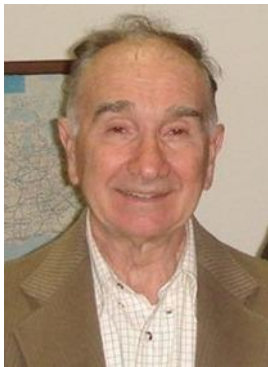




## **L'ALBINISME OCULO CUTANÉ (AOC) EN AFRIQUE**



*Par le Professeur Robert Aquaron de la Faculté de Médecine Marseille.*

Président du conseil scientifique de Genespoir, la Professeur Aquaron a publié plusieurs dizaines d'études sur l'albinisme.

**Mon travail sur l'AOC a débuté en 1972 au Cameroun**, pays d'Afrique Centrale, où j'ai séjourné de 1972 à 1977 comme professeur de Biochimie à la Faculté de Médecine de Yaoundé. En plus de mon travail d'enseignant, j'ai choisi comme thème de recherche l'albinisme oculo

cutané (AOC) car :

- a) les albinos à Yaoundé étaient très nombreux,
- b) ces albinos souffraient de problèmes visuels importants et certains d'entre eux étaient atteints de cancer de la peau,
- c) l'albinisme était une maladie héréditaire de transmission autosomique et que la majorité des albinos naissait de deux parents noirs,
- d) bien que peu nombreux, les travaux sur l'albinisme et sur la pigmentation normale avaient montré que la tyrosinase était l'enzyme indispensable à la formation des mélanines et que vraisemblablement l'albinisme était en relation avec l'absence d'activité de la tyrosinase. Ma formation de Biochimiste et de Médecin m'a permis d'envisager l'AOC sous tous ces aspects.

Cette étude commencée à Yaoundé s'est poursuivie dans diverses villes (Douala, Bafoussam, Bertoua, ...) et villages du Cameroun. Ce travail de base a consisté en des recueils de données familiales (âge, sexe, ethnie, arbre généalogique, nombre d'albinos dans la famille), à l'examen clinique des albinos (état de la vision et de la peau) et des critères biologiques (dermatoglyphes, étude de la tyrosinase dans les mélanocytes des bulbes de cheveu). Pendant ce séjour environ 400 albinos ont été recensés et examinés.

**En 1977 à mon retour à Marseille** ce travail s'est poursuivi en collaboration avec le service de Génétique Médicale du CHU Timone (Pr F. Giraud, Pr. J-F. Mattei). Les patients albinos étaient plus rares mais étaient de diverses origines : France, Algérie, Tunisie, Maroc, Burkina Faso. Cette époque a été importante car, comme nous l'avons dit, le développement de la biologie moléculaire a permis de localiser le 1<sup>er</sup> gène, celui de la tyrosinase, sur le chromosome 7 puis d'élucider sa structure et de trouver la 1<sup>re</sup> mutation responsable d'un AOC. De plus lorsque

l'association Genespoir qui réunit les albinos français et francophones a été créée en 1995 à Rennes, j'étais présent en temps que membre fondateur. Depuis je participe régulièrement aux réunions annuelles et en 2008 j'ai été élu président du conseil scientifique.

Le Pr. C. Badens de Marseille a pendant plusieurs années réalisé la recherche des mutations du gène de la tyrosinase chez les albinos de Genespoir et d'autres origines.

**De 1977 à 2013 j'ai eu l'occasion de retourner au Cameroun** pour diverses missions de recherche et d'enseignement et de suivre les anciens albinos et d'en rencontrer de nombreux autres. A ce jour j'ai examiné 720 albinos camerounais. Les albinos camerounais comme la majorité des albinos de l'Afrique sub-saharienne appartiennent au groupe OCA2, albinisme dû à des mutations<sup>1</sup> du gène "P" appelé à présent gène OCA2. La découverte d'une mutation spécifique (délétion<sup>1</sup> de 2.7 kb, kilo base) de certaines populations africaines a été [publiée en](#) 1994 dans la prestigieuse revue Nature Genetics. Ce travail dirigé par Murray Brilliant, le découvreur du gène "P" à l'époque en poste à Philadelphie s'est basé sur l'étude d'une famille afro-américaine, d'un sujet du Congo et deux de mes sujets camerounais. Par la suite cette mutation a été retrouvée chez les albinos de nombreux pays mais tous appartenant à des sujets d'Afrique centrale, d'Afrique du Sud et d'Afrique de l'Est. Cette mutation n'a jamais été retrouvée chez des albinos non bantous : Sénégal, Togo, Niger, Burkina Faso (communication personnelle). Par la suite la recherche de cette mutation a pu être réalisée à Marseille par le Docteur. J-L. Bergé-Lefranc. Environ 170 sujets camerounais ont été testés et cette mutation s'est révélée présente soit à l'état homozygote<sup>1</sup> (2 allèles mutés), soit à l'état hétérozygote<sup>1</sup> (1 allèle muté) soit un total de 233 sur 346 allèles, c'est à dire 66% des mutations (Aquaron et Bergé-Lefranc, 2002). Les autres mutations présentes n'ont pas été systématiquement cherchées mais certaines ont été retrouvées. Il s'agit de mutations "faux sens" c'est à dire qu'un acide aminé AA1 en position 346 est remplacé par un autre AA2 dans la protéine. Ce changement abolit l'activité de la protéine.

**Avec la collaboration du Pr. B. Grandchamp de l'hôpital Bichat à Paris**, notre étude s'est poursuivie avec l'étude des haplotypes associés à cette mutation. On a pu identifier un haplotype caractéristique formé de 3 SNP (Single Nucleotide polymorphism), TAG, qui sont des marqueurs qui permettent de suivre l'évolution des populations (Aquaron et al. 2009). Ce travail a été en partie financé par Genespoir.

**En collaboration avec le Pr. B. Arveiler de Bordeaux** nous poursuivons actuellement ce travail en étudiant des albinos d'autres pays d'Afrique subsaharienne comme la république démocratique du Congo, RDC. Ce travail est financé par Genespoir. Les résultats préliminaires ont été présentés en septembre 2013 à Lisbonne lors de la conférence annuelle européenne sur la pigmentation (Aquaron et al. 2013). Les haplotypes associés à la mutation sont constitués à partir de marqueurs différents (MS, MicroSatellites). Ils montrent une homogénéité chez les albinos camerounais l'haplotype 232-156-193-147 est présent chez 44/44 allèles soit 100% alors que chez les congolais il n'est présent qu'à 66%. Ces résultats témoignent :

---

<sup>1</sup> Voir la partie définition à la fin de l'article

a) probablement d'un effet fondateur de cette mutation au Cameroun, confirmant nos travaux antérieurs avec le Pr. Grandchamp,

b) d'un mélange de populations lors de la migration bantou du Cameroun vers la RDC.

Ces résultats confirment les données archéologiques, linguistiques et génétiques (autres gènes marqueurs) qui font du Cameroun l'origine des populations bantous il y a environ 5.000 ans. Par la suite ces populations se sont déplacées en 2 vagues : la 1<sup>re</sup> vers l'est et le sud-est (République Centrafricaine, RDC) et les pays des grands lacs (Burundi, Rwanda, Tanzanie, Ouganda, Kenya) puis vers le sud (Malawi, Zimbabwe, Zambie, Afrique du sud).

## DÉFINITIONS

**Phénotype et génotype** : Le phénotype est l'ensemble des caractéristiques visibles d'un organisme : couleur des cheveux, des yeux, forme des oreilles ou du nez, taille, groupe sanguin... On considère que le phénotype est en partie l'expression visible du génotype, définissant lui, le patrimoine génétique de l'organisme composé de différents gènes héréditaires.

**Gènes et mutations** : Un gène est une instruction permettant à la cellule de fabriquer une protéine. Elle a un début et une fin, les guillemets " " dans l'exemple ci-dessous.

Supposons que l'instruction soit "FAIRE DE LA RECHERCHE SUR L'ALBINISME"

Les différentes mutations possibles :

**Délétion** : perte d'un morceau de la phrase (perte des lettres E LA RECHERCHE S en milieu de phrase)

L'instruction devient "FAIRE DUR L'ALBINISME"

**Mutation faux-sens** : remplacement d'une lettre par une autre (un B remplacé par un P)

L'instruction devient "FAIRE DE LA RECHERCHE SUR L'ALPINISME"

**Mutation non-sens** : une fin d'instruction à la place d'une lettre dans la phrase (ici " placé après le mot recherche)

L'instruction devient "FAIRE DE LA RECHERCHE "UR L'ALBINISME"

**Insertion** : des lettres insérées au milieu de la phrase (L placé après le F du mot FAIRE)

L'instruction devient "FLAIRE DE LA RECHERCHE SUR L'ALBINISME"

**Ré-arrangement** : changement dans l'ordre des lettres

L'instruction devient "FAIRE CHERCHER DE LA RE SUR L'ALBINISME"

Toutes ces modifications rendent la phrase non compréhensible par un système de lecture automatique, l'instruction ne peut alors pas être exécutée.

**Haplotype** : Un haplotype est un ensemble de gènes situés côte à côte sur un chromosome. Ils sont généralement transmis ensemble à la génération suivante, et sont dits "génétiquement liés".

**Homozygote** : les deux copies du même gène sont mutées.

**Hétérozygote** : l'une des deux copies d'un gène est mutée, l'autre est fonctionnelle.

## **PETIT RAPPEL SUR L'ALBINISME**

L'AOC est une affection caractérisée par une absence ou une diminution de la quantité de mélanine dans la peau, les cheveux, les poils et dans les yeux en particulier l'iris qui est la partie visible et qui conduit à un phénotype particulier : peau blanche ou crème, cheveux et poils blancs ou jaunes, iris bleu, ou gris bleu ou noisette. L'AOC se retrouve dans toutes les populations du monde avec une fréquence plus ou moins importante, allant de 1/150 à 1/40.000 individus. Ce phénotype est évidemment plus facile à reconnaître chez les populations à peau non blanche comme les sujets noirs Africains et Afro-Américains, les sujets "jaunes" asiatiques et les sujets "rouges-cuivrés" comme les amérindiens. Ce phénotype est connu depuis très longtemps et a fait l'objet de nombreuses publications. L'AOC est une affection héréditaire qui se transmet suivant le mode autosomique récessif.

- récessif c'est à dire que les 2 parents sont normaux mais dit "porteurs sains, Nn" car ils possèdent un gène normal dominant "N" qui s'exprime et un gène anormal "n" qui ne s'exprime pas. Le sujet albinos a reçu 2 gènes anormaux "nn", un du père et un de la mère.
- autosomique c'est à dire que les gènes responsables de l'AOC ne sont pas situés sur les chromosomes sexuels (Y pour l'homme et X chez la femme). C'est la raison pour laquelle la répartition de l'AOC est équivalente chez les hommes et les femmes, aux environ de 50%.

Avec l'avènement de la biologie moléculaire aux alentours de 1980, on a commencé la caractérisation des gènes responsables de la pigmentation normale et leur localisation chromosomique. A cette époque la seule protéine connue pour son rôle dans la pigmentation était la tyrosinase. La tyrosinase est une enzyme qui catalyse la 1<sup>ère</sup> étape de la formation de la mélanine c'est à dire la transformation de la tyrosine en Dopa puis en mélanine. Le gène de la tyrosinase, TYR, a été localisé sur le chromosome 7 en 1988 puis cloné la même année c'est à dire que sa structure a été élucidée. En 1989 pour la 1<sup>ère</sup> fois une mutation du gène de la tyrosinase responsable d'AOC a été décrite chez un sujet japonais. Depuis plus d'une centaine de mutations différentes du gène TYR responsables d'AOC ont été isolées. A partir de cette date on a classé les AOC non d'après leur phénotype mais d'après leur mutation c'est à dire leur génotype. On a appelé l'AOC dû à une ou deux mutation(s) du gène TYR, l'AOC1. Par la suite, d'autres protéines et leurs gènes, nécessaire à la pigmentation normale, ont été isolées. La mise en évidence des mutations de ces gènes a permis d'individualiser d'autres types d'albinisme par ordre chronologique : AOC2, gène P ou AOC2 ; AOC3, gène TYRP1, OCA4, gène MATP ou SLC45A2, OCA5, OCA6, OCA7

## **L'ALBINISME EN AFRIQUE**

Il faut distinguer l'AOC chez les populations situées au nord du Sahara de peau blanche ou légèrement foncée (Maroc, Algérie, Tunisie, Egypte,...) où l'AOC est peu fréquent (1/30.000) de celles situées au sud du Sahara de peau noire (de l'Ouest à l'Est puis au Sud : Sénégal, Guinée, Togo, Niger, Cameroun, Congo, Burundi, ..... ) dans lesquelles l'AOC est plus fréquent(1/1000-1/9.000).