

## BERCK 2013 - RENCONTRE ANNUELLE DE GENESPOIR

### "L'albinisme, causes et conséquences en termes simples"

Conférence du professeur Lluís MONTOLIU

du Centre National de la Biotechnologie, Conseil Supérieur de la Recherche Scientifique,  
CNB-CSIC, Madrid, Espagne,



Bonjour à tous. Je voudrais tout d'abord remercier GENESPOIR, sa Présidente Madame Beatrice Jouanne, Monsieur Bernard Gliksohn et leur fils Antoine pour leur invitation à me joindre à vous aujourd'hui et à vous parler de l'albinisme, en termes simples, comme je le fais régulièrement aux réunions de mes amis et compagnons de [l'association ALBA](#), qui est l'association espagnole de soutien aux personnes avec albinisme, dont je suis fier d'être membre.

Permettez-moi de commencer en m'excusant pour mon français. C'était la première langue étrangère

que j'ai apprise à l'école. Mais je n'ai pas parlé français à des conférences depuis plus de 25 ans, alors que j'utilise l'anglais presque tous les jours. D'habitude, j'improvise, mais aujourd'hui, je vais m'aider de mon iPad.

Pour commencer, je voudrais vous dire où je travaille. Je travaille, depuis 1997, à Madrid, au Centre national de biotechnologie, appartenant au Conseil Supérieur de la Recherche Scientifique dont je suis l'un des chercheurs.

Je suis biologiste, généticien, né à Barcelone, où j'ai étudié et fait ma thèse de doctorat. Après ma thèse, j'ai travaillé plusieurs années en Allemagne, à Heidelberg, pour retourner en Espagne en 1995, d'abord à Barcelone, puis à Madrid, où je travaille maintenant.

Je fais des recherches sur l'albinisme depuis plus de 20 ans. Nous pensons avoir quelques connaissances, mais nous ignorons en fait encore beaucoup de choses sur l'albinisme. Il est donc important de mettre en place des collaborations scientifiques avec d'autres collègues,

comme par exemple avec Benoit Arveiler, professeur à Bordeaux, qui va intervenir après moi pour parler des aspects plus scientifiques de son travail et d'une récente réunion scientifique sur l'albinisme organisée à Paris par Genespoir et qui s'est déroulée avec beaucoup de succès. C'est lors d'une de ces conférences internationales, en Septembre 2011, à Bordeaux, que j'ai eu l'occasion de rencontrer pour la première fois la famille Genespoir à travers la famille Jouanne-Gliksohn. Ensuite, nous avons commencé à travailler ensemble, GENESPOIR et ALBA, et l'un de nos premiers projets fut la traduction du [livre d'ALBA](#) sur l'albinisme de l'espagnol au français. Ce livre, avec de magnifiques photographies de Ana Yturralde, que je vais utiliser pour illustrer cette présentation, et les témoignages de nombreux albinos, a été très important pour ALBA et pour nous faire connaître dans les médias, chez nos collègues, et dans la société espagnole. Nous espérons que l'édition française de ce livre va être un succès aussi en France.

Malheureusement, aujourd'hui, en Espagne il n'y a pas beaucoup de laboratoires de recherche sur l'albinisme. Mais, bien sûr, il y a d'autres professionnels qui s'occupent des albinos, et principalement la ONCE [l'Organisation nationale des aveugles espagnols](#). Mais, en ce qui concerne la recherche sur l'albinisme, il n'existe réellement que notre laboratoire à Madrid, qui est relié au réseau national de laboratoires travaillant sur les maladies rares (CIBERER-ISCIII) (voilà, j'ai dit le mot interdit, "*maladie*", mais il faut le dire comme ça quand nous allons au gouvernement pour présenter des projets scientifiques et demander un soutien financier). Dans notre laboratoire je fais vivre depuis longtemps, un site web d'information et de renseignements sur l'albinisme. Et c'est grâce à ce site qu'en 2005, le père d'un garçon albinos m'a contacté pour me demander quelque chose à priori simple : de l'information sur l'albinisme. Ensuite, nous avons organisé plusieurs séminaires et finalement nous avons décidé en 2006 de fonder ALBA, l'Association espagnole d'aide aux personnes albinos. Nous organisons des rencontres très similaires à cette réunion de Genespoir. La prochaine réunion annuelle d'ALBA aura lieu à Huelva, les 5-6 Avril, sur le thème : L'albinisme et le sport.

Voici les photos ([accéder au diaporama](#)) de la dernière réunion annuelle d'ALBA à Valence, le 24 mars 2012, où nous avons eu la chance d'avoir la présence d'un invité illustre de Genespoir. De ce que j'ai vu jusqu'à présent à cette réunion, les associations ALBA et GENESPOIR fonctionnent de manière similaire. La seule différence que je distingue est la présence parmi vous d'adolescents et de jeunes adultes, âgés de 16 à 20 ans, que nous n'avons pas encore chez ALBA.

**Alors, qu'est-ce que l'albinisme ?** La première chose à dire est ce que n'est pas l'albinisme. Ce n'est pas une maladie. Il s'agit d'une condition génétique. Les albinos ne sont pas malades, ne souffrent pas de l'albinisme. Ils SONT albinos. L'albinisme est une condition génétique que nous avons héritée de nos parents, et que nous transmettrons à nos enfants. Il y a beaucoup de conditions génétiques, autant que les gènes que nous avons dans nos cellules. Il y a des personnes myopes, comme moi (et j'ai hérité ce trait de ma mère, qui est myope, elle aussi). Il y

a des personnes grandes, petites, grosses, maigres, blondes, brunes..., et il y a aussi des albinos. Nous sommes tous différents, nous sommes tous des mutants, nous sommes tous les porteurs de mutations dans nos gènes, mais certaines de ces mutations ont un effet très visible (comme dans le cas de l'albinisme). Il n'existe donc pas de personnes normales et de personnes qui ne sont pas normales. Nous sommes tous différents. Qui est normal ? Qu'est que cela signifie être normal ? Le mot normal, j'essaie de ne pas l'utiliser dans mes présentations. Je parle de personnes albinos et de personnes non-albinos. Voilà.

Quand nous voyons une personne albinos, que voyons-nous ? Une personne avec des cheveux blancs, à la peau claire, une personne aux yeux clairs aussi, une personne avec des lunettes. Je vois tout cela, mais je vois surtout ici mon amie Matilde, une infirmière qui est membre d'ALBA.

L'albinisme c'est une condition génétique rare, qui touche environ une personne sur 17 000. Elle est caractérisée par l'absence ou la réduction de pigment dans la peau, les cheveux et / ou les yeux, et par une altération de la vision, qui est probablement le trait le plus caractéristique et, malheureusement, le trait le plus gênant de l'albinisme. Dans le cas de l'albinisme, ce qui est évident, ce que tout le monde voit (l'absence ou la perte de pigment) n'est pas toujours le plus important.

Le pigment est la mélanine, et elle est produite dans les mélanocytes, des cellules qui ressemblent à des étoiles de mer, ou des araignées, chargées des sacs de pigment. Où se trouvent les mélanocytes ? Les mélanocytes sont partout dans notre corps ; tout d'abord, dans la peau, entre les couches du derme et de l'épiderme, et aussi sur les poils, cheveux, dans les bulbes pileux, dans les yeux, dans l'iris, etc...

Ce manque de pigmentation (il s'agit de notre protection naturelle face aux rayons du soleil) rend les gens albinos très sensibles au soleil car ils peuvent brûler rapidement et facilement, comme vous le savez bien. Vous devez protéger les parties du corps exposées au soleil avec un écran solaire, des crèmes, ou utiliser chapeaux, casquettes, des vêtements appropriés, qui filtrent la lumière du soleil.

L'absence de protection conduit malheureusement à l'apparition de brûlures de la peau, qui peuvent devenir malignes, et conduire à un cancer de la peau. C'est terrible, mais malheureusement courant chez les albinos africains. Ils ont juste besoin de crèmes, de chapeaux, de casquettes, de protection solaire, rien de plus. C'est complètement gratuit de se brûler. Ce n'est pas une malédiction divine, car en Europe, les albinos africains, avec une bonne protection solaire, ne brûlent pas et ne développent pas de cancer de la peau, comme c'est le cas de Charles et de Calvin, deux frères nés au Cameroun et vivant en Espagne.

### **Les problèmes de vision chez les albinos.**

Ils sont nombreux et variés. Les albinos présentent généralement une réduction ou une absence de pigment dans les yeux, dans l'iris. Il y a beaucoup plus de lumière qui pénètre dans leurs yeux, et qui les dérange Parce que normalement, la lumière ne pénètre qu'à travers la

pupille. On parle alors de photophobie. Porter des lunettes de soleil, et rester loin de toute lumière directe est alors tout à fait recommandé.

Les personnes albinos ont un nystagmus (les yeux bougent), qui peut être plus ou moins apparent, et qui varie en intensité, selon l'état de la personne (calme, fatiguée, stressée). Le nystagmus peut être réduit par la chirurgie des muscles oculaires. Et c'est à cause du nystagmus que les enfants albinos ont une tendance à pencher la tête et plisser les yeux pour réduire leur nystagmus de manière inconsciente. Il s'agit de postures caractéristiques.

Les personnes albinos ont généralement une acuité visuelle de 10 à 20%, bien qu'on constate une grande variabilité, et que cette acuité puisse parfois être inférieure ou supérieure. Les albinos ont besoin de soutien et d'aides, pour compenser leur vision limitée, comme par exemple des pupitres inclinés pour leur permettre un meilleur confort près des livres ou l'utilisation de loupes ou de lunettes avec des verres grossissants, pour augmenter la taille des lettres, ou des astuces pour augmenter le contraste des objets, comme ce jeu d'échecs adapté. Pourquoi tous ces problèmes de vision chez l'albinos ? Je vais essayer de vous expliquer.

Cette figure représente l'œil humain vu en coupe. C'est une préparation histologique. On voit les chambres, on voit la lentille, et, dans le fond de l'œil on distingue la rétine. Dans la rétine il y a des cellules pigmentaires. Dans la rétine nous trouvons les photorécepteurs, et d'autres cellules nécessaires pour la vision. Il y a également, au fond de la rétine, l'épithélium pigmentaire.

On distingue au centre de la rétine une structure caractéristique, appelée la fovéa, avec la plus haute concentration de photorécepteurs, où se trouve la majorité des cônes. C'est la partie de la rétine avec la meilleure acuité visuelle. Mais, les albinos n'ont pas de fovéa. Est-ce qu'il est important d'avoir ou non une fovéa ? Malheureusement pour les albinos, on doit dire que oui, il est très important d'avoir une fovéa. C'est principalement à travers la fovéa que nous voyons les objets correctement, les gens, les textes, les formes. Pour les non-albinos Il est très difficile de dire comment voient les albinos, sans fovéa. J'ai posé plusieurs fois cette question à mon ami Pepe, Secrétaire d'ALBA. Et Pepe m'a toujours répondu : *"Lluis, je vois mal. C'est tout"*. Cette vision, sans fovéa, serait peut-être quelque chose de comparable à la vision périphérique, celle qui nous permet de regarder sur les côtés, mais avec une résolution très très inférieure.

Dans notre rétine il y a deux classes de photorécepteurs: les cônes, et les bâtonnets. Les albinos ont moins des bâtonnets, environ 25 à 30% de moins. Les deux choses cumulées (l'absence de fovéa, et la diminution du nombre de bâtonnets), rend la vision des albinos limitée, problématique, gênante. C'est comme prendre une photo avec un appareil photo numérique de qualité inférieure, avec moins de méga pixels, avec une résolution inférieure. Les qualités des photographies prises avec ces deux appareils photos ne sont pas pareilles.

L'autre problème principal de vision chez les albinos, c'est une mauvaise vision stéréoscopique (ce qui nous permet l'illusion optique de voir en trois dimensions), causée par des connexions nerveuses incorrectes entre la rétine et le cerveau. Chez les personnes pigmentées, chaque

oeil est relié aux deux côtés du cerveau, à travers le chiasma, tandis que chez les albinos chaque oeil n'est relié principalement qu'au côté opposé du cerveau. Ainsi, chaque oeil voit un monde différent. Il est difficile pour les albinos d'intégrer les images, l'emplacement des objets, de fixer son attention sur un objet. Et on pense que l'absence de fovéa et les connexions nerveuses inexactes entre la rétine et le cerveau sont la cause principale du nystagmus. L'oeil cherche à fixer son attention sur quelque chose, sans y arriver.

### **Il existe différents types d'albinisme.**

Si la perte de pigmentation affecte la peau, les cheveux et les yeux, alors on parle d'albinisme oculo-cutané dont il existe quatre types (AOC1, AOC2, AOC3, AOC4). Si, au contraire, le manque de mélanine n'existe qu'au niveau des yeux, et en particulier de la rétine, on parle d'albinisme oculaire (AO1). Enfin, il existe des manifestations plus complexes d'albinisme, bien que beaucoup plus rares, comme le syndrome d'Hermansky-Pudlak et le syndrome de Chediak-Higashi, pour lesquels les mutations des gènes provoquent, en plus de la perte de pigmentation, d'autres altérations du corps, comme des hémorragies, des problèmes respiratoires et digestifs, des infections, etc..., qui peuvent être très graves.

Voyons quelques exemples. Un exemple d'AOC1, le type le plus fréquent d'albinisme, où les mélanocytes sont vides de pigment, ils n'ont pas de mélanine. Ou AOC2, le type le plus fréquent d'albinisme en Afrique, mais fréquent aujourd'hui aussi en Europe. Ou AOC4, le type le plus fréquent d'albinisme au Japon, (on peut trouver des personnes albinos AOC4 en Europe également), et, finalement, AOC3, le plus rare de tous, souvent caractérisé par une couleur rougeâtre.

On ne connaît qu'un type d'albinisme oculaire, AO1. Dans le cas de l'albinisme oculaire (très difficile à diagnostiquer), on trouve des mélanocytes avec des sacs de pigment trop gros.

Finalement, les syndromes d'Hermansky-Pudlak et Chediak-Higashi, qui sont caractérisés par une formation altérée des sacs de pigments dans les mélanocytes.

L'albinisme, c'est une condition génétique provoquée par des mutations dans les gènes, des mutations récessives. Qu'est-ce que ça veut dire ? Les gènes sont sur les chromosomes de nos cellules. Nous avons 23 paires de chromosomes = 46 chromosomes au total. Chaque gène possède deux copies. Une copie héritée de notre père et l'autre copie héritée de notre mère.

Les deux copies de chaque gène ne sont généralement pas exactes. Il y a des copies qui fonctionnent bien, et des copies qui fonctionnent mal. Afin que tout se passe bien, vous devez posséder au moins une des deux copies avec un bon fonctionnement. C'est-à-dire qu'il faut avoir au moins une des deux copies qui fonctionne. Un gène qui fonctionne MAL c'est un gène avec une MUTATION.

Si l'un de nos enfants hérite de deux copies d'un gène défectueux alors il/elle va manifester une condition génétique récessive. C'est pour ça, que l'albinisme se produit presque toujours par surprise. Personne ne suspecte qu'il transporte des copies de gènes défectueux, mais nous en avons tous, en différents gènes. Et personne ne demande à son partenaire si il ou elle est

porteur/se de gènes défectueux. Alors, normalement, c'est le hasard qui détermine la famille dans laquelle né un enfant albinos.

Combien des gènes avons-nous ? Qu'est-ce qu'on connaît des gènes ? Chez l'Homme, il y en a 23 000 gènes, dont 14 000 (60%) que nous connaissons bien.

Les gènes sont comme les pièces d'un moteur de voiture. Toutes sont importantes pour le bon fonctionnement du moteur et de la voiture. Il y a environ 400 gènes dont on a besoin pour être pigmenté, mais il n'y a que 18 gènes (0,07%) qui sont associés à l'albinisme. C'est un très petit nombre, mais il est suffisant pour que l'albinisme existe.

Voici la liste des gènes associés à l'albinisme. On parlait encore, il y a peu, de 15 gènes. Mais depuis le mois d'octobre 2012, depuis la 1ère conférence européenne sur l'albinisme à Paris, on parle de 18 gènes ... au moins ! Et il est tout à fait possible que d'autres gènes soient prochainement découverts, comme les trois gènes récemment découverts au Danemark, en Hollande et au Pakistan.

Et nous avons eu la chance d'apprendre ces nouvelles, à Paris, lors des 1ère journées européennes de l'albinisme, (First European Days of Albinism), dont Benoit Arveiler va nous parler juste après, je crois.

La plupart des personnes albinos ne sont pas génétiquement diagnostiquées ou tout simplement pas diagnostiquées du tout. Mais pourquoi le diagnostic génétique est-il important ?

### **L'importance du diagnostic génétique.**

Parce que c'est un droit (le droit de savoir ce qui se passe en moi, le droit de savoir quelle est la mutation que je porte).

Pour faire un diagnostic correct de l'albinisme (il est en effet souvent difficile de diagnostiquer une personne albinos sur la base d'observations cliniques traditionnelles, en particulier quand il s'agit de AOC1, AOC2, AOC3, AOC4, qui conduisent à des observations cliniques très similaires).

Pour mettre en place dès que possible les soins spéciaux dont les albinos ont besoin, c'est à dire les aides visuelles et la protection solaire (les familles qui ne connaissent pas l'albinisme, et viennent d'avoir un bébé à la peau blanche, peuvent penser que *"peut-être il a besoin de soleil, il faut qu'il prenne un peu de couleur"*). Nous savons que ce n'est pas la chose à faire, mais faut-il encore le savoir, bien sûr !

Pour étudier les mutations en corrélation avec leur effet réel (les mutations ne sont pas identiques), afin de participer à de futures thérapies expérimentales (Je vais vous expliquer dans un moment), ou pour le diagnostic prénatal (bien sûr, pour les familles qui sont intéressées, il est clair que ce n'est pas une option acceptée par tout le monde).

Nous avons plus de 3 000 milliards de lettres dans notre génome. Un seul changement, une mutation, est suffisant pour provoquer l'albinisme.

Il existe différentes méthodes de diagnostic génétique. Je suis sûr que le professeur Benoit Arveiler va y faire référence juste après. Mais généralement elles ne consistent pas dans

l'examen pour chaque personne de tous les gènes potentiellement associés à l'albinisme. Seuls quelques-uns des 15 ou 18 gènes sont en fait étudiés.

C'est pour ça qu'il a été décidé, en collaboration avec nos collègues de l'Université de Santiago (Saint-Jacques) de Compostelle, de mettre au point un nouveau système pour examiner toutes les mutations connues dans tous les gènes associés à l'albinisme. Il s'agit d'une proposition pour le diagnostic génétique universel de l'albinisme que nous appelons "albinochip". Avec ce système, un seul échantillon d'ADN peut être analysé pour rechercher la présence de plus de 1000 mutations différentes.

Nos échantillons d'ADN peuvent être obtenus directement et facilement à partir de la salive. C'est un système très utile pour les enfants, y compris les nourrissons. Et, en plus, c'est facile à envoyer par la poste. Nous avons expérimenté ce processus avec des collaborateurs internationaux. Et cela semble très bien fonctionner.

Enfin, pour terminer, permettez-moi de commenter brièvement certaines des expériences que nous réalisons dans mon laboratoire.

Dans mon laboratoire, nous utilisons des souris pour la recherche sur l'albinisme. Les souris nous aident à déchiffrer notre génome. Grâce à une forte homologie (95%), l'étude des gènes de souris permet de connaître la fonction des gènes humains (les gènes sont très similaires). Les souris et l'Homme sont très différents, mais ils ont un développement embryonnaire très similaire.

Nous utilisons des souris transgéniques pour étudier l'albinisme.

Par exemple, c'est grâce aux souris transgéniques qu'on a découvert que c'est la L-DOPA, pas la mélanine, qui est nécessaire pour éviter les problèmes visuels liés à l'albinisme. La L-DOPA est une substance intermédiaire dans la production de la mélanine. Sa production est également affectée dans le cas de l'AOC1.

La mélanine n'est pas indispensable pour corriger la vision. Mais la L-DOPA, si. Voilà deux souris albinos. L'une d'entre elles est transgénique et sa vision a été corrigée.

### **Thérapies expérimentales pour l'albinisme chez les souris.**

En Italie, des virus sont utilisés dans le cadre d'une thérapie génétique pour corriger les gènes AOC1 et AO1. C'est le travail du laboratoire d'Enrico Surace, à Naples.

En Espagne, on a provoqué la production localisée de la L-DOPA dans la rétine pour rétablir la vision dans un modèle de souris AOC1 (c'est le travail de notre laboratoire).

Aux États-Unis, le laboratoire de Brian Brooks, à Bethesda, a travaillé sur l'utilisation de nitisinone, un médicament déjà autorisé et développé pour le traitement d'une autre maladie rare (HT1), pour augmenter la pigmentation dans un modèle de souris AOC1.

Ceci me permet d'illustrer le fait que des choses sont faites chez la souris et nous laissent espérer que bientôt elles pourront être confirmées chez l'Homme.

Enfin, je voudrais remercier mon équipe, tous mes collègues et collaborateurs espagnols et étrangers, et, bien sûr, et surtout, Genespoir et ALBA.

Merci beaucoup de votre attention.