



# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Albinisme

Hôpital Necker Enfants-Malades :  
Centre de référence des maladies rares et génétiques de la peau (MAGEC)  
Centre de référence des maladies ophtalmologiques rares (OPHTARA)

Centre de référence des maladies rares de la peau (CRM RP) de Bordeaux

### Filière Santé Maladies Rares Dermatologiques (FIMARAD)

#### Centre de référence promoteur

Hôpital Necker Enfants -Malades  
Responsable : Pr Christine Bodemer

Adresse du siège :  
*Hôpital Necker Enfants Malades*  
149 rue de Sèvres, 75015, Paris  
Téléphone : 01 44 49 46 64  
Courriel : [christine.bodemer@aphp.fr](mailto:christine.bodemer@aphp.fr)

#### Centre(s) de référence associé(s)<sup>2</sup> :

*Pr BREMOND GIGNAC Dominique*  
*Dr MORICE-PICARD Fanny*  
*GENESPOIR*

*Hôpital Necker Enfants Malades*  
*CHU Bordeaux*  
*Association de malades*

#### Coordonnateur du PNDS :

**Pr Christine Bodemer**  
Hôpital Necker Enfants Malades,  
149 rue de Sèvres, 75015 PARIS  
Téléphone : 01 44 49 46 64  
Courriel : [christine.bodemer@aphp.fr](mailto:christine.bodemer@aphp.fr)

#### Chef de projet du PNDS :

**Dr Charles Taieb**  
Hôpital Necker Enfants Malades,  
149 rue de Sèvres, 75015 PARIS  
Téléphone : 0 771 772 100  
Courriel : [charles.taieb@aphp.fr](mailto:charles.taieb@aphp.fr)

# Sommaire

<b>1</b>	<b>PRESENTATION DE L'ALBINISME.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1</b>	<b>Définition.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2</b>	<b>Epidémiologie .....</b>	<b>18</b>
<b>1.3</b>	<b>Etiologie.....</b>	<b>19</b>
<b>1.4</b>	<b>Présentation clinique .....</b>	<b>20</b>
1.4.1	Atteinte ophtalmologique.....	20
1.4.2	Atteinte cutanéophanérienne.....	22
1.4.3	Formes cliniques .....	23
1.4.4	Complications .....	25
<b>2</b>	<b>GENETIQUE .....</b>	<b>26</b>
<b>2.1</b>	<b>Génétique moléculaire.....</b>	<b>28</b>
<b>2.2</b>	<b>Stratégie d'analyse moléculaire .....</b>	<b>30</b>
<b>3</b>	<b>DIAGNOSTIC.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1</b>	<b>Diagnostic clinique.....</b>	<b>35</b>
1.1.1	Explorations cliniques oculaires : examen à la lampe à fente, fond d'œil.....	35
3.1.1	Explorations électrophysiologiques : électrorétinogramme (ERG), étude des potentiels évoqués visuels (PEV) .....	36
<b>3.2</b>	<b>Diagnostic moléculaire.....</b>	<b>37</b>
<b>3.3</b>	<b>Diagnostic prénatal .....</b>	<b>37</b>
<b>3.4</b>	<b>Diagnostic différentiel.....</b>	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....</b>	<b>38</b>
<b>4.1</b>	<b>Photoprotection cutanée .....</b>	<b>45</b>
<b>4.2</b>	<b>Traitement des complications cutanées .....</b>	<b>46</b>
<b>4.3</b>	<b>Développement visuel (équipement optique).....</b>	<b>46</b>
4.3.1	Correction optique.....	46
4.3.2	Prise en charge de l'amblyopie et de la basse vision .....	47
4.3.3	Protection solaire de la rétine.....	48
<b>4.4</b>	<b>Traitement médicamenteux.....</b>	<b>48</b>
<b>4.5</b>	<b>Prise en charge de la douleur .....</b>	<b>53</b>

5	PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE .....	54
5.1	Intervention sur le strabisme et le nystagmus.....	54
6	PARCOURS DE SOIN.....	54
6.1	Suivi dermatologique .....	64
6.2	Suivi ophtalmologique .....	65
6.3	Actions de rééducation .....	65
6.4	Conseil génétique .....	66
6.5	Suivi neurologique et psychologique.....	67
6.6	Suivi ORL.....	67
6.7	Education et accompagnement scolaire .....	68
6.8	Vie quotidienne .....	69

## Liste des abréviations

AAH	Allocation Adultes Handicapés
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
AEEH	Allocations d'Education de l'Enfant Handicapé
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AOC	Albinisme oculo-cutané
BCC	Basal Cell Carcinoma
BOCA	AOC brun
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CEB	Carcinomes Epidermoïdes Basocellulaires
CEC	Carcinomes Epidermoïdes Cutanés
CGH-array	Puce d'hybridation génomique comparative
CHS	Syndrome de Chediack-Higeski
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
ERG	Electrorétinogramme
FHONDA	Foveal Hypoplasia Optic Nerve Decussation defects and arteria segment dysgenesis
HPS	Syndrome d'Hermansky-Pudlak
IRM	Imagerie à résonnance magnétique
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MM	Mélanome malin
OCT	Tomographie par cohérence optique
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PEV	Etude des Potentiels évoqués visuel visuels
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RQTH	Reconnaissance de la Qualité des Travailleurs Handicapés
SCC	Squamous cell carcinoma
SHD	Séquençage à haut débit
UV	Ultra-violet
VAA	Virus adéno-associés

## Préambule

Le PNDS sur Diagnostic et de Soins Albinisme [PNDS- ALBINISME] a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012

(guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## Argumentaire

Ce document présente les résultats de l'analyse de la littérature effectuée en préalable à l'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour l'albinisme. Son objectif est de mettre à la disposition du groupe de travail de ce PNDS une revue critique systématique actualisée des données disponibles.

# 1 Présentation de l'albinisme

Tableau 1. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Lee, 2015, Posterior staphyloma in oculocutaneous albinism: another possible cause of reduced visual acuity, USA	Description de 3 cas de staphylome postérieur, chacun avec un albinisme oculo-cutané (OCA) défini par le phénotype et le génotype.	Etude de cas Grade D Niveau 4	Fille de 9 mois avec nystagmus Fille de 3 mois, Homme de 91 ans présentant un diagnostic clinique de syndrome d'Hermansky-Pudlak	Etude clinique	Examen de la vision ; évaluation génétique	Le staphylome postérieur est une ectasie localisée du globe postérieur qui se développe en raison de la composition anormale de fibrilles sclérales plus petites, plus immatures et plus élastiques, apparaissant le plus souvent chez les adultes âgés atteints de myopie.6 Les enfants atteints de myopie élevée présentent rarement des staphylomes postérieurs, Les staphylomes chez nos patients étaient limités à la macula (type 2) 8 et seraient décrits comme présentant un caractère étroit.6 Au fil du temps, l'atrophie de l'EP dans la zone de la ectasie de la sclérotique peut entraîner une diminution de l'acuité visuelle. . D'autres changements peuvent inclure la néovascularisation choroïdienne et / ou le développement d'un trou maculaire, d'un rétinoshisis ou d'un décollement de rétine. L'acuité visuelle réduite dans le cas 3 était due à une atrophie de l'EPR. Si les adultes atteints d'albinisme développent une acuité visuelle réduite, le diagnostic différentiel devrait inclure un staphylome postérieur.

**Tableau 1. Etudes cliniques**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Goto, 2004, Tyrosinase gene analysis in Japanese patients with oculocutaneous albinism.	Cette étude visait à évaluer la fréquence et les détails des mutations du gène de la tyrosinase chez des patients japonais atteints d'AOC.	Etude de cohorte Grade D Niveau 4	neuf familles d'AOC non consanguines	Etude génétique	Séquençage du gène de la tyrosinase, également confirmé une mutation du site d'épissage à l'aide d'un système de piégeage exon.	Des mutations du gène de la tyrosinase ont été identifiées dans cinq des neuf familles OCA (55%). IVS2-10delTT-7t-a était présent dans 3 allèles sur 18 dans trois familles (16%), P310insC était présent dans trois allèles dans trois familles (16%) et R278X dans trois allèles (16%), y compris chez un patient hétérozygote et un patient homozygote composé. G97V (290 G-T) a été trouvé dans 1 allèle sur 18, et nous n'avons pas trouvé de G97V dans la base de données de mutations. Nous avons ajouté cette mutation en tant que neuvième mutation de patients japonais atteints d'OCA1. Dans 8 des 18 allèles, quatre familles, aucune mutation de la tyrosinase n'a été identifiée. Ils étaient présumés ne pas être OCA1, mais d'autres sous-types d'OCA. Le système de piégeage exon a démontré que la mutation IVS2-10delTT-7t-a générait le site d'épissage anormal et insérait les bases du codon 4 dans le niveau d'ARNm, ce qui entraînait la terminaison prématurée du codon en aval. Cette étude a fourni de nouvelles informations sur les mutations de l'AOC1 et a mis en exergue la nécessité d'une recherche détaillée plus large pour établir un diagnostic précis de l'AOC.

**Tableau 1. Etudes cliniques**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Khordadpoor-Deilamani, 2015, Sequence analysis of tyrosinase gene in ocular and oculocutaneous albinism patients: introducing three novel mutations.	L'objectif est de dépister les mutations du gène TYR chez les patients OCA non syndromiques et les patients atteints d'albinisme oculaire autosomique récessif en Iran.	Etude de cohorte Grade D Niveau 4	23 patients non apparentés présentant un albinisme oculaire autosomique récessif ou une OCA non syndromique	Etude génétique	séquençage de l'ADN et une analyse bio-informatique.	Des mutations du gène TYR ont été identifiées chez 14 patients atteints d'albinisme (environ 60%). 10 mutations, ont été trouvées dont 3 étaient nouvelles. Aucune mutation n'a été trouvée chez nos patients atteints d'albinisme oculaire, mais l'un d'entre eux était hétérozygote pour le p.R402Q polymorphisme.
Wei, 2013, Exome sequencing identifies SLC24A5 as a candidate gene for nonsyndromic oculocutaneous albinism. Chine	Etude exploratoire des gènes AOC	Etude de cohorte Grade D Niveau 4	179 patients atteints d'OCA dans le registre de l'albinisme chinois	Dépistage moléculaire	méthode de séquençage de prochaine génération	Aucune mutation dans les gènes AOC courants (TYR, OCA2, TYRP1, SLC45A2, HPS1 et HPS4) chez 11 patients après le séquençage de tous les exons et les limites adjacentes exon-intron de ces gènes. Le pourcentage de mutations non identifiées (6,2%, 11/179) est similaire à celui observé dans d'autres études (Hutton et Spritz, 2008; Rooryck et al., 2008). Ceci suggère que des gènes AOC inconnus supplémentaires peuvent exister. Dans cette étude, nous avons adopté la méthode de séquençage de prochaine génération et identifié SLC24A5 comme gène causatif présumé dans une famille d'AOC6 (nommée postérieurement au locus AOC5). Les résultats suggèrent que SLC24A5 est un gène candidat AOC non syndromique non signalé auparavant et que le transporteur SLC24A5 est transporté dans des mélanosomes matures par des complexes protéiques HPS.

**Tableau 1. Etudes cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Grønsvov, 2013, Mutations in c10orf11, a melanocyte-differentiation gene, cause autosomal-recessive albinism. Denmark	Exploration génétique	Etude de cohorte Grade D Niveau 4	Quinze personnes atteintes d'albinisme autosomique récessif	Examen clinique	Examen de la vision ; séquençage génétique.	En utilisant la cartographie d'homozygotie d'une famille de Féroïen consanguin, nous avons identifié une région homozygote de 3,5 Mb (10q22.2-q22.3) sur le chromosome 10. La région contient cinq gènes codant pour une protéine, et le séquençage de l'un d'eux, C10orf11, a révélé une mutation non-sens qui ségrégerait avec la maladie et montrait un schéma héréditaire récessif. Le dépistage d'une cohorte d'individus atteints d'albinisme autosomique récessif résidant au Danemark a montré une duplication homozygote de 1 pb dans C10orf11 chez un individu originaire de Lituanie. L'immunohistochimie a montré la localisation de C10orf11 dans les mélanoblastes et les mélanocytes dans le tissu foetal humain, mais aucune localisation n'a été observée dans les cellules épithéliales pigmentaires de la rétine. En conclusion, nous avons identifié un gène de différenciation des mélanocytes, C10orf11, qui, lorsqu'il subit une mutation, provoque un albinisme autosomique récessif chez l'homme
Fukai, 1996, Homozygosity mapping of the gene for Chediak-Higashi syndrome to chromosome 1q42-q44 in a segment of conserved synteny that includes the mouse beige locus (bg).USA	NA	NA	NA	Etude expérimentale chez les souris	Cartographie de l'homozygotie à l'aide de marqueurs dérivés du chromosome humain 1q distal appartenant à quatre familles consanguines ou probants atteints de CHS.	Les résultats indiquent que le gène du CHS humain correspond à un intervalle de 18,8 cM du segment chromosome 1q42-q44 et que le CHS humain est donc très probablement homologue à la souris beige.

**Tableau 1. Etudes cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Summers, 1996, Vision in albinism,	Le but de cette étude était d'étudier la vision de l'albinisme sous trois angles: déterminer les caractéristiques du développement de l'acuité; étudier l'effet de l'éclairage sur l'acuité; et définir l'effet du pigment mélanique de la macula sur l'acuité visuelle.	Etude de cohorte Grade D Niveau 4	40 enfants atteints d'albinisme	Etude clinique	Evaluation de l'acuité visuelle ; avec la procédure de carte d'acuité visuelle ; Le pigment oculaire a été documenté par une méthode déjà établie de gradation de la transillumination de l'iris et de la transparence maculaire.	Le développement de l'acuité réticulaire dans l'albinisme semble progresser le long d'une courbe asymptotique au développement visuel dans une population normale. II. L'augmentation de l'éclairage ne réduit pas l'acuité du réseau chez les patients atteints d'albinisme. L'acuité râteau surestime l'acuité de reconnaissance chez ces patients. III. La détection ophtalmoscopique du pigment de mélanine dans la macula chez les patients atteints d'albinisme est associée à une meilleure vision.

**Tableau 1. Etudes cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
HERMANSKY, 1959, Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow: report of two cases with histochemical studies.	Albinisme associé à une diathèse hémorragique et à des cellules réticulaires pigmentées inhabituelles dans la moelle osseuse: à propos de deux cas avec études histochimiques.	Etude de cas Grade D Niveau 4	2 patients de 33 ans	Etude clinique	Analyse sanguine ; examens ophtalmologiques ;	LES TROUBLES HÉMORRAGIQUES avec une durée de saignement prolongée comme principale constatation de laboratoire et une numération plaquettaire normale peuvent présenter une pathogenèse variable. Ils sont généralement causés par des modifications qualitatives des plaquettes ou par une perturbation du facteur vasculaire dans le processus d'hémostase. Il s'agit pour la plupart d'anomalies congénitales et héréditaires qui, malgré les progrès réalisés dans ce domaine, restent difficiles à classer en groupes bien définis. Nous avons eu l'occasion d'observer un trouble hémorragique de gravité moyenne avec une durée de saignement prolongée chez deux albinos non apparentés. Ces observations ont été effectuées indépendamment dans deux institutions distinctes. Un nystagmus congénital concomitant a été observé dans les deux cas. Dans la moelle osseuse, de grosses cellules réticulaires avec un pigment inhabituel ont été trouvées, ce qui n'a pu être identifié par référence à des cellules similaires décrites dans la littérature. La combinaison de ces anomalies observée indépendamment chez deux patients non apparentés a suggéré que nous étions confrontés à une nouvelle anomalie congénitale non décrite auparavant.

**Tableau 1. Etudes cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Spritz, 1998, Genetic defects in Chediak-Higashi syndrome and the beige mouse.	NA	Etude expérimentale	Souris beiges	NA	NA	<p>Des troubles similaires à ceux du SHC humain surviennent chez de nombreuses espèces de mammifères, le plus important étant la souris beige, longtemps considérée comme un homologue probable du SHC humain. Cette supposition a récemment été confirmée par la cartographie, le clonage et l'analyse de la mutation des gènes homologues CHS1 humain et beige de la souris.</p> <p>L'identification du gène humain CHS1 et la disponibilité d'un modèle de souris prête pour le CHS humain faciliteront vraisemblablement la recherche sur la pathophysiologie de la maladie et la mise au point de traitements nouveaux et spécifiques pour le trouble.</p>

**Tableau 1. Etudes cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Asuquo, 2009, Skin cancers amongst four Nigerian albinos. Nigéria	Description de cas de cancer de la peau chez des albinos nigérian	Etude de cas Grade D Niveau 4	quatre albinos présentant des diagnostics histologiques de cancer de la peau âgés de 22 à 40 ans	Etude clinique	Evaluation des lésions ; suivi post-op	Quatre albinos nigériens (deux hommes et deux femmes) atteints d'un cancer de la peau représentaient 13,8% des cancers de la peau observés au cours de la période de deux ans. Ils étaient âgés de 22 à 40 ans (moyenne: 27,8 ans). Les sites des lésions comprenaient la tête [carcinome épidermoïde (SCC) chez deux patients et le carcinome basocellulaire (BCC) chez un patient]] et le membre supérieur (mélanoïde). Toutes les tumeurs ont été excisées; En outre, les patients atteints de SCC et de mélanome ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Deux patients, une femme avec SCC et le patient avec un mélanome, ont présenté une tumeur résiduelle en raison d'une excision inadéquate. Au cours de la période d'évaluation, entre 14 et 18 mois, les sites semblaient avoir été guéris sans signe de récurrence chez l'homme atteint de SCC et chez la femme atteinte de BCC. L'albinisme et le rayonnement solaire sont des facteurs de risque de cancer de la peau. La mise en œuvre précoce de stratégies d'éducation du public en matière de prévention devrait améliorer les résultats.

**Tableau 1. Etudes cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Mabula, 2012, Skin cancers among Albinos at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania: a retrospective review of 64 cases.	Le but de cette étude était de décrire le schéma et les résultats thérapeutiques des cancers de la peau chez les albinos traités dans notre centre, de mettre en évidence les défis associés aux soins de ces patients et de proposer des solutions pour améliorer les résultats.	Etude rétrospective Grade D Niveau 4	64 patients albinos ont été étudiés présentant un diagnostic histopathologique de cancer de la peau. Le ratio hommes / femmes était de 1,5: 1. L'âge médian des patients était de 30 ans.	Etude clinique	Durée de la maladie, type de lésions ; zone touchée ; intervention chirurgicale ; radiothérapie ; suivi	<p>La durée médiane de la maladie lors de la présentation était de 24 mois. La raison la plus courante de la présentation tardive était un problème financier. La tête et le cou étaient les sites les plus fréquemment touchés par 46 patients (71,8%). Le carcinome épidermoïde était le type histopathologique le plus fréquent dans 75% des cas. L'intervention chirurgicale était la modalité de traitement la plus courante chez 60 patients (93,8%). La radiothérapie a été administrée chez 24 patients (37,5%). Vingt-sept (42,2%) des patients n'ont pas terminé leur traitement en raison d'un manque de fonds. Une récurrence locale après traitement chirurgical a été enregistrée chez 6 patients (30,0%). Seuls 37 patients (61,7%) étaient disponibles pour le suivi à 6-12 mois et les patients restants ont été perdus de vue.</p> <p>Les cancers de la peau sont les cancers les plus fréquents chez les albinos dans notre environnement. L'albinisme et l'exposition à la lumière ultraviolette semblent être le facteur de risque le plus important dans le développement de ces cancers. La présentation tardive et l'échec du traitement en raison de difficultés financières et du manque de services de radiothérapie dans notre centre sont des défis majeurs dans la prise en charge de ces patients. La mise en place précoce de mesures préventives, la présentation et le traitement précoces ainsi que le suivi doivent être encouragés dans cette population pour de meilleurs résultats.</p>

**Tableau 2. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Kamaraj, 2014, Mutational Analysis of Oculocutaneous Albinism: A Compact Review, Inde	Dans cette étude, nous élucidons la base moléculaire du trouble AOC provoqué par des mutations associées à la maladie.	Non	Non	AOC	Prévalence; symptômes; les gènes associés à l'AOC ; Autres troubles de l'albinisme partiel et leurs gènes ; Criblage Computationnel De Mutation Pathologique Et Leur Mécanisme Moléculaire ; Tentatives précliniques d'albinisme	Mise en évidence d'une meilleure compréhension des relations entre la variation génétique et phénotypique ainsi que la structure et la fonction des protéines. Les données de l'analyse aident également dans le domaine de la pharmacogénomique à développer un médicament personnalisé pour les troubles associés à l'AOC.

## 1.1 Définition

L'albinisme est une affection génétique résultant de mutations dans au moins 19 gènes qui affectent la production de mélanine dans la peau, les cheveux et les yeux. Il peut plus rarement être associé à des anomalies hémato-immunologiques, pulmonaires, digestives et neurologiques. Tous les patients porteurs d'un albinisme ont sur le plan ophtalmologique un certain degré d'hypoplasie de la fovéa (1).

Tableau 1: Tableau synthétique des types d'albinisme, leur étiologie, la clinique et leur prévalence

Albinisme	Gene (2)	Chromo-some (2)	Muta-tions (2)	Epide-miologie (3)	Clinique (3,4)
-----------	----------	-----------------	----------------	--------------------	----------------

AOC1 (5,6)	TYR	11q14-q21	303	Prévalence mondiale de 1/40 000 pour AOC1A et AOC1B	<p><b>AOC1A</b> : peau et cheveux blancs à la naissance, iris bleu-rose/bleu ou rose et complètement translucide. Caractéristiques perdurant tout au long de la vie des patients. Nystagmus peut être présent dès la naissance ou se développer au cours des 3 à 4 premiers mois de vie. Strabisme souvent présent. Hypoplasie fovéale avec diminution de l'acuité visuelle (20/100 à 20/400). Photophobie sévère courante. Naevus et éphélides courants mais non pigmentés et roses. Pas de bronzage. Si absence de protection solaire = peau devient rugueuse, indurée, épaisse avec potentielles kératoses actiniques.</p> <p><b>AOC1B</b> : cheveux blancs ou jaunes très clair à la naissance, cheveux pouvant foncer avec l'âge, cils plus foncés que le cuir chevelu et les sourcils. Peau blanc crème mais un léger bronzage (minimal) possible avec taches de rousseur et naevus pigmentés. Nystagmus le plus souvent pas avant l'âge de 3 ou 4 mois, plus important en cas de stress, de colère ou de fatigue. Iris bleu à la naissance mais pouvant évoluer. Acuité visuelle de 20/100 à 20/200. Avec le temps sans protection solaire : peau rugueuse, dure et épaisse.</p>
AOC2	AOC2	15q11.2-q12	154	Prévalence de 1/40 000 (peut atteindre 1/1500 dans la population africaine)	Pigmentation peau et cheveux minimale à normale. Nystagmus avant 3-4 mois, strabisme et une inattention visuelle dans les 6 premiers mois de vie. Acuité visuelle à l'âge adulte de 20/60 à 20/100. Iris bleu ou marron. Cheveux jaune clair à marron clair, et une peau blanc crème à la naissance, pouvant foncer à l'adolescence. Chez les Africains (« AOC brun ») : cheveux et peau marrons clairs, iris gris, sans protection : peau rugueuse, épaisse et infiltrée avec l'apparition de kératoses actiniques.
AOC3	TYRP1	9p23	16	Prévalence de 1/8 500 en Afrique (rare ailleurs)	Phénotype roux caractérisé par une peau cuivrée/couleur bronze, des iris bleus ou marrons et des cheveux roux ; ou phénotype l'AOC brun (« BOCA ») caractérisé par cheveux clairs à bruns et une peau claire à brune ou bronzée.

					Caractéristiques cliniques assez modérées (rars cas de patients non africains avec cheveux rouges). Nystagmus souvent indétectables.
AOC4	MATP (SLC45A2)	5p13.3	78	Prévalence de 1/100 000 (plus élevée au Japon)	Hypopigmentation cutané visible dès la naissance, nystagmus et strabisme au cours de la première année. Hypoplasie fovéale souvent associée à la réduction de l'acuité visuelle. Strabisme alternant et réduction de la vision stéréoscopique. Large spectre de phénotypes cliniques. Iris bleu ou marron. Photophobie courante. Cheveux de blanc argenté à jaune clair à la naissance, pouvant foncer légèrement (châtain clair). Peau le plus souvent blanc crème. Avec exposition solaire : peau épaisse, rugueuse et infiltrée, et kératoses actiniques
AOC5 (7)	ND	4q24	1	Prévalence la plus faible des types de AOC avec < 1/1000000	
AOC6 (8)	SLC24A5	15q21.1	2		
AOC7 (9)	C10ORF11	10q22.2-q22.3	1		

## 1.2 Epidémiologie

Sur le plan épidémiologique, l'albinisme est une affection universelle. Elle est la plus fréquente des hypopigmentations généralisées héréditaires, avec une prévalence mondiale estimée à 1/17 000. L'albinisme est une maladie rare en Europe. Cependant elle varie d'une forme à l'autre et d'un continent à l'autre :

- La prévalence mondiale est de 1/40 000 pour AOC1.
- La prévalence de l'AOC2 est de 1/38 000 à 1/40 000 dans la plupart des populations mondiales excepté dans la population africaine où la prévalence atteint 1/3 900 à 1/1 500.
- La prévalence de l'AOC3 est de 1/8 500 en Afrique. Il est rarement observé ailleurs.
- La prévalence mondiale de l'AOC4 est estimée à 1/100 000, mais elle est plus élevée au Japon.
- Les prévalences des AOC 5-6 et 7, forme d'albinisme de découverte plus récente, sont moins fréquentes et estimées < 1/500 000 (3).

- La prévalence de l'albinisme oculaire récessif lié à l'X va de 1/60 000 à 1/150 000 garçons.
- La prévalence des formes syndromiques peut être estimées à 1/250 000 d'après l'étude récemment publiée (3).

Les différentes revues de la littérature montre qu'environ 15% des patients avec un albinisme restent sans diagnostic moléculaire (1). Ceci suggère que les mutations se trouvent dans les régions non explorées des gènes connus et ne sont pas détectés par les techniques classiques ou bien qu'il existe d'autres gènes responsables d'albinisme chez ces patients.

### 1.3 Etiologie

L'albinisme est une affection de transmission autosomique récessive caractérisée par une hétérogénéité génétique avec 19 gènes connus à ce jour. Ces gènes associés à l'albinisme codent pour des protéines qui interviennent dans les différentes étapes de la mélanogénèse.

- L'AOC1 est dû à des mutations du gène *TYR* à l'origine d'une perte totale ou partielle de l'activité catalytique de la tyrosinase. La tyrosinase est l'enzyme clé de synthèse de la mélanine
- Dans l'AOC2, les mutations sont localisées sur le gène *OCA2* qui code pour la protéine AOC2 supposée jouer un rôle dans la régulation du pH et du trafic protéique des mélanosomes.
- L'AOC3 est dû à des mutations du gène *TYRP1* (ou tyrosinase related protein 1). Des études réalisées sur des mélanocytes de souris ont montré que *Tyrp1* a pour rôle de stabiliser la protéine de la tyrosinase, et que les mutations du gène *TYRP1* peuvent entraîner un retard de la maturation et une dégradation précoce de la tyrosinase.
- L'AOC4 est dû à des mutations du gène *SLC45A2*, codant pour la protéine de transport associée à la membrane responsable de la fonction mélanosomique et du transport des protéines.
- L'AOC5 n'est pas caractérisé sur le plan moléculaire.
- L'AOC6 est associé à des mutations du gène *SLC24A5* intervenant dans la maturation du mélanosome.
- L'AOC7 est associé à des mutations de *C10orf11*, protéine dont le rôle est peu connu mais qui semble intervenir dans la différenciation mélanocytaire.

- L'Albinisme oculaire récessif lié à l'X (AO1) est dû à des mutations du gène *GPR143*, il code pour une glycoprotéine de la membrane des mélanosomes.
- Les syndromes d'Hermansky-Pudlak 1 à 10 sont associés à des mutations dans des gènes impliqués dans la biogenèse des organelles lysosomiaux dont les mélanosomes. La prévalence à travers le monde de cette affection est faible en dehors de Porto Rico où elle atteint 1/800.
- Le syndrome de Chediak-Higashi est associé à des mutations à l'origine d'une perte de fonction de *CHS1* (LYST), qui joue un rôle majeur dans le trafic vésiculaire (11). En conséquence, la maturation des mélanocytes, et la fonction des neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes Natural Killer sont altérés. La dysfonction cellulaire du CHS se manifeste au niveau microscopique par l'accumulation de mélanosomes géants dans les mélanocytes et de corps granuleux dans les autres types cellulaires.

Les mutations et l'aspect génétique sont détaillés dans la partie du diagnostic génétique.

## 1.4 Présentation clinique

### 1.4.1 Atteinte ophtalmologique

Les manifestations ophtalmologiques constituent un élément constant, au premier plan dans les pays tempérés. L'albinisme serait à l'origine de 5 % des malvoyances dans le monde. La photophobie et les signes oculomoteurs ne sont pas spécifiques. Nystagmus, strabisme, torticolis oculaire, amétropie forte sont diversement associés et réalisent des tableaux cliniques variés. La sévérité de l'atteinte ophtalmologique varie selon les types d'albinismes mais également pour un même type d'albinisme.

- Le nystagmus

Le nystagmus congénital, quasi constant, en général absent à la naissance, peut être découvert dans les premiers mois de vie, lors de la période critique de maturation de la fovéa, quand il est ample. Il peut être discret et être décelé au cours d'un examen de dépistage. Il est typiquement horizontal avec un caractère pendulaire et influence l'acuité visuelle. Il s'accroît à l'éblouissement, diminue avec le port de la

correction optique. De nombreux patients atteints d'albinisme ont une posture de la tête compensatoire. Dans cette attitude de fixation l'acuité visuelle est meilleure car les battements nystagmiques sont réduits voire absents : on parle de torticolis oculaire par « blocage du nystagmus ». Le mécanisme responsable du nystagmus dans les albinismes n'est pas complètement élucidé. Des études suggèrent qu'un développement anormal du système oculomoteur et une anomalie de l'organisation des corps genouillés latéraux et de leur projection vers le cortex seraient des facteurs déterminants de l'apparition et de la persistance du nystagmus.

De façon similaire aux nystagmus congénitaux, le nystagmus apparaît généralement entre 2 et 4 mois ; son amplitude a tendance à diminuer avec l'âge.

- Le déficit visuel

Un des principaux signes est la mauvaise acuité visuelle. Cette malvoyance peut être profonde mais est plus souvent modérée. Elle reste stable en dehors d'une pathologie oculaire associée. Dans la forme complète, le nouveau-né présente un retard d'acquisition des réflexes psychovisuels. Dans les formes incomplètes, cette malvoyance peut s'atténuer avec l'âge.

L'acuité visuelle est généralement faible allant pour les valeurs extrêmes de 1/25 voire 1/50 à 5 à 6/10. Elle est meilleure en vision de près ce qui permet une scolarité en milieu ordinaire.

La vision des couleurs est habituellement normale.

Le nystagmus peut être responsable d'une réduction concentrique des isoptères lors de l'examen du champ visuel mais il n'y a pas d'anomalie spécifique du champ visuel liée à l'albinisme.

La malvoyance est d'une part d'origine fonctionnelle et donc, en partie, accessible à une prise en charge du nystagmus dès le plus jeune âge (verres filtrants, correction des amétropies associées quasi-constantes), et d'autre part d'origine organique, secondaire à l'hypoplasie fovéale associée aux altérations structurelles et anatomiques des cônes (densité des cônes faible avec espacement 3 à 4 fois plus important que dans une fovéa normale) et des voies visuelles sensorielles (anomalie de décussation des fibres visuelles temporales) et motrices (12).

- La photophobie

La photophobie est un autre des signes communs observés dans l'albinisme, et est souvent invalidante. Elle n'est pas toujours proportionnelle à l'importance de l'hypopigmentation irienne. Elle résulte de la réduction de filtration de la lumière secondaire au déficit en mélanine mais n'est pas spécifique de l'albinisme et existe dans d'autres pathologies rétiniennes ou oculaire comme par exemple l'aniridie et l'achromatopsie.

- Les anomalies de la réfraction

Les amétropies sont fréquentes dans l'albinisme. L'examen oculaire doit comporter une étude de la réfraction quel que soit l'âge. La prise en charge d'une amétropie permet d'éviter que ne s'ajoute à la baisse d'acuité visuelle provoquée par le développement anormal de la fovéa, un déficit lié à une anomalie de la réfraction. L'examen ophtalmologique retrouve souvent un fort astigmatisme, une hypermétropie modérée à forte qui peut même être supérieure à +10 dioptries. La myopie forte est plus rarement observée mais peut également atteindre des valeurs de -10 dioptries.

Tous les types de strabismes sont possibles. Le risque d'amblyopie strabique apparaît cependant faible (12).

#### **1.4.2 Atteinte cutanéophanérienne**

L'albinisme est caractérisé par une hypopigmentation de la peau et des phanères. Elle est de degré variable selon la capacité résiduelle à produire de la mélanine et dépend aussi du phototype du patient. En l'absence totale de production de mélanine, l'hypopigmentation peut être généralisée, définitive et indépendante du phototype : la peau est blanche, les cheveux et les cils sont blanc-platine. Dans les formes incomplètes un certain degré de pigmentation est présent. Ainsi les cheveux peuvent être complètement dépigmentés blanc-platine, ou avoir une coloration jaune, roux ou brun-clair.

La peau est généralement blanc-crème. Dans certaines formes d'albinisme, il existe une capacité à pigmenter avec le temps.

Les nævi peuvent être pigmentés mais restent achromiques quand il n'y a aucune production mélanique.

La photosensibilité peut être marquée. Les principales complications décrites sur le plan dermatologique incluent l'apparition de kératoses actiniques, de carcinomes basocellulaires et épidermoïdes au niveau des zones photo-exposées.

### 1.4.3 Formes cliniques

La classification des différentes formes d'albinismes initialement clinique a évolué vers une classification moléculaire reposant sur l'identification du gène responsable (13). Il existe peu de données sur les corrélations génotype phénotype et les différentes formes d'albinisme partagent des caractéristiques dermatologiques et ophtalmologiques communes. Le niveau d'hypopigmentation cutanée et phanérienne varie parmi les différentes formes d'albinisme mais également pour une même forme de même que les signes d'hypopigmentation oculaire (irienne et rétinienne). Le nystagmus, le strabisme, la photophobie et l'altération de l'acuité visuelle peuvent également être d'intensité variable.

#### **Albinisme oculo-cutané de type 1**

Dans la forme la plus sévère correspondant à l'AOC de type 1A : Les patients ont une peau et des cheveux blancs à la naissance. L'iris est gris clair ou bleu et complètement translucide, la couleur rouge de la rétine vue par transparence peut lui donner une couleur rosée. L'acuité visuelle est très diminuée et associée à une hypoplasie fovéale complète. Les nævus sont achromiques. Il n'y a pas de tendance à pigmenter avec l'âge. En l'absence de photoprotection, la peau devient rugueuse, indurée, épaisse. Des lésions précancéreuses (kératoses actiniques) et des cancers cutanés peuvent apparaître.

Certains patients avec un AOC1, présentent un phénotype modéré tant sur le plan de la dépigmentation que sur le plan ophtalmologique. Ces patients ont été décrits comme ayant un AOC1B. Les mutations associées à l'AOC1B permettent la synthèse d'une quantité résiduelle de mélanine. Les nouveau-nés ont des cheveux blancs ou jaunes très clair, mais avec l'âge les cheveux peuvent foncer jusqu'à devenir blonds ou châtain clair. Les cils peuvent être plus foncés que le cuir chevelu et les sourcils. La peau reste blanc crème mais les nævi peuvent être pigmentés. L'atteinte visuelle comporte un nystagmus congénital parfois peu visible sans examen oculaire complet, un strabisme, un torticolis oculaire et une déficience visuelle modérée. La transillumination irienne est incomplète avec un iris qui peut-être faiblement pigmenté. L'hypoplasie fovéale est moins marquée que dans le type 1A.

Il est à noter qu'il est aujourd'hui préférable de ne plus distinguer AOC1A et AOC1B, ces deux formes s'inscrivant dans un continuum phénotypique allant de formes avec une hypopigmentation franche à des formes avec une hypopigmentation très modérée, subnormale. Les associations de divers variants pathogènes du gène *TYR* donnent lieu à ces différentes expressions phénotypiques de l'OAC1.

### **Albinisme oculo-cutané de type 2 :**

L'albinisme oculo-cutané de type 2 est associé à une pigmentation variable de la peau et des cheveux. Les nouveau-nés ont des cheveux allant de jaune clair à marron clair, et une peau blanc crème. Les cheveux peuvent foncer avec l'âge mais ne changent plus après l'adolescence. Chez les Africains, on observe un phénotype avec des cheveux et une peau marrons clairs et des iris gris, connu sous le nom d'AOC brun, qui fait partie du spectre AOC2.

### **Albinisme oculo-cutané de type 3 :**

Deux phénotypes ont été observés : l'AOC3 roux caractérisé par une peau cuivrée/couleur bronze, des iris bleus ou marrons et des cheveux roux ; ou l'AOC brun (BOCA) caractérisé par des cheveux allant de clairs à bruns et une peau allant de claire à brune ou bronzée. Les caractéristiques cliniques sont considérées comme assez modérées, et dans les rares cas de patients non africains atteints des cheveux avec une tonalité rouge ont été observés.

### **Albinisme oculo-cutané de type 4 :**

Un large spectre de phénotypes cliniques peut être trouvé dans l'AOC4. Les patients caucasiens semblent présenter une forme sévère semblable à l'AOC de type 1A. L'hypopigmentation semble moins importante chez les patients décrits au Japon.

### **Albinisme oculo-cutané de type 6 :**

Peu de patients avec un AOC de type 6 ont été décrits. L'hypopigmentation est variable allant de cheveux blanc-platine à châtain clair. Les patients signalent une photosensibilité marquée.

### **Albinisme oculo-cutané de type 7:**

L'albinisme oculocutané de type 7 est rare et peu de patients sont décrits. La dépigmentation est modérée.

### **Albinisme oculaire lié à l'X:**

Les caractéristiques de l'AO1 sont essentiellement oculaires : transillumination de l'iris, hypopigmentation de la rétine avec hypoplasie de la fovéa. Les femmes porteuses sont en général asymptomatiques. Les patients avec un AO1 ne présentent pas d'hypopigmentation cutanée et phanérienne.

- **Formes syndromiques**

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

#### Le syndrome d'Hermansky-Pudlak (HPS)

Les sous-types de ce syndrome partagent des caractéristiques cliniques communes incluant une hypopigmentation cutanéophanérienne et ophtalmologique, un syndrome hémorragique, ils développent progressivement à l'âge adulte une fibrose pulmonaire interstitielle et/ou une colite granulomateuse (15).

#### Le syndrome de Chediak-Higashi (CHS)

Le syndrome de Chediak-Higashi (CHS) est caractérisé par une hypopigmentation modérée (cheveux blonds, peau claire) associée à un déficit immunitaire qui se présente avec une incidence accrue d'infections pyogéniques et un syndrome hémotophagocytaire. Certains patients peuvent présenter un syndrome cérébelleux à l'âge adulte (16).

### **1.4.4 Complications**

#### **Complications dermatologiques**

Les principales complications décrites incluent l'apparition de kératoses actiniques, de carcinomes basocellulaires et épidermoïdes au niveau des zones photo-exposées. Ces tumeurs secondaires à l'exposition solaire surviennent sur un fond d'héliodermie prématurée faite d'atrophie cutanée, de télangiectasies, de taches brunes (17).

Les carcinomes épidermoïdes sont les plus fréquents ; viennent ensuite les carcinomes basocellulaires, puis les mélanomes qui sont beaucoup plus rares. Les carcinomes épidermoïdes sont plus agressifs que dans la population générale avec un risque de dissémination secondaire élevé. Bien que rares, des cas de mélanomes ont été rapportés pour les deux formes d'AOC1 et 2 (18,19).

### **Complications ophtalmologiques**

L'atteinte oculaire dans l'albinisme ne se complique pas mais il faut éviter d'aggraver l'amblyopie par une mauvaise ou une absence de prise en charge des défauts optiques, du nystagmus et du strabisme. La protection solaire est essentielle pour éviter une dégradation prématurée de la rétine. Il peut aussi survenir des décollements de rétine qui sont difficiles à traiter du fait de l'hypopigmentation rétinienne.

## **2 Génétique**

<b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>
------------------------------------

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Lasseaux, 2018, Molecular characterization of a series of 990 index patients with albinism	Caractérisation moléculaire des cas d'albinisme	Etude de cohorte Grade D Niveau 4	990 patients albinos	Etude génétique	un séquençage ciblé de nouvelle génération (NGS) et une hybridation génomique comparative à haute résolution.	Un diagnostic moléculaire a été obtenu chez 72,32% des patients. Au total, 243 nouveaux variants pathogènes ont été identifiés. Les réarrangements intragéniques représentaient 10,8% de tous les allèles pathogènes. L'analyse par panel NGS a permis d'établir un diagnostic pour les formes les plus rares de la maladie, qui ne pourraient pas être diagnostiqués autrement. En raison du chevauchement clinique entre les différentes formes de la maladie, le diagnostic repose aujourd'hui clairement sur des bases moléculaires.
Morice-Picard, 2014, High-resolution array-CGH in patients with oculocutaneous albinism identifies new deletions of the TYR, OCA2, and SLC45A2 genes and a complex rearrangement of the OCA2 gene.	Recherche des réarrangements entre exons, introns et séquences régulatrices de quatre gènes OCA: TYR, OCA2, TYRP1 et SLC45A2.	Etude de cohorte Grade D Niveau 4	108 patients	Etude génétique	Les gènes OCA1-4 ont été étudiés par séquençage direct et / ou fusion à haute résolution (HRM) suivi du séquençage des variants (Rooryck et al., 2008). Une recherche de réarrangements par array-CGH a été effectuée chez des patients chez lesquels une seule mutation ou aucune mutation avait été détectée une fois la recherche de mutations ponctuelles terminée.	un total de dix nouvelles suppressions dans TYR, OCA2 et SLC45A2 a été identifié. Un réarrangement complexe d'OCA2 a été trouvé chez deux patients non apparentés. Le séquençage du génome entier a révélé la suppression d'un fragment de 184 kb (identique à une suppression précédemment trouvée chez des patients polonais), ce qui a permis de réinsérer une grande partie de la séquence supprimée après un remaniement important dans l'intron 1 de l'OCA2. Le tableau haute résolution CGH présenté ici est un outil puissant pour détecter les réarrangements de gènes. Enfin, nous passons en revue toutes les délétions connues des gènes OCA1-4 signalées jusqu'à présent dans la littérature et montrons que les délétions ou les duplications représentent 5,6% de toutes les mutations identifiées dans les gènes OCA1-4.

Les caractéristiques génétiques de l'albinisme sont détaillées dans la « Clinical utility gene card » (20).

## 2.1 Génétique moléculaire

L'albinisme est causé par des mutations dans au moins dix-neuf gènes différents, et leur diagnostic moléculaire englobe la recherche de mutations ponctuelles et de réarrangements intragéniques. Le Tableau 2 présente les différents gènes impliqués (2).

Ces différents gènes correspondent aux trois grandes classes cliniques d'albinisme : albinisme oculo-cutané (OCA1, 2, 3, 4, 6, 7), albinisme oculaire (OA1 lié au chromosome X et la forme nouvellement décrite FHONDA, Foveal Hypoplasia, Optic Nerve Decussation defects and Anterior segment dysgenesis), albinisme syndromique (Syndrome de Chediak–Higashi de Type 1, CHS1; Syndrome d'Hermansky–Pudlak, HPS1-10).

Il est à noter qu'un locus correspondant à OCA5 a été localisé sur le chromosome 4q24 mais le gène n'a pas encore été identifié (2).

Tableau 2: Gènes impliqués dans les différentes formes d'albinisme (22)

Gène	Classification	Type d'albinisme
TYR	OCA1	Albinisme oculo-cutané de Type 1
OCA2	OCA2	Albinisme oculo-cutané de Type 2
TYRP1	OCA3	Albinisme oculo-cutané de Type 3
SLC45A2	OCA4	Albinisme oculo-cutané de Type 4
n.d.	OCA5	Albinisme oculo-cutané de Type 5
SLC24A5	OCA6	Albinisme oculo-cutané de Type 6
C10orf11	OCA7	Albinisme oculo-cutané de Type 7
GPR143	OA1	Albinisme oculaire de Type 1
LYST	CHS1	Syndrome de Chediak–Higashi de Type 1
HPS1	HPS1	Syndrome d'Hermansky–Pudlak de Type 1

AP3B1	HPS2	Syndrome d'Hermansky–Pudlak de Type 2
HPS3	HPS3	Syndrome d'Hermansky–Pudlak de Type 3
HPS4	HPS4	Syndrome d'Hermansky–Pudlak de Type 4
HPS5	HPS5	Syndrome d'Hermansky–Pudlak de Type 5
HPS6	HPS6	Syndrome d'Hermansky–Pudlak de Type 6
DTNBP1	HPS7	Syndrome d'Hermansky–Pudlak de Type 7
BLOC1S3	HPS8	Syndrome d'Hermansky–Pudlak de Type 8
BLOC1S6	HPS9	Syndrome d'Hermansky–Pudlak de Type 9
AP3D1	HPS10	Syndrome d'Hermansky–Pudlak de Type 10
SLC38A8	FHONDA	Foveal Hypoplasia, Optic Nerve Decussation defects and Anterior segment dysgenesis

D'autres mutations doivent cependant exister. Une cohorte de 990 cas index (22) a été publiée en 2018 et un diagnostic a pu être établi pour 716 d'entre eux (72,32 %). 12,12% des patients étaient porteurs d'une mutation hétérozygote et 15,56 % ne présentaient aucune mutation dans ces gènes. Il est possible que certaines mutations ne soient pas détectées car localisées dans les introns ou dans des sites de régulation de l'expression des gènes éloignés des séquences exoniques communément étudiées. De plus, elles peuvent se situer dans des régions mal couvertes par les techniques de séquençage.

Il est par ailleurs probable que d'autres gènes impliqués dans l'albinisme restent à découvrir.

## 2.2 Stratégie d'analyse moléculaire

La grande diversité de présentation clinique des patients entre les différentes formes d'albinisme et même au sein d'une même forme rend difficile l'établissement de corrélations entre le phénotype des patients et le génotype attendu ou observé. L'analyse de l'ensemble des 19 gènes connus comme impliqués dans les différentes formes d'albinisme (OCA1, 2, 3, 4, 6 et 7, OA1, HPS1-10, CHS1, FHONDA) est donc nécessaire. L'évolution des techniques et notamment le déploiement du séquençage de nouvelle génération, ou séquençage à haut débit (SHD) (5,6,22), dans les laboratoires de diagnostic génétique a rendu ceci possible au cours des dernières années.

Un panel unique de séquençage comprenant les exons des 19 gènes d'albinisme connus est donc aujourd'hui utilisé par le Laboratoire de Génétique Moléculaire du CHU de Bordeaux. Le panel couvre 90 kb de séquence génomique.

Il a par ailleurs été montré que 10.8% des allèles pathogènes correspondent à des réarrangements géniques à type de micro-délétion ou micro-duplication (22). La recherche des réarrangements géniques (délétions, duplications) est communément réalisée par CGH-array à très haute résolution (1 sonde toutes les 200pb, couvrant les exons, les introns et 20kb de séquences flanquantes) pour les 19 gènes (22,23) . Le gène OCA2 est particulièrement touché par ces remaniements en raison de la présence de très nombreuses séquences répétées.

Le logigramme d'analyse moléculaire, tel que décrit dans l'arbre décisionnel présenté sur le site Internet de l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire est le suivant (<http://www.anpgm.fr/index.php/arbres-decisionels>) :

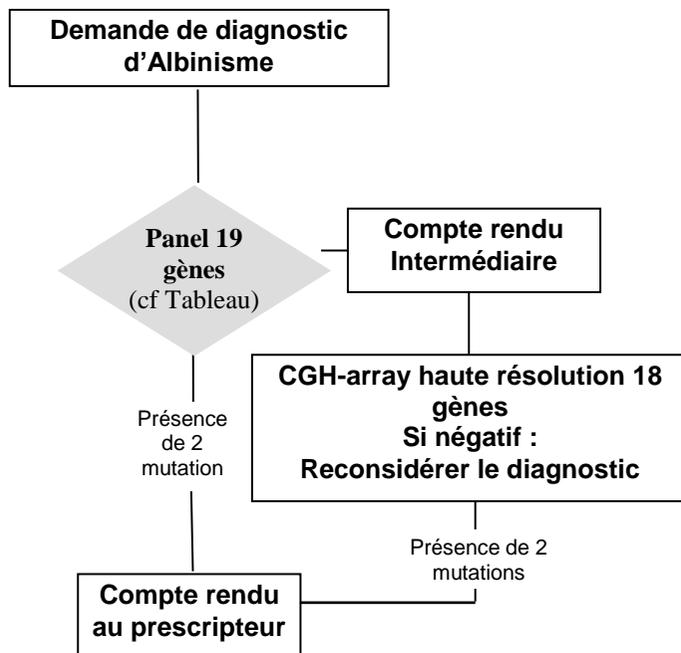


Figure 1: Logigramme d'analyse moléculaire

### 3 Diagnostic

Le diagnostic d'un patient atteint d'albinisme repose principalement sur l'examen clinique, électrophysiologique (potentiels évoqués visuels) et sur l'imagerie (OCT, IRM).

Tableau 4. Etudes cliniques sur le diagnostic

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Diagnostic clinique / OCT						
Harvey, 2006 (24)	Nous avons étudié l'architecture maculaire dans l'albinisme avec les OCT quand la BCVA binoculaire était $\geq 20/60$ et comparé cela à la détection du développement fovéal avec une ophtalmoscopie indirecte binoculaire.	Etude comparative GRADE C Niveau 4	Onze patients atteints d'albinisme (OCA 1B, OCA2, OA1) et BCVA $\geq 20 / 60$	OCT, ophtalmoscopie indirecte	L'épaisseur maculaire centrale moyenne a été enregistrée. La présence d'un réflexe annulaire ovale a été déterminée par ophtalmoscopie indirecte binoculaire	Nous avons trouvé une faible corrélation inverse entre BCVA (logMAR) et l'épaisseur ( $r = -0,21$ ). La réduction du taux de détection du développement fovéal avec l'OCT par rapport à l'ophtalmoscopie est probablement liée à une mauvaise fixation chez les patients atteints de nystagmus.
Seo, 2007 (25)	évaluer la valeur prédictive du classement de l'hypoplasie fovéale à l'aide de l'OCT	Etude comparative GRADE C Niveau 4	Treize patients chez qui un albinisme oculocutané a été diagnostiqué cliniquement.	OCT	AROC de l'hypoplasie fovéale gradation par OCT	La valeur pronostique de l'hypoplasie fovéale évaluée par l'OCT chez les jeunes patients atteints d'albinisme est supérieure aux grades basés sur la transillumination de l'iris ou la transparence maculaire.
Mc Allister, 2010 (26)	caractériser la spécialisation du cône fovéal chez quatre individus atteints d'OCA1B et chez deux autres avec OA1	Etude Cas témoins GRADE C Niveau 4	Deux sujets avec OA1 liée à l'X (les deux hommes), quatre avec OCA1B (trois hommes et une femme) et 167 sujets témoins sans albinisme	SD-OCT, AO	évaluer quantitativement la morphologie fovéale dans la rétine vivante	En utilisant la tomographie par cohérence optique du domaine spectral (SD-OCT) et l'imagerie rétinienne par l'optique adaptative (AO), nous avons obtenu des images haute résolution de la région fovéale chez six individus atteints d'albinisme
Sheth, 2013 (27)	Caractériser les anomalies anatomiques de l'iris in vivo dans l'albinisme par rapport aux	Étude transversale prospective GRADE B Niveau 2	55 personnes atteintes d'albinisme et 45 témoins sains	OCT	Les mesures AS-OCT de l'iris incluaient (1) l'épaisseur totale de l'iris, (2) l'épaisseur de la couche de stroma / bord antérieur (SAB) et (3)	L'épaisseur moyenne de l'iris était plus épaisse de 10,7% chez les témoins ( $379,3 \pm 44,0 \mu\text{m}$ ) par rapport au groupe albinos ( $342,5 \pm 52,6 \mu\text{m}$ ; $P > 0,001$ ), tandis que les couches de SAB étaient

**Tableau 4. Etudes cliniques sur le diagnostic**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	contrôles sains par tomographie par cohérence optique du segment antérieur (AS-OCT))				l'épaisseur de la couche épithéliale postérieure (PEL)	de 5,8% plus épaisses chez les témoins (315,1 ± 43,8 µm) par rapport à l'albinisme groupe (297,7 ± 50,0 µm; P = 0,044) et la PEL était de 44,0% plus épaisse chez les témoins (64,1 ± 11,7 µm) par rapport au groupe albinos (44,5 ± 13,9 µm; P <0,0001)
Diagnostic clinique / angle kappa						
Brodsky, 2004 (28)	Déterminer si l'association de l'angle positif kappa et du nystagmus congénital est un trait distinctif de l'albinisme	Série de cas d'observation GRADE C niveau 4	21 cas, 12 contrôles	angle positif kappa	angle kappa et déplacement nasal du réflexe de lumière	Un angle kappa positif dans au moins un œil a été noté chez 20 patients sur 21 (95%) atteints d'albinisme versus 4 patients (33%) atteints de nystagmus congénital (p = 0,0003, test exact de Fisher). Un angle kappa positif dans les deux yeux a été noté chez 15 patients sur 21 (71,4%) atteints d'albinisme par rapport à 2 patients sur 12 (16,6%) atteints de nystagmus congénital idiopathique (p = 0,0039, test exact de Fisher).
Merrill, 2004 (29)	Étudier la prévalence d'un angle kappa positif chez les patients atteints d'albinisme et rendre compte de ses effets sur l'évaluation de l'alignement binoculaire.	Observations rétrospectives GRADE C Niveau 4	207	angle positif kappa	angle kappa et déplacement nasal du réflexe de lumière	Chez 99,6% de nos patients atteints d'albinisme, l'angle kappa était positif. La différence moyenne entre les mesures PACT et Krinsky était de 17,11 dioptries de prisme dans la direction la plus exotrope (ou moins ésothrope) selon le test de Krinsky.
Summers,	Déterminer	Série de cas	178 patients atteints	angle positif	angle kappa et déplacement	99,6% des patients présentaient un

**Tableau 4. Etudes cliniques sur le diagnostic**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
2004 (30)	l'association de l'angle positif kappa et de l'albinisme	d'observation GRADE C niveau 4	d'albinisme	kappa	nasal du réflexe de lumière	angle kappa positif et 88% des 123 patients à angle kappa présentaient un déplacement nasal du réflexe de la lumière d'au moins 2 mm
<b>Diagnostic clinique / PEV et IRM</b>						
Jarry, 2000 (31)	déterminer la fréquence des anomalies des potentiels évoqués visuels (PEV) dans l'albinisme	Etudes comparatives avec biais – GRADE C Niveau 4	16 sujets albinos, âgés de plus de 5 ans, ayant tous une acuité visuelle chiffrable, avec ou sans nystagmus.	potentiels évoqués visuels	La répartition par lobe, la morphologie, la latence et l'amplitude de la réponse évoquée visuelle ont été analysées et comparées à une population dite « normale ».	nous n'avons pu mettre en évidence la particularité de décussation des fibres temporales de la rétine que chez 3 sujets sur 16 de façon certaine. Nous avons voulu souligner l'inconstance de cette anomalie qui, tout en n'étant rencontrée que chez l'albinos, ne peut constituer un critère diagnostique fiable de cette maladie
Von dem Hagen, 2008 (32)	Comparer la VEP et l'IRMf comme moyen de détecter les projections visuelles anormales de l'albinisme dans différentes conditions de stimulation.	Etude cas témoin GRADE C Niveau 4 ou Etude comparative non randomisée bien étudiée GRADE B Niveau 2	18 sujets avec un diagnostic connu d'albinisme, 17 sujets de contrôle et 6 sujets de contrôle atteints du syndrome de nystagmus infantile (SIN) ont été déterminés par VEP et IRMf	VEP, fMRI	l'indice d'asymétrie a été utilisé pour quantifier l'étendue de la latéralisation de la réponse mesurée à la fois par VEP et IRMf.	L'asymétrie interoculaire des réponses VEP fournit un moyen robuste de détecter la mauvaise acheminement des fibres visuelles associées à l'albinisme. Nos résultats indiquent également que l'IRMf est tout aussi bonne, sinon meilleure, pour détecter cette erreur de conduite en utilisant des comparaisons interoculaires
Carvalho, 2012 (33)	Comparer les deux techniques	Etude comparative	Vingt-quatre personnes ont	VEP, fMRI	les indices d'asymétrie (AI) ont été utilisés pour quantifier 7 le	Le taux de détection par IRMf est supérieur et plus fiable que le VEP

Tableau 4. Etudes cliniques sur le diagnostic						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	différentes, la VEP, l'IRM structurale au niveau du chiasma et l'IRMf, dans le diagnostic et l'évaluation des modifications fonctionnelles et structurelles de l'albinisme	non randomisée bien menée GRADE B Niveau 2	participé à cette étude: 8 enfants atteints d'albinisme (oculaire ou oculocutané) et 16 sujets témoins		degré de latéralisation de la réponse	

### 3.1 Diagnostic clinique.

L'hypopigmentation est variable et doit être évaluée en fonction de la pigmentation des autres membres de la famille. L'existence d'anomalies oculaires et du système visuel est un élément indispensable au diagnostic (34). L'examen ophtalmologique met en évidence l'hypopigmentation de l'iris, une pigmentation rétinienne réduite qui peut permettre de visualiser en périphérie ou sur toute la surface rétinienne, les vaisseaux de la choroïde (normalement masqués par la couche de l'épithélium de la rétine) et une hypoplasie fovéale. Les anomalies de décussation des voies optiques au niveau du chiasma peuvent s'associer à un strabisme alternant avec une vision stéréoscopique réduite et une altération des potentiels évoqués visuels.

#### 1.1.1 Explorations cliniques oculaires : examen à la lampe à fente, fond d'œil

L'examen le plus simple et qui doit être pratiqué en premier est l'examen à la lampe à fente. L'examen à la lampe à fente (13) met en évidence l'un des principaux signes de l'albinisme : la transillumination irienne. En raison du déficit en mélanine dans le stroma et dans l'épithélium postérieur de l'iris, la lumière réfléchiée par la rétine n'est pas filtrée. Cette hypopigmentation de l'iris est graduée en 4 stades de sévérité croissante, selon la classification de Summers ou celle de B.Kässmann Keller

L'examen du fond d'œil (13) met en évidence l'hypopigmentation de la rétine qui est également graduée en 4 stades de sévérité croissante : au maximum la rétine apparaît jaunâtre sillonnée par les vaisseaux choroïdiens anormalement visibles. Dans tous les cas Le reflet fovéal physiologique est absent, témoin de l'hypoplasie fovéale ; la macula apparaît plus rouge que le reste de la rétine.

La mesure de l'angle kappa, angle formé entre l'axe pupillaire et l'axe visuel, varie selon la structure rétinienne et sa réfraction. Plusieurs études (28–30) ont montré que la découverte d'un angle kappa modérément positif pouvait alerter le clinicien sur la suspicion d'un diagnostic d'albinisme, en particulier lorsque l'examen clinique est atypique.

### **3.1.1 Explorations électrophysiologiques : électrorétinogramme (ERG), étude des potentiels évoqués visuels (PEV)**

Si l'examen à la lampe à fente n'a pas permis un diagnostic certain, il peut être nécessaire d'effectuer des examens complémentaires comme l'ERG, l'étude des PEV. Les ERG sont le plus souvent normaux (4). Malgré la réduction de mélanine la plupart des fonctions de l'épithélium pigmenté rétinien sont conservées et la rétine est capable de recevoir et de traiter la lumière.

Les PEV (31,32) peuvent être intéressants dans les formes modérées car ils mettent en évidence un signe assez spécifique de l'albinisme : une asymétrie de réponse croisée lors de la stimulation monoculaire, témoin de l'anomalie de décussation des fibres temporales du nerf optique notamment dans les formes frustes de découverte tardive. Il existe un retard de latence du côté de la stimulation car une partie des fibres temporales qui sont normalement directes, décusse chez les patients atteints d'albinisme. Mais ce test n'est pas aussi robuste que l'imagerie. Imagerie : Tomographie par cohérence optique (OCT), Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

Enfin l'imagerie oculaire doit actuellement être réalisée comme l'examen paraclinique de première intention dans l'albinisme. L'OCT étudie la morphologie et l'épaisseur de la fovéa et peut confirmer ainsi une hypoplasie fovéale non évidente cliniquement chez un patient suspect d'albinisme. Lorsque l'hypoplasie est typique, avec préservation des couches externes de la rétine chez un patient qui a un nystagmus, une hypopigmentation rétinienne et une transillumination irienne, il n'est pas nécessaire de faire un ERG. Cette technique a été largement étudiée (24–27).

## 3.2 Diagnostic moléculaire

Les différentes formes d'albinisme étant difficile à différencier cliniquement (4) la stratégie diagnostique repose sur l'analyse moléculaire des 19 gènes connus (voir [Génétique](#)).

Les techniques de séquençage à haut débit et de recherche de remaniements CGH-array permettent l'analyse des 19 gènes simultanément, entraînant un gain d'efficacité considérable.

## 3.3 Diagnostic prénatal

Du point de vue du conseil génétique, la connaissance du type d'albinisme et des mutations responsables chez le cas index, permettent de définir le risque de récurrence familiale et de faciliter la détection des membres de la famille porteurs des mutations. Pour un couple ayant un enfant atteint d'une forme autosomique récessive (c'est-à-dire toutes les formes sauf l'albinisme oculaire lié au chromosome X) le risque de récurrence à chaque grossesse est de 25%, que le fœtus soit de sexe masculin ou féminin. Dans le cas de l'albinisme oculaire lié au chromosome X, le risque est de 50% pour les fœtus de sexe masculin, et de 0% pour les fœtus de sexe féminin.

Un diagnostic prénatal peut être envisagé suite à la demande des parents et en fonction de la sévérité de la forme d'Albinisme, sous réserve de l'accord du CPDPN du prescripteur. Dans la pratique, le recours au diagnostic prénatal est assez rare. Il est plus particulièrement justifié dans les formes les plus graves, notamment les formes les plus sévères de Syndrome d'Hemanski-Pudlak et dans le Syndrome de Chediak-Higashi.

## 3.4 Diagnostic différentiel

Il existe des albinismes oculaires purs (syndrome de Nettleship-Falls MIM 300500), des syndromes avec hypopigmentation partielle comme le piebaldisme et le syndrome de Waardenburg liés à une anomalie de migration des mélanoblastes de la crête neurale vers la peau, et des albinismes complexes comportant des anomalies non pigmentaires (anomalie de la coagulation, immunodéficience) dont le syndrome d'Hermansky-Pudlak (MIM 203300) et le syndrome de Chediak-Higashi (MIM 214500) associés à une anomalie de formation du mélanosome dans le mélanocyte (4).

Plus récent, le syndrome de FHONDA (Foveal Hypoplasia, Optic Nerve décussation Defects and Anterior Segment dysgenesis) fait aussi partie des diagnostics différentiels . Les patients présentent les signes d'un albinisme oculaire avec des iris et des rétines normalement pigmentées. Le gène SLC38A8 responsable de cette condition génétique a été découvert en 2013.

	<i>IRM</i>	<i>PEV par Flash</i>	<i>ERG</i>	
			Photopique	Scotopique
<b>Nystagmus idiopathique et nystagmus héréditaire</b>	Normale	Normaux	Normal	Normal
<b>Nystagmus neurologique</b>	Anormale	Normaux	Normal	Normal
<b>Gliome, malformation de la ligne médiane</b>	Anormale	Anormaux	Normal	Normal
<b>Albinisme</b>	Normale	Anormaux	Normal	Normal
<b>Amaurose congénitale de Leber</b>	Normale	Normaux	Plat	Plat
<b>Achromatopsie, <i>cone-rod dystrophie</i></b>	Normale	Normaux	Plat	Normal
<b>Héméralopie congénitale stationnaire et rétinosischisis</b>	Normale	Normaux	Atteinte des couches internes	Atteinte des couches internes

Figure 2: Diagnostic différentiel des différents nystagmus (35)

## 4 Prise en charge thérapeutique

**Tableau 5. Etudes cliniques sur le diagnostic**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Opara, 2010, Skin cancers in albinos in a teaching Hospital in eastern Nigeria - presentation and challenges of care.	Le but de cette étude était de déterminer le schéma des cancers de la peau observés chez les albinos et de mettre en évidence les problèmes rencontrés dans leur prise en charge.	Etude rétrospective Grade D Niveau 4	20 patients albinos avec un cancer de la peau âgés de 21 à 67 ans	Etude de dossier	Les données sur l'âge, le sexe, l'occupation, la durée des symptômes, la répartition des lésions, le traitement proposé et le taux d'achèvement du traitement ont été extraites. Les données ont été analysées à l'aide de statistiques descriptives.	Au cours de la période considérée, les albinos représentaient 67% des patients traités pour un cancer de la peau primaire. Il y avait vingt patients avec trente-huit (38) lésions. Soixante et un pour cent des patients avaient moins de 40 ans. La durée moyenne des symptômes à la présentation était de 26 mois. La raison la plus courante de la présentation tardive était le manque de fonds. Le carcinome épidermoïde était la variante histologique la plus commune. La plupart des patients ont été incapables de terminer le traitement en raison du manque de fonds. L'albinisme semble être le facteur de risque le plus important dans le développement des cancers de la peau dans notre environnement. La présentation tardive et le faible taux d'achèvement du traitement en raison de la pauvreté sont des défis majeurs.
Onuigbo, 2016, Adenocystic Carcinoma as a Molecular Variant of Albino Skin Cancer	Report de 17 cas d'albinismes associés à un cancer de la peau	Etude de cas Grade D Niveau 4	17 albinos présentant un diagnostic histologique de carcinome adénocystique de 25 ans à 63 ans	Etude clinique	Biopsie ; caractéristiques patients	Onze étaient des hommes et six femmes, c'est-à-dire un rapport M / F de 2: 1 environ. Les lésions mesuraient de 3 cm à 11 cm, la moyenne étant d'environ 5 cm. Parmi les sites affectés, la tête était prépondérante dans deux tiers des cas. L'albinisme du type carcinome adénocystique devrait être reconnu aux côtés des carcinomes épidermoïdes plus fréquents. Cependant, aucun albinos ne devrait souffrir d'un cancer de la peau, encore moins d'un cancer atteignant 5 cm de diamètre. Cela est possible avec la mise en œuvre de stratégies d'éducation publique préventive, y compris les soins maternels, l'autonomisation des femmes et l'emploi à l'intérieur d'albinos, ce qui est une action statutaire du gouvernement.

**Tableau 5. Etudes cliniques sur le diagnostic**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Gbery, 2016, CO 27 : Les tumeurs cutanées céphaliques chez les albinos à Abidjan	Description et analyses des tumeurs de la face chez les albinos	Etude de cohorte transversale Grade D Niveau 4	56 patients albinos avec une tumeur de la tête de 12 à 61 ans	Etude de registre	Localisation des lésions ; évolution des tumeurs ; suivi postop.	56 cas de tumeurs de la tête chez l'albinos ont été enregistrés sur une période d'activité de 12 ans. L'âge des patients variait de 12 ans à 61 ans. La moyenne d'âge était de 31 ans. Les localisations principales étaient les suivantes : front : 20 cas (35%), cuir chevelu : 11 cas (19,6%), zone temporale : 8 cas (14,2%), joue : 6 cas (10,7%). La tumeur évoluait depuis 16 mois en moyenne. Elle était associée à une adénopathie inflammatoire dans 22 cas (39,2%), et à une atteinte osseuse dans 10 cas (17,5%). Une exérèse chirurgicale a été effectuée dans 49 cas. Dans 46 cas l'examen histopathologique retrouvait un carcinome épidermoïde. Dans 3 cas cet examen retrouvait un carcinome basocellulaire. La cicatrisation complète a été obtenue dans 44 cas (89,7%). 4 cas de décès ont été observés : 2 cas suite à un défaut chronique de cicatrisation, 1 cas de récurrence tumorale (1cas) et 1 cas de surinfection par Pseudomonas aëroginosa multirésistant. 7 cas étaient jugés hors de ressource chirurgicale applicable du fait d'une très grande taille et de la localisation. Les localisations que nous avons observées suggèrent fortement que l'exposition solaire est un facteur favorisant. L'extension extra-cutanée est rare. Ces tumeurs sont principalement des carcinomes épidermoïdes. Malgré un diagnostic tardif, et la taille importante des tumeurs, une prise en charge chirurgicale reste indiquée dans la majorité des cas. Elle est habituellement bénéfique. En l'absence de traitement chirurgical le décès est constant.

**Tableau 6. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Lekalakala, 2015, Oculocutaneous Albinism and Squamous Cell Carcinoma of the Skin of the Head and Neck in Sub-Saharan Africa	Dans ce court article, nous discuterons de certains mécanismes pathogènes du carcinome épidermoïde de la peau chez les albinos et détaillerons les mesures de santé publique prises pour réduire son incidence.	Non	Non	AOC et lésion cancéreuse de l'épiderme	Albinisme Oculocutané Mélanine et carcinome épidermoïde de la peau Transformation maligne induite par la lumière du soleil Mesures de santé publique visant à réduire au minimum le carcinome épidermoïde de la peau chez les albinos	L'albinisme oculo-cutané, caractérisé par une altération de la biosynthèse de la mélanine, est le trouble pigmentaire héréditaire de la peau le plus répandu. Il est fréquent chez les Noirs de l'Afrique subsaharienne. Tous les albinos risquent fortement de développer un carcinome épidermoïde de la peau exposée au soleil et les albinos noirs d'Afrique subsaharienne courent un risque environ 1000 fois plus élevé de développer un carcinome épidermoïde de la peau que la population en général. Chez les albinos noirs, le carcinome cutané a tendance à évoluer de manière agressive et risque de se reproduire après le traitement, très probablement parce que l'étiologie et les facteurs prédisposants n'ont pas changé. La prévention ou la réduction de l'apparition de carcinomes épidermoïdes de la peau chez les albinos noirs pourrait être réalisée en sensibilisant la population à une sensibilisation accrue aux effets néfastes de l'exposition au soleil tout en mettant en place des programmes de dépistage efficaces pour la détection précoce des cancers pré-malignes et malins. Lésions cutanées dans les écoles et les communautés et pour un traitement précoce.

**Tableau 6. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Lund, 2005, Oculocutaneous albinism in southern Africa: population structure, health and genetic care.	Cette revue présente des études de population menées en Afrique australe afin de déterminer la répartition des personnes souffrant d'AOC	Non	Non	AOC	Soin de santé ; Soins génétiques ; prise en charge	Des études sur les soins de santé et les soins génétiques documentent la gamme de problèmes oculaires et cutanés et suggèrent des moyens efficaces et durables de gérer ces besoins dans un contexte de ressources limitées. Des programmes novateurs de soins génétiques dans le nord de l'Afrique du Sud facilitent la gestion à faible coût de l'albinisme, renforcent l'estime de soi et sensibilisent la communauté, contribuant ainsi à améliorer les perspectives de santé à long terme et l'intégration sociale des personnes touchées. Cette approche holistique de la lutte contre l'albinisme, tant d'un point de vue médical que sociologique, pourrait être appliquée dans d'autres régions d'Afrique où cette affection sévit.

**Tableau 6. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Kronick, 2016, Unseen Impairment: Pediatric Primary Care Management of Oculocutaneous Albinism 2	Cet article traite de la physiopathologie, de l'épidémiologie, de la présentation clinique et du diagnostic différentiel.	Non	Non	AOC	vue d'ensemble physiopathologie épidémiologie diagnostic différentiel présentations cliniques préoccupations développementales préoccupations psychosociales rôle des Infirmières praticiennes	AOC2 est une maladie génétique considérée traditionnellement sous l'angle de ses manifestations oculaires et dermatologiques. Peu d'attention est accordée au stress psychologique et émotionnel que l' AOC2 peut causer aux familles. Les Infirmières praticiennes joue un rôle important non seulement dans la détection de la maladie, mais également dans la gestion psychosociale pour assurer des résultats optimaux. Les enfants atteints d' AOC2 peuvent ne pas sembler différents de leurs pairs et, par conséquent, peuvent se sentir obligés de cacher leur déficience. La déficience visuelle associée à AOC2 ne signifie pas que l'enfant sera fonctionnellement altéré et il est important que les infirmières auxiliaires aident les aidants naturels à comprendre le manque relatif de restriction que l' AOC2 impose à la vie d'un enfant. Bien que les spécialistes gèrent les problèmes cliniques associés au problème visuel, les IP peuvent aider à combler le fossé et guider les familles. Il n'y a aucune raison de réduire les attentes pour un enfant avec AOC 2; La prise de conscience précoce des ressources disponibles et du soutien psychosocial aidera ces enfants à s'épanouir.

**Tableau 6. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
van der Worp, 2014, Modern scleral contact lenses: A review.	Ce manuscrit présente une synthèse des applications actuelles de différents types de lentilles cornéennes de contact (tous types), de leurs méthodes de fixation événements indésirables.	Oui	Oui	lentilles cornéennes de contact	<p>Aperçu historique</p> <p>Dessins de lentilles sclérales</p> <p>Approches d'adaptation</p> <p>Indications de lentilles de contact sclérales</p> <p>Performance de la lentille sclérale</p> <p>Effets indésirables potentiels des lentilles de contact sclérales</p>	<p>La gamme d'indications de lentilles cornéennes de contact dans les pratiques de lentilles de contact semble être en expansion, et elle inclut désormais de plus en plus des yeux moins sévères et même non compromis. Toutes les lentilles qui reposent partiellement ou totalement sur la sclérotique sont incluses sous le nom de lentilles cornéennes de contact dans le présent document. ; Bien que la Scleral Lens Education Society recommande une classification plus poussée. Lorsqu'une lentille repose partiellement sur la cornée (au centre ou à la périphérie) et partiellement sur la sclérotique, on parle de lentille cornéo-sclérale. Une lentille reposant entièrement sur la sclérotique est classée comme une lentille sclérale (diamètre maximal 25 mm). Lorsque la sclérotique concerne pleinement la sclérotique, le groupe de lentilles sclérales comprend également les lentilles mini-sclérales et les lentilles larges-sclérales. Ce manuscrit présente une synthèse des applications actuelles de différents types de lentilles cornéennes de contact (tous types), de leurs méthodes d'ajustement et de leurs résultats cliniques, y compris les résultats potentiels. événements indésirables. Les effets indésirables associés à ces lentilles sont rares, mais le clinicien doit en être conscient pour éviter des dommages supplémentaires aux yeux, qui sont souvent déjà compromis.</p>

Aucun traitement spécifique n'existe pour l'albinisme à l'heure actuelle (36) .

## 4.1 Photoprotection cutanée

La prise en charge doit souligner l'importance de la photoprotection. Pour minimiser le risque de cancers cutanés, les individus doivent être informés sur les méthodes de photoprotection:

- port de vêtements couvrant (chemises à manches longues, pantalons longs) et limitant le passage des UV, notamment pour les vêtements d'été, et les chapeaux à larges bords.
- la photoprotection horaire (planification des activités en plein air en dehors des heures où le soleil est le plus fort)
- utilisation des écrans solaires d'indice maximal contre les ultraviolets A et B pour les zones exposées et non couvertes par les vêtements.

Un article de 2003 (36) fait une revue sur les atteintes cutanées observées dans le monde. Les patients atteints d'albinisme présentent une extrême sensibilité à la lumière UV et ont besoin d'être protégés du soleil. Une étude portant sur 1 000 patients atteints d'albinisme au Nigéria a montré une incidence de 100% de survenue de lésions cutanées pré-malignes ou malignes chez des personnes atteintes d'albinisme qui avaient un travail en extérieur avec 5 décès rapportés (37). Une autre étude (38) a rapporté une cohorte de 17 patients atteints d'albinisme ayant eu un diagnostic histologique de carcinome adénocystique au Nigeria, de 1979 à 2008. Une étude rétrospective (39) sur un registre des cas des personnes atteintes d'albinisme à Abidjan de 2004 et 2015 a montré une localisation céphalique importante des tumeurs (principalement des Carcinomes Epidermoïdes Cutanés (CEC)) confirmant la nécessité du port de chapeau chez la personne atteinte d'albinisme.

Une photoprotection efficace dès le plus jeune âge permet de limiter le développement de carcinomes cutanés (4).

Une éducation thérapeutique des parents et des enfants atteints doit être entreprise pour réaliser une photoprotection adéquate (pour les UVB mais aussi les UVA qui traversent le verre). À l'adolescence, l'éducation doit être renforcée et une surveillance clinique annuelle de dépistage de lésions précancéreuses et cancéreuses cutanées est recommandée.

Les auteurs (40) recommandent de prendre des précautions universelles contre l'exposition au soleil tôt dans l'enfance, et tout au long de la vie, incluant la planification des activités en plein air en dehors des heures où le soleil est le plus fort, le port de vêtements de protection pour couvrir la peau autant que possible et l'utilisation de crèmes solaires pour les peaux exposées.

## 4.2 Traitement des complications cutanées

Un traitement minutieux des lésions actiniques est impératif.

Les atteintes cutanées peuvent être prises en charge par différentes modalités de traitement, dont la cryothérapie (prise en charge des lésions précancéreuses par la cryothérapie) ou des chimiothérapies topiques (36,41)

## 4.3 Développement visuel (équipement optique)

Les problèmes ophtalmologiques sont dus au nystagmus, aux anomalies de réfraction, au strabisme, à l'hypoplasie de la fovéa et aux anomalies de développement des voies optiques.

L'amblyopie fonctionnelle liée à la photophobie et aux amétropies peut être améliorée par des mesures précoces (correction optique totale, protection solaire de la rétine par le port de chapeaux, verres filtrants, lentilles teintées, correction optique avec verres filtrants pour l'extérieur).

L'amblyopie organique secondaire au nystagmus, à l'hypoplasie maculaire et aux anomalies de développement des voies optiques ne peut pas être corrigée par le port de lunettes ou de lentilles. Des aides visuelles (loupes, téléagrandisseur, ordinateur avec logiciel d'agrandissement) pourront être utilisées pour améliorer la vision de près en particulier dans le cadre scolaire et professionnel.

### 4.3.1 Correction optique

Les patients atteints d'albinisme peuvent être myopes, hypermétropes mais surtout astigmates. Les corrections optiques sont le port de lunettes (verres correcteurs) et/ou de lentilles de contact.

Il existe 2 types de lentilles :

- Les lentilles rigides : gain d'acuité visuelle en cas de forte amétropie; elles sont à préférer chez l'enfant et le jeune adolescent pour préserver au mieux la surface oculaire
- lentilles souples : gain d'acuité visuelle moins intéressante en cas d'astigmatisme fort, mais elles présentent l'avantage de pouvoir intégrer une teinte... qui peut diminuer l'intensité de la photophobie (42)

Les verres correcteurs à double foyer voire progressifs et les loupes améliorent la vision de près chez l'enfant scolarisé.

Une étude (43) a suggéré que l'acuité visuelle, corrigée par port de lunettes ou de lentilles, peut s'améliorer tout au long de la petite enfance. Cela influe sur la maturation de la vision naturelle, l'atténuation du nystagmus, le positionnement de la tête

Il est donc important d'avoir une correction optimale dès le plus jeune âge pour que le développement visuel soit le meilleur possible.

Il existe des recommandations pour la prescription des lunettes chez les enfants atteints d'albinisme (Tableau de prescription des lunettes).

Il est important de connaître le spectre de l'acuité visuelle des enfants atteints d'albinisme (44). L'échelle adaptée de l'OMS permet de classer les types de malvoyances.

		Champ Visuel	AV Binoculaire Corrigée	
			Maximum	Minimum
Malvoyance	I	Au moins 20°	3/10	1/10
	II		1/10	1/20
Cécité	III	Entre 5° et 10°	1/20	1/50
	IV	Inf 5°	1/50	PL
	V		Pas de perception lumineuse	

Figure 3: classification adaptée de l'OMS, Bellon 2012 (DU de basse vision)

La baisse de vision tardive dans la vie d'un adulte est considérée comme un processus distinct de l'albinisme si la vision de l'enfant était stabilisée.

#### 4.3.2 Prise en charge de l'amblyopie et de la basse vision

En cas d'amblyopie unilatérale surajoutée à la basse vision bilatérale, la prise en charge est essentielle lors du développement visuel. Cette rééducation de l'amblyopie strabique ou fonctionnelle sera effectuée par tous types de pénalisation du meilleur œil (occlusion, optique...)

Une rééducation basse vision pourra aussi être indiquée.

### 4.3.3 Protection solaire de la rétine

La photophobie est très présente chez les patients ayant un albinisme, elle peut varier et peut être sévère (photodysphorie).

Cette sévérité n'est pas corrélée avec le niveau de pigmentation oculaire ou cutanée (38).

La prise en charge comprend :

- des verres correcteurs teintés (36)
- un chapeau couvrant (à large bord)

Des lentilles de contact teintées ont été proposées pour améliorer la photophobie et le confort des patients atteints d'albinisme; cependant, les soins et l'entretien peut limiter leur utilisation. Les lentilles peintes ont aussi été employées pour réduire l'éblouissement dans l'aniridie et l'albinisme (45), bien que cette utilisation doive techniquement entrer dans la catégorie de l'amélioration de la vision plutôt que dans les indications cosmétiques.

## 4.4 Traitement médicamenteux

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique de l'AOC. L'identification des bases moléculaires de l'AOC, permet une meilleure compréhension de sa physiopathologie avec l'idée de proposer des thérapies ciblées. Des études cliniques sont en cours (tableau 7) (46).

La nitisinone est une molécule utilisée dans le traitement de la tyrosinémie de type 1. Elle inhibe une enzyme du catabolisme de la tyrosine et augmente les taux plasmatiques de la tyrosine. Il a été montré que l'administration de nitisinone à des souris ayant une diminution de l'activité tyrosinase entraînait une augmentation des taux plasmatiques de tyrosine et une augmentation de la pigmentation avec une augmentation du contenu en mélanine dans les Mélanocytes (47,48) .

La L-DOPA constitue également une approche intéressante dans la correction des anomalies visuelles en raison de son rôle majeur dans le développement rétinien mis en évidence chez la souris albinos transgénique exprimant la tyrosine hydroxylase.

Des études animales (49,50) ont par ailleurs montré l'intérêt de transfert de gène rétinien par virus adéno-associé (VAA) qui peut augmenter le nombre de mélanosomes en améliorant le développement de la rétine, et en limitant la dégénérescence des photorécepteurs, apportant de nouvelles perspectives thérapeutiques potentielles d'albinisme.

**Tableau 7. Etudes cliniques sur la prise en charge**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Etudes cliniques						
En cours <u>NCT01838655</u> NHIS	Pour voir si la nitisinone peut aider à améliorer la pigmentation des yeux et la vision chez les personnes atteintes d'OCA1B	Non randomisé, Etude de sécurité / efficacité, Affectation à un seul groupe, Open Label	Forme OCA1B	Nitisinone (phase1, phase2)		
En cours, <u>NCT01663935</u> Johns Hopkins University	déterminer si l'amélioration de la vision est liée au remplacement du déficit (dopamine)	Étude d'efficacité, attribution d'un seul groupe, Open Label	50 : OCA1a, OCA1b, OCA2, and unclassified OCA	Levodopa/carbidopa (phase2)	Amélioration de l'acuité visuelle, fonction rétinienne, sensibilité aux couleurs et aux contrastes	

**Tableau 7. Etudes cliniques sur la prise en charge**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
En cours, <a href="#">NCT02200263</a>	étudier les effets de la supplémentation en lutéine et en zéaxanthine sur le pigment maculaire et la fonction visuelle dans les cas d'albinisme oculaire ou oculo-cutané	Randomisé, Affectation parallèle, Double aveugle,	28 : Oculocutaneous Albinism 1 and 2	Lutein plus Zeaxanthin	Densité optique du pigment maculaire, acuité de contraste, champ visuel, fixation et sensibilité rétinienne centrale, meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA)	L'écart strabique moyen était de 7,2 DP avec des lunettes et de 10,0 PD sans lunettes à distance (P = 0,006) et 10,8 PD avec lunettes et 14 PD sans lunettes à proximité (P = 0,042).
<b>Matériel optique</b>						
Anderson, 2004 (51)	évaluer l'effet de la correction des lunettes d'erreur de réfraction sur les résultats cliniques et conformité	Prospective GRADE C Niveau 4	19 OCA1, 12 OCA 2, and 4 OA1	Des lunettes		le port de lunettes chez les personnes atteintes d'albinisme peut améliorer de manière significative l'acuité visuelle, l'acuité persiste
Dijkstal, 2012 (43)	Déterminer si l'acuité visuelle mieux corrigée binoculaire (B-BCVA) s'améliore au cours des premières années d'école chez les patients atteints d'albinisme	GRADE C Niveau 4		meilleure acuité visuelle corrigée binoculaire		B-BCVA améliore souvent l'albinisme dans les premières années d'école et cette observation devrait être incluse dans le conseil

**Tableau 7. Etudes cliniques sur la prise en charge**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Majeed, 2013 (52)	Trouver le filtre le plus efficace chez les patients atteints d'albinisme pour améliorer leur contraste et réduire leur éblouissement, ainsi que l'amélioration de l'état visuel des patients atteints d'albinisme après leur traitement par des filtres	Case series GRADE C Niveau 4	30 albinism patients (OCA, OA)	filtre ambre, filtre gris clair et gris moyen	trois fonctions visuelles (acuité visuelle, contraste et éblouissement)	L'efficacité du filtre gris clair est bien meilleure et significative dans l'albinisme que tout autre filtre
<b>Chirurgie</b>						
Hertle RW, US, 2004 (53)	caractériser les effets cliniques et électrophysiologiques de la chirurgie du muscle extra-oculaire chez les patients AOC	Série de cas interventionnels, prospectifs, de cohortes et non comparatifs GRADE C Niveau 4	15 OCA1A/ OCA2	Chirurgie des muscles extraoculaires	la chirurgie des muscles extra-oculaires chez les patients atteints de SIN a des résultats neurologiques et visuels indépendants	BBOCA a augmenté de 0,1 LogMar ou plus chez 14/15 patients. Pour AHP +/- avec ou sans strabisme = AHP amélioré de manière significative (p <0,01 pour tous). Les valeurs NAFX, NUZP, NUZW et FOV mesurées à partir des enregistrements de mouvements oculaires ont montré des augmentations persistantes et significatives chez tous les patients (p <0,01 pour tous).

**Tableau 7. Etudes cliniques sur la prise en charge**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Villegas, 2010 (54)	Évaluer l'effet de la chirurgie du strabisme sur le nystagmus et l'acuité visuelle chez les patients atteints d'albinisme oculo-cutané	étude rétrospective non concurrente GRADE C Niveau 4	13 patients AOC	Chirurgie du strabisme avec sous-corrrection de 0,5 mm dans chaque muscle à partir des mesures standard de Marshall Parks	acuité visuelle	Six des 13 patients oculo-cutanés ont signalé une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée après la chirurgie. Deux des 13 patients oculo-cutanés n'avaient pas de nystagmus après la chirurgie du strabisme. Tous les patients étaient orthotropes après la chirurgie.
Wong, 2005 (55)	Description des résultats de six yeux présentant une déficience en iris ayant subi l'implantation de la LIO d'aniridie à diaphragme noir dans diverses conditions	Descriptif, série de cas GRADE C Niveau 4	1 OCA et 4 autres causes noir	diaphragme aniridie lentille intraoculaire	étendue de l'inflammation, pression intraoculaire (PIO), centrage de la LIO, modifications de la BCVA et de l'éblouissement subjectif et photophobie	Les résultats d'utilisation de la LIO à diaphragme noir sont encourageants. Les patients étaient satisfaits de leurs résultats visuels et réduction de la photophobie, en tenant compte de la anomalies oculaires.
Karatza, 2007 (56)	Évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'implantation d'appareils prothétiques à iris chez des patients atteints d'albinisme	Série de cas rétrospective non comparative GRADE C Niveau 4	8 patients avec une diminution de l'épithélium pigmentaire de l'iris secondaire à un albinisme (OA, AOC)	Dispositif iris – IOL combiné (modèle Ophtec 311)	L'acuité visuelle, la réduction subjective de l'éblouissement, les résultats anatomiques postopératoires et les complications peropératoires ou postopératoires	L'implantation d'appareils prothétiques à l'iris semble être utile dans la prise en charge des patients présentant un déficit en iris secondaire à un albinisme. La procédure était sûre et particulièrement efficace pour réduire les reflets et la photophobie chez la plupart des patients.

**Tableau 7. Etudes cliniques sur la prise en charge**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Shihah, 2016, Pains among persons with albinism in Malaysia: A call for immediate interventions	Identification des douleurs des personnes atteintes d'albinisme en Malaisie	Etude de cohorte Grade D Niveau 4	Vingt personnes atteintes d'AOC	Enquête	questionnaire standardisé des pays nordiques pour l'analyse des symptômes musculo-squelettiques. qualité de vie liée à la santé (HRQL SF8)	Toutes les personnes interrogées (100%) ont ressenti de la douleur au cours des 12 derniers mois, 95% ont déclaré souffrir de graves douleurs à l'épaule et au cou, et 90% pour le haut et le bas du dos causées par une mauvaise ou mauvaise posture. Parmi les personnes interrogées, 95% ont déclaré souffrir de douleurs à la tête et au thorax et 100% dans la région de l'abdomen. La photophobie était répandue et entravait leurs activités quotidiennes. Malgré des douleurs sévères, leur qualité de vie a été peu affectée. En raison de la prévalence élevée de la douleur, il est urgent de mettre en place des programmes de promotion de la santé pour sensibiliser davantage à la réduction de la douleur. La gestion de la douleur devrait inclure la correction de leur posture ou de l'utilisation de gadgets. Par la suite, l'équipe de recherche actuelle inclut des travaux sur des tables de lecture automatiques surélevées afin d'aider les PWA à effectuer des activités nécessitant une vision visuelle.

## 4.5 Prise en charge de la douleur

Une étude récente (57) malaysienne s'est intéressée à l'augmentation de la prévalence de la douleur dans le dos et les épaules chez les personnes atteintes d'albinisme qui s'expliquent par les mauvaises postures adoptées par les patients pour bloquer le nystagmus. L'auteur indique qu'il existe un besoin urgent de programmes de promotion de la santé afin de sensibiliser et de réduire la douleur, et qu'il est nécessaire de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre le risque.

L'opération du nystagmus et/ou du strabisme avec position de fixation compensatrice responsable de « torticolis oculaire » permet de corriger les mauvaises attitudes et de prévenir à terme les douleurs de dos et d'épaules.

## 5 Prise en charge chirurgicale

### 5.1 Intervention sur le strabisme et le nystagmus

En présence d'une position de blocage avec position anormale de la tête, une intervention chirurgicale peut être proposée. Elle vise à améliorer le « torticolis oculaire » en déplaçant la position de moindre nystagmus dans le regard de face mais ne permet pas d'améliorer de façon majeure la vision ou de faire disparaître le nystagmus.

La technique chirurgicale de grand recul des 4 muscles oculo-moteurs horizontaux pour traiter le nystagmus peut améliorer l'acuité visuelle, mais ces résultats n'ont pas été confirmés par des essais randomisés contrôlés. L'incapacité à améliorer l'acuité visuelle des patients atteints d'albinisme peut être attribuée à l'hypoplasie fovéale et aux anomalies des voies optiques -

Les techniques utilisées pour opérer les nystagmus et les strabismes des patients atteints d'albinisme ne sont pas différentes de celles utilisées chez les patients non porteurs d'albinisme. Les indications sont adaptées à chaque cas et discutées par des ophtalmologistes spécialisés en strabologie.

## 6 Parcours de soin

**Tableau 8. Etudes cliniques sur la prise en charge**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Berger, 2011, Squamous-cell carcinoma in situ in a patient with oculocutaneous albinism.	Description d'un cas d'albinisme	Etude de cas Grade D Niveau 4	1 homme de 36 ans atteint d'albinisme	Examen clinique	Examen physique ; biopsie	Le patient avait les yeux, les cheveux et la peau clairs. L'examen physique a révélé un photodommage important. Un échantillon de biopsie cutanée de la partie postérieure de la jambe a montré un carcinome épidermoïde in situ. Les types les plus courants d'albinisme oculocutané (AOC), AOC 1 et AOC 2, sont les troubles de pigmentation autosomiques récessifs qui affectent généralement la peau, les cheveux, les yeux et les oreilles. Les cancers de la photo et de la peau pèsent sur les patients atteints d'albinisme. En Afrique, où l'albinisme est répandu, les albinos sont confrontés à une multitude de problèmes sociaux et médicaux. La surveillance du cancer de la peau est une considération importante pour les albinos et la protection solaire est primordiale.

**Tableau 8. Etudes cliniques sur la prise en charge**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Whang, 2002, Grating acuity in albinism in the first three years of life.	Comparer l'acuité réseau des enfants de 1 à 3 ans atteints d'albinisme à celle d'enfants normaux du même âge et déterminer si le pigment oculaire et la structure maculaire sont prédictifs de l'acuité visuelle du réseau.	Etude de cohorte transversale rétrospective Grade D Niveau 4	64 enfants atteints d'albinisme d'un an	Examen clinique	l'acuité du réseau binoculaire a été mesurée avec des cartes d'acuité visuelle de Teller ; La transillumination de l'iris et la transparence maculaire ont été classées selon les échelles publiées. La présence ou l'absence de pigment mélanique maculaire et d'un réflexe fovéal rudimentaire ont été évalués avec une ophtalmoscopie directe et indirecte, respectivement.	Les acuités moyennes des enfants atteints d'albinisme à l'âge 1 (2,48 cycles / degrés), 2 (3,62 cy / degrés) et 3 (5,87 cy / degrés) étaient inférieures de 2,3, 2,1 et 1,7 octaves aux normes publiées ( tous avec P <0,001). Les variables étudiées n'étaient pas en corrélation avec l'acuité visuelle, à l'exception de la transparence maculaire à l'âge 2 (r = 0,40; P = 0,030). L'acuité peut être utilisée pour évaluer la réduction de la fonction visuelle de l'albinisme au cours des trois premières années de la vie. Cependant, la gradation de la transillumination de l'iris et de la transparence maculaire et la reconnaissance d'un réflexe annulaire ou de mélanine maculaire ne sont pas systématiquement corrélées au développement de la vision mesurée par l'acuité.

**Tableau 8. Etudes cliniques sur la prise en charge**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
---------------------------------------	-----------------	---------------------------------------	-------------------	---------------------	-----------------------------	-----------------------------------

**Tableau 8. Etudes cliniques sur la prise en charge**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
<p>Louwagie, 2006, Correlation of grating acuity with letter recognition acuity in children with albinism.</p>	<p>Cette étude a été entreprise pour déterminer si l'acuité râpage dans la petite enfance peut être utilisée comme facteur prédictif de l'acuité de reconnaissance des lettres chez les patients atteints d'albinisme.</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective</p>	<p>30 enfants de 1 ans</p>	<p>Examen clinique</p>	<p>Comparaison du « grating acuity » binoculaire et reconnaissance des lettres</p>	<p>« grating acuity » binoculaire moyenne était respectivement de 2,0, 1,9 et 1,5 octave inférieure à la norme correspondante à l'âge 1, 2 et 3 ans (<math>p &lt; 0,001</math> à tous les âges). L'acuité réseau moyenne aux âges 1, 2 et 3 était corrélée modérément (<math>r = 0,458, 0,502</math> et <math>0,471</math>, respectivement; toutes avec <math>p &lt; 0,05</math>) avec l'acuité moyenne de reconnaissance des lettres binoculaires des mêmes enfants de 4 à 6 ans. Une analyse de sous-groupe de 9 patients suivis longitudinalement a montré une forte corrélation entre l'acuité du réseau binoculaire aux âges 1 et 2 et l'acuité de la lettre (<math>r = 0,745, P = 0,021</math>; <math>r = 0,930, P &lt; 0,001</math>, respectivement) et une corrélation modérée à 3 ans (<math>r = 0,685, p = 0,042</math>). Dans le groupe le plus large et le sous-groupe longitudinal, l'acuité binoculaire moyenne aux âges 1 et 2 était pire que l'acuité moyenne de reconnaissance des lettres binoculaires à l'âge de 4 à 6 ans (test t pour échantillons appariés, <math>p &lt; 0,001</math>). L'acuité réseau binoculaire moyenne à 3 ans dans les deux groupes ne différait pas de manière significative de l'acuité moyenne de reconnaissance des lettres binoculaires à l'âge de 4 à 6 ans (test t pour échantillons appariés, <math>p = 0,790, 0,215</math>, respectivement). Les parents doivent être informés que la vision mesurée en « grating acuity » à 3 ans fournit une estimation de l'acuité future de la reconnaissance des lettres chez les enfants atteints d'albinisme.</p>

**Tableau 8. Etudes cliniques sur la prise en charge**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Kutzbach, 2009, Evaluation of vision-specific quality-of-life in albinism.	Cette étude a utilisé le questionnaire de la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI-VFQ) pour déterminer l'effet de l'ophtalmopathie associée à l'albinisme sur la qualité de vie.	Etude de cohorte Grade D Niveau 4	44 patients atteints d'albinisme âgés de plus de 18 ans	questionnaires	25 questions sur la qualité de vie (VFQ-25) et 14 questions sur le bien-être (VFQ-39),	L'acuité visuelle la mieux corrigée était de 20/83 (extrêmes, 20/20 à 20/320). Quarante-huit pour cent ont déclaré être actuellement en mesure de conduire avec leur condition. Les participants ont perçu des problèmes d'échelle moyenne avec leur vision générale (note médiane de sous-échelle de 60,0). L'acuité visuelle était en corrélation modérée avec les scores composites NEI-VFQ globaux ( $r(s) = 0,40, p = 0,01$ pour VFQ-25 et $r(s) = 0,36, p = 0,02$ pour VFQ-39). Les déficiences les plus notables ont été enregistrées pour l'acuité visuelle à distance, la santé mentale spécifique à la vision et les difficultés de rôle spécifiques à la vision (scores médians de la sous-échelle VFQ-39 de 66,7, 70,0 et 75,0, respectivement). Les différences selon le sexe étaient insignifiantes. Des effets de plafond plus importants ont été observés pour le VFQ-25 par rapport au VFQ-39. Le NEI-VFQ-39 est une méthode d'évaluation des effets autodéclarés de la QDV liée à la vision chez l'albinisme et peut être utilisé comme base de référence pour l'évaluation des résultats d'études interventionnelles chez ces patients.

**Tableau 8. Etudes cliniques sur la prise en charge**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Rosenmann, 2009, Prenatal molecular diagnosis of oculocutaneous albinism (OCA) in a large cohort of Israeli families.	Présenter nos données accumulées sur le diagnostic moléculaire prénatal de l'albinisme oculocutané (AOC) dans une large cohorte de familles israéliennes d'albinos.	Etude de cohorte Grade C Niveau 4	37 familles	Tests prénataux	un test prénatal moléculaire a été réalisé en combinant le dépistage de mutation, le séquençage direct et l'analyse d'haplotype.	Au total, 55 tests prénatals ont été effectués dans 37 familles; le proposus était proposé dans 26 familles et dans 11 familles, un parent ou un parent proche. Dans 32 familles, des mutations de la tyrosinase (TYR) ont été diagnostiquées. Dans 5 familles, une mutation du gène P. a été détectée. Douze fœtus albinos ont été diagnostiqués. Suite à des consultations génétiques supplémentaires, tous les couples ont choisi de mettre fin à la grossesse. Trois autres grossesses ont été interrompues pour d'autres raisons. Les familles présentant un risque accru de contracter un enfant albinos présentant un handicap visuel sévère recherchent des conseils et des tests génétiques de consultation prénatale et prénatale pour la prévention de la progéniture touchée. Nos méthodes combinées de test de génétique moléculaire permettent une approche nationale de la prévention de l'albinisme. Le même paradigme peut être appliqué à d'autres populations atteintes d'albinisme.

**Tableau 8. Etudes cliniques sur la prise en charge**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Klemen, 2015, Does an Increased Prevalence Rate of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Exist Among Persons With Albinism?	Dans cette correspondance, nous souhaitons indiquer pourquoi il est peu probable qu'une "" anomalie supplémentaire du circuit neuronal du CNS dans l'albinisme "soit présente et que la cause la plus probable du comportement inattentif / hyperactif chez les enfants et les adultes étudiés ne soit pas le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention	NA	NA	NA	NA	<p>Conseillez aux professionnels de la santé, aux éducateurs et aux prestataires de soins de ne pas présumer que la cause sous-jacente du comportement inattentif / hyperactif chez les enfants atteints d'albinisme est plus susceptible que la population générale d'être due au trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention.</p> <p>2. conseiller aux professionnels de la santé, aux éducateurs et aux dispensateurs de soins d'explorer d'autres causes du comportement inattentif / hyperactif, telles que les difficultés liées au fait de vivre avec une déficience visuelle et une apparence visiblement différente.</p> <p>3. se féliciter des recherches sur les causes possibles de la prévalence accrue du comportement inattentif / hyperactif chez les enfants atteints d'albinisme; à la fois psychosocial et neurologique</p>

**Tableau 8. Etudes cliniques sur la prise en charge**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Kutzbach, 2008, Neurodevelopment in children with albinism.	Évaluer le développement neurologique chez les enfants atteints d'albinisme.	Séries de cohortes observationnelles. Grade C Niveau 4	78 enfants atteints d'albinisme âgés de 4 à 18 ans.	Questionnaire	Sept paramètres neurodéveloppementaux ont été mesurés, notamment le début de la marche, la démarche en tandem, les mouvements répétitifs des doigts, les mouvements séquentiels des doigts, la position debout sur un pied, les sauts sur un pied et le lancer de balle par-dessus. Les performances scolaires, les performances de lecture et la présence de trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention ont également été mesurées.	La BCVA variait de 20/20 à 20/800, avec une médiane de 20/150. Un diagnostic de trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention était présent dans 21,8% des cas et un trouble envahissant du développement était observé chez trois enfants (3,8%). Aucun retard de développement significatif n'a été observé chez la majorité des enfants. Le développement moteur était généralement dans les limites de la normale et n'était pas affecté par la sévérité de la déficience visuelle. Les parents ont déclaré que 82% des élèves avaient des résultats en mathématiques et 74% en lecture. Seulement 18% ont obtenu des résultats inférieurs à la moyenne aux tests de lecture standardisés. La plupart des enfants atteints d'albinisme ont un développement neurologique normal malgré une déficience visuelle et une prévalence accrue du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention.

**Tableau 9. Revues systématiques de la littérature**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*</b>	<b>Critères de sélection des études</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Critères d'évaluation</b>	<b>Résultats et signification</b>
---------------------------------------	-----------------	---	---	---	------------------------------	-----------------------------------

Chikako, 2015, Malignant Skin Tumors in Patients with Oculocutaneous Albinism	Analyser les rapports sur les cancers de la peau chez les albinos publiés dans les publications anglaise et japonaise afin de préparer des lignes directrices pour une gestion efficace du cancer de la peau chez les albinos.	Oui	Non	AOC et cancer de la peau	Nombre de lésions cutanées cancéreuses	Entre 1978 et 2013, 11 mélanomes malins, 4 carcinomes basocellulaires et 6 carcinomes épidermoïdes ont été rapportés au Japon. Les sous-types des 11 mélanomes malins étaient nodulaires dans 7 cas, étendus superficiels dans 3 cas et lésions métastatiques dans 1 cas. Les mélanomes amélanotiques comprenaient 7 des 11 cas de mélanome malin chez des patients japonais atteints d'AOC. Vingt-cinq mélanomes malins, 50 carcinomes basocellulaires et 151 cas de carcinomes épidermoïdes ont été rapportés dans le monde entier dans la littérature anglaise entre 1952 et 2013. une surveillance cutanée régulière par des dermatologues certifiés par le conseil d'administration est requise pour les patients adultes atteints d'AOC
---	--	-----	-----	--------------------------	--	---

Le parcours de soin d'un patient atteint d'albinisme doit comprendre 3 dimensions principales : ophtalmologique, dermatologique et génétique. A ces dimensions et de manière discutable en fonction du profil de chaque patient, peuvent s'ajouter le suivi neurologique, le suivi psychologique, le suivi médicosocial et le suivi ORL. Peu de recommandations existent au niveau international. Au niveau national, des recommandations sur les complications liées à l'albinisme peuvent être retrouvées (HAS, InCA, Inserm, Société Française d'ophtalmologie, Société française de Dermatologie).

Tableau 9 : Liste des liens vers les recommandations sur les complications liées à l'albinisme

Auteur, année, pays	Titre et Lien
---------------------	---------------

Auteur, année, pays	Titre et Lien
<b>James Haefemeyer</b> (NOAH), Etats Unis	« Information Bulletin - Sun Protection » <a href="http://www.albinism.org/site/c.fIKYIdOUihJ4H/b.9260361/k.834B/Information_Bulletin_Sun_Protection.htm">http://www.albinism.org/site/c.fIKYIdOUihJ4H/b.9260361/k.834B/Information_Bulletin_Sun_Protection.htm</a>
<b>NOAH, Etats Unis</b>	« Information Bulletin Low Vision » <a href="http://www.albinism.org/site/c.fIKYIdOUihJ4H/b.9260349/k.BB9C/Information_Bulletin_Low_Vision_Aids.htm">http://www.albinism.org/site/c.fIKYIdOUihJ4H/b.9260349/k.BB9C/Information_Bulletin_Low_Vision_Aids.htm</a>
<b>HAS, 2012, France</b>	Détection précoce du mélanome cutané <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/recommandation_actualisation_de_la_revue_de_la_litterature_dune_recommandation_en_sante_publique_sur_la_detection_precoce_du_melanome_cutane.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/recommandation_actualisation_de_la_revue_de_la_litterature_dune_recommandation_en_sante_publique_sur_la_detection_precoce_du_melanome_cutane.pdf</a>
<b>HAS, InCA, 2013, France</b>	Mélanome cutané métastatique <a href="http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-de-la-peau">http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-de-la-peau</a>
<b>HAS, InCA, 2009, France</b>	Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique <a href="http://www.e-cancer.fr/content/download/58347/531952/file/carcinome-epidermoide-cutane_rapport-integral.pdf">http://www.e-cancer.fr/content/download/58347/531952/file/carcinome-epidermoide-cutane_rapport-integral.pdf</a>
<b>HAS, 2012, France</b>	Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Mélanome cutané <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_644443/fr/ald-n-30-melanome-cutane">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_644443/fr/ald-n-30-melanome-cutane</a>
<b>HAS, 2002, France</b>	Dépistage précoce des troubles de la fonction visuelle chez l'enfant pour prévenir l'amblyopie <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272178/fr/depistage-precoce-des-troubles-de-la-fonction-visuelle-chez-l-enfant-pour-prevenir-l-amblyopie?xtmc=&amp;xtr=6">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272178/fr/depistage-precoce-des-troubles-de-la-fonction-visuelle-chez-l-enfant-pour-prevenir-l-amblyopie?xtmc=&amp;xtr=6</a>

Auteur, année, pays	Titre et Lien
InSERM, 2002, France	Déficits visuels Dépistage et prise en charge chez le jeune enfant <a href="http://www.inserm.fr/content/download/7308/56251">http://www.inserm.fr/content/download/7308/56251</a>
HAS, 2009, France	Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations prévus à l'article L. 162-17-2-1 (xeroderma dermique) <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/avis_art56_xp_web.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/avis_art56_xp_web.pdf</a>

## 6.1 Suivi dermatologique

Okulicz et al. (36) proposent que les personnes atteintes d'albinisme soient suivies chaque année par leur médecin pour le développement de lésions cutanées précancéreuses et cancéreuses. Une revue récente (58) de la littérature va dans ce sens. La revue avait pour objectif de préparer la rédaction d'un guideline pour la population japonaise de personnes atteintes d'albinisme et a été réalisée sur les études de 1953 à 2014 et recense parmi les OCA :

- 50 basal cell carcinoma (BCC) = carcinome basocellulaire
- 151 Squamous cell carcinoma (SCC) = carcinome épidermoïde
- 25 cas de Malignant melanoma (MM) = mélanome

Cette revue conclut qu'une surveillance régulière de la peau par des dermatologues certifiés est requise pour les patients adultes porteurs d'un albinisme.

Pour certains auteurs (59), en raison de leur risque accru de cancer cutané, un examen dermatologique est recommandé pour les patients avec albinisme au moins deux fois par an.

La prise en charge des complications (carcinome épidermoïde, carcinome basocellulaire, mélanome cutané) fait l'objet de recommandation HAS-InCA.

## 6.2 Suivi ophtalmologique

En plus de la surveillance de la peau, la surveillance ophtalmologique est également recommandée (43,59).

L'acuité visuelle se développant jusqu'à environ l'âge de 6/8 ans, une visite annuelle est indispensable pendant cette période voire plus les premières années, car il peut être nécessaire d'ajuster la correction visuelle plus d'une fois par an (60) Il a été proposé (61) l'utilisation d'une grille d'acuité par regard préférentiel pour évaluer la réduction de la fonction visuelle dans l'albinisme au cours des 3 premières années de vie. La gradation de la transillumination de l'iris, l'hypoplasie maculaire ne sont pas significativement corrélées avec le développement de la vision mesurée par la grille. Par contre cette grille utilisée à l'âge de 3 ans est partiellement corrélée à la future acuité de reconnaissance de lettres chez les enfants atteints d'albinisme (62).

Une équipe (63) propose une méthode par questionnaire (NEI-VFQ-39) pour évaluer les effets de la qualité de vie liée à la vision dans l'albinisme et qui pourrait être utilisée comme référence pour l'évaluation des résultats dans les études interventionnelles chez ces patients. Dans les formes les moins sévères d'albinisme l'amélioration de la fonction visuelle peut permettre à l'âge adulte l'obtention du permis de conduire. Dans les formes plus sévères le suivi inclut le soutien et les conseils liés au handicap visuel.

## 6.3 Actions de rééducation

Il est souhaitable, une fois le diagnostic posé et en lien avec les mesures de correction de la réfraction, qu'un bilan orthoptique soit prescrit et que celui-ci soit effectué par un orthoptiste si possible spécialisé dans la basse-vision et la prise en charge des très jeunes enfants pour qu'une rééducation de la vue soit proposée.

Le développement psychomoteur de l'enfant pourra être soutenu par un(e) psychomotricien(ne) si possible spécialisé(e) en basse vision et jeunes enfants. Son action aura pour but d'éduquer ou rééduquer les fonctions psychomotrices qui se seraient éventuellement mal établies.

Ces actions thérapeutiques visent à permettre à l'enfant d'être plus à l'aise dans son corps et à avoir une meilleure appréhension de son environnement.

L'enfant atteint d'albinisme peut être la cible de moqueries voire, de harcèlements du fait de la particularité de son apparence physique jointe à sa déficience visuelle. Si nécessaire un suivi psychologique de l'enfant sera proposé.

## 6.4 Conseil génétique

Toutes les formes d'albinisme non syndromiques ont un mode de transmission autosomique récessif, le conseil génétique est donc possible.

La caractérisation des mutations délétères chez la personne atteinte est utile au conseil génétique. Si les deux mutations sont caractérisées (homozygotie ou hétérozygotie composite), le conseil génétique (10) peut proposer la recherche des mutations à l'état hétérozygote chez chacun des deux parents.

Les couples ayant donné naissance à un enfant atteint d'albinisme doivent être informés du mode de transmission héréditaire et du risque de récurrence qui est de 25 % pour une prochaine grossesse avec un risque identique pour les filles et les garçons. La proposition d'un diagnostic prénatal avec interruption médicale de grossesse en cas de récurrence d'un fœtus atteint pourra être discutée en fonction de la gravité de la maladie chez l'enfant atteint, liée essentiellement à l'atteinte oculaire et en fonction du vécu psychologique de la maladie.

L'albinisme non syndromique n'est pas une forme engageant le pronostic vital mais le phénotype de dépigmentation et le handicap visuel peuvent présenter un véritable problème d'intégration sociale pour le sujet atteint et pour sa famille.

Une étude israélienne (71) rapporte une série de diagnostic prénatal pour albinisme oculocutané. Un diagnostic prénatal est proposé aux familles ayant un enfant avec une atteinte visuelle définie comme sévère. L'identification de mutations récurrentes dans une population leur permet d'établir des corrélations génotype-phénotype et d'identifier des mutations associées à des phénotypes plus sévères. Ces données ont été utilisées pour le conseil génétique et plus largement pour une approche nationale de la prévention dans les cas de phénotypes sévères de l'albinisme en Israël. La même stratégie pourrait être appliquée à d'autres populations AOC1 (mutations du gène TYR).

## 6.5 Suivi neurologique et psychologique

Une correspondance récente de Klemen et al en 2015 (65) sur une étude suggérant une augmentation de la prévalence des troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)) conclut avec la nécessité de réaliser un suivi bien que le lien causal avec l'albinisme soit encore controversé. Il propose de :

1. Informer les professionnels de la santé, les éducateurs et les soignants sur le risque augmenté de comportement inattentif / hyperactif chez les enfants souffrant d'albinisme
2. Conseiller les professionnels de la santé, les éducateurs et les soignants d'explorer d'autres causes d'inattention / comportements hyperactifs tels que les difficultés liées à la déficience visuelle et une vision différente.
3. Promouvoir les recherches sur les causes possibles des comportements inattentifs / hyperactifs chez les enfants atteints d'albinisme; du point de vue neuro et psychologique

L'étude de Kronick (44) va dans ce le même sens en insistant sur l'importance du soutien médicalisé dont psychologique.

Dans une 3<sup>ème</sup> étude (66), des parents d'enfants souffrant d'albinisme ont rempli des questionnaires de développement et ont été interrogé avec comme conclusion que la plupart des enfants ont un développement neurologique normal malgré une déficience visuelle et une prévalence accrue de l'hyperactivité.

D'autre part, des études (67) se sont intéressées à la psychologie et la perception de patients atteints d'albinisme afin de mettre en évidence les difficultés qu'ils rencontrent au niveau sociétal dû à la différence de leur apparence et aux difficultés à vivre dans une société souvent ignorante, discriminatoire et non-acceptante. Un soutien psychologique peut alors être nécessaire.

## 6.6 Suivi ORL

Dans les formes frustes de découverte tardive, il peut exister une anomalie de décussation des fibres auditives et dans certaines formes une diminution de l'audition voire une surdité sensorielle. Un examen ORL est indiqué au moindre doute. (Genespoir : [http://www.genespoir.org/documents/A04\\_Albinisme/2014-04\\_albinisme\\_etiologie.pdf](http://www.genespoir.org/documents/A04_Albinisme/2014-04_albinisme_etiologie.pdf)). Inversement, l'absence de mélanine dans l'oreille dans certaines formes d'albinisme pourrait augmenter la sensibilité aux sons de forte intensité nécessitant des précautions particulières.

## 6.7 Education et accompagnement scolaire

L'éducation est également primordiale. Des dispositions doivent être prises pour que les enfants atteints d'albinisme puissent recevoir une éducation normale. Il est tout d'abord nécessaire d'informer les personnels ayant en charge le suivi éducatif de l'enfant, de son handicap visuel, permettant de prendre des mesures simples qui amélioreront le confort quotidien et l'intégration (36). Par exemple :

- L'enfant doit être placé le plus près possible du tableau
- Si cela ne suffit pas à lui permettre de voir au tableau, l'enfant doit être équipé de matériel informatique avec caméra pour la prise de vue à distance et l'agrandissement. Dans ce cas, il ne sera pas placé au premier rang mais à la distance optimale pour le fonctionnement de ce matériel.
- Les manuels scolaires doivent être adaptés.
- Les textes doivent être adaptés (contraste, format), les polices de caractère agrandies lors des tests d'évaluation nationaux et des examens du brevet et du baccalauréat. La police de caractère devra être sans sérif. Le type de police et la taille des caractères seront définis en tenant compte de l'avis de l'élève. Il est à noter que l'agrandissement global des documents n'est pas une méthode adaptée.
- Les tablettes permettant de grossir les textes sont d'une grande utilité.
- Un éducateur spécialisé pourra être envisagé pour aider les enseignants avec les enfants malvoyants dans leur classe
- Le handicap visuel de l'enfant pourra être signalé dans son dossier scolaire sans toutefois que la pathologie dont il est atteint soit mentionnée par respect du secret médical.
- L'emploi du temps de l'enfant pourra être aménagé pour permettre des temps de prise en charge adaptés par des enseignants ou des professionnels spécialisés dans le handicap visuel.

## 6.8 Vie quotidienne

La vie quotidienne peut également être améliorée par des mesures et objets adaptés aux personnes mal voyantes (36,41) . Il existe une association française des personnes atteintes d'albinisme (association Genespoir, 3 rue de la Paix, 35000 Rennes) qui peut apporter information, conseils et soutien aux personnes concernées et aux familles.

Enfin, la loi n° 2005-102 du 11 février 2005 a créé dans chaque département une Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) en vue de constituer un guichet unique pour accompagner les personnes handicapées dans tous les domaines de leur vie, quels que soient leur âge et leur situation : enfants en âge d'être scolarisés, adultes souhaitant trouver une activité professionnelle, (68)

Les personnes atteintes d'albinisme peuvent déposer un dossier auprès de la MDPH de leur département pour faire reconnaître leur handicap :

- Après examen du dossier, la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH) peut décider l'attribution d'aides pour la prise en charge des frais relatifs à l'albinisme de l'enfant : Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH) et Prestation de Compensation du Handicap (PCH).
- Les adultes atteints d'albinisme peuvent déposer une demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) auprès de la MDPH.
- Dans certains cas, les adultes atteints d'albinisme peuvent prétendre à toucher l'Allocation Adulte Handicapé (AAH).

# Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

**Recherche documentaire :** réalisation d'une revue des données disponibles sur l'albinisme.

## **Bases interrogées :**

Bases généralistes :

- BDSP, Irdes, Refdoc
- Medline
- Embase
- National Library for Public Health
- Google scholar searches
- Current contents, Sci search

Bases spécialisées :

- EconLit
- EURONHEED (European Network of Health Economics Evaluation Databases)
- Bases d'évaluation de l'University of York : DARE, NHS EED, HTA
- Cochrane Library

Agences gouvernementales :

- France (HAS)

Sites en lien avec la pathologie :

- Société savante
- Association de patient
- Orphanet
- Thérapeutique

## **Période de recherche :**

Une période de publication après 2007 : les articles clés de l'avis des experts/groupe de travail antérieurs à cette date sont également intégrés

**Langues retenues :** Anglais – Français

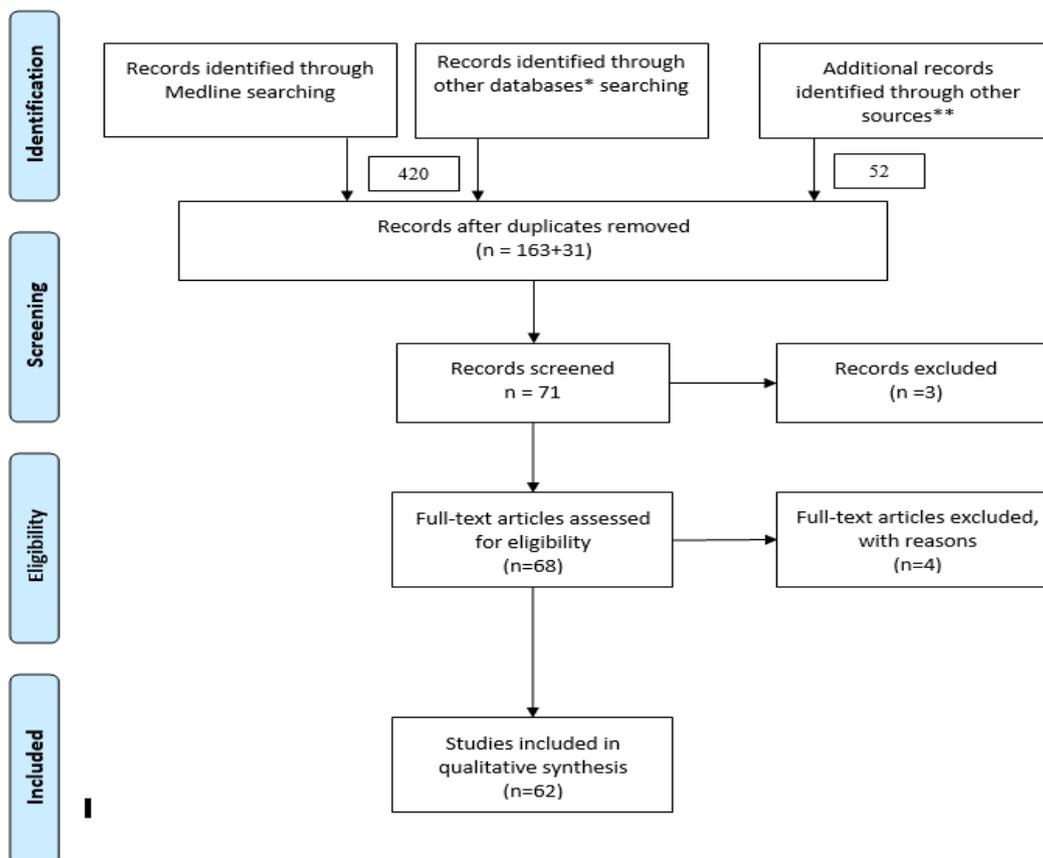
## **Méthode et mots clés utilisés :**

Méthode PICO

Mot / expression clé	Déclinaisons	Traductions
Albinisme	Albinisme / Albinos	Albinism / Albinos
Prise en charge diagnostique	Diagnostic / Diagnostique / Dépistage Recommandations Pratiques	Diagnosis / Diagnostic / Screening / Detection Guidelines Practice

Prise en charge thérapeutique	Prise en charge / Traitement, Examen / Test / Mesures	Management / Treatment / Exam / Test / Process
Parcours de soins		Healthcare pathways / system / circuit

## Flow chart :



\*Databases: Google Scholar, Cochrane, Cismef, Embase

\*\*Other sources: Librairie de these française, association de patients, sociétés savantes

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

**Nombre de références retenues :** 62 + 4 liens internet (Site Genespoir)

## Critères de sélection des articles

Toutes les références bibliographiques clés/incontournables, guidelines ou autres documents existants de la littérature grise, documents non référencés (rapports groupe de travail ALD, synthèse de rencontres...) cités par les experts/groupe de travail ont été sélectionnées.

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr TAIEB Charles, FIMARAD (Hôpital Necker Enfants Malades) sous la direction du Pr Christine Bodemer.

### **Dominique BREMOND-GIGNAC**

#### **Service d'Ophtalmologie enfants et adultes**

Hôpital Necker-Enfants Malades

149 rue de Sèvres

75743 PARIS

France

**Téléphone** : 33 (0)1 44 49 45 07

**Fax** : 33 (0)1 47 34 72 09

[dominique.bremond@aphp.fr](mailto:dominique.bremond@aphp.fr)

### **Smail HADJ-RABIA**

#### **Centre MAGEC (MALadies rares Génétiques à Expression Cutanée)**

Service de dermatologie

Hôpital Necker-Enfants Malades

149 rue de Sèvres

75743 PARIS

FRANCE

**Téléphone** : 33 (0)1 44 49 43 37

**Fax** : 33 (0)1 44 49 44 71

[Smail.hadj@inserm.fr](mailto:Smail.hadj@inserm.fr)

### **Benoit ARVEILER**

#### **Laboratoire Maladies Rares : Génétique et Métabolisme (MRGM)**

INSERM U1211 - Université de Bordeaux

CHU de Bordeaux-GH Pellegrin

Place Amélie Raba-Léon

33076 BORDEAUX CEDEX

France

**Téléphone** : 33 (0)5 57 82 03 55

[benoit.arveiler@chu-bordeaux.fr](mailto:benoit.arveiler@chu-bordeaux.fr)

### **Fanny PICARD**

#### **Service de génétique médicale**

Pôle pédiatrie

CHU de Bordeaux-GH Pellegrin

Place Amélie Raba-Léon

33076 BORDEAUX CEDEX

FRANCE

**Téléphone** : 33 (0)5 57 82 03 63

**Fax** : 33 (0)5 56 79 56 48

[fanny.morice-picard@chu-bordeaux.fr](mailto:fanny.morice-picard@chu-bordeaux.fr)

### **Beatrice JOUANE**

Présidente de Genespoir

GENESPOIR

association française des albinismes

3, rue de La Paix

35000 - RENNES

tél : 02 99 30 96 79

Nous tenions également à remercier le Conseil Scientifique de Genespoir qui a également relu et amendé le PNDS

Le conseil scientifique de Genespoir est composé de 8 membres du corps médical et de membres de Genespoir. Il est principalement chargé de conseiller l'association en matière de recherche sur l'albinisme et de prise en charge médicale.

**Professeur Benoît Arveiler**, généticien, **Président du conseil scientifique de Genespoir**  
Responsable de l'unité de génétique biologique du [Service de génétique médicale du CHU de Bordeaux](#),  
[Laboratoire Maladies Rares - Génétique et Métabolisme \(INSERM U1211\)](#).

**Professeur Alain Taïeb**, dermatologue  
Chef du [Service de dermatologie et dermatologie pédiatrique du CHU de Bordeaux](#),  
Directeur du laboratoire Inserm U1035, [Biothérapie des maladies génétiques inflammatoires et cancers](#) (BMGIC).

**Professeur Smaïl Hadj Rabia**, dermatologue  
Co-responsable du [Centre de référence des maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique](#) (MAGEC),  
co-responsable de consultation spécialisée en albinisme de l'hôpital Necker Enfants Malades

**Docteur Josseline Kaplan**, génétique ophtalmologique  
[Laboratoire de génétique ophtalmologique](#) - [Institut Imagine](#), Université Paris Descartes, Hôpital Necker Enfants Malades, CHU de Paris,  
Médecin pratiquant (génétique médicale) au [Centre de référence des maladies rares en ophtalmologie](#) (CMR OPHTARA).

**Professeur Dominique Brémond-Gignac**, ophtalmologiste  
Chef du [service d'ophtalmologie](#) de l'hôpital Necker-Enfants Malades,  
Responsable du [Centre de référence des maladies rares en ophtalmologie](#) (OPHTARA) de Paris,  
Membre du comité de pilotage de la filière de santé maladies rares [SENSGENE](#).

**Docteur Sabine Defoort-Dhellemes**, ophtalmologiste  
Responsable du [service d'exploration de la vision et de neuro-ophtalmologie du CHRU de Lille](#) (Centre de compétences des maladies ophtalmologiques rares).

**Docteur Catherine Duncombe-Poulet**, ophtalmologiste  
Strabologie, neuro-ophtalmologie, Caen,  
Ophtalmologiste au Service d'Aide à l'Acquisition de l'Autonomie et à l'Intégration Scolaire (SAAIS) du Calvados.

Docteur Pascale Jeambrun, médecin, **ethnologue**, Paris.  
Béatrice Jouanne, Présidente de Genespoir.  
Antoine Gliksohn, membre du Conseil d'Administration de Genespoir.  
Maëlle Duperray, membre de Genespoir

### Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS Albinisme ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

### Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Date	Type de réunion	Présents	Objectifs
octobre-16	Réunion virtuelle	Tous	Présentation par Pr Bodemer du projet du PNDS
octobre-16			Lettre d'intention HAS
novembre-16	Réunion	Tous	Aprobation du plan
janvier-17	Réunion	CT CB	Revue littérature
mars-17	Réunion	CT BJ	Prendre en compte l'expression des patientst
avril-17	Réunion	Tous	Première version de la RL
mai-17	Réunion	CT CB	Revue littérature
juin-17	Réunion	Tous	Version consolidée
juillet-17	Réunion	CT CB	Etata avancement
août-17	Echange Mail	Tous	Version Consolidée 2
novembre-17	Réunion Biblio	CT FMP	Consolidation
novembre-17	Réunion	CT CB	Etata Avancement
Mars 2018_	Reunion	TOUS	Reunion au 4 eme European Albinism Day
avril-18	Reunion	Ct FMP	Version Consolidée 2
avril-18	Reunion Asso Pat	Ct BJ	Version Consolidée 2
mai-18	Reunion	Ct FMP	Version Consolidée 2
juin-18	Echange	Ct FMP	Consolidation
juin-18	REUNION Tel	TOUS	Version Consolidée 2
juillet-18	Echange	Ct FMP	Consolidation
juillet-18	Transmission		Transmission au Comité Scientifique de Genespoir
avril-19	Echange	Tous	Consolidation
mai-19	Reunion	Ct FMP	Finalisation 1ere Partie
juin-19	Reunion	Ct FMP	Finalisation 2sde Partie
juillet-19	Echange	Ct BJ	Etat Avancement
juillet-19	Revue	Ct FMP	Derniere lecture
juillet-19	Consolidation	CB CT	Consolidation

## Références bibliographiques

1. Lee S, Schimmenti LA, King RA, Brilliant M, Anderson JL, Schoonveld C, et al. Posterior staphyloma in oculocutaneous albinism: another possible cause of reduced visual acuity. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015 Dec;19(6):562–4.
2. Kamaraj B, Purohit R. Mutational Analysis of Oculocutaneous Albinism: A Compact Review. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1–10.
3. Hayasi M, Suzuki T. Albinisme Oculo Cutané [Internet]. Orphanet; 2014. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=55](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=55)
4. Morice-Picard F. Etude clinique et génétique de l'Albinisme Oculocutané : Développement d'outils de diagnostic moléculaire et recherche de nouveaux gènes. [Ecole doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé]. [Bordeaux]: Université Victor Segalen Bordeaux 2; 2013.
5. Goto M, Sato-Matsumura KC, Sawamura D, Yokota K, Nakamura H, Shimizu H. Tyrosinase gene analysis in Japanese patients with oculocutaneous albinism. *J Dermatol Sci*. 2004 Sep;35(3):215–20.
6. Khordadpoor-Deilamani F, Akbari MT, Karimipoor M, Javadi G. Sequence analysis of tyrosinase gene in ocular and oculocutaneous albinism patients: introducing three novel mutations. *Mol Vis*. 2015;21:730–5.
7. Kausar T, Bhatti M, Ali M, Shaikh R, Ahmed Z. *OCA5*, a novel locus for non-syndromic oculocutaneous albinism, maps to chromosome 4q24: Letter to the Editor. *Clin Genet*. 2013 Jul;84(1):91–3.
8. Wei A-H, Zang D-J, Zhang Z, Liu X-Z, He X, Yang L, et al. Exome Sequencing Identifies SLC24A5 as a Candidate Gene for Nonsyndromic Oculocutaneous Albinism. *J Invest Dermatol*. 2013 Jul;133(7):1834–40.
9. Grønskov K, Dooley CM, Østergaard E, Kelsh RN, Hansen L, Levesque MP, et al. Mutations in C10orf11, a Melanocyte-Differentiation Gene, Cause Autosomal-Recessive Albinism. *Am J Hum Genet*. 2013 Mar;92(3):415–21.
10. Rooryck C, Morice-Picard F, Elçioğlu NH, Lacombe D, Taïeb A, Arveiler B. Molecular diagnosis of oculocutaneous albinism: new mutations in the OCA1-4 genes and practical aspects: Letter to the Editor. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2008 Oct;21(5):583–7.
11. Fukai K, Oh J, Karim MA, Moore KJ, Kandil HH, Ito H, et al. Homozygosity mapping of the gene for Chediak-Higashi syndrome to chromosome 1q42-q44 in a segment of conserved synteny that includes the mouse beige locus (bg). *Am J Hum Genet*. 1996 Sep;59(3):620–4.
12. Summers CG. Vision in albinism. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996;94:1095–155.
13. Rooryck C, Morice F, Mortemousque B, Lacombe D, Taïeb A, Arveiler B. Albinisme oculo-cutané. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2007 May 1;134(5, Part 2):55–64.
14. Rooryck C, Morice F, Mortemousque B, Lacombe D, Taïeb A, Arveiler B. Albinisme oculo-cutané. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2007 May;134(5):55–64.
15. Albinism Associated with Hemorrhagic Diathesis and Unusual Pigmented Reticular Cells in the Bone Marrow: Report of Two Cases with Histochemical Studies | *Blood Journal* [Internet]. [cited 2019 Jun 20]. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/14/2/162.long?sso-checked=true>
16. Spritz RA. Genetic defects in Chediak-Higashi syndrome and the beige mouse. *J Clin Immunol*. 1998 Mar;18(2):97–105.

17. Lookingbill DP. The Archives of Dermatology annual trainee award. *Arch Dermatol.* 1995 Jul;131(7):841.
18. Asuquo ME, Ngim O, Ebughe G, Bassey EE. Skin cancers amongst four Nigerian albinos. *Int J Dermatol.* 2009 Jun;48(6):636–8.
19. Mabula JB, Chalya PL, Mchembe MD, Jaka H, Giiti G, Rambau P, et al. Skin cancers among Albinos at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania: a retrospective review of 64 cases. *BMC Dermatol.* 2012 Jun 8;12:5.
20. Grønskov K, Brøndum-Nielsen K, Lorenz B, Preising MN. Clinical utility gene card for: Oculocutaneous albinism. *Eur J Hum Genet [Internet].* 2014 Aug [cited 2019 Jun 26];22(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4350605/>
21. Grønskov K, Brøndum-Nielsen K, Lorenz B, Preising MN. Clinical utility gene card for: Oculocutaneous albinism. *Eur J Hum Genet [Internet].* 2014 Aug [cited 2016 Dec 17];22(8). Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ejhg.2013.307>
22. Lasseaux E, Plaisant C, Michaud V, Pennamen P, Trimouille A, Gaston L, et al. Molecular characterization of a series of 990 index patients with albinism. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018;31(4):466–74.
23. Morice-Picard F, Lasseaux E, Cailley D, Gros A, Toutain J, Plaisant C, et al. High-resolution array-CGH in patients with oculocutaneous albinism identifies new deletions of the TYR, OCA2, and SLC45A2 genes and a complex rearrangement of the OCA2 gene. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014 Jan;27(1):59–71.
24. Harvey PS, King RA, Summers CG. Spectrum of Foveal Development in Albinism Detected with Optical Coherence Tomography. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2006 Jun;10(3):237–42.
25. Seo JH, Yu YS, Kim JH, Choung HK, Heo JW, Kim S-J. Correlation of Visual Acuity with Foveal Hypoplasia Grading by Optical Coherence Tomography in Albinism. *Ophthalmology.* 2007 Aug;114(8):1547–51.
26. McAllister JT, Dubis AM, Tait DM, Ostler S, Rha J, Stepien KE, et al. Arrested development: High-resolution imaging of foveal morphology in albinism. *Vision Res.* 2010 Apr;50(8):810–7.
27. Sheth V, Gottlob I, Mohammad S, McLean RJ, Maconachie GDE, Kumar A, et al. Diagnostic Potential of Iris Cross-sectional Imaging in Albinism Using Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2013 Oct;120(10):2082–90.
28. Brodsky MC, Fray KJ. Positive angle kappa: a sign of albinism in patients with congenital nystagmus. *Am J Ophthalmol.* 2004 Apr;137(4):625–9.
29. Merrill KS, Lavoie JD, King RA, Summers CG. Positive angle kappa in albinism. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2004 Jun;8(3):237–9.
30. Summers CG, King RA, Merrill KS, Lavoie JD. Positive angle kappa in albinism. *Am J Ophthalmol.* 2004 Dec;138(6):1093.
31. Jarry D, Roussat B, Rigolet MH, Hamard H. [Exploration of retro-chiasmatic visual pathways in human albinism]. *J Fr Ophtalmol.* 2000 Apr;23(4):340–4.
32. von dem Hagen EAH, Hoffmann MB, Morland AB. Identifying human albinism: a comparison of VEP and fMRI. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jan;49(1):238–49.
33. Carvalho R. Functional Magnetic Imaging: a precise method to diagnose albinism in comparison with structural and visual evoked potential techniques. [Internet]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2012 Sep [cited 2016 Dec 28] p. 26. Available from: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/29167/1/Diagnosing%20Human%20Albinism.pdf>

34. THESE DOCTORAT DE L UNIVERSITE BORDEAUX 2 - PDF [Internet]. [cited 2019 Jun 20]. Available from: <https://docplayer.fr/28091041-These-doctorat-de-l-universite-bordeaux-2.html>
35. Rapport SFO - Strabisme [Internet]. [cited 2019 Jun 26]. Available from: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2013/html/file\\_100017.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2013/html/file_100017.html)
36. Okulicz J, Shah R, Schwartz R, Janniger C. Oculocutaneous albinism. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 May;17(3):251–6.
37. Opara KO, Jiburum BC. Skin cancers in albinos in a teaching Hospital in eastern Nigeria - presentation and challenges of care. *World J Surg Oncol*. 2010;8(1):73.
38. Onuigbo. Adenocystic Carcinoma as a Molecular Variant of Albino Skin Cancer. *J Med Diagn Methods* [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 18];05(01). Available from: <http://www.omicsgroup.org/journals/adenocystic-carcinoma-as-a-molecular-variant-of-albino-skin-cancer-2168-9784-1000193.php?aid=66364>
39. Gbery IP, kouamé K, Kouassi KA, Kassi K, Kouassi YI, Kouassi KA, et al. CO 27 : Les tumeurs cutanées céphaliques chez les albinos à Abidjan. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2016 Apr;143(4):S29.
40. Lekalakala PT, Khammissa RAG, Kramer B, Ayo-Yusuf OA, Lemmer J, Feller L. Oculocutaneous Albinism and Squamous Cell Carcinoma of the Skin of the Head and Neck in Sub-Saharan Africa. *J Skin Cancer*. 2015;2015:1–6.
41. Lund PM. Oculocutaneous albinism in southern Africa: Population structure, health and genetic care. *Ann Hum Biol*. 2005 Mar;32(2):168–73.
42. Duez-Paris2014(1).pdf.
43. Dijkstal JM, Cooley S-S, Holleschau AM, King RA, Summers CG. Change in Visual Acuity in Albinism in the Early School Years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012 Mar 1;49(2):81–6.
44. Kronick B, John RM. Unseen Impairment: Pediatric Primary Care Management of Oculocutaneous Albinism 2. *J Nurse Pract*. 2016 Sep;12(8):516–22.
45. van der Worp E, Bornman D, Ferreira DL, Faria-Ribeiro M, Garcia-Porta N, González-Meijome JM. Modern scleral contact lenses: A review. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc*. 2014 Aug;37(4):240–50.
46. La recherche avance | Genespoir [Internet]. AssoConnect. [cited 2019 Jun 26]. Available from: <https://www.genespoir.org/page/74146-la-recherche-avance>
47. Onojafe IF, Adams DR, Simeonov DR, Zhang J, Chan C-C, Bernardini IM, et al. Nitisinone improves eye and skin pigmentation defects in a mouse model of oculocutaneous albinism. *J Clin Invest*. 2011 Oct 3;121(10):3914–23.
48. Manga P, Orlow SJ. Informed reasoning: repositioning of nitisinone to treat oculocutaneous albinism. *J Clin Invest*. 2011 Oct 3;121(10):3828–31.
49. Gargiulo A, Bonetti C, Montefusco S, Neglia S, Di Vicino U, Marrocco E, et al. AAV-mediated Tyrosinase Gene Transfer Restores Melanogenesis and Retinal Function in a Model of Oculo-cutaneous Albinism Type I (OCA1). *Mol Ther*. 2009 Aug;17(8):1347–54.
50. Surace EM, Domenici L, Cortese K, Cotugno G, Di Vicino U, Venturi C, et al. Amelioration of both Functional and Morphological Abnormalities in the Retina of a Mouse Model of Ocular Albinism Following AAV-Mediated Gene Transfer. *Mol Ther*. 2005 Oct;12(4):652–8.

51. Anderson J, Lavoie J, Merrill K, King RA, Summers CG. Efficacy of spectacles in persons with albinism. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2004 Dec;8(6):515–20.
52. Majeed A. Comparative efficacy of different types of filters in improving visual functions in albinism. *Ophthalmol Pak* [Internet]. 2013;3(3). Available from: <http://www.ophtalmologypakistan.com/op/index.php/OP/article/view/88>
53. Hertle RW, Anninger W, Yang D, Shatnawi R, Hill VM. Effects of extraocular muscle surgery on 15 patients with oculo-cutaneous albinism (OCA) and infantile nystagmus syndrome (INS). *Am J Ophthalmol*. 2004 Dec;138(6):978–87.
54. Villegas VM, Díaz L, Emanuelli A, Izquierdo NJ. Visual acuity and nystagmus following strabismus surgery in patients with oculocutaneous albinism. *P R Health Sci J*. 2010 Dec;29(4):391–3.
55. Wong VWY, Lam PTH, Lai TYY, Lam DSC. Black diaphragm aniridia intraocular lens for aniridia and albinism. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 May;243(5):501–4.
56. Karatza EC, Burk SE, Snyder ME, Osher RH. Outcomes of prosthetic iris implantation in patients with albinism. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Oct;33(10):1763–9.
57. Shihah M. Pains among persons with albinism in Malaysia: A call for immediate interventions. *Malays J Soc Space*. 2016 Mar;12(3):192–200.
58. Chikako Nishigori MY, Tomoya Takata MK, Tamio Suzuki NO. Malignant Skin Tumors in Patients with Oculocutaneous Albinism. *J Pigment Disord* [Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 18];2(10). Available from: <http://www.omicsgroup.org/journals/malignant-skin-tumors-in-patients-with-oculocutaneous-albinism-2376-0427-1000218.php?aid=60668>
59. Berger E, Hunt R, Tzu J, Patel R, Sanchez M. Squamous-cell carcinoma in situ in a patient with oculocutaneous albinism. *Dermatol Online J*. 2011 Oct 15;17(10):22.
60. Suivi médical spécialisé | Genespoir [Internet]. [cited 2019 Jun 26]. Available from: <https://www.genespoir.org/page/161341-suivi-medical-specialise>
61. Whang SJ, King RA, Summers CG. Grating acuity in albinism in the first three years of life. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2002 Dec;6(6):393–6.
62. Louwagie CR, Jensen AA, Christoff A, Holleschau AM, King RA, Summers CG. Correlation of Grating Acuity With Letter Recognition Acuity in Children With Albinism. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006 Apr;10(2):168–72.
63. Kutzbach BR, Merrill KS, Hogue KM, Downes SJ, Holleschau AM, MacDonald JT, et al. Evaluation of vision-specific quality-of-life in albinism. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009 Apr;13(2):191–5.
64. Rosenmann A, Bejarano-Achache I, Eli D, Maftsir G, Mizrahi-Meissonnier L, Blumenfeld A. Prenatal molecular diagnosis of oculocutaneous albinism (OCA) in a large cohort of Israeli families. *Prenat Diagn*. 2009 Oct;29(10):939–46.
65. Klemen J, McAvinue LP. Does an Increased Prevalence Rate of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Exist Among Persons With Albinism? *J Child Neurol*. 2015 Sep 1;30(10):1375–7.
66. Kutzbach BR, Summers CG, Holleschau AM, MacDonald JT. Neurodevelopment in Children with Albinism. *Ophthalmology*. 2008 Oct;115(10):1805-1808.e2.
67. Palmer C. The social competence of children with albinism. *Int Congr Ser*. 2005 Sep;1282:917–21.
68. [Vivre\\_avec\\_une\\_maladie\\_rare\\_en\\_France.pdf](#).

