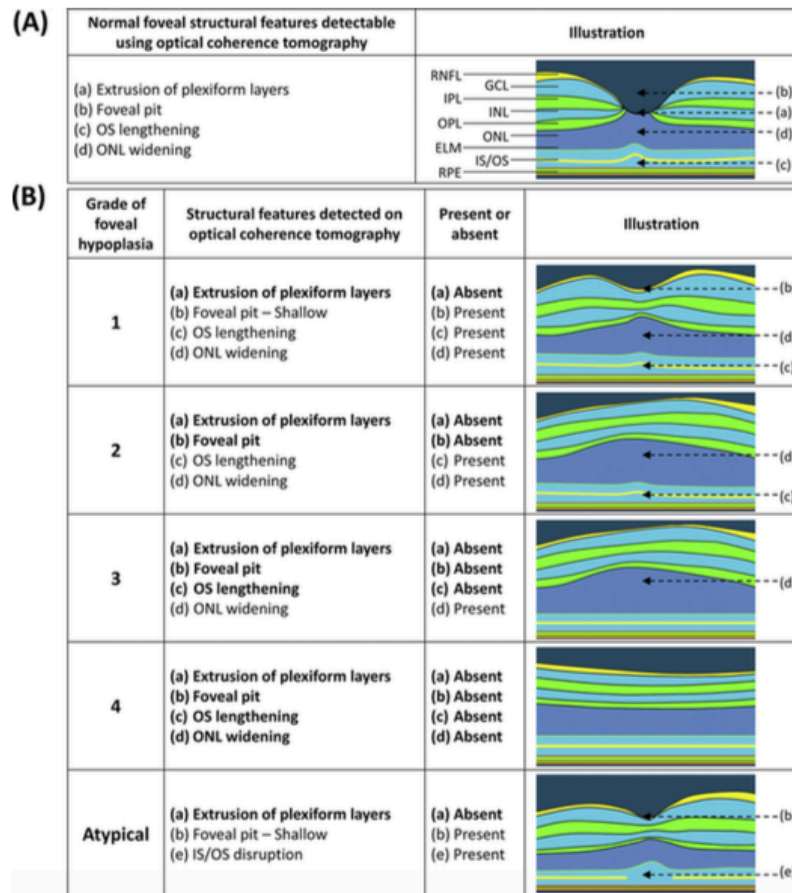


Figure 15: Schéma illustrant en A les structures d'une fovéa normale visibles en OCT Spectral Domaine (SD-OCT) et en B différents aspects possibles de l'hypoplasie fovéolaire en SD-OCT permettant une classification avec des grades de sévérité croissante. (Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, Proudlock FA, Engle EC, Andrews C, et al. Structural Grading of Foveal Hypoplasia Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: A Predictor of Visual Acuity? Ophthalmology. 2011 Aug;118(8):1653–60.) (28)

RÉFÉRENCES

1. Francois J. Heredity in Ophthalmology. St Louis CV Mosby Publ. 1961;pp 153, 519.
2. WaardenburgPJ. Genetics and Ophthalmology. Assen Neth R Van Gorcum. 1963;vol 2;p 1722.
3. McGuire DE, Weinreb RN, Goldbaum MH. Foveal hypoplasia demonstrated in vivo with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jan;135(1):112–4.
4. Cronin TH, Hertle RW, Ishikawa H, Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for detection of foveal morphology in patients with nystagmus. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009 Dec;13(6):563–6.
5. Thomas MG, Gottlob I. Optical coherence tomography studies provides new insights into diagnosis and prognosis of infantile nystagmus: a review. *Strabismus*. 2012 Dec;20(4):175–80.
6. Lee H, Purohit R, Patel A, Papageorgiou E, Sheth V, Maconachie G, et al. In Vivo Foveal Development Using Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jul;56(8):4537–45.
7. Khan AO, Aldahmesh MA, Alkuraya FS. Genetic and genomic analysis of classic aniridia in Saudi Arabia. *Mol Vis*. 2011 Mar 11;17:708–14.
8. Lee HJ, Colby KA. A review of the clinical and genetic aspects of aniridia. *Semin Ophthalmol*. 2013 Nov;28(5-6):306–12.
9. Calvão-Pires P, Santos-Silva R, Falcão-Reis F, Rocha-Sousa A. Congenital Aniridia: Clinic, Genetics, Therapeutics, and Prognosis. *Int Sch Res Not [Internet]*. 2014 Oct 29;2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4897488/>
10. Skeens HM, Brooks BP, Holland EJ. Congenital aniridia variant: minimally abnormal irides with severe limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 2011 Jul;118(7):1260–4.
11. Reference GH. WAGR syndrome [Internet]. Genetics Home Reference. [cited 2017 May 25]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/wagr-syndrome>
12. Ton CC, Hirvonen H, Miwa H, Weil MM, Monaghan P, Jordan T, et al. Positional cloning and characterization of a paired box- and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell*. 1991 Dec 20;67(6):1059–74.
13. Fantès JA, Bickmore WA, Fletcher JM, Ballesta F, Hanson IM, van Heyningen V. Submicroscopic deletions at the WAGR locus, revealed by nonradioactive in situ hybridization. *Am J Hum Genet*. 1992 Dec;51(6):1286–94.
14. Axton R, Hanson I, Danes S, Sellar G, Heyningen V van, Prosser J. The incidence of PAX6 mutation in patients with simple aniridia: an evaluation of mutation detection in 12 cases. *J Med Genet*. 1997 Apr 1;34(4):279–86.

15. Kim WJ, Kim JH, Cho NC. Newly identified paired box 6 mutation of variant familial aniridia: Congenital iris ectropion with foveal hypoplasia. *Indian J Ophthalmol.* 2017 Jan;65(1):55–6.
16. Curran RE, Robb RM. Isolated Foveal Hypoplasia. *Arch Ophthalmol.* 1976 Jan 1;94(1):48–50.
17. Oliver MD, Dotan SA, Chemke J, Abraham FA. Isolated foveal hypoplasia. *Br J Ophthalmol.* 1987 Dec 1;71(12):926–30.
18. Azuma N, Nishina S, Yanagisawa H, Okuyama T, Yamada M. PAX6 missense mutation in isolated foveal hypoplasia. *Nat Genet.* 1996 Jun;13(2):141–2.
19. O'Donnell FE, Pappas HR. Autosomal Dominant Foveal Hypoplasia and Presenile Cataracts: A New Syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1982 Feb 1;100(2):279–81.
20. Al-Araimi M, Pal B, Poulter JA, van Genderen MM, Carr I, Cudrnak T, et al. A new recessively inherited disorder composed of foveal hypoplasia, optic nerve decussation defects and anterior segment dysgenesis maps to chromosome 16q23.3-24.1. *Mol Vis.* 2013 Nov 1;19:2165–72.
21. Poulter JA, Al-Araimi M, Conte I, van Genderen MM, Sheridan E, Carr IM, et al. Recessive Mutations in SLC38A8 Cause Foveal Hypoplasia and Optic Nerve Misrouting without Albinism. *Am J Hum Genet.* 2013 Dec 5;93(6):1143–50.
22. Perez Y, Gradstein L, Flusser H, Markus B, Cohen I, Langer Y, et al. Isolated foveal hypoplasia with secondary nystagmus and low vision is associated with a homozygous SLC38A8 mutation. *Eur J Hum Genet.* 2014 May;22(5):703–6.
23. Walsh MK, Goldberg MF. Abnormal Foveal Avascular Zone in Nanophthalmos. *Am J Ophthalmol.* 2007 Jun 1;143(6):1067–8.e2.
24. Bijlsma WR, van Schooneveld MJ, Van der Lelij A. Optical coherence tomography findings for nanophthalmic eyes. *Retina Phila Pa.* 2008 Aug;28(7):1002–7.
25. Matsushita I, Nagata T, Hayashi T, Kimoto K, Kubota T, Ohji M, et al. Foveal Hypoplasia in Patients with Stickler Syndrome. *Ophthalmology.* 2017 Jun;124(6):896–902.
26. Sundaram V, Wilde C, Aboshiha J, Cowing J, Han C, Langlo CS, et al. Retinal Structure and Function in Achromatopsia: Implications for Gene Therapy. *Ophthalmology.* 2014 Jan;121(1):234–45.
27. Seo JH, Yu YS, Kim JH, Choung HK, Heo JW, Kim S-J. Correlation of Visual Acuity with Foveal Hypoplasia Grading by Optical Coherence Tomography in Albinism. *Ophthalmology.* 2007 Aug;114(8):1547–51.
28. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, Proudlock FA, Engle EC, Andrews C, et al. Structural Grading of Foveal Hypoplasia Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: A Predictor of Visual Acuity? *Ophthalmology.* 2011 Aug;118(8):1653–60.

IV. ANNEXE 3

FICHE DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

accompagnant les demandes de génotypage adressées au laboratoire
de génétique moléculaire du CHU de Bordeaux

D'accès libre sur internet à l'adresse :

<https://www.chu-bordeaux.fr/Les-services/Service-de-dermatologie-et-dermatologie-pédiatrique/Pathologies/Albinisme/fiche-renseignement-aoc-v3-chu-bordeaux.pdf/>

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

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

ELEMENTS A FOURNIR : joindre un arbre généalogique et des photographies

Antécédents familiaux (arbre généalogique obligatoire) :

- ♦ Albinisme Oculaire : oui / non / NSP
- ♦ Albinisme Oculocutané : oui / non / NSP
- ♦ Consanguinité : oui / non / NSP
- ♦ Couleur de peau / cheveux père :
- ♦ Couleur de peau / cheveux mère :

Origine géographique :

- ♦ Africain, Africain du nord, Asiatique, Caucasiens, Portoricain, Autre :
 Père : Mère :

Naissance :

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

Enfance :

- ♦ Age au moment du diagnostic :
- ♦ Développement psychomoteur : NORMAL ANORMAL

Signes cutané-phanériens

- ♦ Couleur de la peau : Blanche Crème Rosé Brun Clair
- ♦ Couleur des cheveux : Blanc Platine Jaune Roux Brun Clair Gris
- ♦ Couleur des poils et des sourcils :
- ♦ Dépigmentation : Homogène / Non Homogène
- Détailler si non homogène :
- ♦ Présence de naevi : oui / non NSP nombre : Achromiques / Pigmentés
- Si pigmentés indiquer leur couleur :
- ♦ Présence d'éphélides : oui / non
- ♦ Evolution de la pigmentation avec l'âge :
 Aucune Pigmentation / Tendance à Pigmenter

- ♦ Lésions de Kératose actinique : oui / non / NSP
- ♦ Antécédents de Cancer cutané : oui / non / NSP
- Si oui âge de survenue du premier cancer :
- Carcinome basocellulaire : oui / non
- Carcinome spino-cellulaire : oui / non
- Autre non mélanome : oui / non
- Mélanome : oui / non

Examens dermatologiques :

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

Signes ophtalmologiques

- ♦ Couleur de l'iris : Gris / Bleu / Vert / Marron
- ♦ Reflet rouge pupillaire : oui / non
- ♦ Nystagmus : oui / non
- Si oui : présent dès la naissance / apparition au cours de la vie / NSP
- ♦ Torticolis oculaire : oui / non
- ♦ Photophobie : oui / non
- ♦ Strabisme : oui / non
- ♦ Myopie : oui / non
- ♦ Astigmatisme : oui / non
- ♦ Hypermétropie : oui / non
- ♦ Vision binoculaire : oui / non
- ♦ Baisse d'acuité visuelle : oui / non
- Evaluation (indiquer AV chiffrée) :
- Examen du segment antérieur à la lampe à fente :
- Signe de transillumination de l'iris : oui / non
- Fond d'œil : - Hypopigmentation rétinienne oui / non
- Hypoplasie fovéale oui / non

Signes auditifs

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

Albinisme oculocutané syndromique : Syndrome d'Hermansky-Pudlak

oui / non

♦ **Thrombopathie :**

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

♦ **Dépôts de céroïdes :**

- Accumulation dans les lysosomes d'un complexe lipoprotéique (lipofuscine céroïde)
 oui / non

♦ **Atteinte Pulmonaire :**

- Dyspnée oui / non
- Fibrose pulmonaire oui / non

♦ **Atteinte Digestive :**

- Colite Granulomateuse oui / non
- Diarrhées sanglantes chroniques « Crohn-like » oui / non
- Fibrose intestinale oui / non
- Abcès et fistule péri-anaux oui / non

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

- ♦ Signes ophtalmologiques chez la mère ou autre apparenté : préciser.....

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

**Retourner les documents au Pr ARVEILER B./ Dr LASSEAU E.
Laboratoire de Génétique Moléculaire**

Plateau technique Biologie Moléculaire
1^{er} étage TRIPODE
Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 BORDEAUX Cedex

Tel : 05 57 82 01 93

Mail : eulalie.lasseaux@chu-bordeaux.fr
fanny.morice-picard@chu-bordeaux.fr

ELEMENTS A FOURNIR : joindre un arbre généalogique et des photographies

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

Une forme modérée d'albinisme oculo-cutané de type 1: analyse phénotypique des hétérozygotes composites porteurs du variant R402Q du gène *TYR*

OBJECTIFS: L'albinisme oculo-cutané (OCA) est un groupe hétérogène d'affections génétiques caractérisées par une hypopigmentation congénitale de la peau, des cheveux et des yeux. L'OCA type 1 est dû à des mutations du gène *TYR*. R402Q est un variant thermosensible du gène *TYR* dont un rôle est suspecté dans des formes modérées d'OCA1. L'objectif de l'étude était de définir le phénotype associé à ce variant dans une large série.

METHODE: Une étude rétrospective a inclus tous les patients hétérozygotes composites présentant le variant R402Q et un autre variant pathogène du gène *TYR* (groupe R402Q-OCA1, n=122) comparés à un groupe contrôle de patients présentant deux variants pathogènes autres que R402Q (groupe classical-OCA1, n=119). Les données cliniques ont été recueillies sur dossiers.

RESULTATS: Les patients R402Q-OCA1 présentaient le plus souvent des cheveux blancs ou blanc-jaunes à la naissance (65,31%), blonds plus tard (62,96%), un phototype clair mais avec possibles naevi ou tendance à pigmenter (71,43%), des yeux bleus (82,73%). Leur peau, cheveux et iris étaient significativement plus pigmentés que dans le groupe classical-OCA1 avec des teintes allant jusqu'au brun. Tous les patients du groupe R402Q-OCA1 présentaient des atteintes ophtalmologiques de l'albinisme. Les prévalences de nystagmus (84,75%), photophobie (78,13%) et d'hypopigmentation rétinienne (92,59%) dans ce groupe étaient cependant plus faibles que dans le groupe classical-OCA1. La sévérité des scores de transillumination irienne et d'hypoplasie fovéolaire était plus faible dans le groupe R402Q-OCA1. Enfin, l'acuité visuelle y était plus élevée avec une moyenne de $0,38 \pm 0,21$ LogMAR (environ 20/50 Snellen) et au moins 20/40 Snellen chez 50% des patients.

CONCLUSION: Le variant R402Q est responsable de formes d'intensité variable et souvent modérées d'albinisme possiblement sous-diagnostiquées. Un bilan et suivi ophtalmologique précoce permet d'optimiser le diagnostic et le pronostic visuel.

Mots-clés : Albinisme, gène *TYR*, R402Q, corrélation génotype-phénotype, hypoplasie fovéolaire, nystagmus, transillumination irienne, hypopigmentation rétinienne

A mild form of oculocutaneous albinism type 1: phenotypic analysis of compound heterozygous patients with the R402Q variant of the *TYR* gene

PURPOSE: Oculocutaneous albinism (OCA) is a heterogeneous group of genetic abnormalities that typically presents with congenital hypopigmentation and affects skin, hair and eyes. OCA type 1 is due to *TYR* mutations. R402Q is a thermosensible variant of the *TYR* gene that has been reported to be responsible for mild forms of OCA1. The aim of our study was to define the phenotype associated to this variant.

METHODS: A retrospective study included all compound heterozygous patients harboring the R402Q variant with one other pathogenic variant of the *TYR* gene (R402Q-OCA1 group, n=122) compared with a control group of patients with two pathogenic variants other than R402Q (classical-OCA1 group, n=119). Clinical data were collected from medical records.

RESULTS: R402Q-OCA1 patients more often presented with white or yellow-white hair at birth (65.31%), blond hair later (62.96%), a light phototype but with possible pigmented nevi or a tendency to tan (71.43%), and blue eyes (82.73%). Their skin, hair and iris were significantly more pigmented than in the classical-OCA1 group with possible ginger or brown hair, green or brown eye. All patients from the R402Q-OCA1 group presented with ocular features of albinism. However the prevalences of nystagmus (84.75%), photophobia (78.13%) and retinal hypopigmentation (92.59%) in this group were significantly lower than in the classical-OCA1 group. The severity scores of iris transillumination and foveal hypoplasia were also lower in the R402Q-OCA1 group. Finally, visual acuity was higher in the R402Q-OCA1 group with a mean visual acuity of 0.38 ± 0.21 LogMAR (about 20/50 Snellen) and at least 20/40 Snellen in 50% patients.

CONCLUSION: The R402Q variant leads to variable but generally mild forms of albinism whose less typical presentation may lead to underdiagnosis. Early ophthalmologic examination and follow-up are useful to optimize the diagnosis and the ophthalmologic prognosis.

Key-words : Albinism, *TYR* gene, R402Q, genotype-phenotype correlation, foveal hypoplasia, nystagmus, iris transillumination, retinal hypopigmentation.