

L'ALBINISME HUMAIN : ASPECTS CLINIQUES, GENETIQUES, CELLULAIRES, BIOCHIMIQUES ET MOLECULAIRES

R. AQUARON

• Travail du Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire (R.A., Professeur des Universités), Faculté de Médecine, 27, Bd Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05, France • Fax : 04 91 32 43 91 • e-mail : robert.aquaron@medecine.univ-mrs.fr •

Med. Trop. • 2000 • 60 • 331-341

L'albinisme représente un ensemble d'anomalies génétiques caractérisées par une diminution ou une absence de mélanine associée à un nombre et à une structure normale des mélanocytes. La manifestation la plus caractéristique de l'albinisme est l'hypopigmentation de la peau, des cheveux, des poils et des yeux. Cette absence ou cette diminution de la biosynthèse de la mélanine est associée à des modifications spécifiques de l'oeil, en particulier une hypoplasie de la fovea et une anomalie de routage des fibres optiques de la rétine au cortex optique. Ces changements apparaissent comme le résultat de l'absence ou de la diminution de la biosynthèse de la mélanine dans l'oeil au cours du développement car ces anomalies sont communes à tous les types d'albinisme.

L'absence ou la réduction du taux de la mélanine dans la peau est associée à une sensibilité accrue aux rayonnements ultraviolets et à une prédisposition aux cancers de la peau, principalement chez les albinos africains.

Sept gènes ont été identifiés chez l'homme, dont les mutations sont responsables des différents types d'albinisme (Tableau I) : Les albinismes oculo-cutanés (AOC) de type I, II, et III, et l'albinisme oculaire (AO1) lié à l'X, dus à une anomalie de la mélanogénèse, puis les syndromes de Griscelli (SG), d'Hermansky-Pudlak (SHP) et de Chediak-Higashi (SCH), secondaires à une anomalie de la formation et du mouvement des mélanosomes. Certains individus porteurs d'albinisme ne présentent aucune mutation dans les gènes

précédents : dans ce cas, soit la ou les autres mutation(s) se situe(nt) dans une portion du gène non explorée (introns, région 5' régulatrice et promotrice, région 3' UTR (*UnTranslated Region*), soit il s'agit de mutations dans des gènes non identifiés. En effet, chez la souris, plus de 80 loci en rapport avec la couleur du pelage ont été identifiés et il est vraisemblable que certains de ces gènes existent également chez l'homme.

Ces loci dans la mélanogénèse codent aussi bien pour des gènes constitutifs que pour des gènes régulateurs dans l'expression ou l'établissement du phénotype. Les mutations responsables des anomalies de la pigmentation et en particulier de l'albinisme sont le plus souvent autosomiques récessives et non létales, ce qui conduit à un phénotype facilement identifiable.

Tableau I : Différents types d'albinisme humains dus soit à une anomalie de la formation et du mouvement des mélanosomes soit à une mélanogénèse anormale

Nom	MIM	Gène	Chromosome	Protéine altérée	Fonction de la protéine
Formation et mouvement des mélanosomes					
Syndrome de Griscelli (SG)	214450	Myosine-V	15 q 21 15 q 21 - 1	Myosine type V Rab 27 A	Mouvement intracellulaire des mélanosomes Protéine fixant le GTP et régulant le trafic intracellulaire
Syndrome d'Hermansky Pudlak (SHP)	203300	SHP1 SHP2	10 q 23	Protéine SHP 1 Sous-unité β 3A et β de la protéine AP-3	Protéine membranaire des lysosomes Régulation du trafic vésiculaire
Syndrome de Chediak Higashi (SCH)	214500	SCH1	1 q 43	Protéine SCH 1	Régulation du trafic lysosomal
Mélanogénèse					
Albinisme oculo-cutané I, AOC 1	203100	Tyrosinase	11 q 14 - 21	Tyrosinase	Transformation de la tyrosine en dopaquinone
Albinisme oculo-cutané II, AOC 2 / BAOC	203200	P	15 q 11. 2-12	Protéine P	Nécessaire à la production d'un pH acide dans le mélanosome
Albinisme oculo-cutané III, AOC 3 / RAOC	203290	TRP 1	9 p 23	Protéine TRP 1 ou DHIC-oxydase	Oxydation du DHIC
Albinisme oculaire, AO1	300500		X p 22-3	Récepteur couplé aux protéines G	Protéine de la membrane du mélanosome : transduction du signal

MIM = Mendelian Inheritance in Man; p : pink-eye; TRP : Tyrosinase Related Protein; DHIC = DiHydroxy Indol Carboxylic; Rab = Ras Associated protein, groupe b (Ras = Rat Sarcoma); BAOC = AOC Brun; RAOC = AOC Rufus ou rouge.

Synthèse Synthèse Synthèse

Il est donc vraisemblable que tous les facteurs et mécanismes impliqués dans la pigmentation chez la souris soient aussi présents chez l'homme.

L'analyse des mutations associées aux différents types d'albinisme a permis une meilleure compréhension de la complexité des différentes étapes de la mélanogénèse (biosynthèse des mélanines et sa régulation), de la biosynthèse des enzymes intervenant dans la mélanogénèse et des mécanismes intervenant dans la formation et le mouvement des mélanosomes.

Avant de passer en revue les anomalies rencontrées au cours des différents types d'albinisme, nous allons rappeler les caractéristiques cellulaires, biochimiques et tissulaires de la pigmentation à l'état normal chez l'homme.

La pigmentation au niveau cellulaire

La mélanogénèse s'effectue dans deux types de cellules spécialisées :

- Le mélanocyte ou cellule pigmentaire dendritique, localisé au niveau de la peau (couche basale de l'épiderme et follicule pileux des cheveux et des poils), de l'oeil (iris, choroïde), du cerveau (leptoméninge) et de l'oreille interne (strie vasculaire de la cochlée et organe vestibulaire).

- L'épithélium pigmentaire rétinien ou RPE (*Retinal Pigmented Epithelium*) au niveau de la rétine.

Ces cellules pigmentaires proviennent de deux lignées cellulaires différentes : les mélanocytes proviennent de la crête neurale tandis que le RPE dérive des cellules du neuro-ectoderme du cerveau antérieur en développement. Ces deux origines différentes conduisent à un décalage temporel observé lors de l'apparition de la pigmentation : chez la souris, la pigmentation apparaît dans le RPE à partir du 11,5^e jour du développement de l'embryon (E 11,5) et seulement après la naissance dans les mélanocytes. Ce décalage temporel est dû à la migration normale des mélanocytes et de leurs précurseurs, les mélanoblastes de la crête neurale, à leurs sites périphériques respectifs : peau, poils, cheveux, iris, choroïde, leptoméninge, cochlée, organe vestibulaire.

La pigmentation normale au niveau de ces sites périphériques dépend non seulement d'une migration normale, mais également d'une différenciation et d'une prolifération normales des cellules souches totipotentes en cellules progénitrices unipotentes, les mélanoblastes, puis en mélanocytes. Le contrôle de la survie, de la différenciation, de la prolifération et de la migration des mélanocytes suivant un tra-

jet dorsolatéral est réalisé essentiellement grâce à l'interaction du récepteur tyrosine kinase, c-KIT (*cellular - Kinase Tyrosine*) exprimé à leur surface à partir de E 11 chez la souris et de son ligand, le facteur de croissance des cellules souches, le SCF (*Stem Cell Factor*) ou SLF (*Steel Factor*), sécrété au même moment par le dermatome épithélial (1). Le récepteur c-KIT est également essentiel pour la gamétogénèse et l'hématopoïèse.

En dehors du récepteur c-KIT et de son ligand, le SCF, d'autres molécules interviennent également dans la migration et la prolifération des mélanoblastes : PAX - 3 (*Paired box domain*) et MITF (*Microphthalmia Transcription Factor*) qui sont des facteurs de transcription (2 - 4), l'Endotheline - 3 (ET - 3) et le récepteur B pour l'endothéline ENDBR (*ENDotheline-B-Receptor*) qui sont indispensables également au développement des neurones entériques. De plus, il existe des inter-relations entre PAX - 3, MITF et l'expression des gènes de c-KIT et de la tyrosinase. Le facteur de transcription PAX - 3 se fixe sur un promoteur du gène MITF qui va stimuler l'expression de la protéine MITF qui, à son tour, va stimuler l'expression de la protéine c-KIT et de la tyrosinase. Les mutations affectant les gènes intervenant dans la survie, la prolifération, la différenciation et la migration des mélanoblastes et des méla-

nocytes conduisent chez l'homme à deux affections où l'on trouve une anomalie de la pigmentation : le piebaldisme et le syndrome de Waardenburg qui ne seront pas décrits dans cet article.

Après une phase de prolifération cellulaire intense dans le mésoderme sous-épidermique, les mélanoblastes franchissent la lame basale pour coloniser la couche basale de l'épiderme et se différencier en mélanocytes. Les mélanocytes contiennent des organites sub-cellulaires spécialisés dans la biosynthèse des mélanines, les mélanosomes, apparentés aux lysosomes.

Le mélanocyte.

• Nature des mélanosomes

On distingue deux types de mélanosomes : les eumélanosomes où sont synthétisées les eumélanines de couleur brune à noire et les phéomélanosomes qui possèdent des phéomélanines de couleur jaune à rouge.

Les eumélanosomes sont des organites sub-cellulaires de forme elliptique, de grande taille (0,2 x 0,5 µ), possédant une matrice fibrillaire et lamellaire bien organisée sur laquelle un dépôt d'eumélanine bien ordonné va se fixer. On distingue 3 stades dans la mélanisation d'un eumélanosome : stade II, matrice fibrillaire organisée sans dépôt de mélanine ; stade III, matrice partiellement mélanisée ; stade IV,

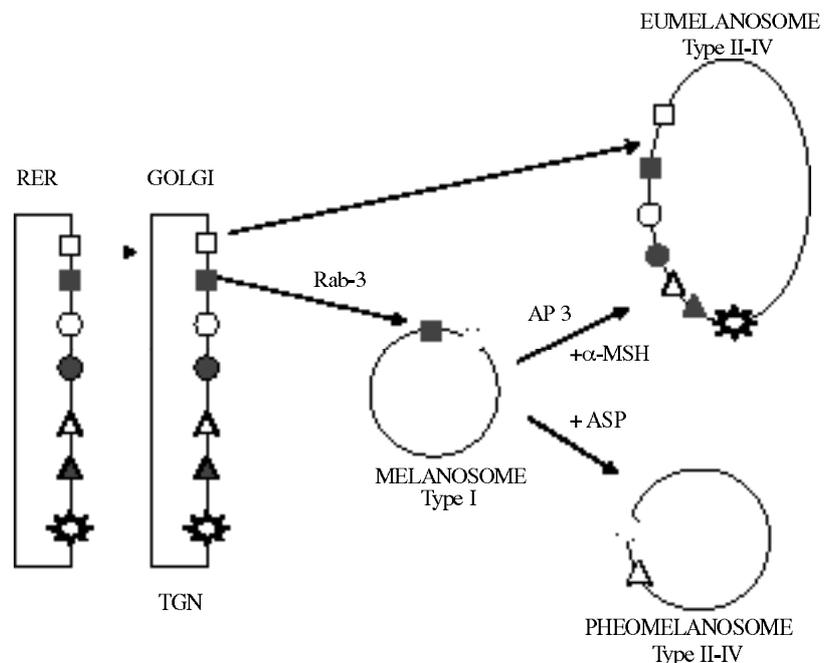


Figure 1 - Schéma simplifié de la biogénèse des eumélanosomes et des phéomélanosomes : transfert des diverses protéines impliquées dans la mélanogénèse du RER (réticulum endoplasmique rugueux) au Golgi (TGN = transgolgi network) puis au mélanosome de type I, et soit à l'eumélanosome de type II-IV (+ [α]-MSH), soit au phéomélanosome de type II-IV (+ ASP = Agouti Signal Protein) : TRP 2 (■) TRP 1 (▲), tyrosinase (○), calnexine (●), LAMP-1 (□), LAMP-2 (▲) et protéine P (⊛).

Synthèse Synthèse Synthèse

matrice entièrement mélanisée. Les eumélanosomes possèdent de nombreuses protéines membranaires douées d'activité enzymatique comme la tyrosinase et les protéines apparentées à la tyrosinase, TRP-1 et TRP-2 (*Tyrosinase Related Protein*), intervenant dans l'acidification de l'intérieur du mélanosome comme la protéine P (*Pink eye*), possédant un rôle structural comme les protéines associées à la membrane lysosomiale, les LAMP (*Lysosome Associated Membrane Protein*) et une glycoprotéine gp 100 ou p.mel 17 (Protéine du MELAnocyte) possédant à la fois un rôle structural et enzymatique.

Les phéomélanosomes sont au contraire sphériques comme les lysosomes, de petite taille, avec une matrice fibrillaire désorganisée, et contiennent seulement des phéomélanines. La seule protéine enzymatique présente est la tyrosinase.

• Biogénèse des mélanosomes (Fig. 1) :

On sait depuis 1968 que la biogénèse des mélanosomes suit un processus identique à celle des lysosomes (5). Ces deux organelles possèdent en commun un compartiment interne acide, des protéines membranaires, les LAMP et des hydrolases acides.

Le mélanosome de type I ou endosome tardif est le précurseur commun qui pourra ensuite se différencier en phéomélanosomes ou en eumélanosomes en fonction de deux signaux de différenciation spécifique, l' α -MSH (*Melanocyte Stimulating Hormone*) et la protéine signal Agouti ou ASP (*Agouti Signal Protein*) qui agissent sur le même récepteur MC-1 (*Melano Cortine - 1*) situé à la surface du mélanocyte et de la biodisponibilité de la cystéine, cystéine libre ou sous forme de tripeptide, le glutathion (6-8).

L' α -MSH stimule la production d'eumélanine; la protéine ASP, en empêchant l'effet de la MSH sur les récepteurs MC-1R, stimule la production de phéomélanine (9-10). L' α -MSH est sécrétée par les kératinocytes de l'épiderme, l'ASP est produite par les kératinocytes de l'épiderme et les fibroblastes du derme (effet paracrine).

Les protéines de la famille de la tyrosinase, c'est-à-dire tyrosinase, TRP-1 et TRP-2, et celle de la famille des LAMP, LAMP-1 et LAMP-2, doivent être correctement glycosylées dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER). Pour acquérir leur structure tridimensionnelle, ces protéines nécessitent l'intervention d'une protéine chaperonne, la calnexine, localisée dans l'appareil de Golgi (11-13). Toutes ces protéines seront ensuite transférées dans le réseau transgolgien ou TGN (*Trans Golgi Network*). La tyrosinase et la TRP-1 sont

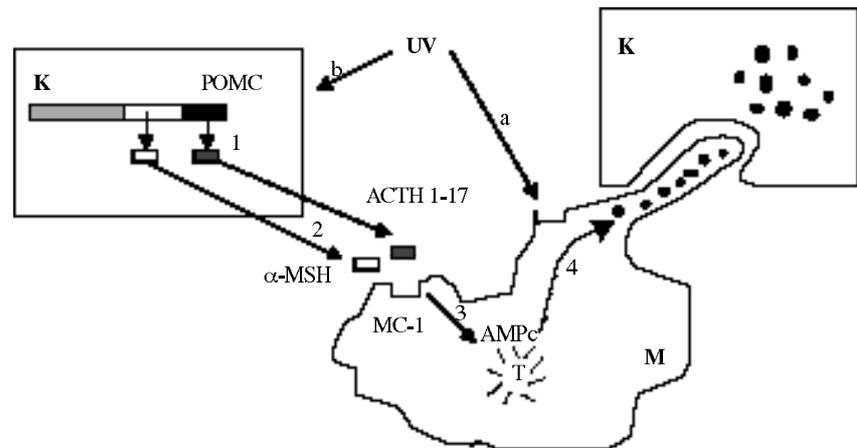


Figure 2 - Schéma simplifié de l'action des UV sur la mélanogénèse : a) induction de la synthèse des récepteurs membranaires MC-1R du mélanocyte (M) ; b) induction de la libération des peptides POMC des keratinocytes (K) ; a- MSH et ACTH 1-17 (1) ; fixation sur les récepteurs MC-1R du mélanocyte ; élévation de la concentration en AMPc (2) et stimulation de l'activité tyrosinasiq (3) et de l'eumélanogénèse (4) .

ensuite transférées du TGN au mélanosome de type I, de forme sphérique, par formation d'une vésicule de transport avec une protéine de recouvrement, la clathrine. L'un des signaux de sortie du TGN est dû à la présence d'un motif di-leucine et de deux résidus de tyrosine situés dans la partie C terminale de ces deux protéines. Pour les LAMP, le signal de sortie est un motif glycine-tyrosine (13). Ce transport vésiculaire nécessite également l'intervention de petites protéines G (utilisant le GTP) comme Rab-3 et Rab-7 (*Ras Associated Protein b*; Ras : RAT Sarcoma). Enfin, elles sont véhiculées vers l'eumélanosome de stade II, de forme elliptique, grâce à la formation d'un complexe avec une protéine adaptatrice AP-3 (*Adaptor Protein*). Le signal nécessaire au transport de TRP-2 vers l'eumélanosome de type II n'est pas connu. Dans l'eumélanosome fonctionnel, on retrouve toutes les protéines membranaires : tyrosinase, TRP-1, TRP-2, la Protéine P, la calnexine, Lamp-1, Lamp-2 et gp 100 (14). A l'opposé, seule la tyrosinase est transférée du mélanosome de stade I au phéomélanosome de stade II. La maturation des mélanosomes de type II au type IV correspond à la mise en route de la biosynthèse des mélanines et au dépôt de ces mélanines sur la trame fibrillaire protéique .

Les rayons UV agissent directement sur le mélanocyte en induisant la synthèse des récepteurs membranaires MC-1 et indirectement en stimulant la libération de deux peptides de la *ProOpioMelanoCortine* (POMC) des kératinocytes, l' α -MSH 1-13 et l'ACTH 1-17 ou *AdrenoCorticoTrophic Hormone*, qui possèdent la même structure N-terminale 1-13 (15). La fixation de ces

molécules sur les récepteurs MC-1R entraîne une élévation du taux de l'AMPc, une stimulation de la synthèse de la tyrosinase et une augmentation de la mélanogénèse (Fig. 2). Le taux de cystéine agit également sur la phéomélanogénèse.

La pigmentation au niveau biochimique

Biosynthèse des mélanines dans les mélanosomes.

Les mélanosomes produisent deux types de pigments mélaniques chimiquement distincts : les eumélanines, brun-noir et les phéomélanines, jaune-rouge (Fig. 3). Ces deux pigments dérivent d'un précurseur commun, la dopaquinone, formée par oxydation de la tyrosine par la tyrosinase en présence d'oxygène moléculaire. Dans le schéma classique de Raper-Mason, l'oxydation de la tyrosine par la tyrosinase conduit à la dopa puis à la dopaquinone. On sait maintenant que le premier intermédiaire formé est la dopaquinone (16, 17). La dopaquinone est comme toutes les quinones un composé extrêmement réactif : en l'absence de groupements thiols (cystéine et/ou glutathion, GSH), la dopaquinone subit une réaction de cyclisation intramoléculaire pour donner naissance au leucodopachrome, molécule incolore possédant un noyau orthodiphénolique (forme réduite). Le leucodopachrome est ensuite oxydé en dopachrome, molécule colorée possédant un noyau orthodiquinonique. Puis une réaction d'oxydo-réduction se produit entre

Synthèse Synthèse Synthèse

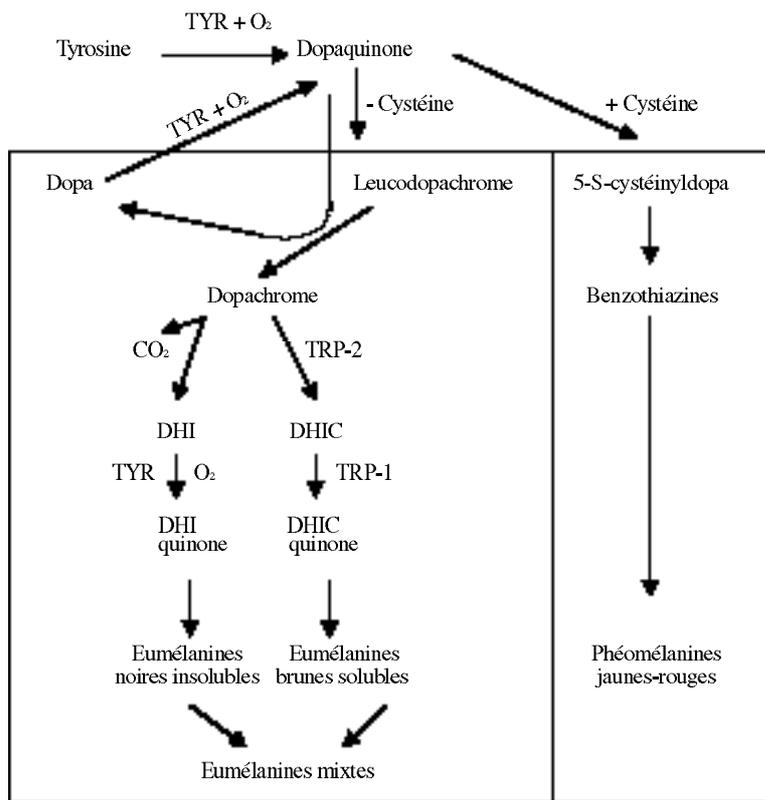


Figure 3 - Schéma simplifié des différentes étapes biochimiques de la biosynthèse des eumélanines et des phéomélanines = tyrosinase (TYR), Tyrosinase Related Protein -1 (TRP -1 : activité DHIC oxydase) et -2 (TRP -2 : activité dopachrome tautomérase). DHI : 5, 6 - DiHydroxyIndole ; DHIC : DHI Carboxylique.

ces deux composés pour donner naissance à la dopa (diphénol) et au dopachrome (diquinone) colorée.

Dopaquinone + Leucodopachrome \square Dopa + Dopachrome
ox réd. réd. ox

La dopa régénère la dopaquinone sous l'action de la tyrosinase. Le dopachrome ainsi formé peut suivre deux voies : la première est sa transformation en acide 5, 6-Di-Hydroxy-Indole -2 Carboxylique (DHIC) sous l'action de la dopachrome tautomérase ou TRP -2. Ce composé est ensuite oxydé en DHIC - quinone sous l'action de la DHIC - oxydase ou TRP -1. TRP -1 joue également un rôle important dans la stabilité de la tyrosinase. La polymérisation des molécules de DHIC - quinone conduit aux eumélanines brunes, solubles en raison du caractère hydrophile des groupements carboxyliques. Cette polymérisation serait catalysée par la protéine p.mel. Il est maintenant clair que l'activité du TRP -1 ou du TRP -2 joue un rôle important dans la qualité et la quantité des eumélanines produites. La deuxième voie est la décarboxylation du dopachrome en 5, 6 - Di-Hydroxy-Indole (DHI) qui sera oxydé par la tyrosinase en DHI -quinone. La polymérisation des

molécules de DHI - quinone conduit aux eumélanines noires, insolubles en raison de l'absence de groupements carboxyliques. Les eumélanines mixtes sont des polymères très hétérogènes consistant en un mélange de résidus de DHI et de DHIC sous forme réduite incolore (orthodiphénol) et oxydée colorée (orthodiquinone) unis par des liaisons C - C très solides entre les carbones 2, 4 et 7 de DHI et les carbones 4 et 7 du DHIC.

En présence de groupements thiols, la dopaquinone donne naissance à des produits d'addition, principalement la 5- S - cystéinyldopa (5- S-CD). L'oxydation ultérieure des molécules de 5-S-CD conduit aux phéomélanines via la production d'intermédiaires benzothiaziniques. La formation des phéomélanines ne nécessite que l'activité de la tyrosinase. Le point le plus critique dans la commutation entre eumélanine et phéomélanine est le suivant : la réaction d'addition entre la cystéine et la dopaquinone se déroule plus vite que la réaction de cyclisation intramoléculaire. Ces aspects cinétiques indiquent que la phéomélanogénèse se produit préférentiellement lorsque la cystéine est présente, même à des concentrations aussi faibles que 1 μ M (18).

De plus, les mélanines présentes dans les tissus pigmentés sont souvent des mélanges de copolymères de phéomélanine et d'eumélanine. En dehors de la tyrosinase qui est l'enzyme clé de la mélanogénèse, les transporteurs des deux principaux substrats, tyrosine et cystéine, jouent un rôle crucial.

Propriétés des mélanines.

Les eumélanines sont surtout connues pour leur effet photoprotecteur en raison de leur large spectre d'absorption dans l'UV, le visible et l'infrarouge (19). Cet effet photoprotecteur est important dans la peau et dans les yeux au niveau de la rétine et de l'iris (20). Il est bien connu que les sujets de peau noire possèdent une meilleure protection que ceux de peau blanche. Chez ces derniers, l'augmentation de la pigmentation épidémique après une exposition aux rayons UV est une preuve indirecte du rôle photoprotecteur des eumélanines. Les sujets albinos qui ne bronzent pas sont ainsi très exposés aux effets délétères des UV et développent des cancers cutanés, spécialement chez les albinos africains. Il est possible aussi que la mélanine soit capable d'absorber les radiations de basse énergie infra-rouge et les dissiper sous forme de chaleur, participant aussi au phénomène de photoprotection. Dans la rétine, la mélanine contenue dans le RPE protège les bâtonnets photorécepteurs en focalisant la lumière incidente sous un angle étroit alors que chez les albinos, cet angle est très ouvert, conduisant à un faible pouvoir de résolution de l'œil. Enfin, le contenu en mélanine de l'iris est important en rendant efficace le mécanisme contrôlant l'ouverture du cristallin. Parmi les autres propriétés des mélanines, il faut citer la chélation des métaux lourds comme le plomb et l'arsenic dans les cheveux, propriété utilisée en médecine légale, la fixation et l'élimination des radicaux libres générés par l'oxygène moléculaire et la lumière.

Les phéomélanines au contraire sont des photosensibilisateurs car les UVA (320-400 nm) induisent des cassures mono-brins de DNA dans des mélanocytes humains en culture (21). Il est fort probable que la fréquence des cancers de la peau chez les albinos africains soit due à la présence de phéomélanines qu'ils peuvent synthétiser (AOC tyrosinase positive) alors que les albinos caucasiens (AOC tyrosinase négative) ne développent que très rarement des cancers de la peau car ils ne peuvent pas fabriquer de phéomélanine (22, 23).

Synthèse Synthèse Synthèse

La pigmentation au niveau tissulaire

Dans la peau.

Dans la peau, le mélanocyte est en contact étroit avec une vingtaine de kératinocytes avoisinants par l'intermédiaire de ses prolongements dendritiques. Cet ensemble mélanocyte-kératinocytes constitue une unité fonctionnelle qui a reçu le nom d'unité épidermique de mélanisation. Les mélanosomes matures (stade IV) sont transférés vers les extrémités dendritiques du mélanocyte sous l'action de diverses protéines comme la dynéine, la kinésine, le système microtubulaire, la myosine V, l'actine et Rab 3 A (24-26). Le transfert du mélanosome du mélanocyte au kératinocyte peut se faire de deux façons : un procédé phagocytaire dans lequel le kératinocyte englobe la pointe du méla-

nocyte avec les mélanosomes ou un procédé de fusion des 2 membranes cellulaires et l'excrétion des mélanosomes. Le nombre de mélanocytes pour un tissu donné est constant mais il peut varier d'un tissu à l'autre. Les tissus les plus riches sont la peau du visage et des parties génitales (1220 à 2380/mm²) et les bulbes de cheveux (1220/mm²). La coloration de l'épiderme est le résultat des absorptions, réfractions et réflexions des rayons lumineux incidents par les différentes couches. Elle dépend principalement du nombre, de la taille, du type et du mode de distribution des mélanosomes dans les kératinocytes (Fig. 4).

Chez les sujets de peau noire, les mélanosomes sont des eumélanosomes de grande taille (1,3 x 0,6 µm) nombreux et isolés, des couches profondes aux couches cornées les plus superficielles (27-29).

Chez les sujets caucasiens, les eumélanosomes sont plus petits (0,8 x 0,3 µm), réunis en groupes de 5 à 8 assez espacés et entourés d'une membrane au niveau des kératinocytes. On peut également trouver des phéomélanosomes. Au cours de la migration vers la surface, ces 2 types de mélanosomes sont dégradés et disparaissent. Sous l'action des UV, la mélanogénèse est stimulée et la peau blanche devient bronzée.

Chez les sujets de peau jaune, le groupement des mélanosomes est plus compact, sans espace.

Chez les sujets de type celtique, on trouve seulement des phéomélanosomes transférés en paquets dans les kératinocytes, mais ils sont immédiatement digérés dans la deuxième couche du corps muqueux de Malpighi.

Dans les cheveux.

Dans les cheveux, la mélanogénèse a lieu seulement pendant la phase de croissance ou anagène. Elle a lieu exclusivement dans les mélanocytes localisés dans les bulbes (30). Ces mélanosomes sont constamment transférés dans les kératinocytes puis dans la tige du cheveu, principalement le cortex où ils restent toujours isolés. Leur nombre, leur taille, leur degré de pigmentation et la nature du pigment sont à l'origine des diverses couleurs des cheveux. Dans les cheveux noirs, on trouve des eumélanosomes de grande taille, nombreux et fortement pigmentés. Dans les cheveux bruns, ils sont moins nombreux et moins pigmentés. Dans les cheveux blonds, le dépôt de mélanine est limité aux fibres longitudinales de la matrice fibrillaire. Dans les cheveux roux, on trouve un mélange d'eumélanosome et de phéomélanosome. La biosynthèse de ces phéomélanosomes est dans ce cas favorisée par la présence de variants du MC1R. Les cheveux gris résultent d'une diminution du nombre des mélanocytes et des mélanosomes associés à une perte progressive de l'activité tyrosinase (31, 32). L'activité tyrosinase est peu différente dans les mélanocytes des bulbes de cheveux blond, brun et noirs (1, 49 à 1, 68 unités). Elle est très élevée chez les sujets à cheveux roux (2, 72 unités). Une particularité des mélanocytes de la peau et des bulbes de cheveux est leur pouvoir de renouvellement par mitose.

Dans les yeux.

Dans les yeux (iris, choroïde, épithélium pigmentaire), les mélanocytes ne se divisent pas. Il est admis que dans l'épithélium pigmentaire, la formation de la mélanine est précoce et pratiquement ter-

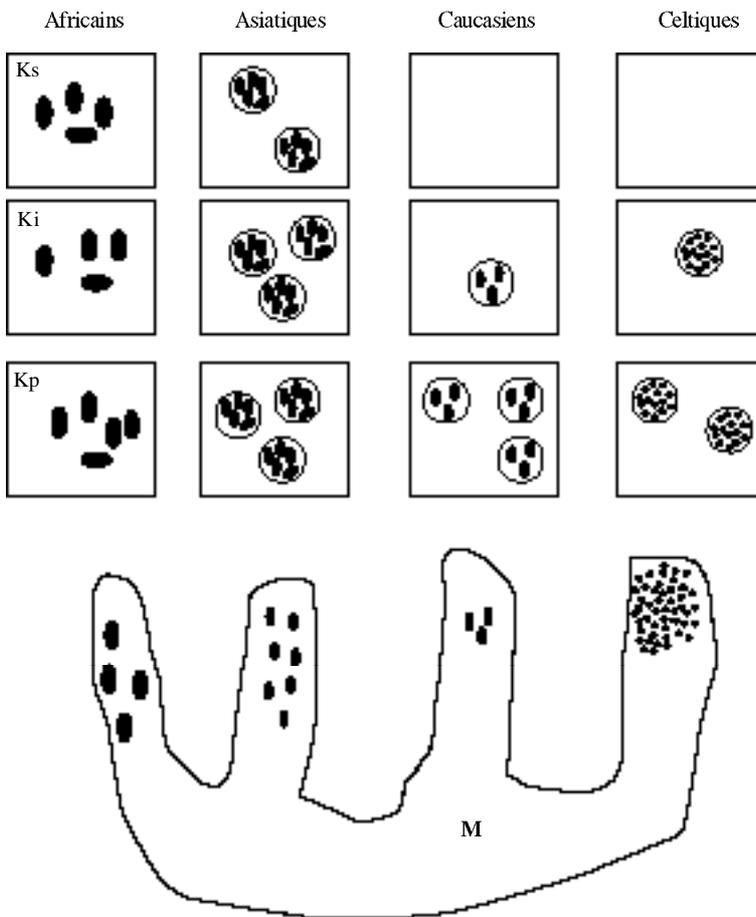
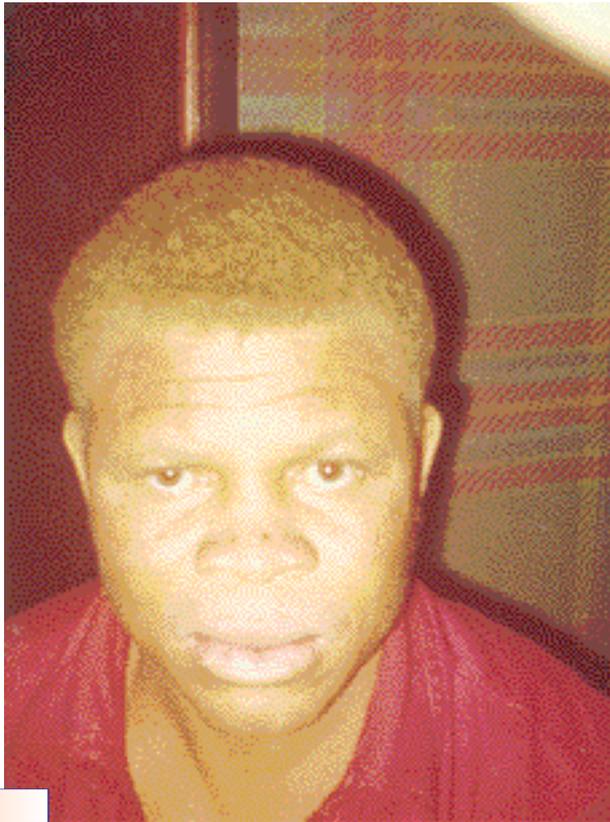


Figure 4 - Schéma de la formation des différentes couleurs de la peau chez les Africains, les Asiatiques, les Caucasiens et les Celtiques dues aux différences de structure et de distribution des mélanosomes dans les kératinocytes. Africains : mélanosomes de grande taille, nombreux et isolés dans toutes les couches de l'épiderme. Caucasiens : eumélanosomes plus petits, réunis en groupe de 5 à 10 avec des espaces et entourés d'une membrane dans les kératinocytes profonds (Kp). Les mélanosomes sont digérés dans les kératinocytes intermédiaires (Ki) et absents dans les kératinocytes superficiels (Ks). Asiatiques : eumélanosomes identiques aux précédents mais le groupement est plus compact. Celtiques : phéomélanosomes réunis en groupe de 10 à 20 entourés d'une membrane, digérés dans les kératinocytes intermédiaires et absents dans les kératinocytes superficiels.

Synthèse Synthèse Synthèse



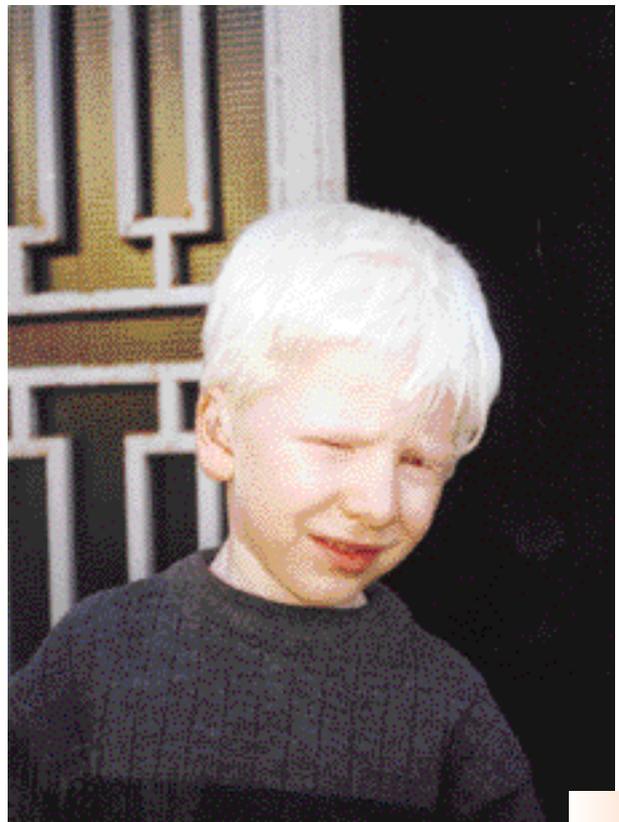
a



b



c



d

Figure 5 - Quelques exemples d'albinisme oculocutané (AOC). a) AOC de type brun, homme de 35 ans, ethnie Bamileké, cheffè rie Balengou, Douala, Cameroun, 1977. b) AOC de type cuivré dit « rufus », garçon de 3 ans avec sa mère, ethnie Yambassa, Yaoundé, Cameroun, 1988. c) AOC de type II, femme de 24 ans, ethnie Ewondo, hétérozygote pour la délétion 2, 7 kb du gène P, Yaoundé, Cameroun, 1996. d) AOC de type I-A, garçon de 5 ans, ori gène berbère, homozygote pour la mutation faux sens Y 342 C (Tyr 342 Cys) situé sur l'exon 2 du gène de la tyrosinase, Casablanca, Maroc, 1999 (crédits photographiques de l'auteur).

Synthèse Synthèse Synthèse

minée à la naissance. Les mélanosomes sont nombreux et fortement pigmentés. Ils procèdent de deux types : elliptiques et sphériques et nécessitent un gène P fonctionnel (33). Les mélanosomes de la choroïde et de l'iris sont plus homogènes en taille et en forme et ne sont pas transférés à d'autres cellules (34). Contrairement au RPE, la mélanogénèse dans ces mélanosomes continuerait après la naissance. La couleur des yeux dépend principalement de la teneur en eu- et phéomélanines des mélanosomes contenus dans les structures antérieures et postérieures de l'iris (35).

Dans l'oreille.

Dans l'oreille, la présence de mélanine dans l'oreille interne de l'homme (cochlée) est connue depuis plus de cent ans (Voltolini, 1860). Les mélanocytes sont localisés dans la strie intermédiaire et le modiolus. On les trouve également dans l'organe vestibulaire (utricle et saccule) où ils possèdent une structure étoilée irrégulière. Enfin, on en trouve dans le sac endolymphatique, en particulier dans la *pars rugosa* qui est la partie métaboliquement active dans le maintien de la composition ionique endolymphatique (K^+ , Na^+ , Ca^{++}). Le rôle de la mélanine dans l'oreille interne n'est pas établi avec précision. Il pourrait s'agir d'un rôle protecteur par transformation de l'énergie des sons en chaleur. La relation degré de pigmentation - défaut d'audition est basée sur la fréquente association entre défaut d'audition et faible pigmentation chez les animaux et chez les hommes avec hypopigmentation (36).

L'albinisme oculo-cutané humain

L'albinisme oculo-cutané (AOC) humain est connu depuis de nombreux siècles en raison de son phénotype facilement identifiable : hypopigmentation de la peau, des cheveux et des yeux (37). Le caractère génétique et transmissible de type autosomique récessif de cette affection a été rattaché à un déficit d'activité enzymatique par Garrod en 1908 (38). Il écrit « un enzyme intracellulaire est probablement absent chez les sujets albinos » et il mentionne que « la tyrosinase est responsable de la formation de mélanine », mais il ne fait pas de relation claire entre l'absence de tyrosine et l'albinisme. Il a fallu attendre 1958 pour que Fitzpatrick et Coll. (39) montrent, en utilisant la dopa réaction de Bloch, que les follicules pileux de la souris et de l'homme albinos contiennent des mélanocytes sans activité tyrosinase. Quelques années plus tard, en 1970, l'AOC fut divisé

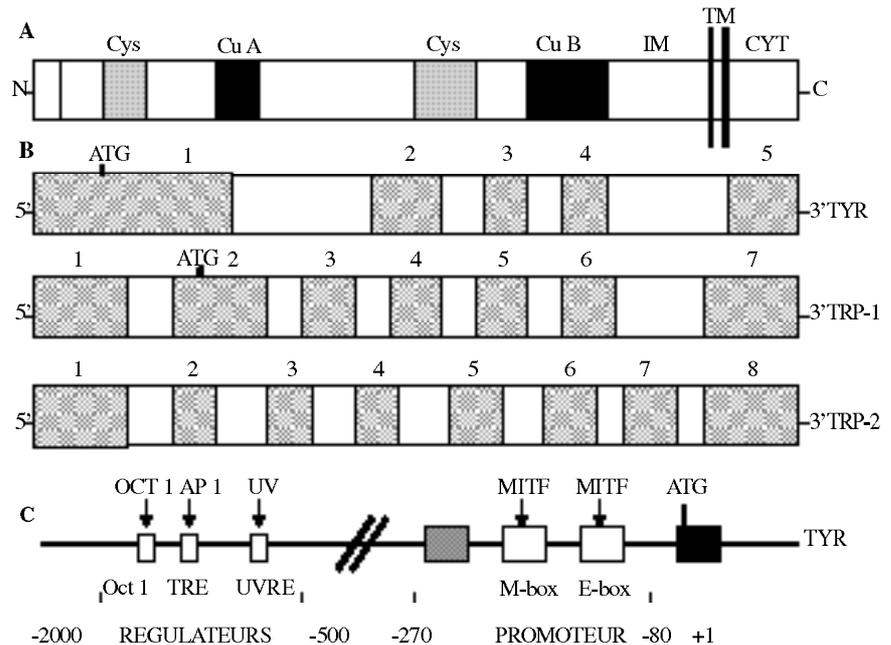


Figure 6 - A) Représentation schématique de la structure protéique de la tyrosinase et des TRP (Tyrosinase-Related Proteins). On distingue trois domaines : cytoplasmique (CYT), transmembranaire (TM) qui ancre la protéine dans la membrane du mélanosome et intra-mélanosomique (IM). Les domaines conservés sont : deux régions riches en cystéine (Cys), deux sites de liaison des ions cuivreux (CuA et CuB) et un domaine transmembranaire. B) Comparaison des structures des gènes de la tyrosinase (TYR) et des TRP 1 et 2. C) Éléments régulateurs du gène de la tyrosinase : le carré noir représente l'exon 1, le site d'initiation de la transcription est ATG. Le trait noir représente la région 5' ; les carrés blancs indiquent les éléments régulateurs positifs (M-box, E-box) qui fixent le facteur de transcription MITF et le rectangle hachuré l'élément régulateur négatif dans la région promotrice. Les rectangles blancs indiquent les éléments régulateurs positifs : UVRE ou Élément de Réponse aux UV, TRE ou Élément de Réponse au TPA et Oct-1 qui fixent les protéines AP-1 et OCT-1.

en 2 types en fonction de la coloration obtenue par l'incubation de bulbes de cheveux en présence de dopa : coloration brune pour le type tyrosinase-positif, absence de coloration pour le type tyrosinase-négatif (40). Le type tyrosinase-positif (tyr-pos) est actuellement appelé AOC-2 et il est dû à des mutations du gène P. Le type tyrosinase-négatif (tyr-neg) est dénommé AOC-1 et il résulte de mutations du gène de la tyrosinase.

Albinisme oculo-cutané de type I (AOC 1 ; MIM : 203 100).

L'albinisme oculo-cutané de type I (AOC 1) est une affection autosomique récessive causée par des mutations du gène de la tyrosinase. La première mutation du gène de la tyrosinase associée à l'AOC humain a été décrite en 1989 chez un enfant albinos japonais (41). Depuis, plus de 90 mutations du gène de la tyrosinase ont été décrites et peuvent être consultées sur le site Albinisme Database ; URL :

<http://www.cbc.umn.edu/tad> (42). La prévalence est d'environ 1/40 000 dans les populations de peau blanche et de peau jaune (43) Elle est rare chez les sujets de peau noire (44). L'AOC de type I a été subdivisé en plusieurs phénotypes :

- le type I-A correspond à l'ancien AOC tyr-neg et au phénotype albinos classique : peau blanche, cheveux et poils blancs, yeux bleus et impossibilité de bronzer (Fig. 5 d). L'activité tyrosinase est nulle et il existe une absence totale de mélanine. Ce type résulte de diverses mutations du gène de la tyrosinase. Ces mutations sont localisées dans la séquence codante du gène (exons 1 à 5) et sont soit des mutations faux sens (modification de l'acide aminé codé), soit des mutations non sens (remplacement d'un nucléotide dans un codon qui le transforme en codon stop tels TAA, TAG, TGA, soit des insertions ou des délétions de base qui, à condition d'être différentes de 3 ou d'un multiple de 3, entraînent un décalage du cadre de lecture (*frameshift* = fs) et aboutissent à une protéine complètement diffé-

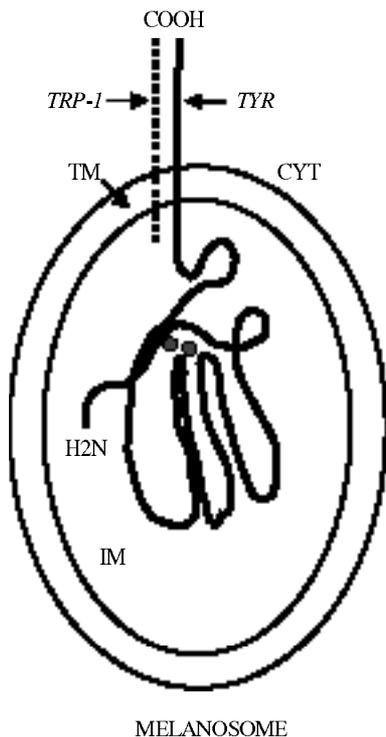


Figure 7 - Représentation schématique de la tyrosinase (TYR) avec ses extrémités N-terminales (NH₂) et C-terminales (COOH) et d'un mélanosome avec ses trois domaines cytoplasmique (Cyt), transmembranaire (TM) et intra-mélanosomal (IM) avec les 2 atomes de cuivre du site actif. La tyrosinase et la TRP-1 forment un complexe.

rente ou à la formation d'un codon stop anormal, conduisant à une protéine anormale et tronquée, soit des mutations au niveau des introns qui empêchent le phénomène normal d'excision - épissage (*splice site*).

- le type 1 - B correspond à l'ancien AOC dit «jaune» (*ym = yellowmutant*) qui se caractérise par le même phénotype que l'AOC 1 - A à la naissance. Mais, avec l'âge, du pigment se forme et conduit à une coloration blonde des cheveux et à la possibilité de bronzer. Ce phénotype résulte d'une activité tyrosinase faible due à des mutations faux sens du gène de la tyrosinase (V275 F ; P406 L). Le caractère commun à ces deux types d' AOC est le nystagmus et l'hypoplasie de la fovea avec une diminution importante de l'acuité visuelle. Elle est due à une mauvaise connexion entre l'oeil et le cortex visuel au niveau du chiasma optique. Une partie des axones issus de la rétine ventrotemporale sont déroutés vers le cortex controlatéral.

- le type 1 - ST, dû à une Sensibilité à la Température de la tyrosinase, a été décrit en 1991 (45). La peau est blanche, l'iris est

bleu, mais les poils présentent des couleurs différentes suivant les parties du corps : blanc sur la tête et les régions axillaires, légèrement brun aux bras, brun- foncé aux jambes. Cette répartition dépend de la température propre à ces zones, avec les parties les plus chaudes sans pigment et les parties les plus froides avec pigment. Elle est due à une activité tyrosinase normale pour une température inférieure à 35°C et nulle pour une température supérieure à 35°C. Elle résulte d'une mutation faux sens R 422 Q. Ce type de répartition, poils blancs - poils colorés, se retrouve chez la souris himalayenne et le chat siamois.

Tyrosinase : gène et protéine.

La tyrosinase humaine est une glycoprotéine membranaire contenant 529 acides aminés et qui comporte un peptide signal à l'extrémité N-terminale, 2 sites fixant le cuivre (Cu A et Cu B), 2 domaines riches en cystéine, le premier jouant vraisemblablement un rôle dans l'interaction protéine - protéine avec les TRP sur la face interne des mélanosomes, un domaine transmembranaire et un motif composé d'une dileucine et d'une tyrosine et impliqué dans le ciblage de la protéine au mélanosome (Fig. 6a et 7). Le site catalytique de l'enzyme comprend deux atomes de cuivre liés à six résidus d'histidine. Au cours de la réaction d'oxydation, la tyrosine est oxydée par l'oxygène moléculaire en dopaquinone. *In vivo*, la tyrosinase fait partie dans le mélanosome d'un complexe multienzymatique, avec la TRP-2 ou dopachrome tautomerase et la TRP-1 ou DHIC - oxydase (Fig.6a et 7). Le gène de la tyrosinase humaine est localisé sur le chromosome 11 q 14 - 21 et contient 5 exons et 4 introns (Fig 6 b). Plus de 50 p. 100 de la séquence codante se trouve dans l'exon 1 (819 paires de base ou 819 pb). La taille des exons 2 à 5 se situe entre 148 et 225 pb (46, 47).

La région promotrice située dans la région 5' du gène comporte 270 bp (-1 à -270) (+ 1 est le signal d'initiation de la transcription, c'est-à-dire la synthèse de l'ARNm à partir du brin d'ADN transcrit ou anti sens). A l'intérieur de ces 270 bp, plusieurs éléments régulateurs en cis (séquences de quelques nucléotides) ont été identifiés (Fig. 6 c). Un élément négatif et plusieurs éléments positifs : une séquence de 6 pb CATGTG se trouvant sur le site d'initiation de la transcription ou boîte E reconnue par le facteur de transcription MITF (éléments régulateurs trans : ce sont généralement des protéines car exprimés par un autre gène) ; une séquence consensus de 11 pb ou boîte M (mélanocyte) qui contient en son centre un autre motif

REFERENCES

- 1 - KAWA Y., ITO M., ONO H. et Coll. - Stem cell factor and/or endothelin - 3 dependent immortal melanoblast and melanocyte populations derived from mouse neural crest cells. *Pigment Cell Res.* 2000; **13 Suppl. 8** : 73-80.
- 2 - TACHIBANA M. - MITF : a stream flowing for pigment cells. *Pigment Cell Res.* 2000; **13** : 230-240.
- 3 - SHIBAHARA S., YASUMOTO K., AMAE S. et Coll. - Regulation of pigment cell - specific gene expression by MITF. *Pigment Cell Res.* 2000; **13 Suppl. 8** : 98-102.
- 4 - FISHER D.E. - Microphthalmia : a signal responsive transcriptional regulator in development. *Pigment Cell Res.* 2000; **13 Suppl. 8** : 145-149.
- 5 - NOVIKOFF A.B., ALBALA A., BIEM-PICA L. - Ultrastructural and cytochemical observation on B-16 and Harding - Passey mouse melanomas. The origin of premelanosomes and compound melanosomes. *J. Histochem. Cytochem.* 1968; **16** : 299-319.
- 6 - HADLEY M.E., HRUBY V.S., JIANG J. et Coll. - Melanocortin receptors : identification and characterization by melanotropic peptide agonists and antagonists. *Pigment Cell Res.* 1986; **9** : 213-234.
- 7 - ABDEL-MALEK Z., SCOTT M.C., SUZUKI I. et Coll. - The melanocortin - 1 receptor is a key regulator of human cutaneous pigmentation. *Pigment Cell Res.* 2000; **13 Suppl. 8** : 156-162.
- 8 - TSATMALI M., ANCANS J., YUKITAKE J., THODY A.J. - Skin POMC peptides : their actions at the human MC - 1 receptor and roles in the tanning response. *Pigment Cell Res.* 2000; **13 Suppl. 8** : 125-129.
- 9 - BARSH G., GUNN T., HE L. et Coll. - Biochemical and genetic studies of pigment type switching. *Pigment Cell Res.* 2000; **13 Suppl. 8** : 48-53.
- 10 - HEARING V.J. - The melanosome : the perfect model for cellular responses to the environment. *Pigment Cell Res.* 2000; **13 Suppl. 8** : 23- 34.
- 11 - JIMBOW K., GOMEZ P.F., TOYOFUKU K. et Coll. - Biological role of tyrosinase related protein and its biosynthesis and transport from TGN to stage I melanosomes, late endosome, through gene transfection study. *Pigment Cell Res.* 1997; **10** : 206-213.
- 12 - JIMBOW K., HUA C., GOMEZ P.F. et Coll. - Intracellular vesicular trafficking of tyrosinase gene family proteins in eu- and pheomelanosome biogenesis. *Pigment Cell Res.* 2000; **13 Suppl. 8** : 110-117.
- 13 - JIMBOW K., PARK J.S., KATO F. et Coll. - Assembly, target-signaling and intracellular transport of tyrosinase gene family proteins in the initial stage of melanosome biogenesis. *Pigment Cell Res.* 2000; **13** : 222 -229.
- 14 - PURI N., GARDNER J.M. BRILLIANT M.H. - Aberrant pH of melanosomes in pink-eye dilution (p) mutant melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2000; **115** : 607-613.
- 15 - HILL H.Z., HILL G.J. - UVA, pheomelanin and the carcinogenesis of melanoma. *Pigment Cell Res.* 2000; **13 Suppl. 8** : 140-144.
- 16 - RILEY P.A. - The great DOPA mystery : the source and significance of DOPA in phase I melanogenesis. *Cell Mol. Biol.* 1999; **45** 951-960.

Synthèse Synthèse Synthèse

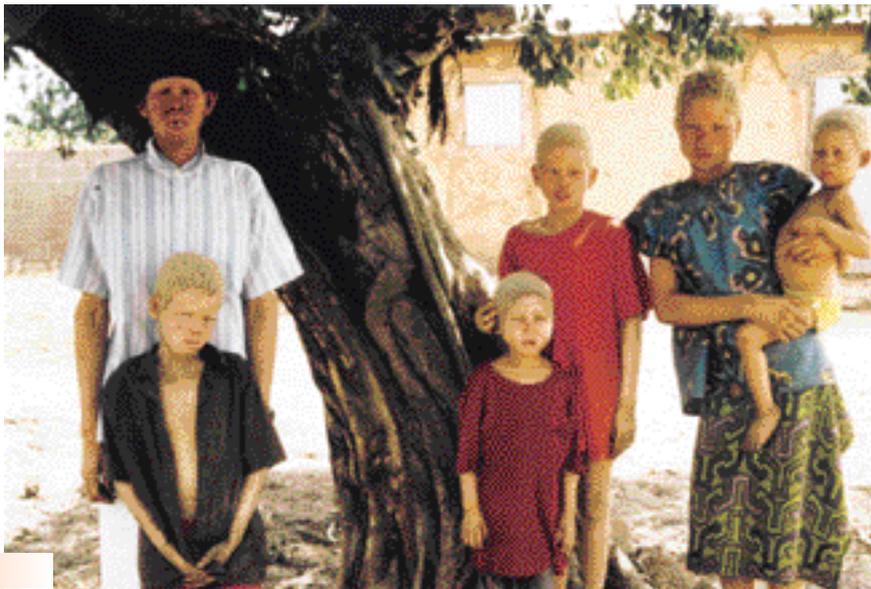


Figure 8 - Autres exemples d'albinisme oculo-cutané (AOC) :

a) AOC de type 2 dans une famille exceptionnelle du Mali. Père, mère et enfants sont albinos, Bamako, 1991, (crédit photographique Bettina Clasen).

b) AOC de type 2, homme de 35 ans, avec de nombreuses tâches noires sur le visage et la poitrine, Niamey, Niger, 1990.

c) AOC de type 2, homme de 37 ans, ethnie Bamiléké, chefferie Balengou, volumineux épithélioma spino-cellulaire de la face ayant entraîné son décès à l'âge de 39 ans. Hôpital Central Yaoundé, Cameroun, 1985 (crédits photo - graphiques de l'auteur).



CATGTG reconnu par MITF.

La région régulatrice située de -500 à -2000 bp contient plusieurs sites activateurs : (*enhancer*) : UVRE, c'est-à-dire Eléments de Réponses (*Response Element*) aux rayons UV. Un heptamère TGACTCA ou TRE (*TPA Response Element*) qui répond au TPA (*TetradecanoylPhorbol Acetate*) et qui fixe la protéine AP-1 (*activator protein*). Un octamère ATGCAAAT ou Oct-1 fixant la protéine OCT-1.

L'étude des mutations du gène, de la tyrosinase chez les sujets de phénotype OCA 1 a montré que dans à peu près 50 p. 100 des cas on trouve des mutations dans la région codante explorée : exons 1 à 5 avec les frontières exon/inton et les 500 pb de la région promotrice. Ce sont soit des mutations homozygotes dans les familles consanguines (Fig. 5d), soit des doubles hétérozygotes avec des mutations différentes sur les chromosomes paternels et maternels. Dans environ 25 p. 100

des cas, une seule mutation est identifiée et dans 25 p. 100 des cas, aucune mutation n'est trouvée. Une localisation possible de ces mutations inconnues réside dans les régions non explorées : région 5' régulatrice, introns et région 3' non transcrites. Aucune mutation n'a été retrouvée dans la région promotrice, car cette séquence est hautement conservée. Il faut noter que si des mutations se produisaient sur les éléments régulateurs en cis, elles réduiraient le taux d'ARNm à un niveau très bas.

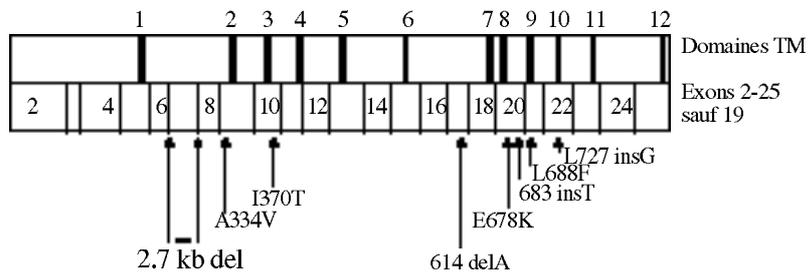


Figure 9 - Représentation schématique du cDNA du gène P. Les rectangles blancs représentent les exons 2 à 25 du gène à l'exclusion du 19 et les traits noirs les 12 domaines transmembranaires (TM). Les principales mutations responsables d'albinisme oculo-cutané type 2 chez les sujets africains sont représentées en-dessous du schéma. Le fragment de ligne noire horizontale représente la déletion de 2,7 kb qui élimine l'exon 7 et conduit à la formation d'un codon stop prématuré.

Albinisme oculo-cutané de type II (MIM : 203 200).

L'albinisme oculo-cutané de type II est également une affection autosomique récessive causée par des mutations du gène P, homologue du gène p (*pink-eyed*) chez la souris. L'AOC 2 se trouve dans les populations de peau blanche avec une prévalence d'environ 1/36 000, mais elle est très fréquente chez les sujets de peau noire (africains et afro-américains) avec une prévalence de 1/1 100 chez les Ibo du Nigeria (48), 1/3 900 en Afrique du Sud (49), 1/4 182 au Zimbabwe (50), 1/7 900 chez les Bamiléké du Cameroun (51, 52), 1/10 000 chez les afro-américains (53) et 1/100 000 au Mali (54). Le phénotype AOC 2 est un peu différent du phénotype AOC 1. Il se caractérise par une peau blanche, des cheveux blonds, des yeux de couleur bleu, bleu-gris, bleu-noisette (Fig. 5c, 8b-c). L'atteinte oculaire est identique : nystagmus, photophobie, acuité visuelle faible et quelquefois un strabisme. Chez les Africains, on retrouve en plus dans quelques cas des tâches brunes et noires sur la peau, en particulier sur les parties exposées au soleil : visage, bras (Fig. 8 b) et souvent le développement de cancers cutanés principalement de type spino-cellulaire responsables du décès de nombreux albinos (55, 56) (Fig. 8c). En raison du caractère autosomique récessif de l'AOC 2, généralement les enfants albinos naissent de deux parents noirs, plus rarement d'un parent noir et d'un parent albinos et exceptionnellement de l'union de 2 sujets albinos. Nous avons pu observer une telle famille au Mali (Fig. 8a).

Gène et protéine P (Fig. 9).

Le gène P est localisé sur le chromosome 15 q 11-13 et code une protéine membranaire du mélanosome de 110 kDa qui comprend 12 domaines transmem-

branaires. Son rôle est indispensable pour maintenir un pH intraluminal acide du mélanosome (14). La mutation la plus fréquente chez les albinos et afro-américains est une déletion de 2,7 kb qui est originaire d'Afrique (57). Cette mutation a été retrouvée avec une grande fréquence en Tanzanie (58), en Afrique du Sud (59), au Cameroun et au Zimbabwe (60) et en général en Afrique sub-saharienne (61) soit à l'état homozygote soit à l'état hétérozygote. D'autres mutations, plus rares, ont été décrites chez les sujets africains : mutations faux sens, insertions ou délétions (61).

Albinisme oculo-cutané brun ou de type III (AOC 3 ou AOC B ; MIM 203 290) (fig. 5a).

Ce type d'albinisme a été décrit pour la première fois au Nigeria en 1980 (62). Il est caractérisé par une peau légèrement bronzée et par des cheveux légèrement bruns. Il n'a été décrit que chez des sujets africains et afro-américains. L'iris est marron et le nystagmus est généralement absent. L'AOC de type brun résulte également de mutations du gène P. En effet, on trouve souvent dans la même famille des sujets AOC 2 et AOC B. De nombreux sujets AOC B sont des double hétérozygotes avec une déletion de 2,7 kb sur un chromosome en Afrique du Sud (61). Une mutation du gène TRP 1 a été décrite aux Etats-Unis chez un sujet afro-américain (63).

Albinisme oculo-cutané roux ou rufus (AOC R ; MIM 278 400 (Fig. 5b).

Ce type d'albinisme a été décrit pour la première fois en Nouvelle-Guinée en 1971 (64) ; On le trouve également en Afrique du Sud où sa prévalence est de 1/8 500 (65) et au Cameroun (52) (Fig. 5 b). Il se caractérise par une peau cuivrée, des yeux noisette à brun et des cheveux blond-roux. Il est dû à des mutations du gène TRP-1. Les principales mutations en

- 17 - ITO S., WAKAMATSU K., OZEKI H. - Chemical analysis of melanins and its application to the study of the regulation of melanogenesis. *Pigment Cell Res.* 2000; **13 Suppl. 8** : 103-109.
- 18 - BENATHAN M., VIRADOR V., FURUMURA M. et Coll. - Co-regulation of melanin precursors and tyrosinase in human pigment cells : roles of cysteine and glutathion. *Cell Mol. Biol.* 1999; **45** : 981-990.
- 19 - AQUARON R. - L'albinisme oculocutané humain. De l'observation clinique à la biologie moléculaire. - *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1993; **86** : 313-326.
- 20 - RILEY P.A. - *Materia melanica : further dark thoughts.* *Pigment Cell Res.* 1992; **5** : 101-106.
- 21 - WENCZL E., VAN DER SCHANS G.P., ROZA L., KOLB R.M., TIMMERMAN A.J., SMIT N.P., PAVEL S., SCHOTHORST A.A. - (Pheo) melanin photosensitizes UVA - induced DNA damage in cultured human melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1998; **111** : 678-682.
- 22 - AQUARON R., ROUGE F., AUBERT C. - Pheomelanin in albino negroes : urinary excretion of 5-S Cysteinyl dopa in Cameroonian subjects. In «SEIJI M. - Phenotypic expression in pigment cells». Tokyo Pressed, Tokyo, 1981, pp 97-103.
- 23 - CESARINI J. P., AQUARON R. - Skin cancer in albinos from tropical african areas and photoprotection. In «Pigmentation disorders from a global perspective». Bali, Indonésie, 1997, p.30.
- 24 - LAMBERT J., ONDERWATER J., VANDER HAEGHEN Y. et Coll. - Myosin V colocalizes with melanosomes and subcortical actin bundles not associated with stress fibers in human epidermal melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1998; **111** : 835-840.
- 25 - LAMBERT J., VANCOILLIE G., NAEYAERT J.M. - Molecular motors and their role in pigmentation. *Cell Mol. Biol.* 1999; **45** : 905-918.
- 26 - WU X., HAMMER J.A. - Making sense of melanosome dynamics in mouse melanocytes. *Pigment Cell Res.* 2000; **13** : 241-247.
- 27 - STURM R.A., BOX N.F., RAMSAY H. - Human pigmentation genetics : the difference is only skin deep. *Bioessays.* 1998; **20** : 712-721.
- 28 - SZABO G., GERALD A., PATHAK M., FITZPATRICK T.B. - Racial difference in the fate of melanosomes in human epidermis. *Nature* 1969; **222** : 1081-1082.
- 29 - GROSSHANS E. - Histologie de la peau noire. *Med. Trop.* 1994; **54** : 390-392.
- 30 - COMMO S., BERNARD B.A. - Melanocyte sub population turnover during the human hair cycle : an immunohistochemical study. *Pigment Cell Res.* 2000; **13** : 253-259.
- 31 - ITO S., FUJITA K. - Microanalysis of eumelanin and pheomelanin in hair and melanomas by chemical degradation and liquid chromatography. *Anal. Biochem.* 1985; **144** : 527-536.
- 32 - OZEKI H., ITO S., WAKAMATSU K., THODY A.J. - Spectrophotometric characterization of eumelanin and pheomelanin in hair. *Pigment Cell Res.* 1996; **9** : 265-270.
- 33 - ORLOW S.J., BRILLIANT M.H. - The pink-eyed dilution locus controls the biogenesis of melanosomes and level of melanosomal proteins in the eye. *Exp. Eye Res.* 1999; **68** : 147-154.

Synthèse Synthèse Synthèse

Afrique du Sud sont S166X et 368 del A (66). Si cliniquement les albinismes brun et rufus sont différents, au niveau moléculaire la différence n'est pas clairement établie.

Conclusion

Les deux formes les plus graves d'albinisme AOC 1 et AOC 2 résultent de problèmes visuels (acuité visuelle faible, nyctagmus, photophobie) et pour AOC 2 chez les sujets africains de la fréquence de l'ap-

parition de cancers cutanés principalement de type spino-cellulaire. Ces sujets doivent suivre une photoprotection vestimentaire et artificielle dès leur naissance pour éviter l'apparition de ces cancers cutanés (67).

Remerciements • L'auteur remercie très chaleureusement Luc Kamdem de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de Yaoundé, Cameroun, pour sa précieuse contribution à l'étude de l'albinisme oculo-cutané au

Cameroun. Il félicite Mr Jean-Jacques Ndoudoumou, Président de l'ASMODISA (Association Mondiale pour la Défense des Intérêts et la Solidarité des Albinos) ainsi que tous les Membres du Bureau pour le travail accompli depuis 4 ans en faveur des Albinos Camerounais, ainsi que Madame le Docteur FOUA, Ministre des Affaires Sociales et de la Solidarité pour l'attention bienveillante qu'elle porte à l'amélioration des conditions socio-professionnelles des Albinos. Il a apprécié la participation de Mr Yves Mourayre pour la réalisation des schémas et de Madame Marie-Hélène VUITON pour celle de ce manuscrit •

- 34 - HU D.N. - Regulation of growth and melanogenesis of uveal melanocytes. *Pigment Cell Res.* 2000; **13 Suppl. 8** : 81-86.
- 35 - PROTA G., HU D.N., VINCENSI M.R. et Coll. - Characterization of melanins in human irides and cultured uveal melanocytes from eyes of different colors. *Exp. Eye Res.* 1998; **67** : 293-299.
- 36 - MEYER ZUM GOTTESBERGE A.M. - Physiology and pathophysiology of inner ear melanin. *Pigment Cell Res.*, 1988; **1** : 238-249.
- 37 - AQUARON R., KAMDEM L. - Regards sur les albinos africains. In «BLANCHARD P., BLANCHON S., BANCEL N. et Coll. - L'autre nous, scènes et types». Syros ed., Paris, 1996, pp 89-93.
- 38 - GARROD A. - The croonian lectures on inborn errors of metabolism. General and introductory. *Lancet* 1908; **ii** : 1-7.
- 39 - FITZPATRICK T.B., BRUNET P., KUKITA A. - The nature of hair pigment. In «MONTAGNA W., ELLIS R.A. - The biology of hair growth». Academic Press. ed., New York, 1958, pp. 255-303.
- 40 - WITKOP C., NANCE W.E., RAWLS R.F., WHITE J.G. - Autosomal recessive oculocutaneous albinism in man. Evidence for genetic heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet.* 1970; **22** : 55-74.
- 41 - TOMITA Y., TAKEDA A., OKINAGA S. et Coll. - Human oculocutaneous albinism caused by single base insertion in the tyrosinase gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989; **164** : 990-996.
- 42 - OETTING W.S., KING R.A. - Molecular basis of albinism : mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Hum. Mutat.* 1999; **13** : 99-115.
- 43 - KING R.A., HEARING V.S., CREEL D.J., OETTING W.S. - Albinism. In «SCRIVER C.R., BEAUDET A.L., SLY W.S., VALLE D. - Metabolic and molecular bases of inherited disease». Mac Graw Hill, New York, 1995, pp 4353-4392.
- 44 - SPRITZ R.A., STRUNK K.M., HSIEH C.L. 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.
- 45 - KING R.A., TOWNSEND D., OETTING W.A. et Coll. - Temperature-sensitive tyrosinase associated with peripheral pigmentation in oculocutaneous albinism. *J. Clin. Invest.* 1991; **87** : 1046-1053.
- 46 - CAMACHO-HUBNER A., BEERMANN F. - Caractéristiques cellulaires et moléculaires de la pigmentation chez les mammifères - Tyrosinase et TRP. *Pathol. Biol.* 2000; **48** : 577-583.
- 47 - OETTING W.S. - The tyrosinase gene and oculocutaneous albinism type 1 (OCA 1). A model for understanding the molecular biology of melanin formation. *Pigment Cell Res.* 2000; **13** : 320-325.
- 48 - OKORO A. N. - Albinism in Nigeria. A clinical and social study. *Br. J. Dermatol.* 1975; **92** : 485-492.
- 49 - KROMBERG J.G.R., JENKINS T. - Prevalence of albinism in the South African Negro. *S. Afr. Med. J.* 1982; **61** : 383-386.
- 50 - LUND P.M. - Distribution of oculocutaneous albinism in Zimbabwe. *J. Med. Genet.* 1996; **33** : 641-644.
- 51 - AQUARON R. - L'albinisme oculo-cutané au Cameroun. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 1980; **28** : 81-88.
- 52 - AQUARON R. - Oculocutaneous albinism in Cameroon. A 15 year follow-up study. *Ophthalmol. Paediatr. Genet.* 1990; **11** : 255-263.
- 53 - DURHAM-PIERRE D., KING R.A., NABER J.M. et Coll. - Estimation of carrier frequency of a 2.7 kb deletion of P gene associated with OCA 2 in African-American. *Hum. Mutat.* 1996; **7** : 370-373.
- 54 - TOURE B. - Albinisme à Bamako. Etude et développement psychologique chez l'enfant. Thèse de Doctorat en Médecine, Bamako, Mali, 1994.
- 55 - LUANDE J., HENSCHKE C.I. MOHAMMED N. - The Tanzanian human albinos skin. Natural history. *Cancer* 1985; **55** : 1823-1828.
- 56 - KROMBERG J.G., CASTLE D., ZWANE E.M., JENKINS T. - Albinism and skin cancer in Southern Africa. *Clin. Genet.* 1989; **36** : 43-52.
- 57 - DURHAM-PIERRE D., GARDNER J.M., 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.
- 58 - SPRITZ R.A., FUKAI K., HOLMES S.A., LUANDE S. - Frequent intragenic deletion of the P gene in Tanzanian patients with type II oculocutaneous albinism (OCA 2). *Am. J. Hum. Genet.* 1995; **56** : 1320-1323.
- 59 - 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.
- 60 - PURI N., DURHAM-PIERRE D., AQUARON R. et Coll. - Type 2 oculocutaneous albinism (OCA 2) in Zimbabwe and Cameroon : distribution of the 2.7 kb deletion allele of the P gene. *Hum. Genet.* 1997; **100** : 651-656.
- 61 - KERR R., STEVENS G., MANGA P. et Coll. - Identification of P gene mutations in individuals with oculocutaneous albinism in sub-saharan Africa. *Hum. Mutat* 2000; **15** : 166-172.
- 62 - KING R.A., CREEL D., CERVENKA J. et Coll. Albinism in Nigeria with delineation of new recessive oculocutaneous type. *Clin. Genet.* 1980; **17** : 259-270.
- 63 - BOISSY R.E., ZHAO H., OETTING W.S. 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 «OCA 3». *Am. J. Hum. Genet.* 1996; **58** : 1145-1156.
- 64 - WALSH R.J. - A distinctive pigment of the skin in New Guinea indigenes. *Ann. Hum. Genet.* 1971; **34** : 379-388.
- 65 - KROMBERG J.G.R., CASTLE D.J., ZWANE E.M. et Coll. - Red or rufous albinism in southern Africa. *Ophthalmic. Paediatr. Genet.* 1990; **11** : 229-235.
- 66 - MANGA P., KROMBERG J.G., BOX N.F. et Coll. - Rufous oculocutaneous albinism in southern African Blacks is caused by mutations in the TYR P 1 gene. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; **61** : 1095-1101.
- 67 - DARIE H., CREPY P. - Soleil et photoprotection cutanée et oculaire. *Med. Trop.* 1997; **57 bis** : 493-496.