

L'ALBINISME OCULOCUTANÉ DANS LES DÉPARTEMENTS FRANÇAIS D'OUTRE-MER (RÉUNION, GUYANE, MARTINIQUE) ET À MAYOTTE : À PROPOS DE 21 OBSERVATIONS DANS 16 FAMILLES

R. AQUARON, J-L. BERGE-LEFRANC, C. BADENS, J. ROCHE, A. FITE, D. SAINTE-MARIE, N. PIQUION, F. CARTAULT

Med Trop 2005 ; 65 : 584-591

RÉSUMÉ • Les objectifs de cette étude étaient de préciser le génotype des sujets albinos en recherchant les mutations du gène de la tyrosinase et du gène P responsables respectivement de l'albinisme oculocutané de type 1 et 2 et de tenter d'établir une relation génotype-phénotype. L'étude a inclus 21 sujets albinos de la Réunion, de Mayotte, de la Martinique et de la Guyane, d'origine caucasienne, indienne et d'Afrique noire chez qui ont été recherchées des mutations du gène de la tyrosinase par PCR-séquencage de l'ADN génomique et de la délétion de 2,7kb du gène P par PCR-séparation des produits de PCR par électrophorèse sur agarose. Les résultats ont permis de mettre en évidence deux mutations du gène de la tyrosinase : une délétion d'une guanine g en c.572 (c.572delG) conduisant à un décalage du cadre de lecture (Gly191fs) et à un codon stop en 225, à l'état hétérozygote chez un sujet caucasien de La Réunion et une mutation faux sens Glycine419Arginine à l'état homozygote chez un sujet de La Réunion, d'origine indienne. Mise en évidence de la délétion de 2,7kb du gène P chez 3 sujets nés de parents de peau noire : à l'état homozygote chez 2 frères et sœurs de La Réunion, originaires de Mayotte et à l'état hétérozygote chez une fillette de la Martinique née d'un père camerounais et d'une mère martiniquaise. La mutation est héritée du père camerounais. En conclusion, la mise en évidence des mutations du gène de la tyrosinase et du gène P permet a) de bien caractériser l'albinisme oculocutané de type 1 et 2 et d'étudier les relations génotype-phénotype, b) d'individualiser les sujets hétérozygotes porteurs sains (parents, frères et sœurs du sujet albinos, c) de proposer, éventuellement dans une famille avec déjà un ou deux enfants albinos de phénotype visuel sévère et dont la(es) mutation(s) a(ont) été identifiée(s), un diagnostic prénatal lors d'une grossesse ultérieure.

MOTS-CLÉS • Albinisme oculocutané - Gène P - Tyrosinase - Mayotte - Départements d'outre-mer.

OCULOCUTANEOUS ALBINISM IN FRENCH OVERSEAS TERRITORIES (REUNION, FRENCH GUYANA, MARTINIQUE) AND MAYOTTE. STUDY OF 21 CASES IN 16 FAMILIES

ABSTRACT • The dual purpose of this study was to determine the genotype of patients with oculocutaneous albinism type 1 and 2 based on analysis of tyrosinase and P gene mutations and to attempt to establish a correlation between phenotype and genotype. This study included a total of 21 Caucasian, Indian and Black African patients from La Reunion, la Martinique, French Guyana and Mayotte. PCR-sequencing of genomic DNA was performed to detect tyrosinase gene mutations and PCR-separation of PCR products by agarose gel electrophoresis was performed to detect 2.7kb deletion allele of the P gene. Tyrosinase gene mutations were identified in two cases, i.e., one heterozygous guanine «g» deletion (c.572 delG) with a frameshift (Gly191fs) resulting in a premature termination signal at codon 225 in a Caucasian patient from La Reunion and one homozygous missense mutation, Glycine419Arginine, in an Indian patient from La Reunion. The 2.7-kb deletion allele of the P gene was detected in three Black African patients, i.e. two in the homozygous state in siblings from Mayotte and one in the heterozygous state in a girl from la Martinique. The latter patient whose mother was from the Martinique inherited the mutation from her father who was from Cameroon. This study shows that characterization of tyrosinase and P gene mutations in albinos patients is crucial to a) differentiate subjects with oculocutaneous albinism types 1 and 2 and establish a correlation between phenotype and genotype, b) identify healthy heterozygous carriers among the patient's immediate family (parents and siblings) and c) allow prenatal diagnosis during subsequent pregnancies in couples who have already engendered albino children with severe visual phenotype and documented mutation(s).

KEY WORDS • Oculocutaneous albinism - P gene - Tyrosinase - Mayotte - Overseas Territories.

• Travail du laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine de Marseille, Université de la Méditerranée (R.A., Professeur de Biochimie; J-L.B-L., Maître de conférence des universités, Praticien-hospitalier), Marseille, du Service de biochimie et biologie moléculaire, Hôpital de la Conception, Marseille :C.B., Praticien Hospitalier, Génétique, Hôpital de la Timone, Marseille :J.R. Ophatalmologie, CH de Mayotte, Mamoudzou : A.F. Pédiatrie, Centre de la Ressource, Ste Anne, La Réunion D.S-M : Praticien hospitalier, Dermatologie, CH de Cayenne, Guyane :N.P., Praticien-Hospitalier, Cytogénétique, CHU Fort de France : F.C :Praticien-Hospitalier, Cytogénétique, CHD Félix-Guyon, St Denis, La Réunion.

• Correspondance : R. AQUARON, Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine, 27 boulevard Jean Moulin, 13385, Marseille cedex 5, France • Fax : 0491324391

• Courriel : robert.aquaron@medecine.univ-mrs.fr •

• Article reçu le 7/12/2004, définitivement accepté le 16/12/2005.

L'albinisme oculocutané (AOC) est une affection autosomique récessive qui se caractérise par une absence ou une diminution de la quantité de mélanine dans la peau, les cheveux, les poils et les yeux (iris, choroïde et épithélium pigmentaire de la rétine). L'absence ou la diminution de la biosynthèse de la mélanine dans l'oeil au cours du développement est associée à des modifications spécifiques (hypoplasie de la fovéa, hypopigmentation du fond d'œil, anomalies de la réfraction et de routage des fibres optiques de la rétine au cortex optique) qui se manifestent dès la naissance par une acuité visuelle très faible, un nystagmus, une photophobie et quelquefois un strabisme. L'absence ou la diminution de la quantité de mélanine dans la peau est associée à une sensi-

bilité accrue aux rayons ultraviolet UVA et UVB (érythème puis kératose actinique) et à une prédisposition aux cancers de la peau (carcinomes baso- et spino-cellulaires) principalement chez les sujets albinos africains de peau noire (1, 2). La fréquence générale de l'AOC est estimée à environ 1/20000.

L'albinisme oculocutané est divisé en 2 principaux types : AOC1 (OMIM : 203100) et AOC2 (OMIM : 203200). L'AOC1 résulte de mutations du gène de la tyrosinase. Sa fréquence est d'environ 1/40.000 et on le trouve principalement chez les sujets caucasiens. Il a été décrit seulement chez 2 sujets de peau noire (3, 4). L'AOC2 se trouve en majorité chez les sujets de peau noire avec une fréquence de 1/10 000 pour les afro-américains et de 1/1 000 à 1/7 900 dans divers pays d'Afrique (1, 2) mais également chez les sujets caucasiens avec une fréquence de 1/36 000 (2, 5). Il est dû à des mutations du gène P.

L'AOC a été décrit dans pratiquement tous les pays du monde (2) mais, à notre connaissance, ni à Mayotte ni dans les 3 départements d'outre-mer : Réunion, Martinique et Guyane, mis à part un cas en Martinique au quartier de Vauclain en 1797 (6). Les seuls cas d'albinisme dans l'Océan indien et dans les Caraïbes ont été décrits aux Seychelles (2 familles), en Guadeloupe (1 cas) et en Haïti (2 cas en 1783-1787), chez des sujets issus de parents de peau noire, et dans une famille des Seychelles de père albinos et de mère noire (6-9).

En raison de l'origine multiethnique des habitants de ces régions (caucasiens, africains, arabes, indiens), il nous a paru intéressant de rapporter les observations cliniques de 21 sujets albinos appartenant à 16 familles originaires de la

Réunion (10 cas), de Mayotte (9 cas), de Guyane (1 cas) et de la Martinique (1 cas). L'étude moléculaire a pu être réalisée chez 9 sujets et l'on a essayé d'établir une relation génotype-phénotype pour les sujets chez lesquels la (les) mutation(s) du gène de la tyrosinase a (ont) pu être identifiée(s). Dans le cas du gène P, la mutation la plus fréquente chez les sujets africains étant une délétion de 2,7 kb qui élimine l'exon 7, seule cette mutation a été recherchée (10-13).

PATIENTS ET MÉTHODES

Les patients originaires de la Réunion ont été examinés à Marseille (2 cas) et à St Denis de la Réunion (8 cas). Ceux originaires de la Martinique à Fort de France (1 cas), de Guyane à Cayenne (1 cas) et de Mayotte à Mamoudzou (9 cas).

La recherche des mutations du gène de la tyrosinase, qui comprend 5 exons, a été réalisée après extraction de l'ADN génomique des globules blancs et amplification des 5 exons par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) suivant les conditions décrites par King *et Coll* (14). Les fragments amplifiés sont analysés soit par anomalie de migration électrophorétique (SSCP : single strand conformational polymorphism) soit par anomalie de migration chromatographique en chromatographie liquide haute pression en milieu dénaturant (DHPLC : denaturing high pressure liquid chromatography). Cette dernière technique permet de distinguer les homoduplexes (fragments d'ADN double brin de l'allèle normal qui présentent une stricte complémentarité) des hétéroduplexes (fragments d'ADN double brin de l'al-

Tableau I - Caractéristiques démographiques, cliniques et moléculaires des 21 sujets albinos.

Cas	Noms	Sexe	Date et âge au diagnostic	Origine	Alb/Tot*	Couleur peau parents	Couleur cheveux	Phénotype	Mut.Tyr**	Mut.P***
1a	Dij..P	F	2004,55	La Réunion	4/6	Blanc	Blanc	AOC1A		
2a	Dij..J	F	2004,47	La Réunion	4/6	Blanc	Blanc	AOC1A		
3	Bou..A	F	2000,7	La Réunion	1/1	Blanc	Blanc	AOC1A		
4	Lef..J	M	2000,14	La Réunion	2/3	Blanc	Blond	AOC1B	c.572delG/?	Absente
5	Par..B	M	2000,13	La Réunion	1/7	Blanc	Blond	AOC1 ou 2	Non trouvées	Absente
6	Hir..J	M	2000,7	La Réunion	1/3	Brun	Blanc	AOC1A	G419R/G419R	Absente
7a	Ato..I	M	2000,11	La Réunion	3/7	Noir	Blond	AOC2		Homozygote
8a	Ato..F	F	2000,19	La Réunion	3/7	Noir	Blond	AOC2		Homozygote
9	Dem..M	F	1999,3	La Réunion	1/1	Métis africain	Blond	AOC1 ou 2	Non trouvées	
10	Nel..A-L	F	1999,5	La Réunion	1/1	Métis africain	Blond	AOC1 ou 2	Non trouvées	
11	Vic..M	F	2002,1	Martinique	1/1	Noir-métis	Blond	AOC2	Non trouvées	Hétérozygote
12	Mal..A	F	2001,43	Guyane	1/?	Noir		AOC2		
13a	Har..	M	2000,15	Mayotte	3/5	Brun	Blond	AOC2		
14a	Har..	F	2000,14	Mayotte	3/5	Brun	Blond	AOC2		
15a	Har..	M	2000,12	Mayotte	3/5	Brun	Blond	AOC2		
16a	Ank..m	M	2000,12	Mayotte	2/2	Noir	Blond	AOC2		
17a	Ank..t	F	2000,6	Mayotte	2/2	Noir	Blond	AOC2		
18	Aya..d	M	2000,4	Mayotte	1/1	Noir	Blond	AOC2		
19	Cha..h	M	2000,8	Mayotte	1/2	Noir	Blond	AOC2		
20	Hal..s	F	2000,11	Mayotte	1/3	Noir	Blond	AOC2		
21	Sal..s	F	2000,1	Mayotte	1/4	Noir	Blond	AOC2		

a) frères et /ou sœurs ; *rapport entre le nombre de sujets albinos (alb) et le nombre total(tot) d'enfants ; **mutations du gène de la tyrosinase ; ***mutation du gène P : délétion de 2,7kb.

lèle muté qui présentent un défaut d'appariement). Les fragments qui présentent un profil anormal (SSCP) ou les hétéroduplexes (DHPLC) sont séquencés à l'aide du séquenceur automatique ABI 310, Perkin Elmer, Applied Bioscience.

La recherche de la délétion de 2,7 kb du gène P a été réalisée également après extraction et amplification de l'ADN par PCR en utilisant le polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP : restriction fragment length polymorphism) d'après les conditions décrites par Durham-Pierre et Coll (10). En présence de 3 amorces spécifiques MH3 71, 72 et 107, l'allèle normal produit un fragment de 240 pb et l'allèle délété un fragment de 420 pb. La séparation par électrophorèse de ces fragments permet de différencier les sujets normaux des sujets homo et hétérozygotes.

RÉSULTATS

Les principales caractéristiques démographiques, cliniques et moléculaires sont présentées dans le tableau I. Nous avons observé 12 albinos de sexe féminin et 9 de sexe masculin. Cette légère prédominance du sexe féminin provient vraisemblablement de la faiblesse de l'effectif étudié puisque l'AOC étant une affection autosomique on attend une répartition homme-femme voisine de 50 %.

Le nombre de sujets albinos par rapport au nombre total de sujets (albinos + normaux), dans les 15 familles où le nombre d'enfants totaux était connu est de 24/47 soit une fréquence de 50 % très supérieure à la fréquence attendue de 25 % pour une affection récessive. Elle est due, à la fois, au biais de recrutement des familles par la présence d'au moins un sujet albinos et à la faiblesse de l'effectif étudié. On n'a pas pu mettre en évidence de consanguinité.

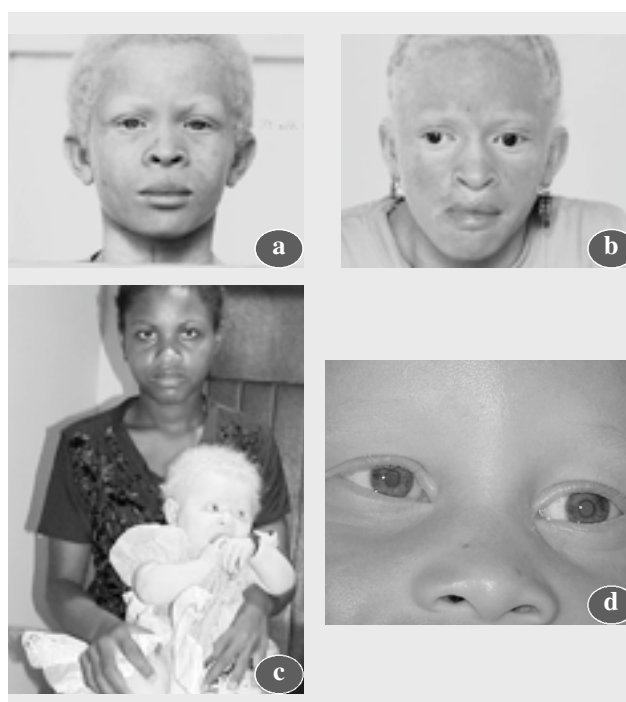


Figure 1 - Quelques caractéristiques d'enfants albinos de phénotype AOC2, originaires de Mayotte et issus de parents de peau noire :

a et b) frère (N° 7a) et sœur (N° 8a) de génotype AOC2, homozygotes pour le délétion de 2,7kb du gène P ;

c) Fillette (N° 21) avec sa mère ;

d) Iris bleu chez un garçon de 4 ans (N°18).

La couleur de la peau des parents des sujets albinos est soit blanche (4 familles) chez les sujets caucasiens soit noire chez les sujets d'origine africaine (8 familles) soit métis

Tableau II - Caractéristiques ophtalmologiques des 21 sujets albinos.

Cas	Noms	Date et âge au diagnostic	Phénotype	Couleur iris	Nystagmus	Photophobie	Esotropie	Acuité visuelle sans lunettes	
								OD	OG
1a	Dij..P	2004,55	AOC1A	Bleu	+	+	-	1/10	1/10
2a	Dij..J	2004,47	AOC1A	Bleu-noisette	+	+	-	1/10	1/10
3	Bou..A	2000,7	AOC1A	Bleu	+	+	-	1/10	1/10
4	Lef..J	2000,14	AOC1B	Bleu	+	+	-	1/20	1/20
5	Par..B	2000,13	AOC1 ou 2	Marron	+	+	-	2/10	3/10
6	Hir..J	2000,7	AOC1A	Bleu	+	+	-	1/10	1/10
7a	Ato..I	2000,11	AOC2	Bleu-noisette	+	+	-	1/10	1/20
8a	Ato..F	2000,2	AOC2	Bleu-noisette	+	+	-		
9	Dem..M	1999,3	AOC1 ou 2	Bleu	+	+	-	1/10	1/10
10	Nel..A-L	1999,5	AOC1 ou 2	Bleu-vert	+	+	-		
11	Vic..M	2002,1	AOC2	Bleu	+	+	-		
12	Mal..A	2001,43	AOC2		+	+	-		
13a	Har..	2000,15	AOC2	Marron	+	+	-	6/10	8/10
14a	Har..	2000,14	AOC2	Marron	+	+	-	3/10	4/10
15a	Har..	2000,12	AOC2	Marron	+	+	-	8/10	8/10
16a	Ank..m	2000,12	AOC2	Bleu-noisette	+	+	-	1/10	1,6/20
17a	Ank..t	2000,6	AOC2	Bleu-noisette	+	+	+	1/10	1/10
18	Aya..d	2000,4	AOC2	Bleu-noisette	+	+	+	2/10	3/10
19	Cha..h	2000,8	AOC2	Bleu-marron	+	+	-	4/10	5/10
20	Hal..s	2000,11	AOC2	Bleu-noisette	+	+	+	2/10	3/10
21	Sal..s	2000,1	AOC2	Bleu	+	+	-	1/20	1/20



Figure 2 - Quelques caractéristiques ophtalmologiques d'enfants albinos de phénotype AOC2, originaires de Mayotte et issus de parents de peau noire : a et b) Iris bleu-noisette et ésoptropie chez un garçon de 8 ans (N° 19) ; c) Port de lunettes correctrices chez un garçon de 12 ans (N° 16a) ; d) Esotropie des 2 yeux chez une fille de 11 ans (N° 20).

peau noire - peau blanche (2 familles), soit brune dans 2 familles d'origine indienne et arabe, soit peau noire-métis (1 famille).

La couleur des cheveux des sujets albinos est soit blanche dans l'AOC de type 1A soit blonde dans l'AOC de type 1B ou de type 2. Le phénotype AOC 1A, basé principalement sur la coloration blanche des cheveux à la naissance et durant toute la vie ainsi que des yeux bleus, a été retrouvé chez les sujets 1a, 2a, 3 et 6 (15). Le phénotype AOC2 avec des cheveux blonds chez des sujets issus de parents de peau noire a pu être identifié chez les patients 7a et 8a, frère et sœur, originaires de Mayotte mais vivants à la Réunion (Fig. 1a et b), chez les sujets N° 11 et 12 originaires de Martinique et de Guyane et chez les sujets N° 16a à 21, originaires de Mayotte (Fig. 1c). De plus, chez trois d'entre eux (N° 7a, 8a et 11), la délétion de 2,7 kb du gène P, caractéristique de l'AOC2, a été mise en évidence à l'état homozygote (N° 7a et 8a) et à l'état hétérozygote (N° 11). La recherche des mutations du gène de la tyrosinase a été réalisée chez 6 sujets et a permis d'identifier 2 mutations soit un succès de 2/6 ou 33%. Chez le sujet N° 4, originaire de la Réunion, une mutation à l'état hétérozygote a pu être mise en évidence. Il s'agit de la délétion d'une guanine (G) en 572 (c. 572delG) située au niveau du codon 191 de l'exon 1, qui entraîne un déca-

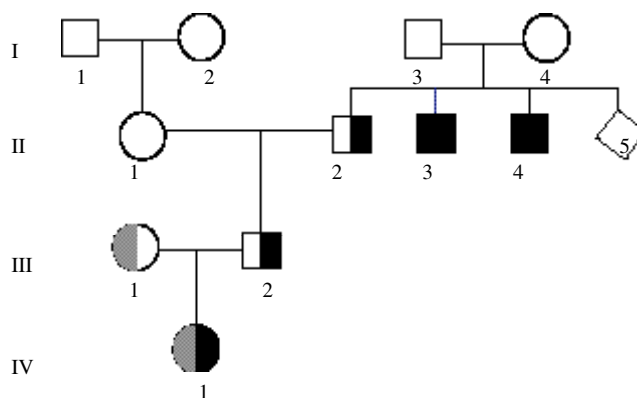


Figure 3 - Arbre généalogique de la famille Vic.. originaire de Fort de France, Martinique. L'enfant Maely Vic..., IV-1 porteuse d'un AOC de type 2 est née d'une mère de peau noire III-1 originaire de Fort de France et d'un père de peau noire, III-2, métis franco-camerounais (mère française de peau blanche, II-1 et père camerounais de peau noire, II-2 d'ethnie Douala). Le cas index, IV-1 et son père, III-2 sont porteurs de la délétion de 2,7 kb du gène P à l'état hétérozygote. Cette mutation est certainement héritée du grand-père paternel camerounais II-2 car il a 2 frères albinos II-3 et II-4. La 2^e mutation apportée par la mère est pour l'instant inconnue.

lage du cadre de lecture (frameshift : Gly191fs) et conduit à un codon stop en 225 aboutissant à une protéine tronquée inactive. La protéine normale possède 529 acides aminés. La deuxième mutation est inconnue. Le deuxième sujet N° 6 de la Réunion mais d'origine indienne, Etat du Gujarat, présente une mutation faux sens à l'état homozygote (G419R) soit le remplacement d'un résidu de glycine (G) par un résidu d'arginine (R) en 419 sur l'exon 4.

Le tableau II récapitule les principales caractéristiques ophtalmologiques des 21 sujets albinos. Le nystagmus et la photophobie sont présents dans tous les cas. La coloration de l'iris est très souvent bleue pure (Fig. 1d) dans 6 cas ou bleue mélangée : bleu-noisette (7 cas; Fig. 2a), bleu-vert (1 cas), bleu-marron (1 cas) ou marron (4 cas). L'acuité visuelle est toujours très faible (1/20 à 3/10) et peu améliorée par le port de lunettes correctrices (Fig. 2c) ; dans quelques cas (sujets N° 5, 13a, 14a, 15a et 19), en particulier lorsque l'iris est marron ou bleu-marron, elle est plus forte de 3/10 à 8/10. Le strabisme convergent ou ésoptropie est présent dans 3 cas (Fig. 2b et d).

Deux arbres généalogiques nous paraissent dignes d'intérêt.

Le premier (Fig. 3) concerne celui de l'enfant Vi c., M, IV-1 atteinte d'AOC de type 2 née à Fort de France en Martinique, d'une mère martiniquaise de peau noire (III-1) et d'un père franco-camerounais, métis mélanoderme III-2 (mère française et père camerounais d'ethnie Douala). Le père a 2 oncles paternels albinos II-3 et II-4. L'enfant Vi c., M et son père sont porteurs de la délétion de 2,7 kb du gène P à l'état hétérozygote qu'ils ont hérité du grand-père, II-2

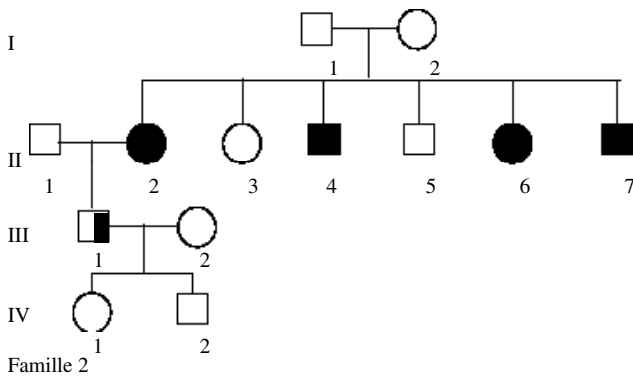


Figure 4 - Arbre généalogique de la famille Dij. d'origine caucasienne et de la Réunion. Elle présente deux particularités : une proportion importante de sujets albinos de type 1A (4 sur 6 enfants) et l'union de la sœur aînée II-2 avec un sujet de peau très noire, II-1 originaire du Burkina Faso. L'unique enfant métis III-1 a épousé une alsacienne blonde aux yeux bleus III-2 et leurs deux enfants quarterons, une fille IV-1 et un garçon IV-2, présentent respectivement une peau claire avec des yeux marrons et une peau plus foncée avec des yeux bleus.

car celui-ci a 2 frères albinos. La 2^e mutation de l'enfant apportée par la mère est pour l'instant inconnue.

Le deuxième (Fig. 4) concerne la famille DIJ, originaire de Montvert, la Réunion, qui se caractérise par une fréquence élevée d'albinos (4/6 soit 67 %) et par une union très rare entre la fille aînée albinos II-2, atteinte d'AOC de type 1A d'après le phénotype, née de parents de peau blanche et un homme de peau très noire originaire du Burkina-Faso, II-1. Le fils métis, III-1 de peau noire avec des yeux marrons s'est marié avec une alsacienne blonde aux yeux bleus (III-2). Leurs deux enfants, quarterons, sont une fille (IV-1) à la peau claire et aux yeux marrons alors que le garçon (IV-2) présente une peau plus foncée et des yeux bleus. Le fils, III-1 est obligatoirement porteur sain hétérozygote pour la mutation maternelle et a une chance sur 2 de la transmettre à ses enfants.

DISCUSSION

A la classification clinico-biochimique des AOC décrite par Witkop *et Coll* (16) s'est substituée la classification clinico-moléculaire depuis que les mutations du gène de la tyrosinase et du gène P ont pu être identifiées à partir de 1990 (17). La classification de Witkop a montré qu'il existait une hétérogénéité de l'AOC basée sur des critères cliniques (coloration de la peau, des cheveux et de l'iris) mais surtout biologiques : étude en microscopie électronique des mélanosomes des mélanocytes de la peau et/ou des cheveux (présence de mélanosomes immatures de type I et II), mais surtout, plus facile à réaliser, l'incubation des bulbes de cheveux en présence de tyrosine et de dopa, substrats de la tyrosinase : formation d'une coloration brune due à la synthèse de mélanine lorsque la tyrosinase est active *in vitro* définissant le type tyrosinase-positif (tyr-pos) et absence de colo-

ration pour le type tyrosinase-négatif (tyr-neg). Le type tyr-pos est appelé à présent AOC de type 2 et il est dû à des mutations du gène P. Le type tyr-neg, nommé AOC de type 1, est dû à des mutations du gène de la tyrosinase. Il est lui-même subdivisé en 2 sous types :

- AOC1A qui correspond au type tyr-neg avec une activité tyrosinase nulle et au phénotype albinos classique : peau blanche, cheveux et poils blancs de la naissance à la mort, yeux bleus et impossibilité de bronzer ;

- AOC1B qui correspond à l'ancien AOC dit jaune avec une activité tyrosinase résiduelle (environ 5 %-10 %) responsable de la formation d'un peu de pigment avec l'âge et la présence de cheveux blonds.

Les cheveux blonds plus ou moins foncés se retrouvent également chez les sujets AOC2. Chez les albinos africains AOC2 (Afrique du Sud, Cameroun) on peut même distinguer deux phénotypes, avec ou sans macules pigmentées brunes et/ou noires sur les parties de la peau exposées au soleil, témoignant de la formation d'eumélanine brun-noire et/ou de phéomélanine jaune-rouge (18).

Dans notre série d'albinos (6 cas) chez lesquels les mutations du gène de la tyrosinase ont pu être recherchées, on a pu mettre en évidence la mutation dans 2 cas.

Dans le premier cas, chez un sujet caucasien de la Réunion (N° 4), il s'agit d'une délétion d'une guanine en 572 (c. 572delG), à l'état hétérozygote. Cette délétion, située dans une série de 5 guanines au niveau du codon 191 dans l'exon 1, entraîne un décalage du cadre de lecture ou frameshift (Gly191fs) aboutissant à un codon stop prématuré (TGA) au niveau du codon 225 et formation d'une protéine tronquée inactive. Dans une séquence répétitive de 5 à 6 bases identiques une insertion ou une délétion arrivent fréquemment au cours de la réplication de l'ADN (19). Cette mutation a déjà été décrite par Oetting *et Coll* (20) chez deux sujets caucasiens de phénotype et génotype AOC1A également à l'état hétérozygote. La 2^e mutation est inconnue et ce sujet présente un phénotype AOC1B car il possède des cheveux blonds.

Le deuxième cas concerne un sujet de la Réunion (N° 6) mais d'origine indienne, Etat du Gujarat, né de parents non consanguins. Il s'agit d'une mutation faux sens G419R à l'état homozygote située sur l'exon 4 correspondant au remplacement d'une glycine (G) par une arginine (R). Cette mutation qui remplace un acide aminé apolaire non chargé (G) par un acide aminé polaire chargé positivement (R) modifie la structure du domaine de fixation de la tyrosine et de la dopa, substrats naturels de la tyrosinase. Cette mutation a été décrite pour la 1^e fois en 1991 (14) chez un sujet caucasien à l'état hétérozygote puis en 1993 (21) chez un sujet pakistanais à l'état homozygote et chez un sujet indien à l'état hétérozygote, ces 3 sujets possédant un phénotype AOC1A. L'AOC est une affection fréquente en Inde, en raison de la consanguinité et de la forte natalité (22).

Il est à présent bien connu que l'identification des mutations du gène de la tyrosinase est plus ou moins importante suivant les critères de recrutement phénotypiques, le nombre de sujets testés et les équipes : 19/45 soit 42 % en France et au Canada (23), 32/74 soit 43 % en Allemagne (5) et 102/120 soit 85 % aux USA (15) et dans notre travail 1/5

soit 20 %. Les mutations non trouvées responsables de l'AOC1 peuvent se situer dans une région du gène de la tyrosinase non testée : introns, région du promoteur ou régulatrice (LCR : locus control region ou h5'URS : human 5' Upstream Regulatory Sequence) (24) ou bien dans un autre gène participant à l'adressage de la tyrosinase de son lieu de synthèse, le réticulum endoplasmique rugueux à sa localisation finale, le mélanosome (1). On peut également envisager une mutation dans un gène intervenant dans l'expression du gène de la tyrosinase comme le facteur de transcription MITF, Microphthalmie Transcription Facteur (1), ou bien dans les gènes TRP1 (tyrosinase related protein 1) et MATP (Membrane associated transporter protein) responsables respectivement de l'AOC de type 3 et 4 (25, 26).

Bien que la mutation de la famille DIJ. n'ait pas été identifiée, l'union femme caucasienne albinos-homme africain noir a donné naissance à un fils métis porteur à l'état hétérozygote de la mutation de sa mère. A notre connaissance le seul cas d'union entre un albinos caucasien mâle de la Réunion et une femme noire de Madagascar a été décrit dans la famille A des Seychelles (8) mais, curieusement, les enfants n'étaient pas métis mais noirs ou albinos. Cette union est un exemple de transmission d'un allèle anormal (AOC 1A) d'un sujet de peau blanche albinos à un sujet métis de peau noire.

Dans notre série d'albinos (7 cas) chez lesquels la mutation du gène P la plus fréquente (délétion de 2,7 kb) a été recherchée, on a pu la mettre en évidence dans 3 cas : 2 fois à l'état homozygote chez 2 frères et sœurs de la Réunion, issus de parents noirs (N° 7a et 8a) mais originaires de Mayotte, 1 fois à l'état hétérozygote chez une fille de la Martinique (N° 11) née d'une mère de peau noire originaire de la Martinique et d'un père métis franco-camerounais (mère française de peau blanche et père camerounais de peau noire d'ethnie Douala). La mutation était également présente à l'état hétérozygote chez le père. Cette mutation est certainement héritée du grand-père paternel camerounais car il a 2 frères albinos que nous n'avons pas pu tester. La mutation apportée par la mère n'a pas été trouvée. Deux d'entre nous (R. A et J. L. B. L.) au cours d'une étude exhaustive portant sur 183 sujets albinos du Cameroun appartenant à différentes ethnies ont montré que cette délétion est portée à l'état homozygote chez 90 sujets (2 allèles délétés soit 180), à l'état hétérozygote chez 53 sujets (1 allèle délété soit 53) et absente (0 allèle délété) chez 30 sujets ce qui conduit au nombre total d'allèles délétés de 233/386 soit 67 % (27). Les 6 sujets albinos d'ethnie Douala testés étaient tous homozygotes. Cette mutation, originaire d'Afrique est surtout présente en Afrique du Sud (12, 28), en Afrique de l'Est : Tanzanie (9), Zimbabwe (13) et en Afrique centrale : Cameroun (13) avec des pourcentages variant de 67 % (Cameroun) à 77 % (Tanzanie) puis à 78 % (Afrique du Sud) et à 97 % (Zimbabwe). Elle est par contre absente en Afrique de l'Ouest sur les 34 sujets albinos testés : Mali (17 cas), Niger (15 cas), Togo (1 cas) et Burkina-Faso (1 cas) (29). Elle se retrouve dans tous les pays d'Amérique où l'esclavage a conduit à une migration forcée des populations africaines : Brésil, Caraïbes et USA (8, 30). La fréquence de cette délétion est estimée de 1/200 à 1/500

chez les afro-américains (31) et représente un bon marqueur de l'origine africaine de cette population. C'est également le cas du sujet albinos N° 8 décrit par Passmore *et Coll* (5) homozygote pour cette mutation, qui a permis de mettre en évidence son héritage africain et de 2 sujets hétérozygotes afro-américains décrits par Lee *et Coll* (30). La mise en évidence de cette mutation peut être également utilisée comme marqueur géographique de l'origine africaine des esclaves puisqu'on la trouve seulement chez les sujets bantous originaires d'Afrique centrale et du golfe de Guinée qui ont constitué la 2^e vague d'esclaves. La 1^e vague provenait de l'Afrique de l'Ouest (Gorée) où cette mutation est absente.

Les anomalies oculaires rencontrées au cours de l'AOC 1 et 2, dues à une absence ou à une diminution de la quantité de mélanine dans l'épithélium pigmentaire rétinien et les mélanocytes de la choroïde et de l'iris, peuvent être divisées en caractéristiques sensorielles et motrices. Les caractéristiques sensorielles sont : une hypopigmentation du fond d'œil, une transillumination de l'iris, une photophobie, une hypoplasie de la fovéa, un astigmatisme et un strabisme généralement convergent ou ésoptropie. La caractéristique motrice est essentiellement le nystagmus et cette anomalie de la voie optique chez l'albinos est due à un défaut de routage des fibres optiques au niveau du chiasma. Les fibres temporales des premiers 20°, au lieu de rester du côté ipsilatéral, décussent avec les fibres nasales et se projettent sur le noyau géniculé controlatéral. Cette innervation anormale se répercute au niveau de la projection sur le cortex strié visuel (32). Des travaux récents viennent d'identifier un nouveau gène fortement exprimé dans le cerveau humain fœtal. Ce gène, localisé sur le chromosome 6 (6q23. 2) AHI1 (Abelson Helper Integrative site) qui code pour une phosphoprotéine cytoplasmique, est exprimé surtout dans les neurones dont les axones sont destinés à croiser la ligne médiane (33). Il est donc possible que la protéine AHI1 intervienne, avec des modulateurs connus comme la protéine Slit et son récepteur Robo (Roundabout) ancré à l'extrémité des axones en croissance, dans la décussation axonale. En l'absence de Slit, l'organisation des projections au niveau des axones de la rétine chez la souris est fortement perturbée (34). La coloration de l'iris est l'une des caractéristiques les plus facilement visible du phénotype humain. Trois principaux facteurs déterminent cliniquement la couleur apparente de l'iris : la quantité de mélanine dans l'épithélium pigmentaire et dans les mélanocytes du stroma irien ainsi que les propriétés de diffraction et d'absorption de la lumière par les composés extracellulaires, principalement le collagène. Les iris bleus apparaissent bleus à cause du phénomène de diffraction dit de Rayleigh par les fibres de collagène.

Les iris dont les couleurs s'étagent du vert au noisette puis au brun contiennent des quantités de mélanine de plus en plus importantes qui sont dus principalement aux mélanocytes du stroma, localisés sur la couche antérieure et au bord de l'iris. Ils sont orientés parallèlement à la surface et sont les premiers à influencer la couleur de l'iris vue de l'extérieur. L'épithélium pigmentaire, bien que fortement pigmenté, et les macrophages, peu nombreux, qui stockent et digèrent les mélanines, influencent peu la couleur de l'iris car

ils sont situés à la face postérieure. Le nombre de mélanocytes du stroma irien (396 ± 127 à $432 \pm 123/\text{mm}^2$) et la taille des mélanosomes ($1,38$ à $1,43 \text{ nm}^2$) ne varient pas significativement entre les yeux bleus, noisettes et bruns. C'est le nombre de mélanosomes qui est responsable de la coloration plus ou moins foncée de l'iris : $0,81/\mu\text{m}^2$ pour le bleu, $2,57/\mu\text{m}^2$ pour la noisette et $4,13/\mu\text{m}^2$ pour le brun (35, 36). Chez les albinos de type 1, l'iris est bleu ou bleu-vert, bleu-noisette car les mélanocytes ne produisent pas ou peu de mélanine. Chez les albinos de type 2 l'iris est bleu à la naissance et dans le jeune âge (N° 21) mais fonce avec l'âge et devient bleu-noisette (N° 16a, 17a, 18, 20) ou bleu-marron (N° 19) ou même marron (N° 13a à 15a) témoignant de la synthèse de phéomélanine. Le gène qui code la couleur marron de l'iris et des cheveux a été localisé en 15q11-15q21 qui correspond au gène P (37) témoignant de l'importance du gène P dans la pigmentation. Une confirmation de ce rôle important est la description d'un cas d'hyperpigmentation généralisée de la peau avec duplication de la partie 15q11.2-q14 du chromosome 15 incluant le gène P (38).

L'importance des troubles oculaires dans l'AOC nécessite dès le jeune âge une consultation et un suivi en ophtalmologie comme cela a été le cas au centre hospitalier de Mayotte à Mamoudzou par l'un d'entre nous, A. R. (39) et rend compte de la présence des jeunes albinos dans les instituts de malvoyants comme l'Arc-en-ciel à Marseille où travaillent deux de nos albinos (N° 1a et 2a) ou le centre la Ressource à Sainte Marie à la Réunion.

Les complications les plus fréquentes de l'AOC sont les cancers de la peau (épithélioma baso ou spinocellulaire) principalement chez les albinos africains de type 2 à partir de 20-30 ans en raison des facteurs environnementaux, latitude et effets cumulatifs des rayons UV du soleil (40-42). Parmi les 3 sujets de plus de 20 ans, on a observé un cancer cutané chez une patiente albinos de type 2 de 43 ans (N° 12) vivant en Guyane. Elle appartient au groupe des noirs marrons ou bushinengé, sous-groupe des aluku ou boni, qui habitent la rive française du fleuve Maroni. Leur arrivée en Guyane et au Surinam débute au XVII^e siècle et ils proviendraient des ethnies ashanti et bantous (43). Les 2 autres albinos (N° 1 et 2) de type 1, âgées de 47 et 55 ans, vivant à Marseille, sont indemnes en raison d'une exposition au soleil moindre due à cette latitude et d'une meilleure protection par les vêtements.

L'intérêt de mettre en évidence les mutations des gènes P et de la tyrosinase, c'est à dire le diagnostic moléculaire, chez les sujets albinos est triple :

- bien identifier le type d'albinisme car en dehors de l'AOC1 et 2, il existe d'autres types d'albinisme : AOC 3 et 4 (1, 25, 26, 44) ;

- permettre dans une famille la caractérisation des sujets normaux hétérozygotes (parents, frères et sœurs du propositus) ;

- proposer éventuellement, en cas de grossesse ultérieure, un diagnostic prénatal pour les familles possédant déjà un à deux sujets albinos de phénotype visuel sévère et dont la(es) mutation(s) a(ont) été identifiée(s) (45, 46).

Remerciements • Les auteurs ont vivement apprécié la coopération de tous les sujets albinos et de leur famille au cours de cette étude et remercient Mr Yves Mourayre pour l'aide à l'iconographie.

RÉFÉRENCES

- 1 - AQUARON R - L'albinisme humain : aspects cliniques, génétiques, cellulaires, biochimiques et moléculaires. *Med Trop* 2000 ; **60** : 331-341.
- 2 - KING RA, HEARING VJ, CREEL DJ *et Coll* - Albinism. In « SCRIVER CR, BEAUDET AL, SLY WS, VALLE D - The metabolic basis of inherited diseases ». McGraw-Hill ed. New-York, 2000, pp. 5587-5627.
- 3 - SPRITZ RA, STRUNK KM, HSIEH CL *et Coll* - Homozygous tyrosinase gene mutation in an american black with tyrosinase-negative (type 1A) oculocutaneous albinism. *Am J Hum Genet* 1991 ; **48** : 318-324.
- 4 - OETTING WS, WITKOP CJ, BROWN SA *et Coll* - A frequent tyrosinase gene mutation associated with type I-A (tyrosinase-negative) oculocutaneous albinism in Puerto Rico. *Am J Hum Genet* 1993 ; **52** : 17-23.
- 5 - PASSMORE LA, KAESMANN-KELLNER B, WEBER BH - Novel and recurrent mutations in the tyrosinase gene and the P gene in the german albino population. *Hum Genet* 1999 ; **105** : 200-210.
- 6 - MOREAU DE SAINT-MERY IE - Description topographique, physique, civile, politique et historique de la partie française de l'île de Saint-Domingue. Dupont ed, Paris, 1797, tome I, pp 74. Nouvelle édition par B. Maurel et E. Taillemite, Société française d'histoire d'outre-mer, Paris, 1984.
- 7 - GIAFFERI N - L'ethnographie tranquille. In « LEVY-STRAUSS et la pensée sauvage ». Le Nouvel Observateur ed, Paris, 2003, juillet-août, pp 40-43.
- 8 - CHRISTIANSON E - Albinism: observation in two natives Seychelles families. *B Med J* 1941 ; **1** : 556.
- 9 - PEYREFITTE-THOREL MF - L'albinisme oculocutané : à propos d'un cas chez un nourrisson de race noire. Thèse Médecine, Toulouse, 1980, N° 049.
- 10 - DURHAM-PIERRE D, GARDNER JM, NAKATSU Y *et Coll* - African origin of an intragenic deletion of the human P gene in tyrosinase positive oculocutaneous albinism. *Nat Genet* 1994 ; **7** : 176-179.
- 11 - SPRITZ RA, FUKAI K, HOLMES SA, LUANDE J - Frequent intragenic deletion of the P gene in Tanzanian patients with type II oculocutaneous albinism (OCA2). *Am J Hum Genet* 1995 ; **56** : 1320-1323.
- 12 - STEVENS G, VAN BEUKERING J, JENKINS T, RAMSAY M - An intragenic deletion of the P gene is the common mutation causing tyrosinase-positive oculocutaneous albinism in southern-african negroids. *Am J Hum Genet* 1995 ; **56** : 586-591.
- 13 - PURI N, DURHAM-PIERRE D, AQUARON R *et Coll* - Type 2 oculocutaneous albinism (OCA2) in Zimbabwe and Cameroon: distribution of the 2.7kb deletion allele of the P gene. *Hum Genet* 1997 ; **100** : 651-656.
- 14 - KING RA, MENTINK MM, OETTING WS - Non-random distribution of missense mutations within the human tyrosinase gene in type I (tyrosinase-related) oculocutaneous albinism. *Mol Biol Med* 1991 ; **8** : 19-29.
- 15 - KING RA, PIETSCH J, FRYER JP *et Coll* - Tyrosinase gene mutations in oculocutaneous albinism 1 (OCA1) : definition of the phenotype. *Hum Genet* 2003 ; **113** : 502-513.
- 16 - WITKOP CT, NANCE WE, RAWLS RF *et Coll* - Autosomal recessive oculocutaneous albinism in man. Evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1970 ; **22** : 55-74.
- 17 - OETTING WS, FRYER JP, SHRIRAM S, KING RA - Oculocutaneous albinism. Type 1: the last 100 years. *Pigment Cell Res* 2003 ; **16** : 307-311.

- 18 - KEDDA MA, STEVENS G, MANGA P *et Coll* - The tyrosinase-positive oculocutaneous albinism gene shows locus homogeneity on chromosome 15q11-q13 and evidence of multiple mutations in southern african negroids. *Am J Hum Genet* 1994 ; **54** : 1078-1084.
- 19 - STREISINGER G, OWEN J - Mechanisms of spontaneous and induced frameshift mutation in bacteriophage T4. *Genetics* 1985 ; **109** : 633-659.
- 20 - OETTING WS, MENTINK MM, SUMMERS CG *et Coll* - Three different frameshift mutations of the tyrosinase gene in type 1A oculocutaneous albinism. *Am J Hum Genet* 1991 ; **49** : 199-206.
- 21 - TRIPATHI RK, BUNDEY S, MUSARELLA MA *et Coll* - Mutations of the tyrosinase gene in Indo-Pakistani patients with type 1 (tyrosinase-deficient) oculocutaneous albinism (OCA). *Am J Hum Genet* 1991 ; **53** : 1173-1179.
- 22 - VERMA IC - Burden of genetic disorders in India. *Indian J Pediatr* 2000 ; **67** : 893-898.
- 23 - CAMAND O, MARCHANT D, BOUTBOUL S *et Coll* - Mutation analysis of the tyrosinase gene in oculocutaneous albinism. *Hum Mutat* 2001 ; **17** : 352.
- 24 - FRYER JP, OETTING WS, KING RA - Identification and characterization of a DNase hypersensitive region of the human tyrosinase gene. *Pigment Cell Res* 2003 ; **16** : 679-684.
- 25 - BOISSY RE, ZHAO H, OETTING WS *et Coll* - Mutation in and lack of expression of tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) in melanocytes from an individual with brown oculocutaneous albinism: a new subtype of albinism classified as «OCA3». *Am J Hum Genet* 1996 ; **58** : 1145-1156.
- 26 - NEWTON JM, COHEN-BARAK O, HAGIWARA N *et Coll* - Mutations in the human orthologue of the mouse underwhite gene (uw) underlie a new form of oculocutaneous albinism, OCA4. *Am J Hum Genet* 2001 ; **69** : 981-988.
- 27 - AQUARON R, BERGE-LEFRANC JL - Type 2 oculocutaneous albinism (OCA2) in Cameroon: distribution of the 2,7kb deletion allele of the P gene among various ethnic groups. *Pigment Cell Res* 2002 ; **15 Suppl 9** : 62.
- 28 - STEVENS G, RAMSAY M, JENKINS T - Oculocutaneous albinism (OCA2) in Sub-Saharan Africa: distribution of the common 2,7kb P gene deletion mutation. *Hum Genet* 1997 ; **99** : 523-527.
- 29 - AQUARON R - Résultats non publiés.
- 30 - LEE ST, NICHOLLS RD, SCHNUR RE *et Coll* - Diverse mutations of the P gene among African-Americans with type II (tyrosinase-positive) oculocutaneous albinism (OCA2). *Hum Mol Genet* 1994 ; **3** : 2047-2051.
- 31 - DURHAM-PIERRE D, KING RA, NABER JM *et Coll* - Estimation of carrier frequency of a 2.7 kb deletion of the P gene associated with OCA2 in African-Americans. *Hum Mut* 1996 ; **7** : 370-373.
- 32 - ABADI R, PASCAL E - The recognition and management of albinism. *Ophthalmic Physiol Opt* 1989 ; **9** : 3-15.
- 33 - PLUMP AS, ERSKINE L, SABATIER C *et Coll* - Slit1 and Slit2 cooperate to prevent premature midline crossing of retinal axons in the mouse visual system. *Neuron* 2002 ; **33** : 219-232.
- 34 - FERLAND RJ, EYALID W, COLLURA RV *et Coll* - Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in AH11 in Joubert syndrome. *Nat Genet* 2004 ; **36** : 1008-1013.
- 35 - WILKERSON CL, SYED NA, FISHER MR *et Coll* - Melanocytes and iris color. Light microscopic findings. *Arch Ophthalmol* 1996 ; **114** : 437-442.
- 36 - IMESCH PD, BINDLEY CD, KHADEMIAN Z *et Coll* - Melanocytes and iris color. Electron microscopic findings. *Arch Ophthalmol* 1996 ; **114** : 443-447.
- 37 - EIBERG H, MOHR J - Assignment of genes coding for brown eye colour (BEY2) and brown hair colour (HCL3) on chromosome 15q. *Eur J Hum Genet* 1996 ; **4** : 237-241.
- 38 - AKAHOSHI K, FUKAI K, KATO A *et Coll* - Duplication of 15q11.2-q14, including the P gene, in a woman with generalized skin hyperpigmentation. *Am J Med Genet* 2001 ; **104** : 299-302.
- 39 - SISSOKOD, RECEVEUR MC, MEDINGER G *et Coll* - Mayotte : situation sanitaire à l'ère de la départementalisation. *Med Trop* 2003 ; **63** : 553-558.
- 40 - ALEXANDER GA, HENSCHKE UK - Advanced skin cancer in Tanzanian albinos: preliminary observations. *J Natl Med Ass* 1981 ; **73** : 1047-1054.
- 41 - KROMBERG JG, CASTLE D, ZWANE EM, JENKINS T - Albinism and skin cancer in southern africa. *Clin Genet* 1989 ; **36** : 43-52.
- 42 - MOUELLE SONE A, ESSOMBA BIWOLE M, NTOKO G *et Coll* - La radiothérapie des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires des albinos camerounais. *Carcinol Prat Afrique* 2002 ; **4** : 8-11.
- 43 - CLYTI E, STROBEL M, PRADINAUD R - «Kokoti» : un rituel en voie d'extinction chez les noirs marrons de Guyane française. *Ann Dermatol Venereol* 2002 ; **129** : 165-166.
- 44 - GARRISON NA, YI Z, COHEN-BARAK O *et Coll* - P gene mutations in patients with oculocutaneous albinism and findings suggestive of Hermansky-Pudlak syndrome. *J Med Genet* 2004 ; **41** : e86.
- 45 - SHIMIZU H, NIIZEKI H, SUZUMORI K *et Coll* - Prenatal diagnosis of oculocutaneous albinism by analysis of the fetal tyrosinase gene. *J Invest Dermatol* 1994 ; **103** : 104-106.
- 46 - ROSENMAN RE, ROSENMAN A, NE'EMAN Z *et Coll* - Prenatal diagnosis of oculocutaneous albinism type I: review and personal experience. *Pediatr Dev Pathol* 1999 ; **2** : 404-414.