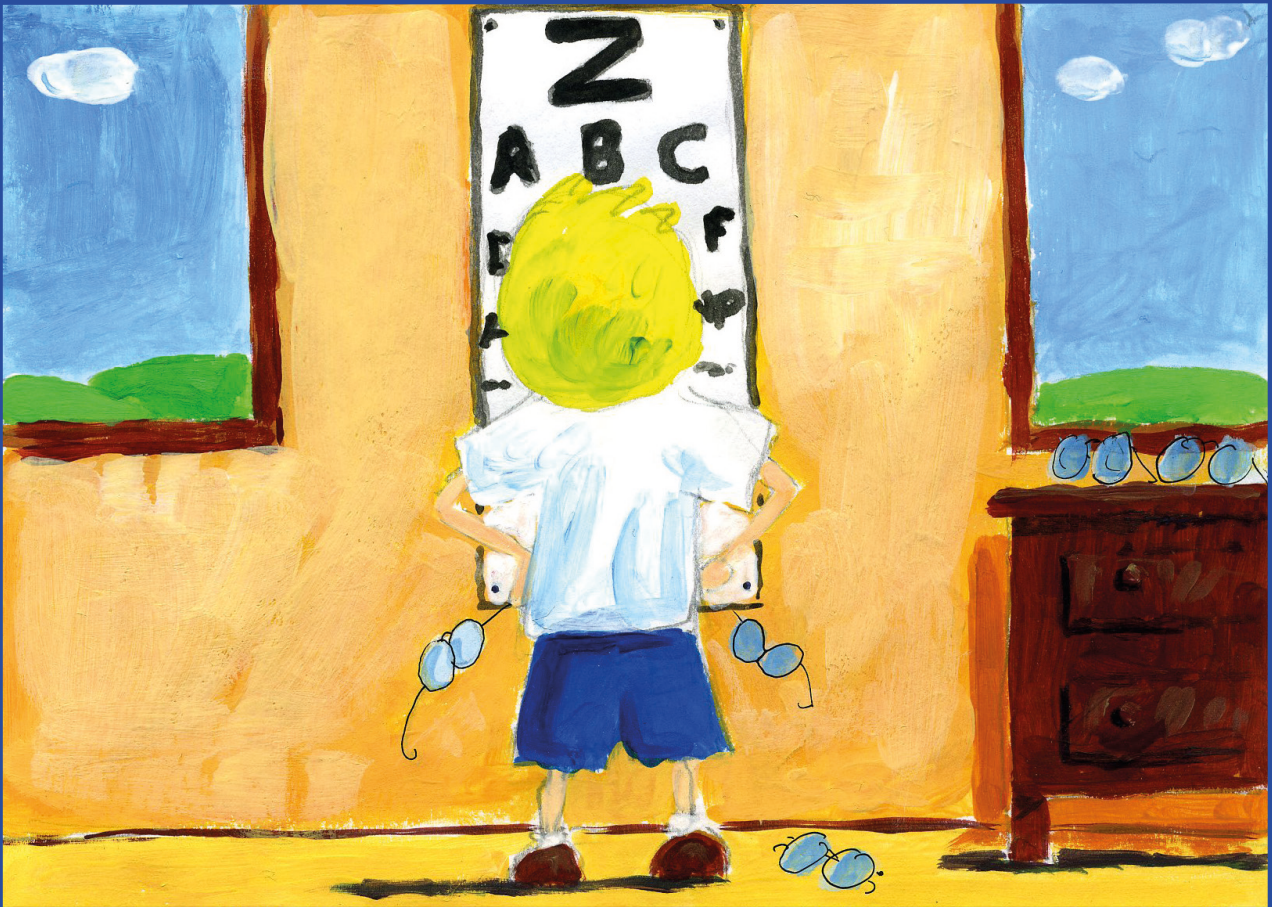




DYSGÉNÉSIES DU SEGMENT ANTÉRIEUR DE L'ENFANT

Sous la direction de
Dominique Bremond-Gignac et Arnaud Sauer

Éditions Med-line
74, boulevard de l'hôpital
75013 Paris

Maquette : Meriem Rezgui
Visuel de couverture © Matthieu Gibault, dessinateur.

Rapport SOP-SFO 2024 - *Dysgénésies du segment antérieur de l'enfant*
© Éditions Med-Line 2024
ISBN : 978-2-84678-345-3
Achevé d'imprimer par PulsioPrint en novembre 2024 - Dépôt légal : décembre 2024.

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable de tout incident ou accident, tant aux personnes qu'aux biens, qui pourrait résulter soit de sa négligence, soit de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées décrits dans cet ouvrage. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement des auteurs ou de leurs ayants droits ou ayants cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code Pénal.

Éditorial



Pr Ken K. Nischal

MD, FAAP, FRCOphth

It is a great pleasure to write this introduction for an excellent book on a fascinating and complex topic in ophthalmology. Anterior segment dysgenesis (ASD), also referred to as anterior segment developmental anomalies by some authors, encompasses a spectrum of congenital disorders affecting the structures of the front portion of the eye. These two terms are synonymous and used interchangeably in the literature. ASD represents a group of developmental disorders that result from abnormalities in the migration and differentiation of neural crest cells during embryonic development.

The accurate diagnosis and classification of ASD are critically dependent on obtaining a deep and precise phenotype. This detailed clinical characterization is essential for establishing genotype-phenotype correlations, which are fundamental to our understanding of these conditions. While ASD disorders are individually rare, collectively they represent a significant cause of childhood visual impairment and glaucoma.

Among the more common genetic causes of ASD are mutations in *PAX6*, *FOXC1*, *PITX2*, and *FOXE3* genes. These genes encode transcription factors that play crucial roles in eye development. As transcription factors, they regulate the expression of multiple other genes, which explains why mutations can affect various parts of the eye and, in some cases, other organ systems as well.

PAX6, often referred to as the "master control gene" for eye development, is associated with a range of ocular phenotypes, including aniridia, Peters anomaly, and foveal hypoplasia. *FOXC1* and *PITX2* mutations are primarily linked to Axenfeld-Rieger syndrome, which can involve systemic features such as dental and craniofacial abnormalities. *FOXE3* mutations are associated with various anterior segment anomalies, including congenital cataracts and microphthalmia.

It is crucial to emphasize that the presence of a developmental anomaly in the eye should alert clinicians to the possibility of developmental anomalies in other organ systems. This underscores the importance of a holistic approach to patient evaluation. Children with ASD should undergo comprehensive systemic examination and appropriate multidisciplinary assessment to identify any associated non-ocular abnormalities.

The complexity of ASD lies not only in its genetic heterogeneity but also in the variable expressivity and incomplete penetrance often observed. The same genetic mutation can result in a wide spectrum of clinical manifestations, even within the same family. This variability highlights the influence of other genetic and environmental factors on the final phenotype. Recent advances in molecular genetics, including next-generation sequencing technologies, have significantly enhanced our ability to identify the genetic basis of ASD. However, many cases remain genetically unresolved, suggesting the involvement of yet unidentified genes or complex inheritance patterns.

Understanding the genetic basis of ASD is not merely an academic exercise. It has profound implications for genetic counseling, prognostication, and potentially, for developing targeted therapies in the future. Moreover, elucidating the molecular pathways involved in these disorders provides valuable insights into normal eye development and the pathogenesis of more common ocular conditions.

As we delve deeper into the intricacies of anterior segment dysgenesis in this chapter, we will explore the embryological basis, clinical manifestations, genetic underpinnings, and management strategies for this diverse group of disorders. The goal is to provide a comprehensive overview that will enhance the reader's understanding and clinical approach to these challenging conditions.

Préface



Pr Dominique Bremond-Gignac et Pr Arnaud Sauer

L'ophtalmologie pédiatrique est une sur-spécialisation passionnante, mais souvent considérée comme ardue. Les difficultés d'examen pour le professionnel non aguerri et les pathologies spécifiques de l'enfant peuvent constituer la complexité de l'art. Pendant longtemps, la spécialité a pu sembler stagnante et pauvre en thérapies innovantes. Dans ces dernières années, l'ophtalmopédiatrie a émergé de façon extraordinaire avec l'avènement du phénotypage approfondi grâce à des examens d'imagerie de plus en plus accessibles et de la génétique en ophtalmologie, puis des traitements innovants (dont la thérapie génique).

Cet ouvrage n'a pu voir le jour que grâce aux forces vives conjointes des membres des Conseils d'Administration de la Société d'Ophtalmologie de Paris (SOP) et de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) qui nous ont confié ce travail et nous les en remercions vivement.

Ce rapport à type d'atlas n'a pas pour but d'être exhaustif, mais de donner un aperçu des malformations du segment antérieur de l'œil, avec de l'imagerie souvent inédite, tant la nature peut s'égarer dans la conception d'un globe oculaire et tant la diversité des dysgénésies existe avec des anomalies génétiques de mieux en mieux caractérisées.

La complexité des dysgénésies du segment antérieur réside dans leur hétérogénéité phénotypique mais aussi génétique. L'originalité est que l'expressivité est variable dans une même famille et la pénétrance est incomplète. De surcroît, la même mutation génétique peut entraîner un large spectre de manifestations cliniques allant de la simple hétérochromie irienne aux dysgénésies du segment antérieur les plus sévères.

À travers les filières de maladies rares – avec la mise en place par le ministère de Centres de Référence de Maladies Rares en Ophtalmologie accrédités, comme le CRMR OPHTARA (coordonné par l'Hôpital Necker) – sont optimisés la prise en charge initiale des patients et le diagnostic phénotypique précis, mais aussi le diagnostic génétique moléculaire. Ces filières offrent, par ailleurs, une prise en charge médicale et chirurgicale adaptée à ces petits patients dont les parents sont souvent en difficulté devant la pathologie. Une porte est ainsi ouverte vers les thérapeutiques chirurgicales de pointe et les thérapies innovantes.

Les progrès majeurs en génétiques moléculaires qui font du *Whole Genome Sequencing* un examen facilement accessible, constituent une base pour le diagnostic précis. Celui-ci élargit le champ des traitements à la thérapie génique, même si elle reste encore à explorer largement. Ce rapport s'adresse aussi bien au jeune interne curieux d'apprendre, qu'à l'ophtalmologiste praticien, qu'aux sur-spécialistes qui y retrouveront des images inédites ou pouvant leur faire évoquer certains cas personnels. Nous espérons qu'il donnera le goût à la spécialité d'ophtalmologie pédiatrique si riche au quotidien.

Nous vous souhaitons à tous une excellente lecture et laissez-vous guider par le fil rouge des images !

Les auteurs

Dr Munirah Alafaleq, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Université Paris Cité, Ophthalmology department, Imam Abdulrahman Bin Faisal University, King Fahd Hospital of the University, Dammam, Arabie Saoudite

Dr Paul Bastelica, Service d'Ophtalmologie, Service 3, Hôpital National de la Vision des 15-20, Paris, IHU FOR-SIGHT

Rabia Benkortebi, Service d'Ophtalmologie, Conseillère en génétique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, CRMR OPHTARA

Pr Jean-Louis Bourges, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Cochin et Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Université Paris Cité, Équipe Inserm 1138-17, Centre de recherche des Cordeliers, Paris, CCMR OPHTARA

Dr Nicolas Bourgon, Service d'Obstétrique-Médecine Chirurgie et Imagerie Fœtale, Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, CCMR OPHTARA

Dr Hugo Bouvarel, Service d'Ophtalmologie pédiatrique, Assistant spécialiste, Hôpital Édouard Herriot, Hôpital Lyon Sud

Pr Dominique Bremond-Gignac, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Université Paris Cité, Inserm 1138, Équipe 17, Centre de Recherche des Cordeliers, CRMR OPHTARA

Thierry Caillat, Contactologie, Service d'Ophtalmologie, Opticien, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Expert lentilles sclérales, Lyon

Pr Frédéric Chiambaretta, Service d'Ophtalmologie, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand, Team 10 - GReD UMR CNRS 6293 - Inserm U1103

Pr Henri Copin, Laboratoire de Cytogénétique, Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique, du CHU d'Amiens, Université de Picardie Jules Verne

Pr Vincent Daien, Service d'Ophtalmologie, CHU Montpellier Gui de Chauliac, Inserm 1061 Institut de neurosciences Montpellier

Pr Alejandra Daruich, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Université Paris Cité, Inserm 1138, Équipe 17, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, CRMR OPHTARA

Adil El Maftouhi, Centre Ophtalmologique de Rive, Orthoptiste, Genève, Suisse, Institut Parisien d'Ophtalmologie, Paris

Pr Stanislas Lyonnet, Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Université Paris Cité, Inserm UMR-1163, Embryologie et génétique des malformations, Institut Imagine, Paris

Dr Guylène Le Meur, Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes

Dr Giulia Marchione, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Université Paris Cité

Pr Alexandre Matet, Service d'Oncologie oculaire, Institut Curie, Paris, Université Paris Cité, Inserm 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Équipe 17, Paris

Pr Bruno Mortemousque, Cabinet d'Ophtalmologie Foch, Bordeaux

Dr Benoît Paganelli, Service d'Ophtalmologie du Pr Gabison, Hôpital Fondation Rothschild, Paris

Dr Nicolas Pianton, Service d'Ophtalmologie pédiatrique, Assistant spécialiste, Hôpital Édouard Herriot, Hôpital Lyon Sud

Maxence Rateaux, Service d'Ophtalmologie, Orthoptiste, maître de conférences en Sciences de la rééducation et de réadaptation, Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Centre Borelli, UMR 9010, CNRS-SSA-ENS Paris Université Saclay-Paris Cité, CRMR OPHTARA

Sabrina Reinberger, Service d'Ophtalmologie, Puéricultrice, CHU de Strasbourg

Pr Matthieu Robert, Service d'Ophtalmologie, Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Centre Borelli, UMR 9010, CNRS-SSA-ENS Paris Université Saclay-Paris Cité, CRMR OPHTARA

Pr Arnaud Sauer, Service d'Ophtalmologie, CHU de Strasbourg, Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS) - FRU6702, Université de Strasbourg

Dr Marion Serrand, Service d'Ophtalmologie, CHU Montpellier Gui de Chauliac

Dr Lauriana Solecki, Service d'Ophtalmologie, CHU de Strasbourg

Pr Sophie Valleix, Service de Médecine génomique des Maladies de Système et d'Organe, Hôpital Cochin, AP-HP, Université Paris Cité, Inserm Umrs 1138, T17, CRMR OPHTARA

* CRMR (Centre de Référence de Maladies Rares en Ophtalmologie) OPHTARA

* CCMR (Centre de Compétence de Maladies Rares en Ophtalmologie) OPHTARA

<https://maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/>



© TG Arch

<https://www.badhandsai.com/bad-hands>

Sommaire

Éditorial.....	3
Préface.....	4
Les Auteurs	5

PARTIE 1. ANATOMIE OCULAIRE, EMBRYOLOGIE, CLASSIFICATION

01. Anatomie du segment antérieur oculaire.....	12
02. Embryologie oculaire.....	20
03. Classification des dysgénésies du segment antérieur.....	25

PARTIE 2. EXAMEN CLINIQUE ET IMAGERIE

04. Examen ophtalmologique de l'enfant.....	36
05. Examen sous anesthésie générale de l'enfant	41
06. Imagerie du segment antérieur dans le cadre des dysgénésies du segment antérieur.....	44
07. Imagerie de la rétine dans le cadre des dysgénésies du segment antérieur	46
08. Troubles oculomoteurs dans les dysgénésies du segment antérieur.....	51

PARTIE 3. BILAN GÉNÉTIQUE

09. Prise en charge des patients en génétique médicale en lien avec l'ophtalmologiste	58
10. Étude cytogénétique de l'aniridie.....	64
11. Génétique et dysgénésies du segment antérieur.....	67

PARTIE 4. DÉPISTAGE ANTÉNATAL

12. Dépistage anténatal des anomalies du développement oculaire	78
--	----

PARTIE 5. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DES DYSGÉNÉSIES DU SEGMENT ANTÉRIEUR

13. Leucocorie : diagnostics différentiels.....	86
14. Principaux diagnostics différentiels des pathologies cornéennes congénitales.....	94

PARTIE 6. ANOMALIES DE LA CORNÉE

15. Dystrophie Endothéliale Hériditaire Congénitale (CHED)	98
16. Dystrophies épithéliales, épithélio-stromales et stromales.....	101
17. Sclérocornée/ <i>Cornea plana</i>	104
18. Kératoglobe isolé et syndromique.....	106
19. Kératocône de l'enfant	110
20. Microcornée et mégalocornée.....	114
21. Duplication du segment antérieur de l'œil	118

PARTIE 7. ANOMALIES DE L'ANGLE IRIDO-CORNÉEN

22. Embryotoxon	122
23. Glaucome congénital et glaucome juvénile.....	126
24. Glaucome congénital familial	134
25. Glaucomes syndromiques.....	138

PARTIE 8. ANOMALIES DE L'IRIS

26. Persistance de la membrane pupillaire	144
27. Colobome irien et autres colobomes.....	146
28. Aniridie congénitale	149
29. <i>Aniridia Associated Keratopathy</i> (AAK)	153
30. Atteinte rétinienne et du nerf optique dans l'aniridie congénitale.....	157
31. Glaucome de l'aniridie congénitale liée au gène <i>PAX6</i>	163
32. Aniridie congénitale et cristallin	167
33. Syndrome WAGR, syndrome WAGRO et syndrome de Gillespie.....	170

PARTIE 9. ANOMALIES DU CRISTALLIN

34. Cataracte congénitale	176
35. Microsphérophakie.....	181
36. Ectopies du cristallin.....	183
37. Aphakie congénitale primitive.....	186

PARTIE 10. ANOMALIES GLOBALES - DYSGÉNÉSIES PANOCULAIRES *

38. Syndrome d’Axenfeld-Rieger	190
39. Anomalie et syndrome de Peters	195
40. Nanophtalmie : aspects cliniques et complications spécifiques	197
41. Albinisme	200
42. Syndrome FHONDA.....	205

* Aniridie congénitale et Colobome irien sont traités dans la partie Anomalie de l'iris.

PARTIE 11. ANOMALIES DES ANNEXES

43. Pathologies de la conjonctive chez l’enfant.....	210
44. Anomalies des paupières chez l’enfant.....	214
45. Pathologies congénitales des voies lacrymales.....	225
46. Lésions kystiques et ectopiques de l’orbite	228

PARTIE 12. PRINCIPE THÉRAPEUTIQUE DES DYSGÉNÉSIES DU SEGMENT ANTÉRIEUR

47. Intérêt des lentilles sclérales dans les dysgénésies du segment antérieur	232
48. Kératoplasties pédiatriques	236
49. Intelligence Artificielle et anomalie congénitale de l’œil	247
50. Thérapie génique dans les dysgénésies du segment antérieur	250

LES QUIZ

Remerciements

Tous nos remerciements à nos petits patients et à leurs parents, aux associations de patients et notamment Gênis.

Merci à tous les auteurs qui ont su tenir des délais contraints et nous ont envoyé de formidables chapitres.

Merci à toute l'équipe du Service d'Ophtalmologie de l'Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP Paris, et à toute l'équipe du Service d'Ophtalmologie du CHU de Strasbourg.

Merci à la SFO et à la SOP pour nous avoir confié la réalisation de ce rapport.

Mille mercis à nos familles pour nous avoir supportés tout au long de la rédaction, vacances comprises.

Enfin, merci à tous nos collègues, jeunes et moins jeunes, qui auront le courage... et nous l'espérons le plaisir, de lire cet ouvrage.

Pr Dominique Bremond-Gignac et Pr Arnaud Sauer

PARTIE 1

ANATOMIE OCULAIRE, EMBRYOLOGIE, CLASSIFICATION

01.

Anatomie du segment antérieur oculaire

Pr Dominique Bremond-Gignac

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Université Paris Cité

PLAN

1. Anatomie du globe oculaire
2. Anatomie de l'orbite
3. Anatomie des paupières
4. Anatomie du système lacrymal
5. Conclusion

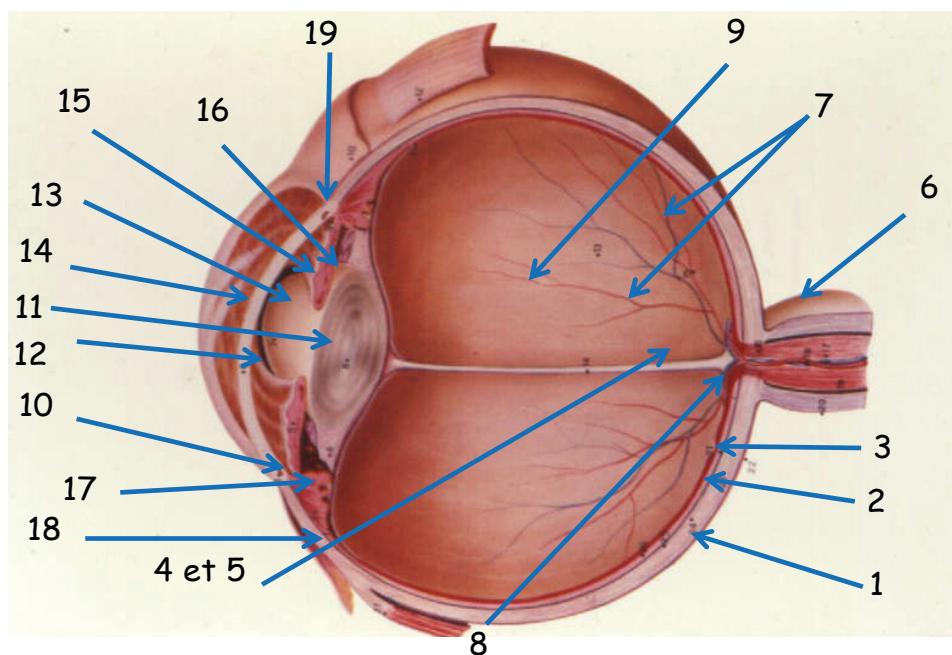
L'ophtalmologiste et le professionnel de santé visuelle se doivent de nos jours de bien connaître l'anatomie oculo-orbito-palpébro-lacrymale et l'embryologie comme bases fondamentales. Le globe oculaire constitue la partie principale de l'appareil de la vision. Le globe oculaire ou bulbe oculaire en nouvelle nomenclature anatomique, est protégé par l'orbite osseuse et son contenu. Les annexes oculaires qui sont associées à la protection du globe, comprennent les paupières, la conjonctive et le système lacrymal. L'étude de l'anatomie orbito-lacrymo-palpébrale est un point important pour tous les professionnels de la vision. Ceci leur est utile dans leur pratique quotidienne pour une meilleure compréhension de certaines pathologies et des anomalies du développement oculaire. La seule compréhension des anomalies du globe oculaire est insuffisante car il faut savoir rechercher les anomalies associées de l'orbite, des annexes et de la

face. L'intérêt de ces connaissances fondamentales porte aussi sur la recherche d'amélioration des démarches diagnostiques et des prises en charge thérapeutiques.

1. Anatomie du globe oculaire

Le globe oculaire ou bulbe oculaire, en nouvelle nomenclature anatomique, est l'organe récepteur sensoriel de la vision (1). Il est entouré de ses annexes dans la cavité orbitaire. Il comporte deux pôles et un équateur et est constitué de trois tuniques, l'externe formée de la cornée en avant et de la sclère en arrière, l'intermédiaire appelée uvée, formée de la choroïde en arrière et de l'iris et du corps ciliaire en avant et l'interne formée de la rétine en arrière. Le globe contient trois milieux transparents, d'avant en arrière : l'humeur aqueuse, le cristallin et le vitré (**Figure 1**).

Figure 1

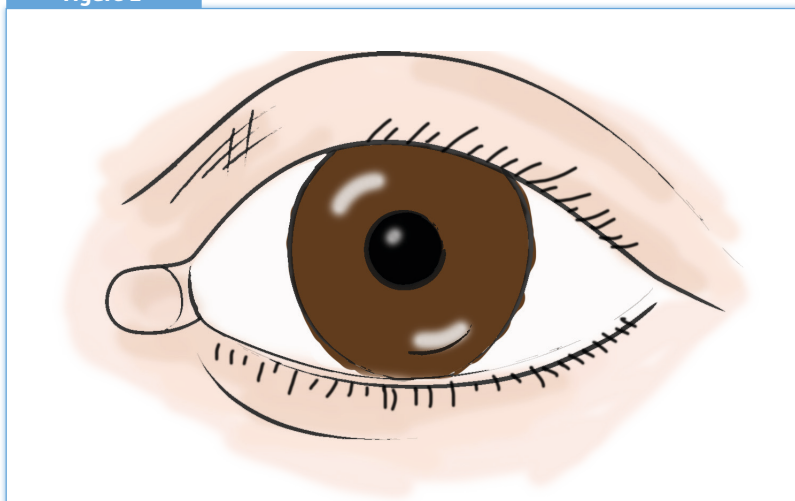


- | | |
|---|-------------------------|
| 1. Sclère | 11. Cristallin |
| 2. Choroïde | 12. Chambre antérieure |
| 3. Rétine | 13. Pupille |
| 4 et 5. Fovéa au centre de la macula | 14. Cornée |
| 6. Nerf optique | 15. Iris |
| 7. Vaisseaux rétinien (artères et veines) | 16. Chambre postérieure |
| 8. Papille optique | 17. Corps ciliaire |
| 9. Vitré | 18. Pars plana |
| 10. Angle irido-cornéen et canal de Schlemm | 19. Limbe |

D. Bremond-Gignac

Coupe du globe oculaire.

Figure 2



Surface oculaire.

1.1. La cornée

Tunique transparente et fibreuse, elle forme le cinquième antérieur du globe oculaire et une partie de la surface oculaire (**Figure 2**). Elle est raccordée à la sclère par le limbe scléro-cornéen où se situe les cellules souches. Son dioptré fait converger les faisceaux lumineux sur la rétine.

1.2. La sclère

Tunique opaque et fibreuse, elle forme les 4/5 postérieurs du globe oculaire. Elle donne insertion aux tendons des muscles oculo-moteurs.

1.3. L'uvée

En avant, elle est formée de l'iris, diaphragme vertical, pigmenté, circulaire, en avant du cristallin, percé au centre de la pupille. L'iris comporte le muscle sphincter de la pupille et le muscle dilatateur de la pupille pour doser l'afflux des rayons lumineux. Le contingent parasympathique du nerf oculomoteur par le ganglion ophtalmique est responsable du myosis et le sympathique venant du centre cervicothoracique de la mydriase.

L'uvée intermédiaire comporte le corps ciliaire, tunique musculovasculaire, constitué du muscle ciliaire et des procès ciliaires, impliqués dans l'accommodation et innervé par le contingent parasympathique du nerf oculomoteur III.

En arrière, la choroïde, membrane vasculaire tapissant les deux tiers postérieurs du globe située entre la sclère et la rétine.

1.4. La rétine

Tunique interne du segment postérieur de l'œil qui contient la couche des cellules sensorielles photoréceptrices (cônes et bâtonnets). La rétine comporte 10 couches cellulaires et assure les afférences visuelles par les cellules ganglionnaires formant le nerf optique. Au pôle postérieur, se trouve la macula, centrée par la fovéola, zone de vision précise (**Figure 3**).

1.5. Le cristallin

Lentille biconvexe, transparente, avasculaire, il est situé en arrière de l'iris et en avant du vitré. Il présente deux faces, antérieure et postérieure, réunies par l'équateur. La face postérieure est plus bombée que l'antérieure. Il est relié par le ligament suspenseur du cristallin, ou zone ciliaire, et le muscle ciliaire. Le cristallin permet la focalisation des faisceaux lumineux sur la rétine, sa plasticité lui conférant son pouvoir d'accommodation.

Il appartient au segment antérieur de l'œil et limite en arrière le segment postérieur (2).

1.6. Le vitré

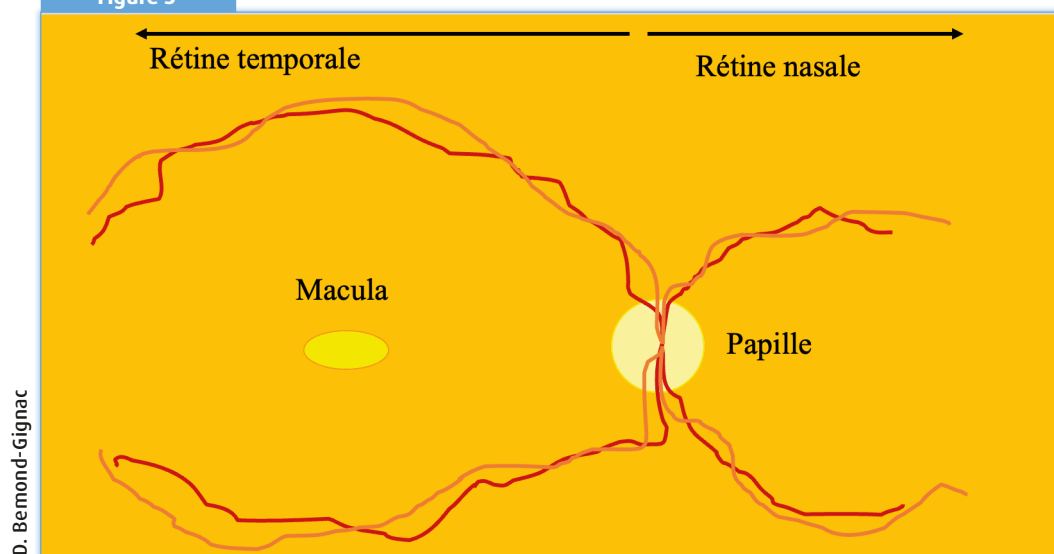
Substance gélatineuse, transparente, avasculaire qui remplit la cavité oculaire du segment postérieur. Il est situé en arrière du cristallin et en avant de la rétine.

2. Anatomie de l'orbite

2.1. Parois osseuses de l'orbite

Les orbites sont deux cavités osseuses en forme de pyramide quadrangulaire situées symétriquement de chaque côté de la racine du nez. Elles sont situées entre l'étage antérieur de la base du crâne et le massif facial supérieur. Les orbites contiennent les globes oculaires et leurs annexes (**Figure 4**). Le volume moyen chez l'adulte est de 30 cm³, avec une profondeur de 4,5 cm et une ouverture antérieure qui mesure en moyenne 4 cm de large sur 3,5 cm de haut. La croissance de l'orbite se poursuit après la naissance influencée par la croissance des sutures osseuses (frontale, fronto-ethmoïdale, internasale et fronto-maxillaire) qui fusionnent entre l'âge de 1 et 2 ans, et par la croissance osseuse faciale par apposition et la pneumatisation des sinus faciaux (frontal, ethmoïdal, maxillaire et sphénoïdal) dont l'influence est majeure. L'axe des orbites est oblique en avant et en dehors formant un angle antérieur de 42°. La distance inter-orbitaire est une mesure utilisée en échographie anténatale. Les différentes études sur la croissance de l'orbite fœtal puis de l'enfant observée en IRM suggèrent une croissance rapide de 50 % jusqu'à l'âge de 3 ans puis une croissance plus lente selon une équation quadratique ou bilinéaire jusqu'à au moins l'âge de 12 ans (3-5). La distance inter-orbitaire augmente en moyenne de 10 mm entre la naissance et l'âge adulte avec une croissance annuelle moyenne de 0,5 mm. À l'origine, l'orbite est de forme arrondie puis devient de forme plus ovoïde. Le globe oculaire n'occupe que la portion antérieure large de l'orbite et les muscles, les vaisseaux et les nerfs sont essentiellement situés dans la loge postérieure de l'orbite. Bien que n'étant pas le seul facteur, le globe oculaire est essentiel à la croissance orbitaire ce qui explique le micro-orbitisme accompagnant les anophtalmies et les microphthalmies. Les orbites osseuses sont constituées par 7 os distincts formant la cavité. Ce sont le maxillaire, le palatin, l'os frontal, le sphénoïde, le zygoma, l'os ethmoïdal et l'os lacrymal.

Figure 3



D. Bemoind-Gignac

Schéma d'un fond d'œil.

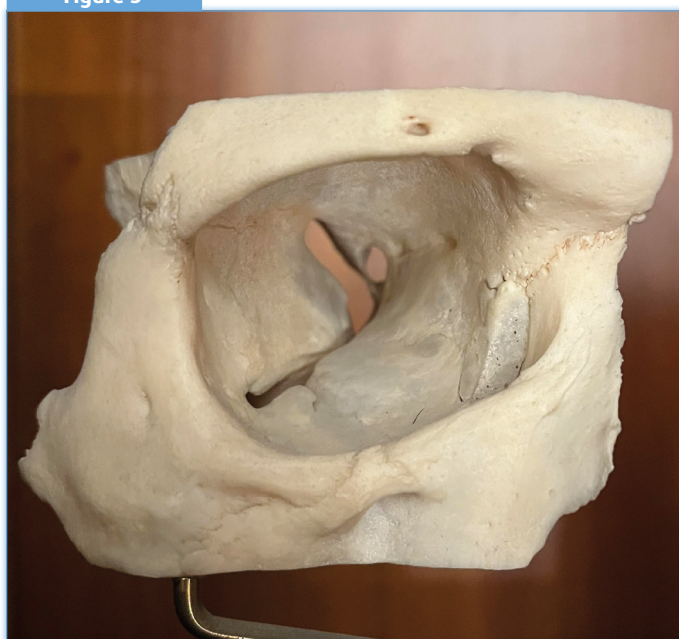
Figure 4



D. Bemoind-Gignac

Coupe axiale de l'orbite.

Figure 5



D. Bremond-Gignac

Apex orbitaire osseux.

L'orbite osseuse présente 4 parois (supérieure, inférieure, latérale et médiale), 4 angles (supéro-latéral, supéro-médial, inféro-latéral et inféro-médial), une base antérieure et un sommet postérieur ou apex orbitaire et 3 orifices majeurs de l'apex (le foramen optique avec le conduit optique contenant le nerf optique, et l'artère ophtalmique la fissure orbitaire supérieure pour le passage de nerfs crâniens et le foramen infra-orbitaire, pour le nerf orbitaire du nerf maxillaire) (Figure 5).

2.2. Anatomie du contenu orbitaire

La loge postérieure de l'orbite contient les muscles, les vaisseaux et les nerfs destinés au globe oculaire.

2.2.1. Les muscles de l'orbite (muscles oculo-moteurs et muscle releveur)

2.2.1.1. Les muscles droits

Les muscles droits sont au nombre de quatre fonctionnant par paire horizontale et verticale. Ils s'insèrent au niveau de l'anneau tendineux commun de Zinn inséré sur l'apex orbitaire puis se portent en avant en longeant les parois osseuses orbitaires correspondantes (Figure 6). Les muscles droits se terminent par un tendon s'insérant sur la sclère. Ces insertions déterminent la spirale de Tillaux avec le droit médial qui s'insère à 5,5 mm du limbe, le droit inférieur à 6,5 mm, le droit latéral à 7 mm et le droit supérieur de 7,5 à 8 mm (Figure 7). Les études de Demer ont démontré en imagerie par résonance magnétique et en histologie, l'existence de poulies fonctionnelles correspondant à une adhérence capsulo-musculaire aux alentours de l'équateur et à partir desquelles le muscle s'infléchit pour se diriger vers la sclère (6). Les muscles droits possèdent deux couches, une orbitaire qui s'insère sur la poulie fonctionnelle et la couche bulbaire (proche du globe oculaire) qui s'insère plus en avant sur la sclère.

2.2.1.2. Les muscles obliques

Les muscles obliques sont au nombre de deux, un supérieur et un inférieur. Ils croisent obliquement l'axe antéro-postérieur du globe oculaire et s'insèrent en arrière de l'équateur.

• Muscle oblique supérieur

Le muscle oblique supérieur est un muscle digastrique qui s'insère par un tendon au-dessus de l'anneau de Zinn puis suit la paroi médiale en se dirigeant vers l'avant. Il

atteint la trochlée, anneau fibro-cartilagineux, fixé, puis se réfléchit et s'insère en éventail et postérieur sur la sclère et sous le muscle droit supérieur.

• Muscle oblique inférieur

Le muscle oblique inférieur est le plus court et s'insère dans l'angle inféro-médial de la base de l'orbite. Puis il se dirige en haut et en dehors en passant entre la paroi inférieure orbitaire en bas et le muscle droit inférieur en haut. Il se termine sur la sclère, à la face inféro-latérale du globe, en dessous du muscle droit latéral.

2.2.1.3. Le muscle releveur de la paupière

Le muscle releveur de la paupière forme un triangle qui part de l'apex orbitaire pour s'insérer sous forme d'une large aponévrose qui s'étale au niveau de la paupière supérieure sur le tarse et l'orbiculaire. Il est innervé par la branche supérieure du nerf oculo-moteur. La fonction du releveur consiste à ouvrir la fissure palpébrale. Sa paralysie entraîne un ptosis.

• Anatomie fonctionnelle des muscles oculo-moteurs

Les muscles oculo-moteurs fonctionnent par paire d'antagonistes et à partir de leur poulie fonctionnelle conjonctivo-ténionienne. Le muscle droit médial est adducteur et le muscle droit latéral est abducteur. Le muscle droit supérieur est essentiellement élévateur mais aussi incyclotorseur et adducteur. Le muscle droit inférieur est essentiellement abaisseur mais aussi excyclotorseur et adducteur. Le muscle oblique supérieur est essentiellement incyclotorseur mais aussi abaisseur et abducteur. Le muscle oblique inférieur est essentiellement excyclotorseur mais aussi élévateur et abducteur.

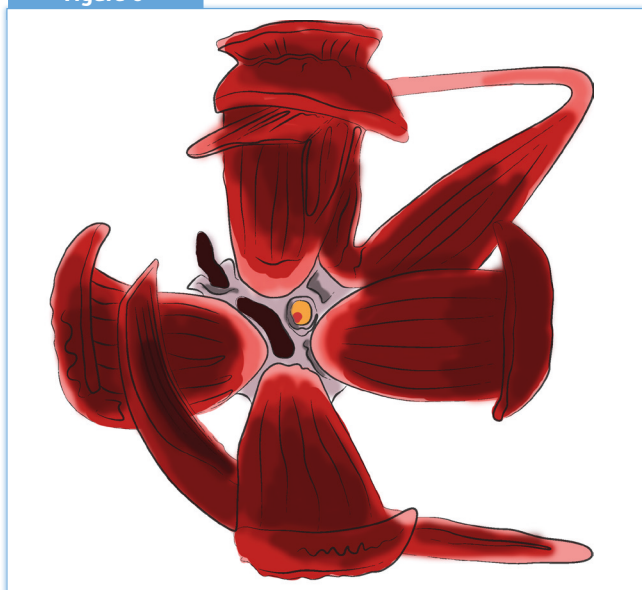
2.2.2. Le corps adipo-fibro-aponévrotique de l'orbite

De nombreux travaux ont été effectués sur le corps adipeux de l'orbite qui est une formation adipo-fibro-aponévrotique remplissant l'orbite. L'aponévrose orbitaire réunit les aponévroses des muscles oculo-moteurs s'étalant d'avant en arrière (7). Deux espaces sont individualisés autour de ces structures fibro-aponévrotiques, tels l'espace intracônique en dedans des muscles droits et l'espace extracônique.

2.2.3. La capsule de Tenon

La capsule de Tenon enveloppe le globe oculaire en arrière du limbe comprenant une partie antérieure musculaire et une partie postérieure recouvrant la sclère postérieure. Elle assure une fonction statique.

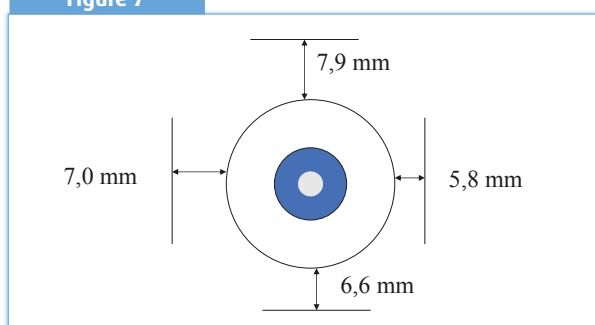
Figure 6



D. Bémont-Gignac

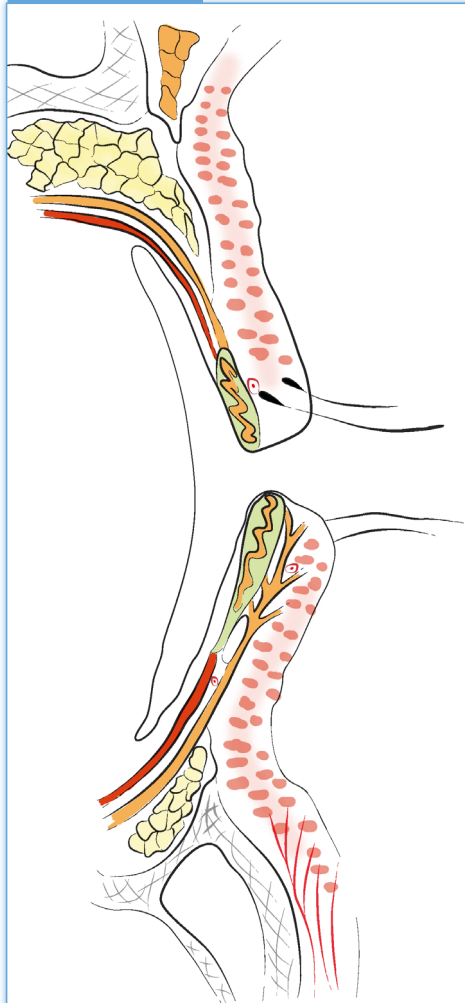
Insertion des muscles oculo-moteurs à l'apex (d'après B. M. Zide et G. W. Jellks. Surgical Anatomy of the Orbit, 1985, Raven Press).

Figure 7



Spirale de Tillaux des muscles oculo-moteurs.

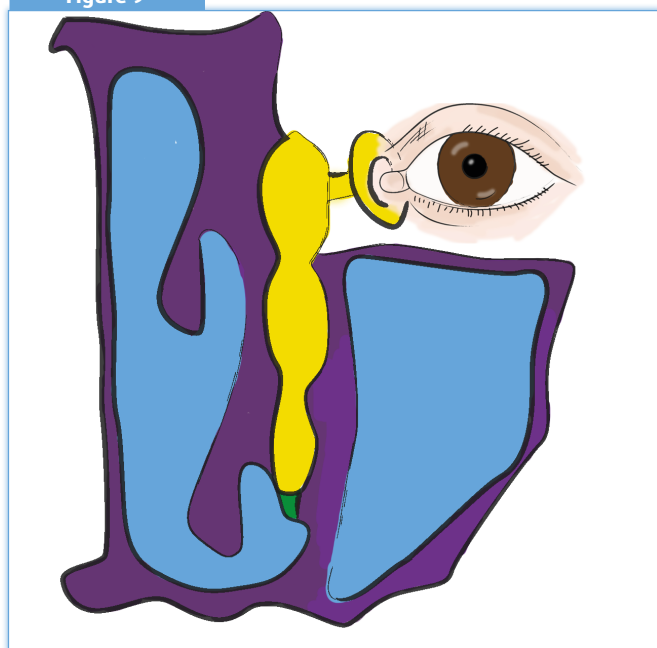
Figure 8



D. Bémont-Gignac

Coupe sagittale de paupière.

Figure 9



D. Bémont-Gignac

Coupe des voies lacrymales.

Les travaux de Demer ont démontré qu'il existe un aspect dynamique avec des poulies ténoniennes musculaires fonctionnelles.

2.2.4. Les éléments vasculo-nerveux

2.2.4.1. Les nerfs de l'orbite

Les nerfs sont nombreux dans l'orbite. L'orbite regroupe les nerfs crâniens II, III, IV, V et VI et le ganglion ophtalmique sympathique et parasympathique. Le II, nerf optique, est sensoriel, formé par les axones des cellules ganglionnaires. Il s'étend jusqu'au chiasma optique. Le IV, nerf trochléaire, innerve le muscle oblique supérieur. Le VI, nerf *abducens*, innerve le muscle droit latéral. Le III, nerf oculo-moteur, innerve tous les autres muscles extra-oculaires. L'innervation sensitive est assurée par les branches ophtalmique et maxillaire du V, nerf trijumeau. Ce dernier se divise en 3 branches terminales qui passent à travers la fissure orbitaire supérieure, le nerf lacrymal, le nerf frontal et le nerf naso-lacrymal, seul à passer dans l'anneau de Zinn. Le ganglion ophtalmique est un centre végétatif placé latéralement au niveau du 1/3 postérieur du nerf optique.

2.2.4.2. Les éléments vasculaires

L'artère ophtalmique est l'unique collatérale interne de l'artère carotide interne et elle vascularise tous les éléments de l'orbite. Elle pénètre dans l'orbite par le conduit optique et se porte en avant en surcroisant le nerf optique et donne 14 collatérales. Tous les muscles sont vascularisés par les branches musculaires de l'artère ophtalmique. Les veines musculaires se jettent dans les veines orbitaires supérieures et inférieures qui sont drainées par les sinus caverneux.

3. Anatomie des paupières

Le système palpébral supérieur et inférieur est constitué de deux voiles musculo-membraneux limitant la fissure palpébrale. Les paupières comprennent différents plans superposés de la profondeur à la surface (**Figure 8**). Elles comportent le plan muqueux avec la conjonctive et le muscle lisse de Müller, le plan musculaire profond ou muscles des tarses, le plan fibro-élastique centré par les tarses (structure fibreuse résistante) avec les ligaments canthaux médial et latéral et le septum orbitaire sus-jacent, le plan musculaire superficiel formé du muscle orbiculaire et enfin le plan cutané. Ces plans regroupés forment le concept de lamelle antérieure (peau, orbi-

culaire) et de lamelle postérieure (tarse, conjonctive). Les tarses contiennent les glandes lacrymales accessoires de Meibomius.

4. Anatomie du système lacrymal

Le système lacrymal comprend un système de sécrétion des larmes et un système de drainage (8) (**Figure 9**).

4.1. Glande lacrymale majeure

Située dans l'angle supéro-latéral de l'orbite, elle sécrète la composante aqueuse des larmes. Elle est constituée de deux portions une orbitaire située dans la fossette lacrymale du frontal et la portion palpébrale plus petite lobulaire située au-dessus du cul-de-sac conjonctival supérieur latéral. Les canaux excréteurs s'abouchent dans le fond du cul-de-sac. Elle est innervée par le nerf lacrymal avec de multiples composantes.

4.2. Glandes lacrymales accessoires

Les glandes lacrymales accessoires sont nombreuses et contribuent à différentes couches du film lacrymal. Ce sont les glandes de Zeis, de Moll, de Wolfring, de Krause, de Manz, de Meibomius (intratarsales) ainsi que les cellules caliciformes de la conjonctive. Elles contribuent aux couches lipidique, aqueuse et muqueuse du film lacrymal qui protège le globe oculaire.

4.3. Voies de drainage lacrymal

Les voies lacrymales drainent les larmes depuis le lac lacrymal situé sur le rebord palpébral inférieur jusqu'à la fosse nasale sous le cornet inférieur. Les larmes sont drainées au niveau des points lacrymaux inférieur et supérieur puis progressent dans les canalicules proximaux inférieur et supérieur qui se rejoignent au niveau du canalicule commun. Les canalicules proximaux ont une première portion verticale courte puis une deuxième horizontale longue. Le canalicule commun s'ouvre dans le sac lacrymal réservoir cylindrique vertical. Ce dernier possède un dôme arrondi ou fornix lacrymal et se prolonge en bas par le conduit lacrymonasal. L'orifice inférieur du conduit s'ouvre dans la cavité nasale sous le cornet inférieur par la valve de Hasner (s'ouvrant normalement à la naissance). L'obstruction basse des voies lacrymales entraîne une stase lacrymale pouvant donner une infection et une dacryocystite. Les larmes progressent régulièrement par péristaltisme entre la portion horizontale puis la portion verticale.

5. Conclusion

L'anatomie orbitaire est régulièrement révisée avec de nouveaux concepts plus adaptés à la fonction, à la clinique et à la pathologie. La compréhension du système

anatomique orbitaire a encore évolué très récemment avec le concept de nouvelles couches cornéennes ou de poulies fonctionnelles des muscles droits. Il permet de mieux appréhender l'imagerie orbitaire et surtout la pathologie malformative.

Bibliographie

1. Dictionnaire d'Anatomie. D. Bremond-Gignac. Organes sensoriels, Le bulbe oculaire Coordonné par le Pr. Delmas. Ed. MASSON, 2018.
2. Cristallin et zonule : anatomie et embryologie. D. Bremond-Gignac, H. Copin, S. Valleix. EMC, 2022, 21-003-G-10.
3. Paquette LB, Jackson HA, Tavaré CJ, Miller DA, Panigrahy A. In utero eye development documented by fetal MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2009;30:1787-91.
4. Denis D, Burguière O, Burillon C. A biometric study of the eye, orbit, and face in 205 normal human fetuses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2232-8.
5. Brémond-Gignac DS, Benali K, Deplus S, Cussenot O, Ferkadji L, Elmaleh M, Lassau JP. In utero eyeball development study by magnetic resonance imaging. *Surg Radiol Anat* 1997;19:319-22.
6. Demer JL, Miller JM, Poukens V, Vinters HV, Glasgow BJ. Evidence for fibromuscular pulleys of the recti extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1125-36.
7. Koornneef L. Orbital septa: anatomy and function. *Ophthalmology* 1979;86:876-80.
8. Hurwitz JJ. The lacrimal system. Ed Lippincott, Philadelphia. 1996, pp331.

02.

Embryologie oculaire

Pr Dominique Bremond-Gignac

Service d'Ophthalmologie, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, AP-HP, Paris, Université Paris Cité

PLAN

1. Aspect morphologique
2. Aspect cellulaire et histologique
3. Aspect génétique
4. Synthèse

Le système visuel du nourrisson et de l'enfant n'est pas superposable à celui de l'adulte. Les structures essentielles pour la vision évoluent anatomiquement et physiologiquement lors du développement embryon-fœtal et postnatal. L'embryologie oculaire, aussi appelé bulbe oculaire, est un processus complexe qui s'intègre dans l'embryologie de la face.

L'embryologie oculaire présente 3 aspects essentiels au cours de son développement :

- l'embryologie oculaire sur le plan morphologique ;
- l'embryologie oculaire sur le plan cellulaire et histologique ;
- l'embryologie oculaire sur le plan génétique.

1. Aspect morphologique

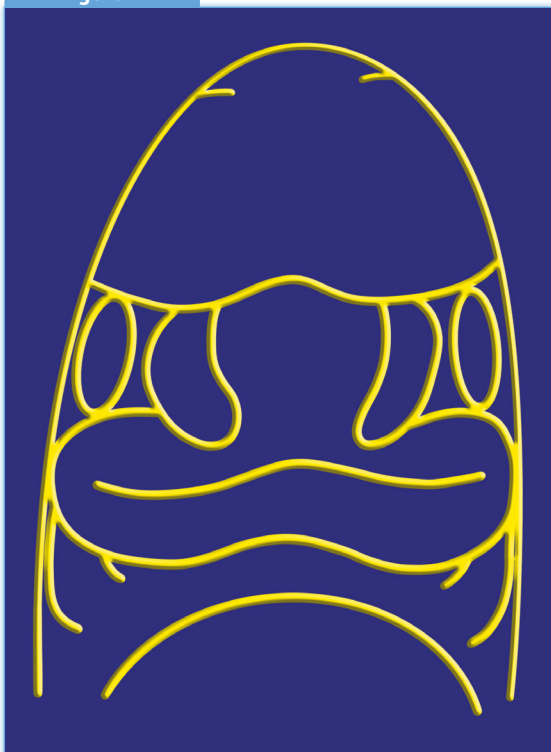
L'embryologie de la face commence par le développement et la fusion de cinq bourgeons faciaux autour d'une profonde dépression centrale, le stomodeum (1). Les bourgeons faciaux sont constitués d'ectomésenchyme revêtu d'ectoblaste superficiel. Le bourgeon frontal ou processus frontal impair, correspond à la limite crâniale

(supérieure) du stomodeum, Les deux bourgeons maxillaires supérieurs les limites latérales et les deux bourgeons mandibulaires, qui fusionnent rapidement pour former le premier arc branchial, la limite caudale (inférieure). Les placodes cristalliniennes se constituent à la cinquième semaine par épaissements localisés, latéraux et symétriques de l'ectoblaste superficiel qui revêt le processus fronto-nasal contenant le prosencéphale (cerveau antérieur). Elles marquent la position initiale des yeux en formation.

Au cours de la 5^e semaine, deux crêtes entourent chacune des deux placodes olfactives et forment les bourgeons nasaux internes et externes pour aboutir à la cupule olfactive. La croissance des bourgeons maxillaires supérieurs, repousse les bourgeons nasaux vers la ligne médiane. La lèvre inférieure est formée par les bourgeons mandibulaires fusionnés. Le bourgeon maxillaire et le bourgeon nasal latéral sont dans un premier temps séparés par le sillon lacrymonasal dans lequel se formera un cordon plein qui se creuse pour former le conduit lacrymonasal. L'œil, en position latérale au début, est projeté vers l'avant pour occuper sa position définitive frontale.

Figure 1

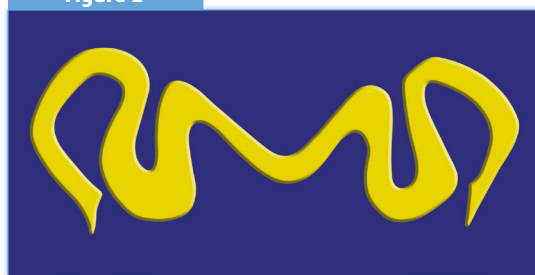
D. Bremond-Gignac



Quatrième semaine de développement, apparition des bourgeons faciaux (d'après Larsen's Human Embryology, Ed Blackwell, 2021 (6)).

Figure 2

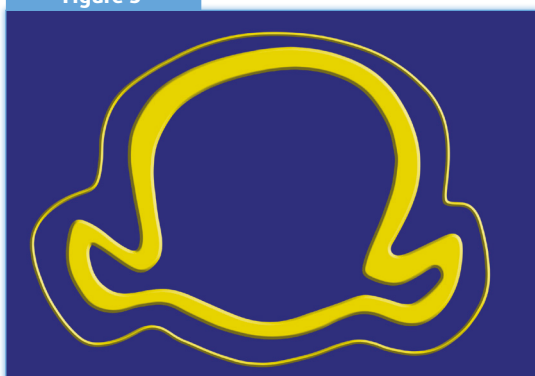
D. Bremond-Gignac



1^{re} ébauche optique au 22^e jour de développement sous la forme d'une gouttière optique (d'après Larsen's Human Embryology, Ed Blackwell, 2021 (6)).

Figure 3

D. Bremond-Gignac



24^e jour de développement, évagination du tube neural des plis neuraux (neurectoblaste) de la région diencéphalique du cerveau antérieur (proencéphale) (d'après Larsen's Human Embryology, Ed Blackwell, 2021 (6)).

Figure 4

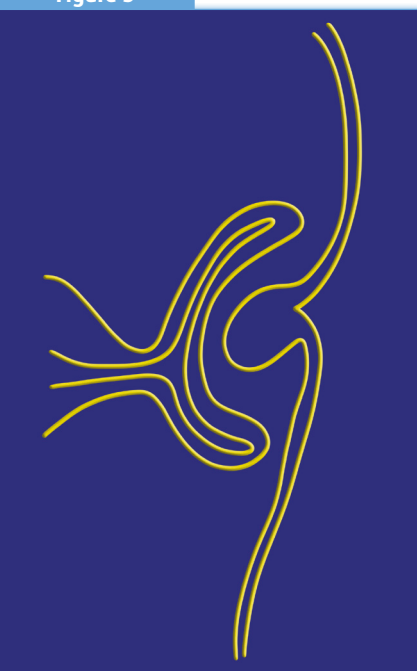
D. Bremond-Gignac



28^e jour de développement, le disque rétinien atteint l'ectoblaste (d'après Larsen's Human Embryology, 2021 (6)).

Figure 5

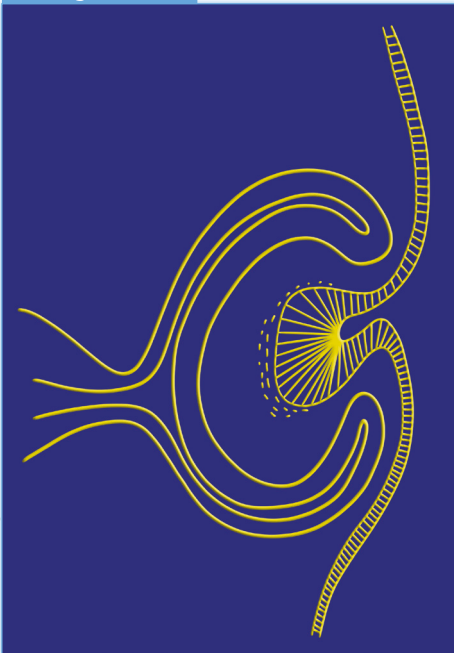
D. Bremond-Gignac



28^e jour de développement, formation de la vésicule optique (d'après Larsen's Human Embryology, Ed Blackwell, 2021 (6)).

Figure 6

D. Bremond-Gignac



32^e jour de développement, la vésicule optique s'invagine en cupule optique avec formation du disque rétinien (d'après Larsen's Human Embryology, Ed Blackwell, 2021 (6)).

Dès la troisième semaine de développement (5^e semaine d'aménorrhée), l'ébauche optique primordiale peut être individualisée sous la forme d'une zone en bande, unique et médiane située dans la partie antérieure de la plaque neurale. Au début de la 4^e semaine de développement de l'embryon, au 22^e jour donc avant la fermeture du neuropore antérieur, une gouttière peu profonde apparaît de chaque côté du futur diencéphale, elle est appelée gouttière optique. Ainsi, ces deux gouttières optiques latérales correspondent à deux évaginations symétriques des plis neuraux du cerveau antérieur. Au 32^e jour de développement, la face la plus distale de chaque vésicule optique, appelée disque rétinien, en arrivant en regard de l'ectoblaste superficiel, dont elle reste séparée par quelques cellules mésenchymateuses, induit à son niveau un épaississement, la placode cristallinienne (parfois appelée de façon ambiguë placode optique). Le disque rétinien, par interaction avec la placode, s'invagine dans la vésicule optique, la transformant ainsi en cupule optique. L'invagination de la vésicule en cupule, se prolonge à son bord inférieur et se poursuit à la face inférieure du pédicule optique, il s'agit de la fente colobomique. L'artère et la veine hyaloïdes qui courent à la face inférieure du pédicule optique, se logent dans cette fente et pénètrent ainsi dans la concavité de la cupule optique. Cette fente colobomique, appelée aussi fissure fœtale, fusionne ses deux berges à J37 pour former le futur nerf optique. Au 35^e jour, la vésicule cristallinienne se détache de l'ectoblaste, puis se forment les fibres cristalliniennes primaires avec une cavité dans la vésicule cristallinienne qui se comble progressivement par allongement du mur postérieur des cellules cristalliniennes. Une tunique vasculaire antérieure qui va régresser, entoure le cristallin. Après le 47^e jour, se forment les fibres cristalliniennes secondaires. Au 3^e mois se forment la tunique irienne, et le corps ciliaire.

Au 4^e mois est formé le sphincter pupillaire ; la tunique vasculaire du cristallin a régressé ; le corps ciliaire est formé ; le sphincter irien est apparu par vacuolisation de la membrane pupillaire. Au 5^e mois, les 4 types de vaisseaux iriens sont individualisables.

Du 7^e mois au 9^e mois, la membrane pupillaire est entièrement vacuolisée, la régression de l'artère hyaloïdienne doit être complète, la macula est en formation et toutes les couches rétiniennes individualisées à 8 mois.

Les paupières apparaissent à la sixième semaine à partir de plis supérieur et inférieur de l'ectoblaste superficiel qui fusionnent à la huitième semaine et se détachent l'une de l'autre au 5^e mois.

2. Aspect cellulaire et histologique

L'appareil visuel se forme à partir de trois tissus :

- le neur ectoblaste qui constitue le tube neural sera à l'origine de la rétine sensorielle et du nerf optique ;
- l'ectoblaste superficiel qui revêt le corps de l'embryon, sera à l'origine du cristallin et de l'épithélium (antérieur) de la cornée ;
- l'ectomésenchyme qui est constitué de mésoblaste intra embryonnaire auquel viennent se mêler trois vagues de migration de cellules provenant des crêtes neurales, sera à l'origine des autres structures oculaires.

L'ébauche neurale à l'origine de la rétine, son développement est lié à celui du cristallin.

Les crêtes neurales correspondent à la jonction entre le neur ectoblaste et l'ectoblaste superficiel. Les cellules des crêtes neurales vont migrer dans différentes régions de l'organisme considérées comme un véritable quatrième feuillet embryonnaire. Les anomalies des cellules de la crête neurale, appelées neurocristopathies, peuvent affecter le développement du bulbe oculaire.

3. Aspect génétique

Différents gènes et molécules de signalisation régulent la formation du bulbe oculaire. Les gènes *PAX*, numérotés de *PAX-1* à *PAX-9* chez l'Homme, codent pour des facteurs de transcriptions qui interviennent dans le développement embryonnaire en se liant à l'ADN (2-4). Dans le développement oculaire, le gène *PAX-6* localisé sur le bras court du chromosome 11 (en 11p13) joue un rôle essentiel ainsi que le gène *PAX-2* localisé sur le bras long du chromosome 10 (en 10q24.3-q25.1).

Figure 7

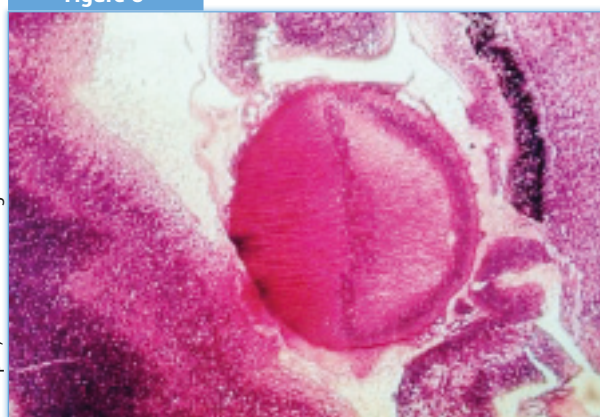
D. Bremond-Gignac



32^e jour de développement, formation de la fente fœtale ou fente colobomique et du pédicule optique (d'après Larsen's Human Embryology, Ed Blackwell, 2021 (6)).

Figure 8

H. Copin, D. Bremond-Gignac



Coupe histologique du cristallin en formation chez un fœtus de 6 semaines.

Figure 9

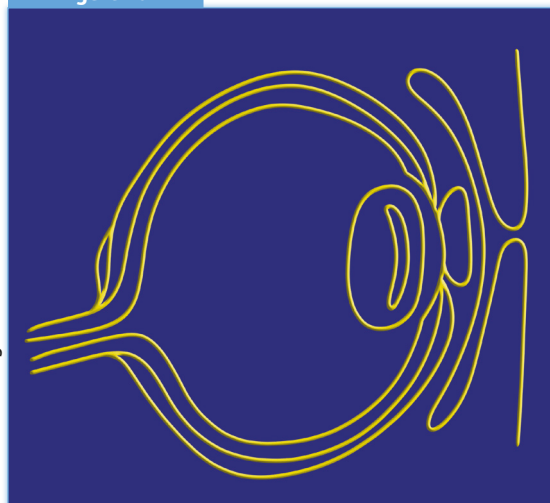
H. Copin, D. Bremond-Gignac



Fœtus de 12 SA.

Figure 10

D. Bremond-Gignac



3 mois de développement, le globe oculaire est formé dans sa globalité (d'après Larsen's Human Embryology, Ed Blackwell, 2021 (6)).

Figure 11

D. Bremond-Gignac



4 mois de développement, présence de l'artère hyaloïdienne et la membrane pupillaire se vacuolise pour former la pupille (d'après Larsen's Human Embryology, Ed Blackwell, 2021 (6)).

3.1. Formation de la rétine

Sous l'influence du FGF (Facteur de Croissance Fibroblastique) produit par l'ectoblaste superficiel qui sera à l'origine du cristallin et de l'épithélium antérieur de la cornée, le disque rétinien qui s'invagine dans la vésicule optique pour former la paroi interne de la cupule optique, exprime des marqueurs proneuraux comme Chx10 qui dirigent la différenciation des couches nerveuses de la rétine sensorielle. Le facteur bêta de croissance et de différenciation (TGF- β) produit par l'ectomésenchyme qui entoure la vésicule optique et est donc au contact de la paroi externe de la cupule optique, induit l'expression par les cellules de cette paroi externe du gène *MITF*. Ce gène contrôle la mélanogénèse de ces cellules qui produisent des pigments mélaniques et forment l'épithélium pigmentaire de la rétine.

3.2. Formation du cristallin

PAX-6 est exprimé au niveau de l'ectoblaste superficiel qui formera la vésicule cristallinienne et y régule l'expression de *SOX-2*. La vésicule optique sécrète BMP-4 (*Bone Morphogenetic Protein-4*) qui régule aussi l'expression de *SOX-2* et d'un autre facteur de transcription *LMAF*. C'est l'expression des trois gènes *PAX-6*, *SOX-2* et *LMAF* qui induit l'expression des gènes de différenciation du cristallin dont *PROX-1*, gène homéobox. Un autre gène homéobox *SIX-3*, régulé aussi par *PAX-6* inhibe les gènes de différenciation cristallinienne. Enfin, *PAX6* régule la prolifération des cellules de l'épithélium cristallinien en agissant par l'intermédiaire de *FOX-3*.

De nombreux autres gènes entrent dans la formation du globe oculaire des voies visuelles dont entre autres les gènes *SOX2*, *LMAF*, *PITX2*, *PITX3*, *FOXC1*, *CYP11B1*, *EYA1*, *VSX1* dont la liste n'est bien entendu pas exhaustive.

4. Synthèse

Une compréhension précise de l'embryologie de développement oculaire permet de mieux appréhender les anomalies congénitales oculaires. Le phénotypage hautement spécialisé (*deep phenotyping*) de ces anomalies oculaires permet de mieux définir le diagnostic génétique et de faire rechercher des malformations systémiques rentrant dans un syndrome. La réalisation des examens d'imagerie de l'œil (échographies, résonance magnétique nucléaire...) permet un dépistage anténatal des malformations oculaires et de les détecter de plus en plus précisément. L'examen clinique attentif de l'enfant atteint d'une anomalie oculaire ainsi que de sa famille permet un diagnostic précis, une datation de la constitution de la malformation et la recherche d'anomalie génétique pertinente. Les phénomènes tridimensionnels et concomitants de l'embryologie oculaire permettent de mieux comprendre les malformations oculaires. Bien que les phénomènes morphologiques de l'embryologie semblent relativement bien établis de nombreux mécanismes restent encore à percer. De nos jours (5), l'association phénotypage et génotypage hautement spécialisés permettent d'envisager des thérapies innovantes dont la thérapie génique.

Bibliographie

1. Schoenwolf GC, et al. Larsen's Human Embryology. 6th edition. 2022. Ed Elsevier. Pp548.
2. Reis LM, Tyler RC, Volkmann Kloss BA, Schilter KF, Levin AV, Lowry RB, Zwijnenburg PJ, Stroh E, Broeckel U, Murray JC, Semina EV. PITX2 and FOXC1 spectrum of mutations in ocular syndromes. Eur J Hum Genet 2012;20(12):1224-33.
3. Reis LM, Semina EV. Genetics of anterior segment dysgenesis disorders. Curr Opin Ophthalmol 2011;22(5):314-24.
4. Duncan MK, Daruich A, Valleix S, Bremond-Gignac D. Reduction of lens size in PAX6-related aniridia. Exp Eye Res 2024;238:109746.
5. Bremond-Gignac D, Robert MP, Daruich A. Update on gene therapies in pediatric ophthalmology. Arch Pediatr 2023;30(8S1):8S41-8S45.
6. Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, Philip R. Brauer, P. H. Francis-West. Larsen's Human Embryology. Ed Blackwell 2021.

03.

Classification des dysgénésies du segment antérieur

Dr Lauriana Solecki, Pr Arnaud Sauer

Service d'Ophthalmologie, CHU de Strasbourg

Le segment antérieur de l'œil comprend toutes les structures situées en avant de la face antérieure du vitré et inclut le corps ciliaire, le cristallin, l'iris et la cornée. Les dysgénésies du segment antérieur englobent un spectre de pathologies oculaires congénitales de développement affectant les tissus du segment antérieur et associées à un risque accru de glaucome (1,2). La compréhension et la classification des dysgénésies du segment antérieur ont été améliorées par l'évolution de la recherche en génétique moléculaire et développementale. Plusieurs mutations génétiques ont été identifiées comme étant à l'origine de ces anomalies, la majorité des gènes des dysgénésies du segment antérieur codent pour des régulateurs transcriptionnels du développement embryonnaire du segment antérieur. Les mutations les plus fréquentes affectent la fonction des facteurs de transcription PITX2 et FOXC1, bien que d'autres loci chromosomiques soient également impliqués (3). Les gènes *PITX2* et *FOXC1* sont activés dans les cellules mésenchymateuses périoculaires au premier trimestre de la grossesse, par l'intermédiaire de signaux sécrétés par le cristallin. Ils agissent de concert pour spécifier une population de cellules progénitrices mésenchymateuses, principalement issues de la crête neurale, lorsqu'elles migrent vers l'avant autour de la cupule optique embryonnaire. Ils régulent ensuite la différenciation des cellules mésenchymateuses pour donner naissance à des tissus distincts du segment antérieur. Cette interaction entre *PITX2* et *FOXC1* dans le développement des différents tissus du segment antérieur peut expliquer en partie la variabilité phénotypique et l'hétérogénéité génétique caractéristiques du spectre

des dysgénésies du segment antérieur (2,4,5). Différentes anomalies cliniques ont été retrouvées, seules ou en association reconnues et classifiées en spectre d'entités diagnostiques des dysgénésies du segment antérieur. Cliniquement, elles comprennent des combinaisons d'anomalies congénitales affectant l'iris et la cornée, telles qu'une hypoplasie ou une rupture de l'iris (corectopie) ou des pupilles ectopiques (polycorie), une opacité de la cornée (leucome), des adhérences tissulaires entre l'iris et la cornée (synéchies antérieures périphériques), une malformation des structures de drainage de l'angle irido-cornéen (glaucome, embryotoxon postérieur, iridogoniodysgénésies, iridogoniodysplasia) ou des adhérences lenticulo-cornéennes et/ou irido-cornéennes (anomalie de Peters). Ces caractéristiques cliniques se chevauchent entre les dysgénésies du segment antérieur typiques. Plusieurs caractéristiques cliniques se trouvent pour plusieurs pathologies et peuvent être également associées à des atteintes systémiques (1,2,6). Ces spectres d'anomalies et/ou de syndromes peuvent être responsables d'une altération de la fonction visuelle par une réduction de la transparence de la cornée ou par un glaucome. L'effet psychologique des modifications esthétiques du segment antérieur altère également la qualité de vie de ces patients (2). Ainsi, les dysgénésies du segment antérieur sont regroupées au sein du système de classification des glaucomes de l'enfant du *Childhood Glaucoma Research Network* (CGRN) sous le terme de glaucome secondaire avec anomalies ou syndromes oculaires non acquis (6) (Figure 1).

Figure 1

Glaucome primitif de l'enfant

A. Glaucome congénital primitif (GCP)

1. Anomalies isolées de l'angle (+/- anomalies congénitales minimales de l'iris)
2. Répond à la définition de glaucome (généralement avec un allongement oculaire axiale)
3. Sous-catégories selon l'âge d'apparition
 - a. Début néonatal ou nouveau-né (0 – 1 mois)
 - b. Début infantile (> 1 – 24 mois)
 - c. Début juvénile ou découverte tardive (> 2 ans)
4. Cas spontanés avec une PIO normale, mais des signes typiques peuvent être classés comme GCP

B. Glaucome juvénile à angle ouvert

1. Pas de distension et d'allongement oculaires
2. Pas d'anomalies ou de syndromes oculaires congénitaux
3. Angle ouvert et d'apparence normale
4. Répond à la définition du glaucome

Glaucome secondaire de l'enfant

A. Glaucome associé à des anomalies oculaires non acquises

Anomalies principalement oculaires présentes à la naissance, associées ou non à des signes systémiques et répondant à la définition du glaucome incluant :

- Spectre d'Axenfeld-Rieger (syndrome si associations systémiques)
- Spectre des anomalies des Peters (syndrome si associations systémiques)
- Ectropion uvéal ; hypoplasie congénitale de l'iris
- Aniridie
- Persistance de la vascularisation fœtale (si le glaucome est présent avant l'opération de la cataracte)
- Mélanocytose oculodermique (naevus d'Ota)
- Dystrophie polymorphe postérieure
- Microphthalmie
- *Ectopia lentis*
- *Ectopia lentis et pupillae*
- Mégaloconée avec fragilité zonulaire

B. Glaucome associé à une maladie ou à un syndrome systémique non acquis

Conditions prédominantes d'une maladie systémique présente à la naissance qui peut être associée à des signes oculaires et qui répond à la définition du glaucome.

C. Glaucome associé à une affection acquise

D. Glaucome consécutif à une chirurgie de la cataracte congénitale

Répond à la définition du glaucome après une opération de la cataracte.

Exclut :

- La cataracte acquise ou la cataracte dans le cadre d'un syndrome ayant une relation connue avec le glaucome, tel que le syndrome de Lowe, le syndrome de rubéole congénitale, l'aniridie.

Dans ce chapitre, nous allons détailler la classification du spectre des dysgénésies du segment antérieur et les syndromes les plus couramment associées.

1. Spectre d'Axenfeld-Rieger

Le syndrome d'Axenfeld-Rieger se caractérise par des anomalies du segment antérieur de l'œil : embryotoxon postérieur, adhérences irido-cornéennes avec dysgénésies de l'angle irido-cornéen, hypoplasie de l'iris et/ou corectopie/polycorie, glaucome congénital ou juvénile et des anomalies systémiques typiques : des dents (hypo/microdontie), de l'ombilic (peau redondante péri-ombilicale, hernie ombilicale ou omphalocèle), dysmorphie crâniofaciale (hypertélorisme, télécanthus, hypoplasie de l'os malaire, front proéminent, racine du nez large et plate), troubles auditifs (surdité, hypoacousie), malformations cardiaques et plus rarement chez le garçon des anomalies génito-urinaires (hypospadias, sténose anale) (3,5). Il s'agit d'une maladie rare estimée autour de 1 pour 100 000 naissances (7). Elle a été initialement décrite et définie dans les années 1920 comme deux conditions distinctes : l'anomalie d'Axenfeld pour l'atteinte oculaire et l'anomalie de Rieger pour les atteintes extra-oculaires. Le terme de syndrome d'Axenfeld-Rieger a été proposé en 1983 en reconnaissance des présentations fréquemment chevauchantes, souvent syndromiques et variables au sein des familles. Ces anomalies génétiques sont le plus souvent transmises sur un mode de transmission autosomique dominant, sans prédominance sexuelle, avec une pénétrance complète mais d'expressivité très variable. Elles peuvent survenir de manière sporadique ou sous forme de maladie familiale (8).

La génétique a permis de subdiviser le syndrome d'Axenfeld-Rieger en trois sous-types :

- **le type I (MIM 180500)** se caractérise par au premier plan : des anomalies oculaires, ainsi que par des anomalies dentaires et ombilicales très pénétrantes, et est causé par des variantes hétérozygotes du gène *PITX2* ;
- **le type II (MIM 601499)** a été identifié sur la base de rapports faisant état d'une anomalie de Rieger chez des individus présentant de grandes délétions 13q avec ou sans rétinoblastome et d'une famille liée à 13q14 (7). Aucun variant de gène unique n'a été identifié dans cette région, de sorte que l'existence du syndrome d'Axenfeld-Rieger de type II reste incertaine ;

- **le type III (MIM 602482)** a la présentation la plus variable, avec des anomalies oculaires isolées ou des anomalies systémiques typiques de malformations cardiaques congénitales et de perte auditive, mais d'autres anomalies sont parfois signalées. Le SRA de type III est causé par des variants hétérozygotes du gène *FOXC1* (9).

Le diagnostic est le plus souvent clinique. Des anomalies ombilicales, associées aux anomalies iriennes doivent fortement faire suspecter un syndrome d'Axenfeld-Rieger. De même, au vu de la fréquence élevée de 50 à 75 % de glaucome juvénile selon l'âge chez les patients atteints de syndrome d'Axenfeld-Rieger, ce dernier retrouvé chez l'enfant ou le jeune adulte doit faire rechercher la maladie (9,10). Les anomalies extra oculaires sont très variables et nécessitent un bilan complet pédiatrique afin de rechercher des anomalies systémiques signant un syndrome d'Axenfeld-Rieger ou non dans le cadre d'une anomalie d'Axenfeld-Rieger (8). Une atteinte systémique peut plus rarement signer un syndrome SHORT (petite stature [S], hyperlaxité des articulations ou hernie inguinale [H], énophtalmie [O], anomalie de Rieger [R] et retard de l'éruption dentaire [T]) (3).

La prise en charge ophtalmologique repose sur la surveillance régulière de l'apparition d'un glaucome et de l'apparition d'une amblyopie par mesure de l'acuité visuelle, de la pression intraoculaire, l'aspect des papilles optiques, la gonioscopie, l'OCT papillaire et le champ visuel quand cela est réalisable.

Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) récent a été rédigé sur le syndrome d'Axenfeld-Rieger. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-11/pnds_sar.pdf

2. Spectre de Peters

L'anomalie de Peters est un large sous-type de dysgénésie du segment antérieur. Il s'agit d'une maladie qui présente une hétérogénéité génétique et phénotypique. Aucune prédilection raciale, sexuelle ou latérale n'est connue (11). Elle est définie comme une opacité cornéenne congénitale centrale associée à une altération de l'endothélium cornéen et de la membrane de Descemet et à des anomalies iriennes. Une opacité cornéenne congénitale centrale est diagnostiquée dans 2,2 à 3,1 cas sur 100 000 naissances (12). Bien qu'il s'agisse d'une malformation congénitale rare, l'anomalie de Peters est la première cause d'opacité cornéenne congénitale centrale (40,3 à 65 % des cas) (13).

Elle se transmet selon un mode autosomique dominant ou autosomique récessif, voire de manière sporadique (14). Elle est communément classée en deux types. Le type 1 présente une opacité cornéenne centrale ou paracentrale avec des adhérences irido-cornéennes, souvent unilatérales, qualifiées de « légères ». Le type 2 présente des anomalies du cristallin (adhérences cornéo-lenticulaires, cataracte, dégénérescence cristallinienne avec capsule antérieure et postérieure adhérente), souvent bilatérales, qualifiées de « sévères » (15). Les cas bilatéraux présentent une association plus forte (71,8 %) avec des malformations systémiques que les cas unilatéraux (36,8 %) (11). Le syndrome de Peters Plus est une maladie autosomique récessive qui se caractérise par l'anomalie de Peters ainsi que par des anomalies systémiques, telles qu'une fente labiale, un retard de croissance, un retard mental, une dysmorphie faciale, une brachydactylie et/ou un raccourcissement rhizomérique et d'autres anomalies systémiques variables (3). La majorité des anomalies systémiques trouvent leur origine dans les cellules primaires de la crête neurale non oculaire, qui forment le cartilage, les os, le tissu conjonctif, les composants des dents (à l'exception de l'émail), les cellules pigmentaires et le système nerveux périphérique du visage (11). L'anomalie de Peters est associée à des mutations dans les gènes *PAX6*, *PITX2*, *PITX3*, *FOXC1*, *FOXE3* et *CYP11B1*. Le syndrome de Peters Plus est une maladie autosomique récessive associée à des défauts de glycosylation et à des mutations dans le gène *B3GLCT* (2,16).

Cliniquement, la progression de l'anomalie de Peters commence par un défaut de l'endothélium cornéen central et de la membrane de Descemet, accompagné d'un œdème cornéen. L'œdème s'étend au-delà du défaut, entraînant un leucome central. Une opacification congénitale en forme de doughnut est très suspecte d'anomalie de Peters. Des adhérences irido-cornéennes et des synéchies sont généralement observées à la périphérie du leucome cornéen. Bien que la cornée périphérique soit généralement relativement claire, des degrés variables d'opacification peuvent être présents (15).

Cinquante pour cent des cas d'anomalie de Peters sont associés à des anomalies oculaires (glaucome, sclérocornée, corectopie, hypoplasie de l'iris, cataracte, syndrome ICE, aniridie, colobome de l'iris, persistance de la vascularisation fœtale et microcornée) (12). Bien qu'il ne soit pas forcément présent au départ, le glaucome est une complication qui a été observée dans 30 à 70 % des cas (11). Les principaux diagnostics différentiels sont les autres étiologies d'opacité cornéenne congénitale qu'il faudra rechercher à l'aide d'examen complémentaires

oculaires et/ou généraux : la sclérocornée, les déchirures de la membrane de Descemet, les ulcères cornéens, les altérations cornéennes métaboliques, la dystrophie endothéliale congénitale héréditaire (CHED), la dystrophie cornéenne postérieure polymorphe, le dermoïde épibulaire, l'atteinte cornéenne de la rubéole congénitale (15).

L'impact de l'anomalie de Peters sur le développement visuel de l'enfant est majeur. L'indication d'une transplantation de cornée chez les nourrissons est posée selon le degré de l'opacité cornéenne (13).

Il est important de souligner la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire des maladies du spectre de Peters (15).

3. Syndrome d'Alagille

Le syndrome d'Alagille ou dysplasie artério-hépatique est une maladie autosomique dominante multi-systémique à expression très variable. Il est causé par des variantes pathogènes dans l'un de deux gènes : *JAGGED1* (*JAG1* dans 95 % des cas) ou *NOTCH2*, entraînant une perturbation de la voie de signalisation Notch (17). Les taux d'incidence rapportés sont de 1/70 000 à 100 000 naissances vivantes, mais avec l'avènement du diagnostic moléculaire, l'incidence réelle est probablement plus proche de 1 sur 30 000. Il se caractérise par la présence d'un embryotoxon postérieur ainsi que par une apparence faciale typique et des anomalies hépatique, cardiaque, squelettique et rénale (3).

Sur le plan général, il existe principalement une hypoplasie congénitale, une cholestase congénitale et une sténose des artères pulmonaires.

L'atteinte oculaire comprend un embryotoxon postérieur qui désigne une ligne de Schwalbe épaissie et déplacée vers l'avant. En biomicroscopie à la lampe à fente, la ligne gris-blanc de Schwalbe est concentrique et antérieure au limbe (18). L'embryotoxon postérieur n'affecte généralement pas la vision et peut être utile au diagnostic du syndrome d'Alagille. C'est la caractéristique oculaire la plus fréquente chez 56 à 95 % des patients atteints de syndrome d'Alagille, bien qu'il soit également fréquemment détecté chez les enfants non atteints, avec une prévalence de 22,5 % chez des enfants sains de la population générale (18). L'évaluation ophtalmologique peut également retrouver des drusen du nerf. Ils sont plus spécifiques pour le diagnostic de syndrome d'Alagille (95 % des enfants) que dans la population générale (0,3 à 2 % des enfants) (19).

Le traitement repose sur la transplantation hépatique en cas de prurit sévère, d'insuffisance hépatique sévère,

d'hypertension portale, de fractures osseuses vertébrales fréquentes et de retard de croissance sévère. La prise en charge du syndrome d'Alagille consiste à adapter la nutrition et à soulager le prurit, et bien qu'il n'y ait actuellement aucun traitement approuvé, l'inhibition du transporteur iléal d'acide biliaire (IBAT)/transporteur apical d'acide biliaire dépendant du sodium (ASBT) a donné des résultats cliniques prometteurs (17).

4. Aniridie congénitale

L'aniridie est une maladie rare d'incidence d'environ une naissance vivante sur 40 000 à 100 000 dans le monde, qui se caractérise par l'absence bilatérale complète ou partielle de l'iris (20). Bien que aussi nommé hypoplasie irienne congénitale, l'aniridie congénitale affecte presque toutes les structures oculaires. L'aniridie est une maladie autosomique dominante, l'expression homozygote est létale *in utero* (20). Elle est liée à une mutation du gène *PAX6* sur le chromosome 11p13. Environ deux tiers des cas d'aniridie sont familiaux avec une pénétrance presque complète, le tiers restant est sporadique et résulte de mutations *de novo* (21). L'expression clinique est très variable d'une famille à l'autre, voire au sein d'une même famille. Sur le plan clinique, l'hypoplasie du nerf optique et l'hypoplasie fovéolaire sont responsables d'altérations visuelles précoces tandis que la cataracte, le glaucome réfractaire ou la kératopathie apparaissent plus tardivement parfois au cours de la deuxième ou de la troisième décennie (20,22,23). L'acuité visuelle est variable, elle est généralement de 20/100-20/200, mais chez certains patients, elle peut être meilleure en l'absence de nystagmus. Des erreurs réfractives, un strabisme et un ptosis peuvent également être présents (20).

L'aniridie peut se manifester sous la forme d'une malformation isolée ou d'un syndrome. La forme syndromique la plus connue est le syndrome WAGR. Il s'agit d'un syndrome de délétion de gènes contigus dans la région 11p13 englobant les gènes *PAX6* et *WT1*. Il se caractérise par une tumeur de Wilms (tumeur rénale), une aniridie, des anomalies génito-urinaires et un retard mental (24). Les patients ont un risque de 50 à 70 % de développer une tumeur de Wilms. Environ 30 % des patients atteints de la forme sporadique de l'aniridie souffrent de ce syndrome (22). Une autre forme connue d'aniridie est le syndrome de Gillespie, une maladie rare caractérisée par une ataxie cérébelleuse non progressive, une déficience

intellectuelle et une hypoplasie de l'iris. Le syndrome de Gillespie représente environ 2 % des cas d'aniridie (25).

Certains patients atteints d'aniridie présentent des anomalies non oculaires, sensorielles et neurologiques (21).

La prise en charge est multidisciplinaire, elle consiste en la surveillance du développement visuel et de l'apparition des complications oculaires et la surveillance échographique rénale de la survenue d'une tumeur de Wilms.

Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a été rédigé en avril 2019 sur l'aniridie. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/pnds_aniridie_texte_avril_2019.pdf

5. Aphakie primaire congénitale

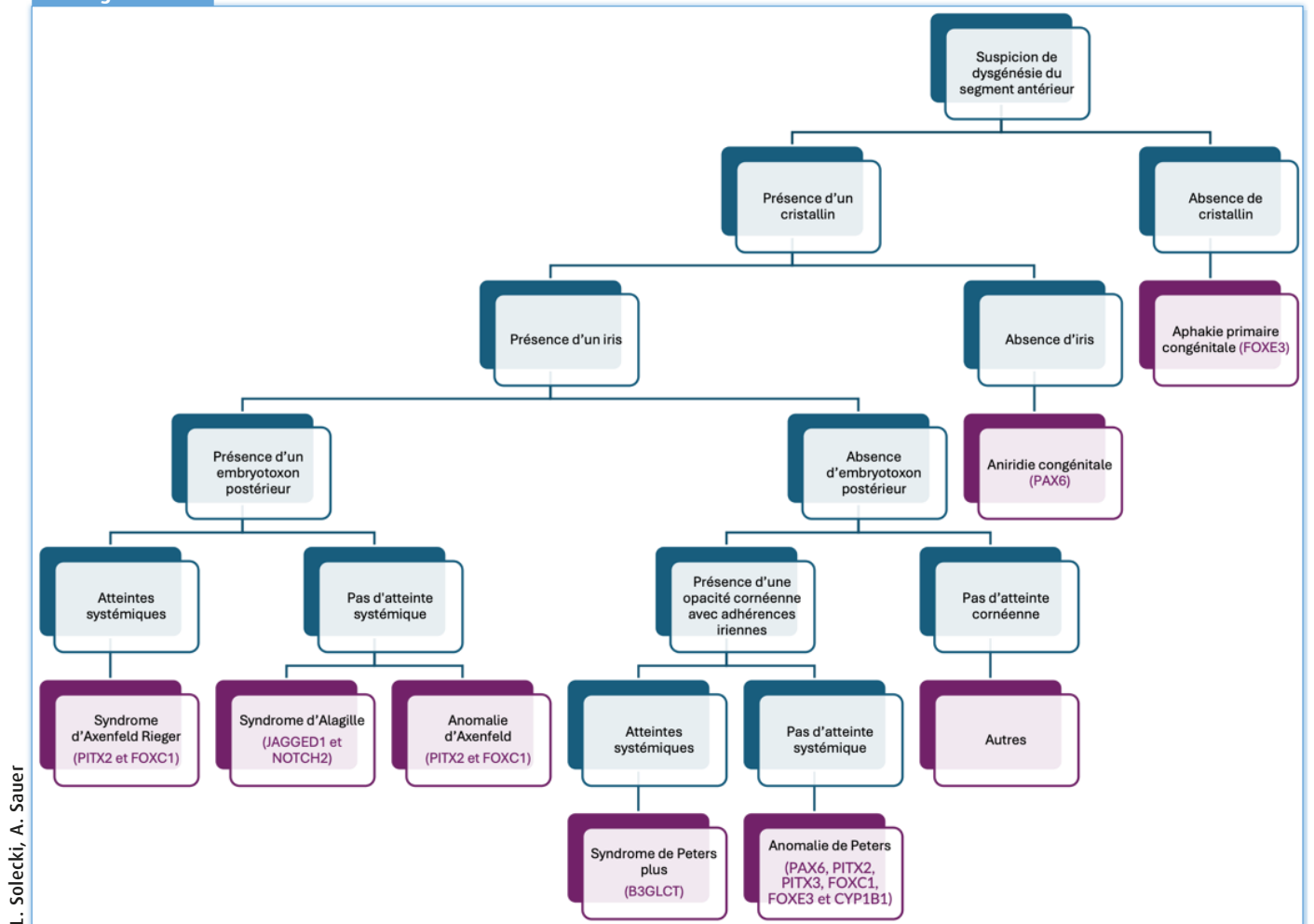
L'aphakie primaire congénitale est une dysgénésie du segment antérieur rare résultant d'un développement avorté du cristallin au cours de la quatrième semaine de gestation en raison d'un échec de l'induction de la plaque cristallinienne à partir de l'ectoderme de surface (2). L'absence de cristallin a un impact néfaste sur le développement des autres structures oculaires. L'aphakie congénitale peut être isolée ou être associée à d'autres anomalies complexes du segment antérieur telles la microphthalmie, la microcornée, l'hypoplasie irienne, l'anomalie de Peters et/ou la sclérocornée. Elle peut être associée à de multiples anomalies somatiques telles que le syndrome de Waardenburg et la trisomie 18 (26).

Cliniquement, une cornée trouble et une teinte bleu argenté doivent faire suspecter une aphakie primaire congénitale. La biomicroscopie à ultrasons (UBM) confirme l'absence du cristallin et aucun détail précis de l'iris ou de l'angle n'est visible (1). En raison de cette dysplasie sévère du segment antérieur, de nombreux patients développent un glaucome à un âge plus ou moins avancé (26). Malheureusement, en raison de l'hypoplasie des processus ciliaires et d'un vitré anormal, la kératoplastie est à risque de phtyose oculaire et doit donc être évitée (1,26).

6. Syndrome de Pierson

Le syndrome de Pierson est caractérisé par un syndrome néphrotique congénital et des anomalies oculaires ainsi que des anomalies neurologiques chez certains patients. La principale atteinte ophtalmologique est la microcorie congénitale (petite pupille) (3). D'autres anomalies

Figure 2



L. Solecki, A. Sauer

Algorithme d'orientation diagnostique et génétique les plus fréquente en fonction des signes cliniques des dysgénésies du segment antérieur (2,16).

oculaires sont parfois observées : hypoplasie de l'iris, ectropion uvéique, microcornée, glaucome, cataracte, embryotoxon postérieur, microphthalmie, lenticône postérieur, microsphérophakie, opacité cornéenne, et dysgénésie généralisée du segment antérieur (27). Le syndrome de Pierson est majoritairement dû à des mutations tronquées du gène *LAMB2*. Il existe une variabilité phénotypique selon la mutation. Par exemple, les mutations faux-sens sont typiquement associées à une apparition plus tardive de la maladie rénale et à l'absence d'anomalies neurologiques (28).

7. Autres anomalies

7.1. Mégalocornée congénitale

La mégalocornée congénitale est définie comme un diamètre cornéen élargi, généralement supérieur à 12,5 mm à la naissance, et une chambre antérieure profonde, mais une PIO normale et sans anomalie endothéliale (29). La mégalocornée est le plus souvent une maladie récessive liée à l'X, avec quelques cas d'hérédité autosomique récessive. Il a été démontré que les mutations du gène Chordin-like 1 (*CHRD1*) sont à l'origine de la mégalocornée liée à l'X (30). Elle peut être associée à d'autres maladies développementales telles que le syndrome de Frank-Ter Haar, le syndrome de Marfan, le syndrome de Neuhauser, le syndrome de Down, l'albinisme et certains cas de craniosynostose. Sur le plan ophtalmologique, elle est généralement associée à des erreurs réfractives (myopie ou astigmatisme). La prise en charge consiste en la surveillance et au traitement des atteintes oculaires associées comme la cataracte, le glaucome et le décollement de la rétine. La chirurgie de la cataracte chez ces patients est complexe en raison de la grande taille du segment antérieur et de l'affaiblissement de la zonule (31).

7.2. Ectropion irien congénital

L'ectropion congénital de l'iris fait également partie du spectre des dysgénésies du segment antérieur dérivés de la crête neurale. Embryologiquement, il s'agit d'un arrêt du développement de la structure de la crête neurale (32). Il se caractérise par la présence d'un épithélium irien postérieur sur la face antérieure du stroma provoquant un ectropion non progressif de l'épithélium pigmentaire de l'iris. L'examen ophtalmologique retrouve une surface assombrie et lisse de l'iris sans crypte au niveau de l'ectropion, une insertion élevée de l'iris et une dysgénésie de l'angle iridocornéen. Il est aussi fréquemment associé à un glaucome secondaire dans de nombreux cas (32).

Cette affection est autosomique récessive et se manifeste le plus souvent chez les hommes. Elle est liée à une mutation du gène *PAX-6* situé sur le chromosome 11 (33). Sur le plan général, l'ectropion irien congénital peut être associé à la neurofibromatose de type 1, à l'hémihypertrophie faciale primaire, à l'anomalie de Rieger et au syndrome de Prader-Willi (34).

7.3. Iridodysgénésie congénitale

Le syndrome d'iridogoniodysgénésie congénitale comprend des anomalies dans la différenciation des structures du segment antérieur, des valeurs accrues de pression intraoculaire et des anomalies systémiques. Il est dû à un dysfonctionnement dans la migration ou l'induction des cellules de la crête neurale impliquées dans la formation du segment antérieur. C'est une maladie autosomique dominante rare associée à des malformations du stroma de l'iris et du réseau trabéculaire, entraînant une hypoplasie de l'iris et un glaucome. Cinquante pour cent des cas d'iridogoniodysgénésie présentent un glaucome, souvent réfractaire au traitement (37). Il s'accompagne d'anomalies des structures extra oculaires telles que l'hypoplasie maxillaire, la micro-anodontie et l'anodontie, la redondance de la peau périombilicale, la hernie inguinale et l'hypospadias (chez les hommes) (36). Des mutations du gène *RIEG* en 4q25 et du locus en 6p25 ont été associées au syndrome de l'iridogoniodysgénésie (35).

Conclusion

L'identification et l'analyse fonctionnelle des gènes spécifiques responsables des dysgénésies du segment antérieur ont permis de comprendre le mécanisme pathologique sous-jacent qui contribue à la manifestation du phénotype des maladies. Cependant, il a été mis en évidence une forte hétérogénéité des dysgénésies du segment antérieur sur le plan génotypique et phénotypique. Comprendre les facteurs, qui contribuent à la nature phénotypique et génétiquement hétérogène des dysgénésies du segment antérieur s'avère être actuellement un défi. En effet, une expressivité variable et une pénétrance incomplète sont observées même chez les patients présentant la même mutation dans un gène causal connu. Ainsi, nous avons uniquement résumé dans ce chapitre les atteintes cliniques et génétiques les plus courantes (Figure 2).

Au final, de nombreuses classifications sont proposées : les plus récentes reposent sur les données génétiques, les plus classiques s'appuient sur les éléments du développement embryonnaire (Tableau I).

Origines embryonnaires	Pathologies	Points-clés
Anomalies de la crête neurale	Embryotoxon postérieur	Fréquence ++ (8 à 15 % de la population) Proéminence de la ligne de Schwalbe Nombreuses associations (Anomalies iris notamment dans le syndrome d'Axenfeld-Rieger, Dysplasie artério-hépatique = Syndrome Alagille)
	Anomalies et syndrome d'Axenfeld-Rieger	Anomalie d'Axenfeld = embryotoxon postérieur avec bandes iriennes Anomalie de Rieger = embryotoxon postérieur et atrophie ou defects iriens Anomalie d'Axenfeld-Rieger = association des 2 anomalies précédentes Glaucome observé dans > 50 % des cas (Associations possibles : cataracte, dermoïde du limbe, colobomes, atrophie optique) Associations extra-oculaires fréquentes : hypoplasie maxillaire, anomalies dentaires (petites dents écartées moins nombreuses et en forme de cône), ombilic mal ourlé Associations extra-oculaires moins fréquentes : hypospadias, anomalies cardiaques, retard staturo-pondéral, déficit intellectuel, surdité...
	Ectropion congénital de l'iris	Hyperplasie de l'épithélium postérieur irien visible dans l'aire pupillaire (Souvent confondu avec une anisocorie/mydriase) Associations possibles à des goniodysgénésies à l'origine de glaucomes juvéniles secondaires
	Mydriase congénitale	Secondaire à une hypoplasie des muscles iriens Association possible à une membrane pupillaire Association systémique à des maladies des muscles lisses
	Dystrophie endothéliale congénitale héréditaire (CHED)	Forme récessive : œdème cornéen diffus avasculaire présent depuis la naissance, souvent associé à un nystagmus, pas de mégalocornée associée
	Dystrophie polymorphe postérieure	Ancienne appellation de la forme dominante de CHED : œdème cornéen d'apparition progressive au cours des 2 premières années de la vie
	Glaucome congénital primitif	Triade symptomatique : larmoiement-photophobie-buphtalmie Augmentation du diamètre cornéen, œdème plutôt central, hypertonie
	Syndrome ICE	Exceptionnel chez l'enfant (cas le plus jeune décrit : 16 ans), plus fréquent chez la femme, presque toujours unilatéral Association d'une atrophie et de defects iriens, d'une correctopie/distorsion pupillaire, de synéchies antérieures, d'un œdème cornéen Pronostic dépend de l'association à un glaucome
Anomalies ectodermiques	Dermoïdes du limbe ou de la cornée (+/-Goldenhar)	Collection ectopique de tissus normaux Souvent unilatéral et sporadique Localisation plutôt temporale-inférieure pouvant atteindre toute l'épaisseur de la sclère et/ou de la cornée Baisse de vision en fonction de la localisation (centrale ou non), de l'astigmatisme induit, de la kératopathie lipidique associée
Anomalies d'origine globale	Mégalocornée	Rare, bilatérale, transmission récessive liée à X le plus souvent Diamètre horizontal > 13 mm non évolutif sans augmentation de PIO, ni stries Associations oculaires : hypoplasie irienne, dépôts pigmentés trabéculaires, cataractes, glaucome tardif
	Microcornée	Diamètre cornéen inférieur à la norme pour l'âge avec une longueur axiale normale Association à une hypermétropie fréquente, glaucome tardif (20 %)
	Microphthalmie/anophthalmie	Anomalie globale de la taille de l'œil Association fréquente au colobome et autres malformations oculaires Pronostic le plus souvent esthétique sur un œil non fonctionnel
	Anomalie de Peters	Opacité cornéenne centrale secondaire à une adhérence irido- ou lenticulo-cornéenne Association possible avec aniridie (PAX6) ou Axenfeld-Rieger (FOXC1 ou PITX2) Bilatérale (80 % des cas) Glaucome associé (50 à 70 %)

	Sclérocornée	Expansion de tissu scléral dans la cornée effaçant le limbe Bilatérale (90 %), association quasi constante à une <i>cornea plana</i> Complicquée de glaucome
	Cornea plana	Courbure cornéenne inférieure à 40 dioptries à la naissance Association à une sclérocornée périphérique et au glaucome Mutation fréquente <i>KERA</i>
	Kératite autosomique dominante	Épisodes de kéralgies récidivantes associés à une hypoplasie fovéolaire Opacité cornéenne périphérique néovascularisée Mutation <i>PAX6</i>
	Aniridie	Présentation typique : « nystagmus chez un nourrisson avec une mydriase » Absence partielle ou totale d'iris, potentiellement associée à une cataracte polaire, une membrane pupillaire, un glaucome, une opacité cornéenne, une hypoplasie fovéolaire Association possible dans les formes sporadiques à une tumeur de Wilms, des anomalies urinaires ou un retard mental Mutation <i>PAX6</i> principalement

Bibliographie

1. Kaushik S, Dubey S, Choudhary S, Ratna R, Pandav SS, Khan AO. Anterior segment dysgenesis: Insights into the genetics and pathogenesis. *Indian J Ophthalmol* 2022;70(7):2293-303.
2. Sowden JC. Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis. *Eye (Lond)* 2007;21(10):1310-8.
3. Reis LM, Semina EV. Genetics of anterior segment dysgenesis disorders. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22(5):314-24.
4. Walter MA. PITs and FOXes in ocular genetics: the Cogan lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(4):1402-5.
5. Reis LM, Tyler RC, Volkmann Kloss BA, Schilter KF, Levin AV, Lowry RB, et al. PITX2 and FOXC1 spectrum of mutations in ocular syndromes. *Eur J Hum Genet* 2012;20(12):1224-33.
6. Freedman S, Ely A. Chapter 70 - Childhood Glaucoma. In: Toth CA, Ong SS, éditeurs. *Handbook of Pediatric Retinal OCT and the Eye-Brain Connection* [Internet]. London: Elsevier; 2020 [cité 31 août 2024]. p. 313-34. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323609845000706>
7. Seifi M, Walter MA. Axenfeld-Rieger syndrome. *Clin Genet*. juin 2018;93(6):1123-30.
8. Shields MB. Axenfeld-Rieger syndrome: a theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:736-84.
9. Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, Atilla H, Dudakova L, Thompson S, et al. Axenfeld-Rieger syndrome: more than meets the eye. *J Med Genet* 2023;60(4):368-79.
10. Ma AS, Grigg JR, Jamieson RV. Phenotype-genotype correlations and emerging pathways in ocular anterior segment dysgenesis. *Hum Genet* 2019;138(8-9):899-915.
11. Ozeki H, Shirai S, Nozaki M, Sakurai E, Mizuno S, Ashikari M, et al. Ocular and systemic features of Peters' anomaly. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(10):833-9.
12. Kurilec JM, Zaidman GW. Incidence of Peters anomaly and congenital corneal opacities interfering with vision in the United States. *Cornea* 2014;33(8):848-50.
13. Huang C, O'Hara M, Mannis MJ. Primary pediatric keratoplasty: indications and outcomes. *Cornea* 2009;28(9):1003-8.
14. Bhandari R, Ferri S, Whittaker B, Liu M, Lazzaro DR. Peters anomaly: review of the literature. *Cornea* 2011;30(8):939-44.
15. Wowra B, Dobrowolski D, Parekh M, Wylęgała E. General Treatment and Ophthalmic Management of Peters' Anomaly. *J Clin Med* 2024;13(2):532.
16. Paredes DI, Capasso JE, Wyman CS, Levin AV. Genetics of the anterior segment dysgenesis. *Taiwan J Ophthalmol* 2023;13(4):500-4.
17. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Semin Liver Dis* 2021;41(4):525-37.
18. Rennie CA, Chowdhury S, Khan J, Rajan F, Jordan K, Lamb RJ, et al. The prevalence and associated features of posterior embryotoxon in the general ophthalmic clinic. *Eye (Lond)* 2005;19(4):396-9.
19. Hingorani M, Nischal KK, Davies A, Bentley C, Vivian A, Baker AJ, et al. Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophthalmology* 1999;106(2):330-7.
20. Kokotas H, Petersen MB. Clinical and molecular aspects of aniridia. *Clin Genet* 2010;77(5):409-20.
21. Wawrocka A, Krawczynski MR. The genetics of aniridia - simple things become complicated. *J Appl Genet* 2018;59(2):151-9.

22. Jacobson A, Mian SI, Bohnsack BL. Clinical outcomes and visual prognostic factors in congenital aniridia. *BMC Ophthalmol* 2022;22:235.
23. Magan T, Tanner A, Fajardo-Sanchez J, Lim KS, Goyal S, Rodrigues I, et al. Long-term outcomes in Primary congenital glaucoma, aniridia and anterior segment dysgenesis. *Eur J Ophthalmol* 2022;32(5):2920-7.
24. Richardson R, Hingorani M, Van Heyningen V, Gregory-Evans C, Moosajee M. Clinical utility gene card for: Aniridia. *Eur J Hum Genet* 2016;24(11).
25. Ansari M, Rainger J, Hanson IM, Williamson KA, Sharkey F, Harewood L, et al. Genetic Analysis of « PAX6-Negative » Individuals with Aniridia or Gillespie Syndrome. *PLoS One* 2016;11(4):e0153757.
26. Chaurasia S, Jakati S, Ramappa M, Mishra DK, Edward DP. Anterior segment alterations in congenital primary aphakia-a clinicopathologic report of five cases. *Indian J Ophthalmol* 2020;68(8):1564-8.
27. Bredrup C, Matejas V, Barrow M, Bláhová K, Bockenbauer D, Fowler DJ, et al. Ophthalmological aspects of Pierson syndrome. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):602-11.
28. Choi HJ, Lee BH, Kang JH, Jeong HJ, Moon KC, Ha IS, et al. Variable phenotype of Pierson syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23(6):995-1000.
29. Ito YA, Walter MA. Genomics and anterior segment dysgenesis: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2014;42(1):13-24.
30. Webb TR, Matarin M, Gardner JC, Kelberman D, Hassan H, Ang W, et al. X-linked megalocornea caused by mutations in *CHRD1* identifies an essential role for ventropin in anterior segment development. *Am J Hum Genet* 2012;90(2):247-59.
31. Ong APC, Zhang J, Vincent AL, McGhee CNJ. Megalocornea, anterior megalophthalmos, keratoglobus and associated anterior segment disorders: A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2021;49(5):477-97.
32. Wilson ME. Congenital iris ectropion and a new classification for anterior segment dysgenesis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990;27(1):48-55.
33. Kim WJ, Kim JH, Cho NC. Newly identified paired box 6 mutation of variant familial aniridia: Congenital iris ectropion with foveal hypoplasia. *Indian J Ophthalmol* 2017;65(1):55-6.
34. Willcock C, Grigg J, Wilson M, Tam P, Billson F, Jamieson R. Congenital iris ectropion as an indicator of variant aniridia. *Br J Ophthalmol* 2006;90(5):658-569.
35. Kulak SC, Kozłowski K, Semina EV, Pearce WG, Walter MA. Mutation in the *RIEG1* gene in patients with iridogoniodysgenesis syndrome. *Hum Mol Genet* 1998;7(7):1113-7.
36. Knezević T, Novak-Laus K, Skunca J, Mandić Z. Iridogoniodysgenesis syndrome: a case report. *Acta Clin Croat* 2008;47(3):161-4.
37. Ali A, Ali M, Akhtar F. Iridogoniodysgenesis: A Challenging Case. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018;28(5):401-2.

PARTIE 2

EXAMEN CLINIQUE ET IMAGERIE

04.

Examen ophtalmologique de l'enfant

Dr Lauriana Solecki, Sabrina Reinberger, Pr Arnaud Sauer

Service d'Ophtalmologie, CHU de Strasbourg

PLAN

1. Communication entre l'enfant, ses parents et les soignants
2. Examen clinique de l'enfant à la consultation
3. Conclusion

Le développement visuel de l'enfant est un processus dynamique et complexe, étroitement lié à la maturation neurologique. La période néonatale et les premières années de vie constituent une fenêtre temporelle privilégiée pour le développement des fonctions visuelles. La vision joue un rôle primordial dans le développement global et neurocognitif de l'enfant. Toute altération visuelle durant cette période critique peut entraîner des anomalies de la vision. La détection précoce et la prise en charge adaptée des troubles visuels pédiatriques sont essentielles pour prévenir les amblyopies, les troubles de la réfraction, les strabismes et les pathologies oculaires plus rares. Ces affections, si elles ne sont pas traitées, peuvent entraîner des conséquences fonctionnelles et psychosociales importantes à long terme. Un bon développement visuel dès le plus jeune âge est donc crucial pour assurer un avenir scolaire et professionnel serein.

1. Communication entre l'enfant, ses parents et les soignants

S'intéresser au développement psychomoteur, émotionnel, affectif, cognitif de l'enfant permet de comprendre, d'accepter les manifestations d'opposition de l'enfant et d'y faire face. « Le bébé ou l'enfant n'est pas

un adulte en petit, en moins bien, en plus fragile. Il est à comprendre dans sa spécificité qui se transforme avec le développement. Notre effort de décentration doit être permanent ; l'enfance n'est pas un état mais un processus. » (1).

La communication humaine est un processus complexe qui s'appuie sur différents canaux. C'est un ballet complexe où chaque élément, qu'il soit verbal, paraverbal ou non verbal, joue un rôle crucial dans la construction du sens. Face à un enfant, le soignant doit faire preuve de professionnalisme, d'adaptabilité, d'empathie et d'un discours compréhensible par le petit patient et ses parents.

2. Examen clinique de l'enfant à la consultation

La peur de l'inconnu, la peur de perdre le contrôle et/ou le sentiment d'impuissance sont souvent ressentis par les enfants et leur famille dans ces contextes et accentuent les sentiments négatifs qui induisent des manifestations de repli et de rejet. Il est essentiel de comprendre que l'enfant ne maîtrise pas ses émotions. Un enfant en situation de stress met de 25 à 45 minutes à redescendre en intensité. Raisonner un enfant en détresse ne sert à rien si ce n'est augmenter la frustration et l'exaspération.

Tableau I : Présentation des collyres cycloplégants avec leurs schémas d'utilisation et leurs contre-indications.

Cycloplégique		Schéma thérapeutique	Contre-indications	Avantages/Inconvénients
Cyclopentolate (Skiacol®)		T0, T5 min et T10 min Mesure entre T45 et T60	Enfant < 1 an ? Mélanoderme ?	Rapidité d'action Faible durée d'action Peu d'effets indésirables
Atropine	0,3 % < 3 ans	Matin et soir à débiter entre 3 et 5 jours avant examen	Cardiopathies Épilepsie? Travailleur?	Efficacité lente Longue durée d'action Effets secondaires graves
	0,5 % 3 à 12 ans			
	1 % > 12 ans			

Figure 1

Règles d'or de la dilatation et la cycloplégie chez l'enfant

Choix judicieux du type de collyre en fonction de l'indication et des ATCD de l'enfant

Pour un effet mydriatique: tropicamide associé à la phényléphrine 2,5 % si nécessaire
Pour un effet cycloplégiant: cyclopentolate (1ère intention) ou atropine

Adapter les concentrations à l'âge

Phényléphrine: 2,5 % si < 12 ans et 5 % entre 12 et 18 ans
Atropine: 0,3% si < 3 ans, 0,5% entre 3 et 12 ans et 1% si > 12 ans
Cyclopentolate 0,5% : > 1 an

Ne pas dépasser les posologies maximales recommandées

Risque de surdosage

Chez le prématuré et le nouveau-né

PRUDENCE +++
(risques digestifs et hémodynamiques des collyres mydriatiques)

ATCD d'atteinte du système nerveux central

PRUDENCE +++

Recommandations d'administration

Appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant 30 secondes pour occlure les méats lacrymaux
Essuyer la partie excédentaire du collyre qui s'écoule sur la joue

Vérifier l'efficacité

Bonne dilatation pupillaire
Sinon l'examen sera inutile et non contributif

Résumé des points importants à connaître concernant l'administration de collyres mydriatiques et cycloplégiques chez l'enfant.

L'accueil de l'enfant est la première étape de la rencontre avec le milieu soignant. Il est essentiel de respecter une certaine distance physique car le soignant est perçu comme un étranger inquiétant. Initialement, l'observation active et patiente de l'enfant est fondamentale afin d'adapter sa communication verbale, para-verbale et non verbale. L'objectif est de sécuriser émotionnellement l'enfant. La présence des parents diminue aussi significativement l'impact du stress. La gestion de l'attente de l'enfant avant la consultation dans un environnement qui lui est inconnu est également un élément majeur à maîtriser (2).

2.1. Déroulement de la consultation ophtalmologique

L'examen ophtalmologique de l'enfant nécessite une adaptation constante en fonction de l'âge et des capacités attentionnelles et de participation de l'enfant. Il commence dès la salle d'attente avec une observation assidue de l'enfant qui peut permettre d'observer une errance du regard, un strabisme, un torticolis... L'interrogatoire est fait avec l'enfant et ses parents.

L'acuité visuelle est ensuite mesurée à la recherche, notamment, d'une amblyopie. Elle est facile à recueillir chez l'enfant verbal, mais plus complexe chez l'enfant préverbal, car reposant sur des signes comportementaux (3).

Chez les bébés de 9 à 15 mois, la technique du regard préférentiel peut être utilisée pour estimer l'acuité visuelle. Elle se rapproche le plus des réponses comportementales verbales données par l'enfant plus grand, cette méthode est appelée le « bébé vision ». Elle est basée sur le fait que l'enfant préfère fixer un stimulus structuré plutôt qu'un champ homogène. Elle permet une évaluation globale de la fonction visuelle de l'enfant sans véritable cotation chiffrée. Cette évaluation subjective de l'acuité visuelle par résolution dépend de la coopération de l'enfant. Il faut garder à l'esprit que la méthode de vision préférentielle peut surestimer l'acuité visuelle. Elle ne doit pas être utilisée comme test de dépistage.

Quand cela est possible l'acuité visuelle doit être testée avec correction réfractive obtenue après cycloplégie. Il peut être réalisé à tout âge avec des réfractomètres automatiques fixes ou portables ou skiascopie sous cycloplégie afin d'éviter les erreurs dues à l'accommodation sur la cible.

Les protocoles, les contre-indications et les avantages et inconvénients des différents collyres cycloplégiques sont détaillés dans le **tableau I** (4).

Le tropicamide (Mydraticum®) est un analogue synthétique de l'acide tropique et est principalement connu pour son effet mydriatique. Il possède cependant un effet cycloplégique rapide qui apparaît 20 à 30 minutes après l'administration. Les effets secondaires oculaires sont faibles (sensation de picotement dans l'œil, irritation de la cornée et augmentation de la pression intraoculaire). Les effets secondaires systémiques sont relativement rares. Une revue de la littérature a montré que le tropicamide peut être considéré comme un substitut du cyclopentolate en raison de sa rapidité d'action. Cependant, ses résultats de réfraction doivent être utilisés avec prudence chez les nourrissons et les patients atteints de forte hypermétropie ou de strabisme (5). Les règles d'or de la dilatation et de la cycloplégie chez l'enfant sont rappelées dans la **figure 1**.

Les appareils de mesure de la réfraction à distance sans cycloplégie ne permettent pas d'avoir une valeur de référence, mais restent utiles dans le dépistage de masse (**Figure 2**).

Ainsi, après avoir objectivé une acuité visuelle faible chez un enfant, les ophtalmologistes doivent être capables de différencier l'amblyopie d'une baisse de vision organique grâce à l'examen. Il est important de rechercher certains signaux d'alarme lors d'un examen qui peuvent amener le clinicien à orienter son hypothèse diagnostique.

Chez l'enfant, l'évaluation sensorielle (avec un test de Lang ou de Randot ou un de Test de Wirt par exemple) et motrice (Étude des reflets, examen sous écran, motilité oculaire) est indispensable pour le dépistage des troubles visuels organiques et du strabisme.

L'étape suivante vise à étudier l'anatomie du globe oculaire à l'ophtalmoscope ou à la lampe à fente portable chez les petits non coopérants ou à la lampe à fente pour les plus grands. Selon les résultats, des examens complémentaires ciblés et classés (de l'indispensable à l'utile) seront proposés. La hiérarchisation des examens est nécessaire devant la coopération parfois limitée des petits patients.

2.2. Utilisation du Méopa en consultation

En cas de difficulté de coopération, avant d'envisager un bilan sous anesthésie générale, l'utilisation de MEOPA ou Mélange Équimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote peut être envisagée. Il s'agit d'un gaz incolore, inodore composé d'un mélange d'oxygène 50 % et de protoxyde d'azote 50 % agissant par inhalation. Ce mélange est anxiolytique et procure une analgésie de surface sans entraîner d'anesthésie générale. Il permet donc avec un moindre risque d'éviter une anesthésie générale dans beaucoup de situations cliniques.

Figure 2



Ophtalmologie - CHU de Strasbourg

Mesure de la réfraction objective sous cycloplégie par réfractomètre automatique portable.

Figure 3

Étapes de l'administration du MEOPA

1. Faire respirer le gaz pendant trois minutes, masque parfaitement étanche sur le visage avant de commencer le geste. **Ne jamais appliquer le masque de force.**
2. Vérifier que le ballon ne soit jamais collabé ni distendu, son oscillation est le reflet de la ventilation. L'efficacité du MEOPA n'est pas liée au débit de gaz.
3. Signaler le début du geste à l'infirmière qui s'occupe de l'inhalation.
4. Poursuivre l'inhalation pendant toute la durée de l'acte.
5. Communiquer avec l'enfant sous MEOPA tout en le rassurant et en l'encourageant à bien respirer.
6. Arrêter l'administration dès que le geste est terminé.

CHU Strasbourg

Description des différentes étapes de l'administration du MEOPA à réaliser.

Figure 4

Principales indications de l'examen ophtalmologique sous anesthésie.

Segment antérieur	Segment postérieur	Divers
<ul style="list-style-type: none"> • Glaucomes congénitaux et infantiles • Cataracte congénitale et infantile • Microphthalmie et autres anomalies globales du développement • Examen complet d'un enfant monophthalme • Dysgénésie du segment antérieur (y compris les opacités cornéennes congénitales) • Blessures chimiques et/ou thermiques • Nourrissons atteints d'aphakie 	<ul style="list-style-type: none"> • Rétinoblastome et autres tumeurs oculaires • Séquelles de rétinopathie du prématuré • Atteinte du nerf optique • Troubles rétinien héréditaires • Réalisation de tests diagnostiques tels que l'électrophysiologie, l'OCT, l'UBM... 	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles systémiques avec manifestations ophtalmiques tels que l'albinisme, le spectre de neurofibromatose... • Perte visuelle inexplicable • Retard de développement et enfants ayant des besoins particuliers • Suivi après une chirurgie intraoculaire chez l'enfant

CHU Strasbourg

Indications possibles de l'examen ophtalmologique sous anesthésie générale d'un enfant.

L'administration de MEOPA est indiquée en ophtalmologie pour tout soin source de douleur et/ou d'anxiété comme : l'analgésie des actes douloureux de courte durée (ponction veineuse, petite chirurgie superficielle des paupières, pose et ablation de sutures, lavages oculaires pour petites brûlures, débridement conjonctival, ablation de corps étranger superficiel...) et l'examen simple ophtalmologique chez des enfants anxieux ou handicapés (mesure de réfraction, examen du fond d'œil, prise de pression intra oculaire...). Le MEOPA est particulièrement efficace pour les gestes courts et modérément douloureux (6).

Comme pour tout dispositif médical, il est important de connaître les contre-indications et les précautions d'emploi de l'administration du MEOPA avant sa prescription et son utilisation (**Figures 3 et 4**).

Dans de rares cas, malgré tous ces efforts, l'enfant ne coopère pas et l'examen sous anesthésie devient indispensable pour une évaluation ophtalmologique complète. Il est important de noter qu'il convient d'avoir essayé les techniques d'examens précédemment décrites en amont mais également d'avoir réitéré l'essai de l'examen ophtalmologique lors de différentes consultations en dehors du contexte d'urgence. L'indication la plus fréquente est le glaucome congénital lors du diagnostic et du traitement initial chirurgical mais également pour son suivi (7).

Conclusion

L'examen ophtalmologique de l'enfant ne se limite pas à un acte médical. Il s'inscrit dans un processus complexe multi-professionnel d'accompagnement de l'enfant et de ses parents à chaque étape de la consultation. Il débute dès l'accueil lors du 1^{er} contact avec l'enfant, se poursuit en salle d'attente et à chaque étape du parcours de soins vers les différents professionnels de santé rencontrés. C'est un processus délicat d'accompagnement émotionnel, individualisé et pluriprofessionnel. En mettant les perceptions et les émotions de l'enfant au centre de leurs interventions, les soignants, guidés par une attitude empathique et bienveillante, transforment une expérience potentiellement traumatisante en un moment de soutien, de réconfort et de sécurité. La communication est la clé favorisant une meilleure collaboration de l'enfant à l'examen ophtalmologique. L'examen en ophtalmologie pédiatrique nécessite une adaptation constante en fonction de l'âge et des capacités attentionnelles et de participation de l'enfant. L'implication des parents est indispensable afin d'identifier le contexte clinique pour orienter l'examen, favoriser la coopération de l'enfant et limiter ses sources d'anxiété. Dans la quasi-totalité des cas, ces techniques permettent de mener à bien un examen ophtalmologique vigile dans des conditions optimales, l'examen sous anesthésie générale étant réservé à des situations particulières isolées.

Bibliographie

1. Bullinger A. Le développement sensori-moteur de l'enfant et ses avatars. Eres; 2013. 239.
2. Ha JF, Longnecker N. Doctor-patient communication: a review. *Ochsner J* 2010;10(1):38-43.
3. Merrill K. Don't Miss This! Red Flags in the Pediatric Eye Examination: Subnormal Acuity. *J Binocul Vis Ocul Motil* 2019;69(3):90-2.
4. Bartlett JD. Administration of and adverse reactions to cycloplegic agents. *Am J Optom Physiol Opt* 1978;55(4):227-33.
5. Yazdani N, Sadeghi R, Momeni-Moghaddam H, Zarifmahmoudi L, Ehsaei A. Comparison of cyclopentolate versus tropicamide cycloplegia: A systematic review and meta-analysis. *J Optom* 2018;11(3):135-43.
6. Protocole d'administration du MEOPA – Padiadol [Internet]. [cité 3 août 2024]. Disponible sur: <https://padiadol.org/modalites-dadministration-du-meopa/>
7. Dhillon HK, Agarkar S, Vijaya L, Bhende M, Baskaran M, Jai-chandran VV. Examination under anesthesia: Preferred Practice. *Indian J Ophthalmol* 2023;71(11):3438-45.

05.

Examen sous anesthésie générale de l'enfant

Dr Giulia Marchione

Service d'Ophtalmologie du Pr Bremond-Gignac, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

L'examen ophtalmologique sous anesthésie générale de l'enfant est une procédure médicale essentielle lorsque l'enfant est trop jeune ou non coopératif en consultation. L'anesthésie générale assure l'immobilité, le centrage oculaire et évite la douleur pour l'enfant, permettant également la réalisation d'un éventuel traitement en même temps (1,2).

Afin de conduire un examen ophtalmologique complet, nous suggérons une approche systématique (**Figure 1**). L'examen du segment antérieur doit rechercher des anomalies cornéennes (micro- ou mégalo cornée, stries de Haab, œdème cornéen), de l'angle iridocornéen par gonioscopie (embryotoxon, synéchies, anomalies congénitales de l'angle), de l'iris (aniridie, colobome) et du cristallin (cataracte, ectopie, microsphérophakie, lenticonne). Si possible des clichés photographiques seront réalisés et archivés.

L'examen du fond d'œil après dilatation (**Figure 2**) peut être réalisé au microscope avec une lentille 78D (**Figure 3**) : il faut rechercher des anomalies de la papille (hypoplasie, excavation), de la macula (hypoplasie fovéolaire, cicatrices), des vaisseaux ou de la périphérie (déchirures, rétine avasculaire). Une réfraction automatique au Retinomax® réalisée sous cycloplégie permettra la prescription des lunettes (**Figure 4**).

La mesure de la pression intraoculaire est réalisée le plus classiquement avec le tonomètre à aplation de Perkins, de préférence au début de l'examen sachant que des fluctuations des valeurs sont possibles en fonction

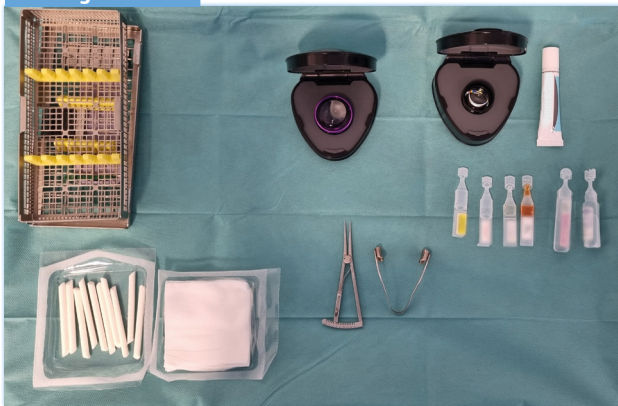
du type d'anesthésie (3). La pachymétrie centrale est nécessaire pour l'interprétation des valeurs de pression intraoculaire (**Figure 5**). Une échographie (A-scan, B-scan et UBM) au minimum pour la mesure de la longueur axiale (**Figure 6**), mais aussi pour visualiser le segment antérieur en haute définition (UBM), soit pour l'examen du segment postérieur si le fond d'œil n'est pas accessible, soit dans les pathologies de l'angle irido-cornéen. Il est aussi possible de réaliser un OCT (**Figure 7**).

Il permet par exemple de caractériser une hypoplasie fovéolaire dans les cas d'albinisme ou d'aniridie congénitale (4). Une caméra rétinienne portable, grand champ de préférence, peut être utilisée pour le fond d'œil en effectuant des clichés archivés (**Figure 8**).

Cet examen permet ainsi de mieux caractériser la pathologie du segment antérieur et sa sévérité comme dans les syndromes de Peters. Il permet aussi de rechercher des anomalies du segment postérieur associées. Devant une pression intraoculaire élevée ou une cataracte congénitale occultante, le traitement chirurgical sera effectué dans le même temps opératoire sous réserve d'avoir informé les parents de cette éventualité. L'examen sous anesthésie générale pourra être renouvelé selon nécessité jusqu'à ce que l'enfant soit examinable en consultation, sans difficulté.

Figure 1

G. Marchione



Chariot préparé pour un examen sous anesthésie générale avec les éléments suivants : compresses, blepharostat enfant ou nourrisson, compas, collyres pour l'anesthésie topique et la dilatation pupillaire, sérum physiologique, gel, lentille de contact Quad Paediatric, lentille non-contact 78D.

Figure 2

G. Marchione



Collyres utilisés : collyre anesthésique, collyre Mydraticum 2 mg/0,4 ml, collyre Néosynéphrine 2,5 % avec occlusion des points lacrymaux à l'instillation, collyre Fluoresceine 0,5 %, sérum physiologique.

Figure 3

G. Marchione



Lentille à contact Quad Paediatric et gel utilisés pour l'examen de la périphérie rétinienne et d'éventuels traitements au laser.

Figure 4

G. Marchione



Réfractomètre automatique à main utilisé pour la réfraction automatique.

Figure 5

G. Marchione



Pachymètre.

Figure 6



G. Marchione

Échographe avec différentes sondes pour les différentes modalités (A-scan, B-scan et UBM).

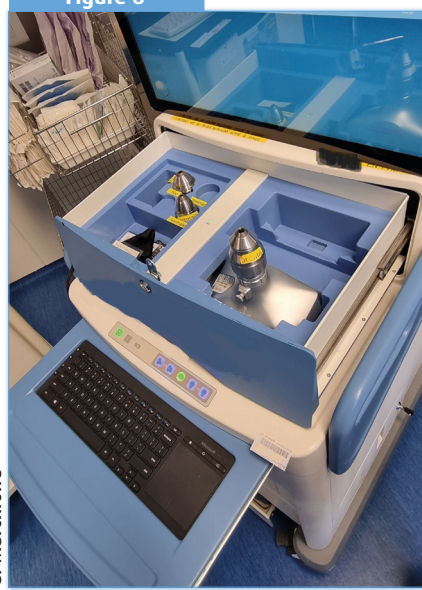
Figure 7



G. Marchione

OCT à main.

Figure 8



G. Marchione

Fond d'œil par caméra rétinienne portable grand champ.

Bibliographie

1. Lambert SR, Lyons CJ. "Pediatric Ophthalmology and Strabismus". (Fifth Edition). Elsevier Eds, 2022.
2. Gavriilidou A, Seliniotaki AK, Arvanitaki Z, Ziakas N, Haidich AB, Mataftsi A. Safety profile of anesthetic modalities during laser treatment for retinopathy of prematurity: a systematic review. J Perinatol 2023;43(6):685-93.
3. Termühlen J, Gottschalk A, Eter N, Hoffmann EM, Van Aken H, Grenzebach U, Prokosch V. Does general anesthesia have a clinical impact on intraocular pressure in children? Paediatr Anaesth 2016;26(9):936-41.
4. Siebelmann S, Bachmann B, Lappas A, Dietlein T, Steven P, Cursiefen C. Intraoperative optische Kohärenztomographie bei Narkoseuntersuchungen von Säuglingen und Kleinkindern [Intraoperative optical coherence tomography for examination of newborns and infants under general anesthesia]. Ophthalmologe 2016;113(8):651-5.

06.

Imagerie du segment antérieur dans le cadre des dysgénésies du segment antérieur

Pr Dominique Bremond-Gignac

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

PLAN

1. Examen à la lampe à fente et photos du segment antérieur
2. Pachymétrie, microscopie spéculaire, vidéotopographie, UBM
3. Imagerie du segment antérieur en haute définition

Les dysgénésies du segment antérieur peuvent se présenter sous de multiples atteintes et il faut les préciser pour évaluer le pronostic fonctionnel de ces petits patients. L'imagerie précisera l'état de la cornée, l'iris et l'angle irido-cornéen, le cristallin. Cette évaluation est habituellement rendue complexe par l'âge de l'enfant, la photophobie et le nystagmus. Il est donc nécessaire pour obtenir des données chez l'enfant d'avoir des appareils d'imagerie d'acquisition rapide.

1. Examen à la lampe à fente et photos du segment antérieur

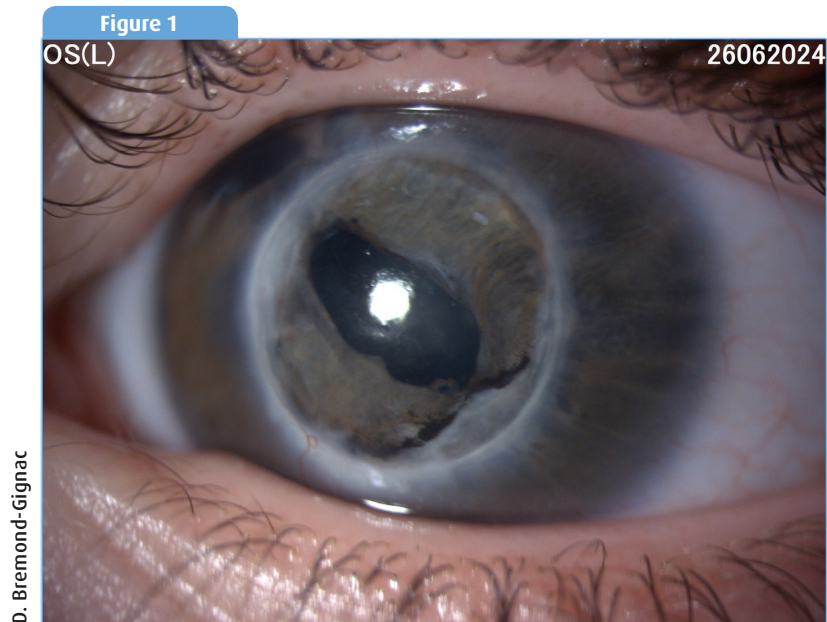
L'examen du segment antérieur sera effectué en lampe à fente si nécessaire à main. Selon l'âge du patient, l'examen peut être effectué l'enfant allongé ou à la lampe à fente avec si possible des photos du segment antérieur qui serviront de référence et permettront si nécessaire le suivi chirurgical (**Figure 1**).

2. Pachymétrie, microscopie spéculaire, vidéotopographie, UBM

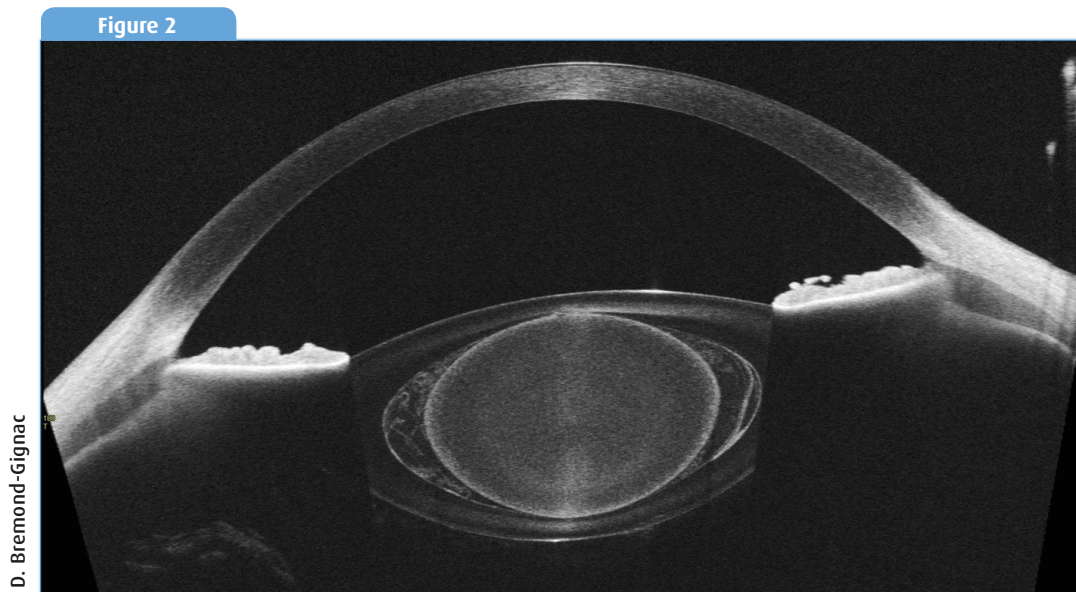
L'intérêt principal de ces imageries est de documenter la malformation mais elles ne sont souvent réalisables que chez l'enfant plus âgé. Elles peuvent être cependant réalisées pour certaines sous anesthésie générale (voir chapitre). Elles sont sans particularité chez l'enfant éveillé, car il n'existe pas toujours d'appareil à main.

3. Imagerie du segment antérieur en haute définition

L'imagerie haute définition du segment antérieur peut se faire par une tomographie par cohérence optique cornéenne (1) classique ou CASIA permettant de détecter les anomalies des dysgénésies du segment antérieur (2). Elle peut préciser l'état cornéen, l'angle iridocornéen, l'iris et les opacités cristalliniennes (**Figure 2**).



Photographie à la lampe à fente d'une kératoplastie transfixiante sur anomalie de Peters.



OCT du segment antérieur par CASIA-2 montrant des opacités de cataracte congénitale du noyau embryonnaire et fœtal chez un enfant.

Bibliographie

1. Nolan W. Anterior segment imaging: ultrasound biomicroscopy and anterior segment optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(2):115-21.
2. Wang X, Chen X, Tang Y, Wang J, Chen Y, Sun X. Morphologic Features of Crystalline Lens in Patients with Primary Angle Closure Disease Observed by CASIA 2 Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(5):40.

07.

Imagerie de la rétine dans le cadre des dysgénésies du segment antérieur

Adil El Maftouhi,^{1,2} Pr Alejandra Daruich^{3,4}

1. Centre Ophtalmologique de Rive, Genève

2. Institut Parisien d'Ophtalmologie, Paris

3. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Université Paris Cité

4. Inserm 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Équipe 17, Paris

PLAN

1. Examen du fond d'œil
2. Rétinographies
3. Tomographie par cohérence optique (OCT)
4. Échographie en mode B

Les dysgénésies du segment antérieur peuvent présenter des atteintes rétinienues telles qu'une hypoplasie fovéolaire, une malformation du nerf optique, un décollement de rétine, des anomalies pigmentaires ou vitréo-rétiniennes (1-3). L'examen ophtalmologique des patients atteints des dysgénésies du segment antérieur doit donc impérativement inclure l'évaluation du segment postérieur de l'œil. L'examen du fond d'œil est un élément non seulement contributif dans le diagnostic des dysgénésies du segment antérieur mais il peut s'avérer déterminant dans le pronostic fonctionnel de ces patients.

L'examen rétinien détaillé dans le cadre des dysgénésies du segment antérieur peut se révéler difficile compte tenu de la présence des opacités cornéennes, des anomalies iriennes et pupillaires, ainsi que des anomalies cristalliniennes. La présence d'un nystagmus ou d'une photophobie associés contribue également à la complexité de l'examen. L'imagerie rétinienne occupe une place prépondérante dans ces cas facilitant l'analyse du segment postérieur, notamment chez l'enfant.

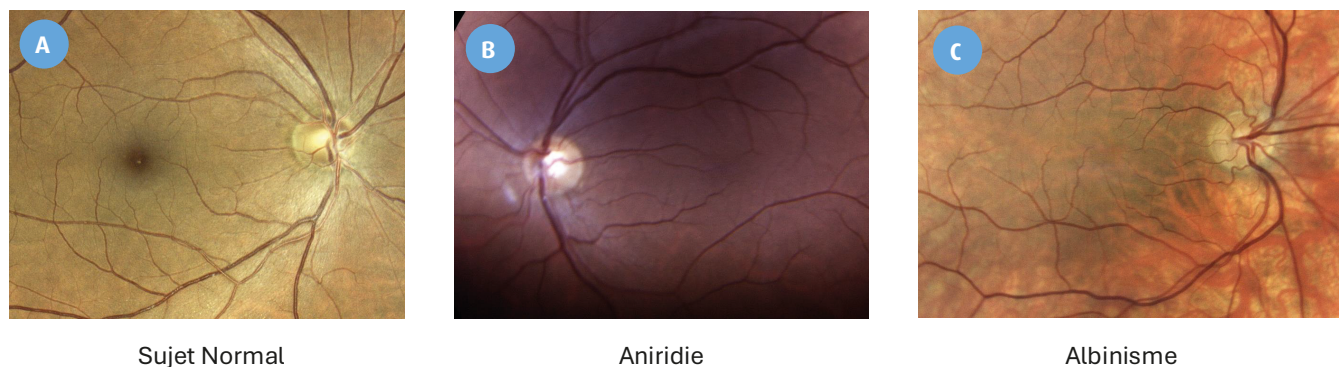
1. Examen du fond d'œil

L'examen du fond d'œil sera effectué par biomicroscopie binoculaire indirecte. Selon l'âge du patient, l'examen peut être effectué au casque avec l'enfant allongé et emmaillotté ou à la lampe à fente avec le patient en position assise. L'utilisation d'un blépharostat adapté à l'âge de l'enfant peut être nécessaire. Chez le jeune enfant, un examen du fond d'œil sous anesthésie générale est souvent indiqué afin de compléter précocement le diagnostic phénotypique.

2. Rétinographies

L'intérêt principal des rétinographies réside dans la documentation du fond de l'œil, permettant non seulement une contribution au diagnostic mais également au suivi du patient.

Figure 1



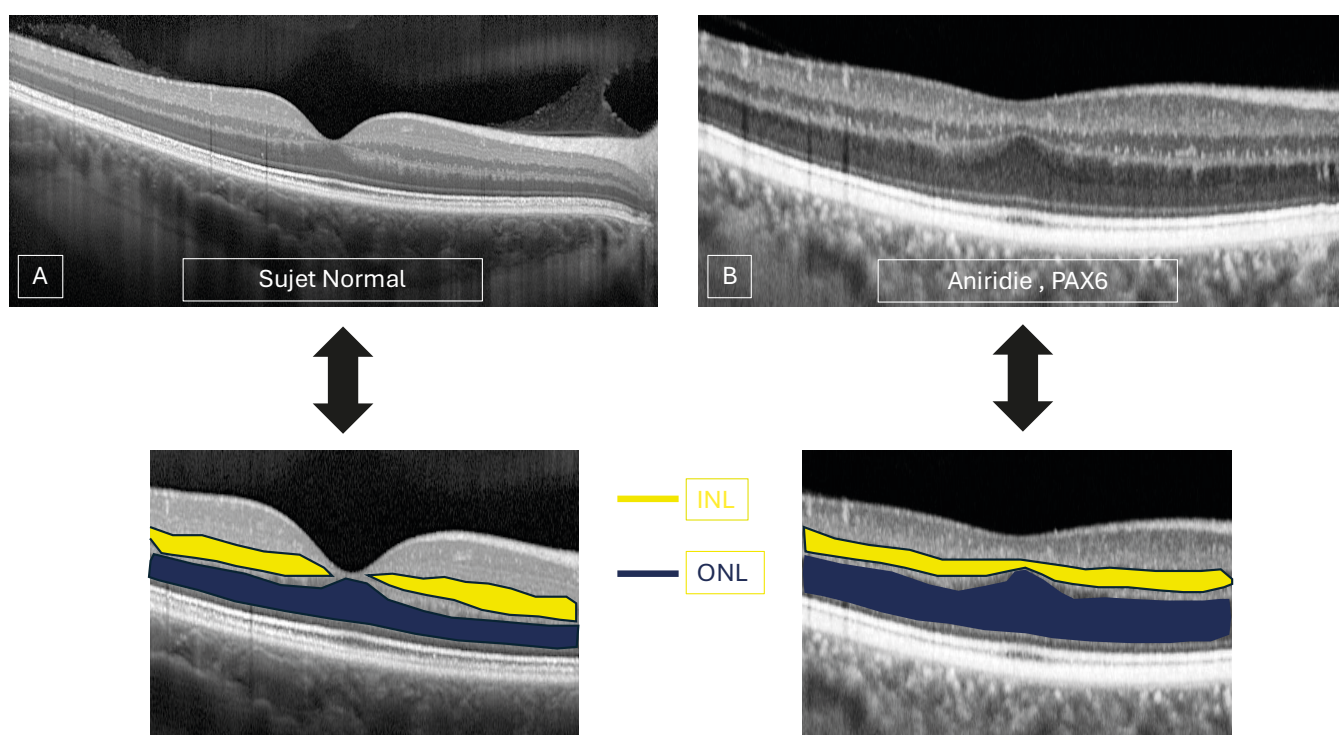
Rétinographie confocale, Eidon, Icare (Finland Oy ; Vantaa, Finlande) de 3 régions maculaires :

A : Sujet normal avec une bonne visualisation du reflet fovéolaire et du pigment xanthophylle.

B : Patient présentant une aniridie avec une hypoplasie fovéolaire matérialisée par l'absence du reflet fovéolaire et du pigment xanthophylle.

C : Patient présentant un albinisme avec une dépigmentation du pôle postérieur bien visible laissant transparaître les troncs choroidiens. On note l'absence du reflet fovéolaire ou du pigment empêchant la localisation exacte de la région fovéolaire, en rapport avec l'hypoplasie fovéolaire.

Figure 2



Comparaison morphologique en OCT Bscan, centrés sur la région fovéolaire, entre un sujet sain et un sujet porteur d'une hypoplasie fovéolaire dans un contexte d'aniridie PAX6.

A : Dépression fovéolaire bien formée et régulière d'un sujet sain. On note une discontinuité de la couche nucléaire interne dans la région fovéolaire au niveau de la zone avasculaire central (ZAC). La distribution de la couche nucléaire externe est régulière.

B : Hypoplasie fovéolaire dans un contexte d'aniridie avec continuité de la couche nucléaire interne et de la couche des cellules ganglionnaires avec comblement de la dépression fovéolaire. Il existe également un épaissement de la couche nucléaire externe d'aspect légèrement plus prononcé en région fovéolaire.

2.1. Rétinographies numériques non contact non mydriatiques

Les rétinographies non mydriatiques réalisent des clichés couleurs de 30 ou 45°. Elles permettent l'évaluation détaillée de la papille et de la région maculaire.

De nouvelles générations de rétinographes Confocal SLO en lumière blanche proposent des champs de 45° et 65°. Leurs autofocus automatiques et leurs acquisitions rapides rendent plus confortable et efficace l'examen (Figure 1).

2.2. Rétinographies grand champ (100°) et ultra grand champ (110-200°)

Les rétinographies grand champ et ultra grand champ permettent l'évaluation de la rétine, notamment périphérique, mais également du nerf optique et de la région fovéolaire.

Ces examens de réalisation rapide permettent l'accès au fond d'œil malgré la présence d'un nystagmus, des anomalies iriennes empêchant la dilatation pupillaire ou de certaines opacités cornéennes. Les rétinographies grand champ et ultra grand champ sont spécialement contributives et de réalisation facile chez l'enfant.

L'analyse du nerf optique en imagerie ultra grand champ s'est avérée corrélée à celle effectuée par imagerie numérique non mydriatique chez des patients atteints d'aniridie congénitale (4). La taille papillaire est significativement réduite chez les patients atteints d'une aniridie congénitale associée à des mutations du gène *PAX6* par rapport aux sujets témoins (4).

3. Tomographie par cohérence optique (OCT)

La réalisation d'une tomographie par cohérence optique permet de détecter et de classer une hypoplasie fovéolaire associée chez des patients atteints d'une dysgénésie du segment antérieur. L'hypoplasie fovéale a été classée selon Thomas *et al.* (5) en 4 grades de sévérité croissante. Le grade 1 est caractérisé par l'absence d'extrusion des couches plexiformes, une dépression fovéale peu profonde, un élargissement de la couche nucléaire externe et un allongement des segments externes par rapport aux régions parafovéolaires, respectivement. Le grade 2 est défini par toutes les caractéristiques du grade 1, sauf pour la présence d'une dépression fovéale. Le grade 3 est caractérisé par toutes les caractéristiques du

grade 2, sauf pour l'allongement des segments externes. Le grade 4 est défini par toutes les caractéristiques du grade 3, sauf pour l'élargissement de la couche nucléaire externe. La sévérité de l'hypoplasie fovéolaire est corrélée avec la meilleure acuité visuelle corrigée, ce qui peut être prédit grâce à la réalisation d'un OCT. L'examen OCT peut être effectué en consultation avec un appareil classique ou sous-anesthésie générale grâce à l'utilisation d'un OCT portable (Figure 3).

La dernière génération de l'OCT-A, grâce à des vitesses d'acquisition plus rapide, nous permet de nous affranchir des difficultés de fixation, souvent liées à l'existence d'un nystagmus. Il est possible ainsi dans de nombreux cas d'analyser la distribution des plexus vasculaires dans ces cas d'hypoplasie fovéolaire ou la zone avasculaire centrale laisse place à une vascularisation liée à la continuité de la couche des cellules ganglionnaires et de la couche nucléaire interne (Figure 4).

Dans l'aniridie congénitale associée à des mutations du gène *PAX6*, l'hypoplasie fovéolaire est encore plus fréquente que l'absence typique d'iris. Elle est présente chez 90 % des patients (2). La réalisation d'un examen précoce par OCT est recommandée, en particulier dans les cas présentant des anomalies légères de l'iris ou des caractéristiques asymétriques, ce qui peut contribuer au diagnostic. L'hypoplasie fovéolaire chez des patients atteints d'une mutation *PAX6* entraîne une perte de vision irréversible et détermine le pronostic visuel (voir chapitre) (2). Une hypoplasie fovéolaire a également été observée chez 40 % des sujets atteints d'un syndrome d'Axenfeld-Rieger associé à des mutations du gène *PITX2*, contrairement aux patients atteints d'un syndrome d'Axenfeld-Rieger associé à des anomalies du gène *FOXC1*, ce qui est déterminant dans le pronostic visuel de ces patients (7).

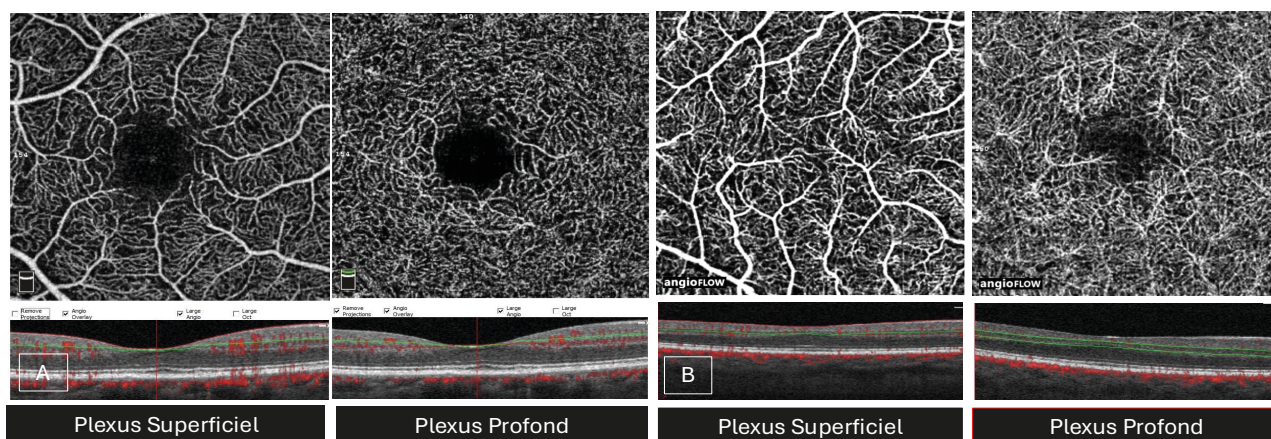
4. Échographie en mode B

Les dysgénésies du segment antérieur peuvent se présenter avec un décollement de rétine, (1,6) qui peut s'avérer difficile à diagnostiquer en cas d'opacité cornéenne importante.

L'échographie en mode B peut être contributive dans ces cas ainsi que l'UBM qui nous permet de mieux imager l'extrême périphérie rétinienne. L'examen morphologique de la papille peut s'avérer utile également pour mettre en évidence certains drusen calcifiés du nerf optique ou une protubérance papillaire.

Figure 3

A. El Maftouhi



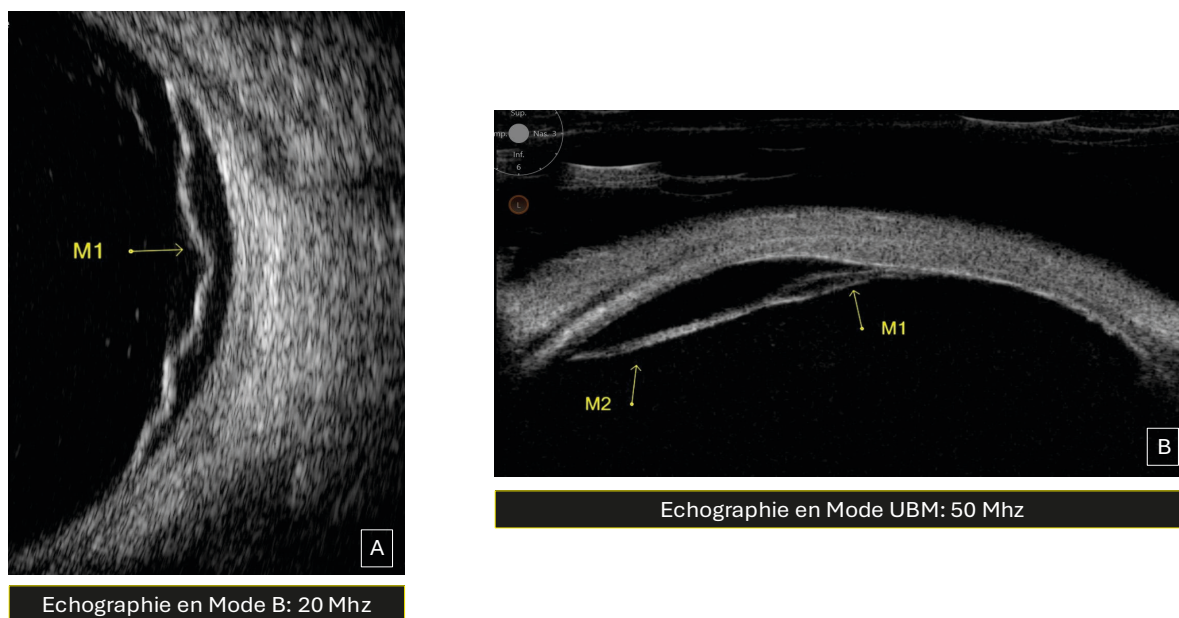
Comparaison morphologique en OCT-A (XR Avanti (Optovue, Visionix, Fremont (USA)) de la vascularisation maculaire entre un sujet sain et un sujet porteur d'une aniridie PAX6.

A : Cube de 3 x 3 mm en OCT-A, d'un sujet sain où l'on aperçoit de manière très visible et définie la ZAC tant au niveau du plexus superficiel que profond.

B : Cube de 3 x 3 mm en OCT-A, d'un sujet porteur d'une aniridie où l'on visualise des vaisseaux en place de la zone avasculaire central en raison de la continuité des couches ganglionnaires contenant les capillaires du plexus superficiel ainsi qu'au niveau du plexus profond où la couche nucléaire interne est en continuité.

Figure 4

A. El Maftouhi



Échographie Oculaire de Haute fréquence, Absolut (Lumibird, Quantel medical, Clermont Ferrand).

A : Échographie oculaire en mode B (Sonde de 20 Mhz) d'un décollement de rétine dans un contexte de syndrome d'Axenfeld-Rieger avec opacité cornéenne empêchant une bonne visualisation du fond d'œil. La sonde de 20 Mhz nous permet d'identifier avec grande précision l'ondulation de la rétine décollée.

B : Échographie UBM (Sonde de 50 Mhz) de l'œil adelphe du même patient avec un syndrome d'Axenfeld-Rieger. La résolution de l'UBM nous permet d'explorer ce décollement de rétine débutant en extrême périphérie en mode immersion, paupières ouvertes.

Bibliographie

1. Daruich A, Duncan M, Robert MP, et al. Congenital aniridia beyond black eyes: From phenotype and novel genetic mechanisms to innovative therapeutic approaches. *Prog Retin Eye Res* 2022;101133.
2. Daruich A, Robert MP, Leroy C, et al. Foveal Hypoplasia Grading in 95 Cases of Congenital Aniridia: Correlation to Phenotype and PAX6 Genotype. *Am J Ophthalmol* 2021;237:122–9.
3. Dentel A, Ferrari M, Robert MP, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Assessment in Congenital Aniridia. *Am J Ophthalmol* 2023;253:44–8.
4. Dentel A, Madani MB, Robert MP, et al. Optic Disc Hypoplasia Assessment in PAX6 -Related Aniridia. *J Neuroophthalmol* 2024 (Janv 16) ahead of print.
5. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, et al. Structural grading of foveal hypoplasia using spectral-domain optical coherence tomography a predictor of visual acuity? *Ophthalmology* 2011;118:1653–60.
6. Spallone A. Retinal detachment in Axenfeld-Rieger syndrome. *Br J Ophthalmol* 1989;73:559–62.
7. Untaroiu A, Reis LM, Higgins BP, et al. In Vivo Assessment of Retinal Phenotypes in Axenfeld-Rieger Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2024;65:20.

08.

Troubles oculomoteurs dans les dysgénésies du segment antérieur

Maxence Rateaux¹, Pr Matthieu Robert^{2,3}

1. Orthoptiste, Service d'Ophtalmologie, Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Centre Borelli, UMR 9010, CNRS-SSA-ENS Paris Université Saclay-Paris Cité, Paris

2. Service d'Ophtalmologie, Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

3. Centre Borelli, UMR 9010, CNRS-SSA-ENS Paris Université Saclay-Paris Cité, Paris

PLAN

1. Atteintes monoculaires de la fonction visuelle
2. Atteintes binoculaires de la fonction visuelle

Les dysgénésies du segment antérieur sont une cause de malvoyance uni- ou binoculaire habituellement congénitale, dont l'histoire s'émaille parfois de baisses d'acuité visuelle surajoutées liées à des complications. Ces malvoyances sont à l'origine de troubles oculomoteurs, qui adviennent généralement à partir du deuxième mois de vie – donc généralement après le diagnostic de la malformation oculaire. Ceux-ci sont statiques (strabisme) et/ou dynamiques (nystagmus). Ils peuvent aggraver la fonction visuelle finale en l'absence de prise en charge appropriée et il est donc essentiel de s'y intéresser.

1. Atteintes monoculaires de la fonction visuelle

Une atteinte congénitale unilatérale de la fonction visuelle va généralement s'associer à un syndrome du strabisme précoce (SSP) caractérisé par une déviation, souvent de grand angle (généralement en ésoptropie) et

des signes spécifiques tels que la DVD et le nystagmus manifeste latent (NML – *Fusion Maldevelopment Nystagmus Syndrome*) (1). En effet, l'établissement d'une correspondance rétinienne normale (CRN) exige une stricte symétrie des stimulations monoculaires au cours des premiers mois de vie. Le modèle de la cataracte congénitale unilatérale, utilisé par Hubel et Wiesel, s'applique de la même façon à toute dysgénésie sévère unilatérale du segment antérieur.

La survenue d'un SSP n'est pas conditionnée à la présence d'une atteinte monoculaire ; toute atteinte binoculaire est un facteur de risque de sa survenue ; seules les atteintes strictement symétriques en termes de stimulations sensorielles peuvent accéder à une CRN (2). Le NML est un signe pathognomonique du SSP et ses caractéristiques lui sont spécifiques. Il s'agit d'un nystagmus purement horizontal, à ressort, augmentant dans le regard en abduction, d'où une fixation en adduction (**Figure 1**). Le NML bat à l'opposé de l'œil occlus (ici de l'œil amblyope).

Figure 1



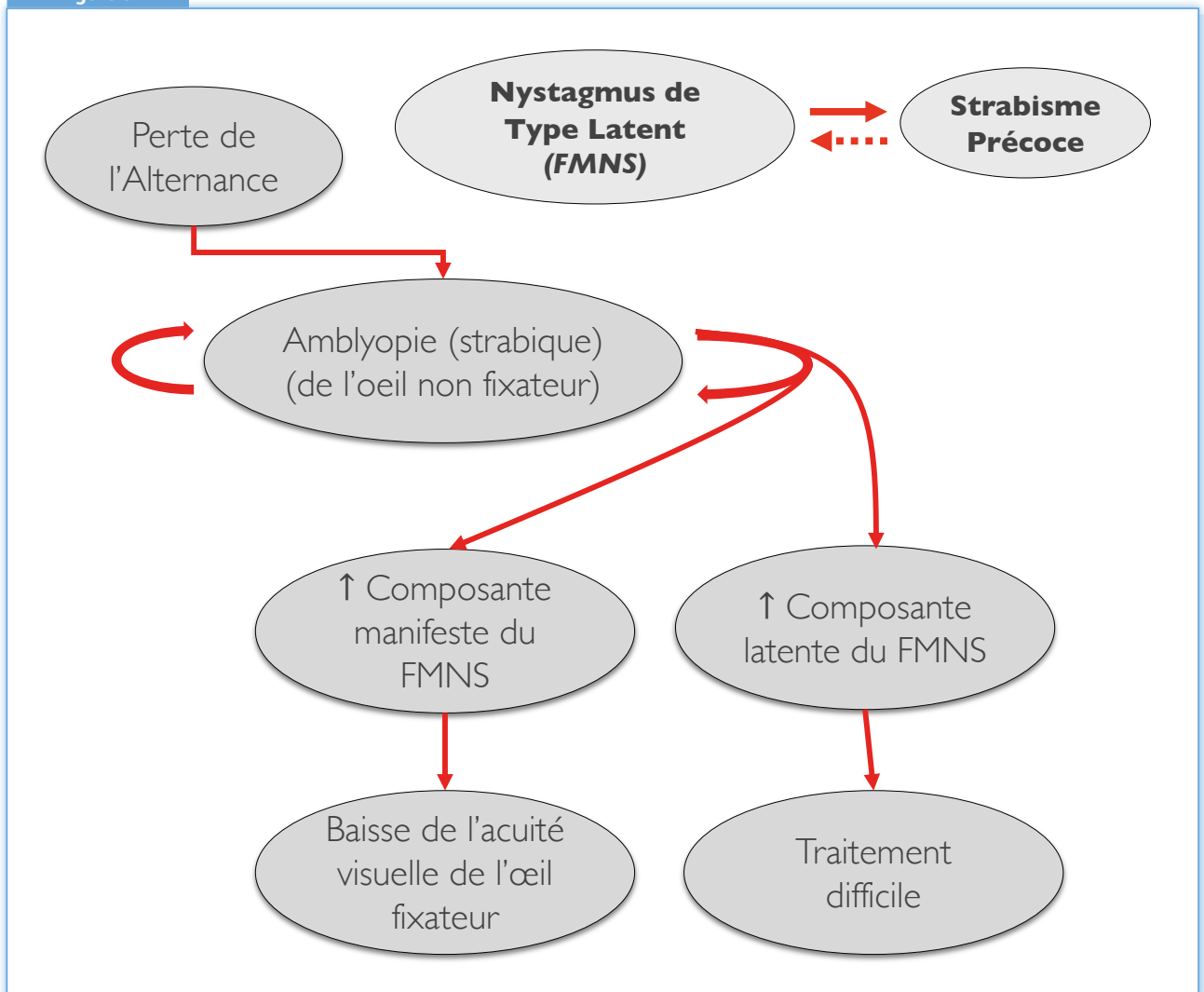
Fixation en adduction de l'œil droit dans chez un enfant avec un dermoïde du limbe de l'œil gauche.

Figure 2



Exotropie sensorielle chez un enfant présentant une aniridie partielle.

Figure 3



Cercle vicieux de l'amblyopie dans les strabismes précoces.

Dans environ un tiers des cas de malvoyance profonde unilatérale, le NML est présent sous sa forme la plus extrême ; il s'associe alors à un torticolis de fixation en adduction de l'œil non atteint (ou moins atteint) ; on parle alors de syndrome du monophtalme fonctionnel congénital. L'œil malvoyant est considéré comme « occlus » en permanence par le système visuel. L'œil fixateur bat donc en permanence (2). Le torticolis de fixation est souvent majeur et invalidant.

Outre la prise en charge de l'atteinte ophtalmologique associée, le port de la correction optique totale est indiqué. La question de l'intérêt d'une amblyothérapie *a minima* dans les atteintes sévères unilatérales ou asymétriques se pose, au moins pendant les premiers mois de vie, afin de diminuer potentiellement l'expression du NML. Elle dépend du potentiel fonctionnel estimé de la malformation et du comportement visuel de l'enfant à l'occlusion prolongée. Son indication est complexe : elle ne doit être ni insuffisante ni excessive.

2. Atteintes binoculaires de la fonction visuelle

La présence d'une dysgénésie du segment antérieur bilatérale s'accompagne fréquemment d'un strabisme. Sa prévalence est élevée : elle dépasse 40 % dans l'aniridie et 70 % dans les anomalies de Peters en fonction des études (3-6). Ces strabismes relèvent de deux mécanismes : précoces, ou parfois sensoriels surajoutés, à savoir résultant d'une fonction visuelle altérée d'origine organique, empêchant une fusion sensorielle de qualité (Figure 2).

En cas de malvoyance bilatérale, toute asymétrie de la fonction visuelle conduira à l'absence d'établissement d'une CRN, donc à l'installation d'un SSP. Du fait même de l'asymétrie, celui-ci sera habituellement manifeste-latent, avec du simple fait de l'absence d'alternance, l'apparition d'une amblyopie fonctionnelle, strabique, qui se surajoute à la mauvaise vision de départ. On se place donc systématiquement, d'emblée, dans ce type de situation, dans le « cercle vicieux de l'amblyopie dans les SSP » (Figure 3). Seule une occlusion intermittente raisonnable (soit alternée symétrique en cas d'impossibilité d'évaluer la nature de l'œil fixateur en raison du nystagmus, soit alternée asymétrique, soit non alternée quand l'œil fixateur est assurément connu) permettra de limiter la part fonctionnelle de l'amblyopie strabique surajoutée, donc la part manifeste du nystagmus, et donc d'améliorer la fonction visuelle binoculaire finale.

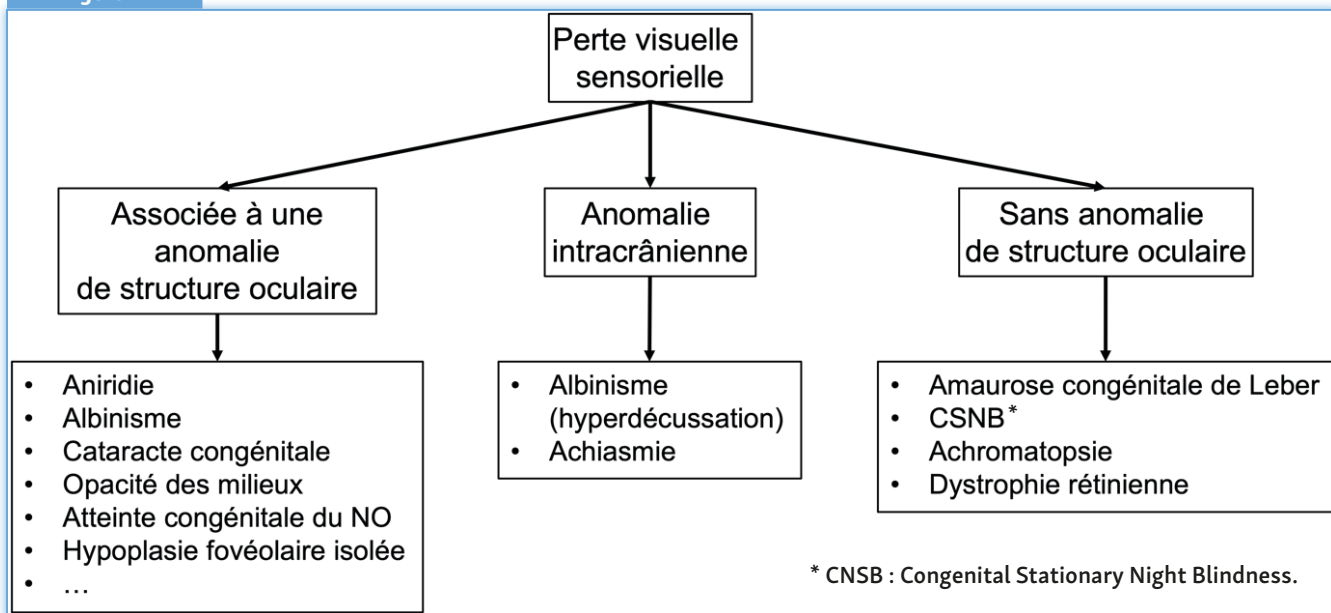
La correspondance rétinienne étant rarement normale, même en cas de baisse d'acuité visuelle tardive liée à une complication (par exemple opacification cornéenne asymétrique dans le cas d'une aniridie), la dérive sensorielle liée à la baisse d'acuité survient généralement sur un fond de syndrome du strabisme précoce, même si celui-ci n'était pas au premier plan. La déviation est alors principalement horizontale avec un angle fluctuant ; il peut s'agir d'un strabisme convergent ou divergent, la proportion des formes divergentes augmentant avec l'âge – ainsi que l'angle de la déviation (7).

Une dysfonction congénitale des voies visuelles pré-géniculées – et à ce titre toute dysgénésie sévère du segment antérieur – peut aussi amener à la présence d'un nystagmus (8). Il s'agit d'un nystagmus principalement horizontal de type syndrome de nystagmus précoce (*Infantile Nystagmus Syndrome* – anciennement nommé nystagmus congénital). Son apparition se fait entre la 4^e et la 12^e semaine de vie. Les mécanismes conduisant à sa survenue sont variés et encore sujets à discussion (Figure 4). Ses caractéristiques cliniques évoluent avec l'âge. Chez le tout-petit, le nystagmus est généralement pendulaire ($\pm$ ample et de fréquence faible à moyenne) en position primaire et à ressort dans les regards latéraux. Avec l'âge et la maturation visuelle, la part pendulaire s'estompe, laissant place à une zone de calme ou de moindre battement (ZC/ZMB) ; le nystagmus étant toujours à ressort de part et d'autre de la ZC/ZMB avec une inversion de sens en fonction de la direction du regard. Le patient va alors adopter un torticolis, ou position compensatrice de tête, contrebalançant la position du regard (9). Dans 80 % des cas, la ZC/ZMB est située dans le regard à droite, avec un torticolis tête tournée vers la gauche.

Il est possible de retrouver des ZC/ZMB en position primaire ou dans toute autre position du regard. Dans environ 10 % des cas, la position ZC/ZMB (et par voie de conséquence le torticolis) s'inverse au cours du temps ; on parle alors de nystagmus apériodique alternant asymétrique (APAN) (10).

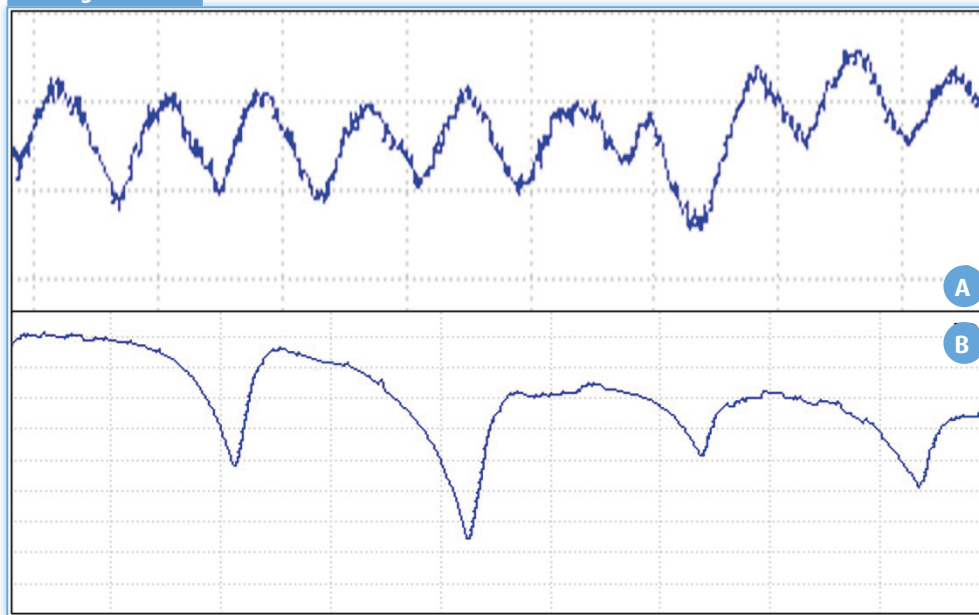
Dans les cas de déficience visuelle les plus sévères, cette diminution de la composante pendulaire est moindre, avec à l'extrême l'installation (la superposition) d'une « errance du regard » (*searching nystagmus* des anglo-saxons), composée de mouvements multidirectionnels de grande amplitude et de nature variable (rapides, lents, ou une alternance des deux).

Figure 4



Mécanismes de l'Infantile Nystagmus Syndrome (INS) (adapté de Brodsky, 2016).

Figure 5



Enregistrements oculomoteurs. A : Onde de forme « pendulaire » chez un patient aniridique ; B : onde de forme « à ressort avec fovéation étendue » chez un patient présentant un syndrome du nystagmus précoce.

Outre l'observation clinique, l'étude du nystagmus peut être complétée par un enregistrement oculo-moteur (EOM), apportant des informations quantitatives sur le nystagmus telles que l'amplitude ou la fréquence (ainsi qu'une estimation métrique de la fonction visuelle appelée NAFx) et des informations qualitatives telles que le profil d'onde de forme. Le profil d'onde est corrélé à la sévérité de l'atteinte visuelle – plus l'atteinte est profonde, plus le nystagmus présente une onde de forme de type pendulaire ; le cas contraire, une période de fovéation est généralement retrouvée (**Figure 5**).

Contrairement au nystagmus manifeste latent, qui altère l'acuité et doit être pris en charge activement, l'INS

résulte ici de la malvoyance et n'entraîne pas ou peu de conséquences sur la fonction visuelle (en particulier il ne s'accompagne jamais d'oscillopsies).

L'association très fréquente d'un strabisme précoce et de deux variétés de nystagmus (NML et INS), qui se conjuguent dans des proportions variables, rend complexe l'analyse clinique des troubles oculomoteurs dans les dysgénésies du segment antérieur. Celle-ci est cependant cruciale, afin de limiter au maximum les effets de l'amblyopie strabique sur la fonction visuelle binoculaire finale de ces enfants.

Bibliographie

1. Lang J. Der kongenitale oder fruhkhndliche strabismus. *Ophtalmologica* 1967;154:201-8.
2. Spielmann A. Les soi-disant syndromes de blocage: Adduction, éso-déviation et élévation dans les strabismes précoces: le syndrome optomoteur des monophthalmes congénitaux. *Ophtalmologie* 1988;2(1):1-4.
3. Brodsky MC, Fray KJ. The prevalence of strabismus in congenital nystagmus: the influence of anterior visual pathway disease. *J AAPOS* 1997;1(1):16-9.
4. Alafaleq M, Sordello L, Bremond-Gignac D. Congenital Aniridia and Ocular motility. *Am J Ophthalmol* 2023;247:145-51.
5. Najjar DM, Christiansen SP, Bothun ED, Summers CG. Strabismus and amblyopia in bilateral Peters anomaly. *J AAPOS* 2006;10(3):193-7.
6. Birch EE, Wang J, Felius J, Stager DR, Hertle RW. Fixation control and eye alignment in children treated for dense congenital or developmental cataracts. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2012;16(2):156-60.
7. Rateaux M, Robert MP. Chap. 8 : Strabismes sensoriels. In: *Précis clinique de strabologie*. Paris: Edimark; 2024.
8. Hertle RW, Dell'Osso LF. Differential diagnosis of nystagmus in infancy and childhood. In: *Nystagmus in infancy and childhood: current concepts in mechanisms, diagnoses, and management*. Oxford; New York: Oxford University Press; 2013 p.135-84.
9. Gräf M, Droutsas K, Kaufmann H. Surgery for nystagmus related head turn: Kestenbaum procedure and artificial divergence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239(5):334-41.
10. Abadi RV, Bjerre A. Motor and sensory characteristics of infantile nystagmus. *Br J Ophthalmol* 2002;86(10):1152-60.

PARTIE 3

BILAN GÉNÉTIQUE

Prise en charge des patients en génétique médicale en lien avec l'ophtalmologiste

Rabia Benkortebi¹, Pr Stanislas Lyonnet², Pr Dominique Bremond-Gignac¹

1. CRM OPHTARA, Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

2. Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, France. INSERM UMR-1163 –Embryologie et génétique des malformations, Institut Imagine, Paris

PLAN

1. Cas cliniques
2. La génétique médicale
3. Conclusion

Les malformations oculaires présentent une grande hétérogénéité phénotypique, touchant aussi bien le segment antérieur, le segment postérieur que la structure globale de l'œil. Les causes de ces malformations peuvent être parfois liées à la présence d'une altération génétique, héritée ou non. Elles peuvent être isolées ou complexes, voire associées à des atteintes extra-oculaires dans un contexte syndromique d'approche multidisciplinaire.

1. Cas cliniques

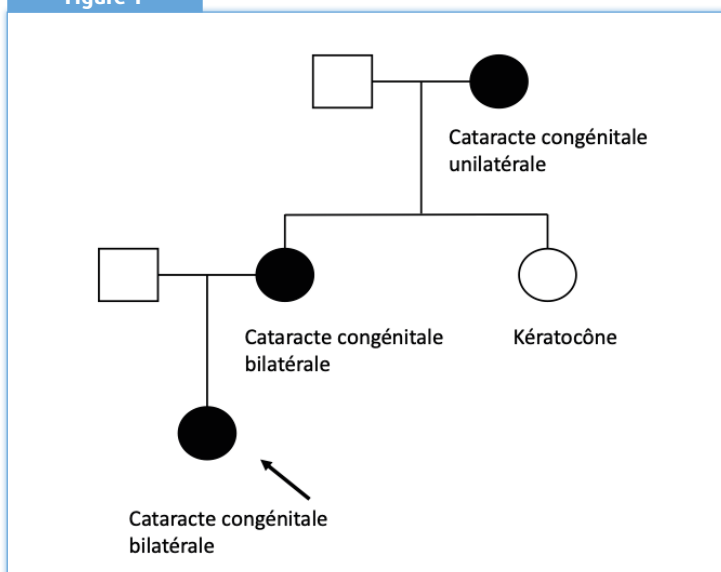
1.1. Cataracte congénitale familiale non syndromique

Nouveau-né examiné à 12 jours de vie, et pris en charge en Centre de Référence Maladies Rares en Ophtalmologie pour une cataracte congénitale bilatérale décelée en pé-

riode anténatale. L'enfant a été opérée à 1 mois de l'œil droit puis à 2 mois de vie de l'œil gauche sans implant. L'examen clinique post-natal retrouve également une microphthalmie et une microcornée, sans atteinte extra-oculaire (**Figures 1 et 2**).

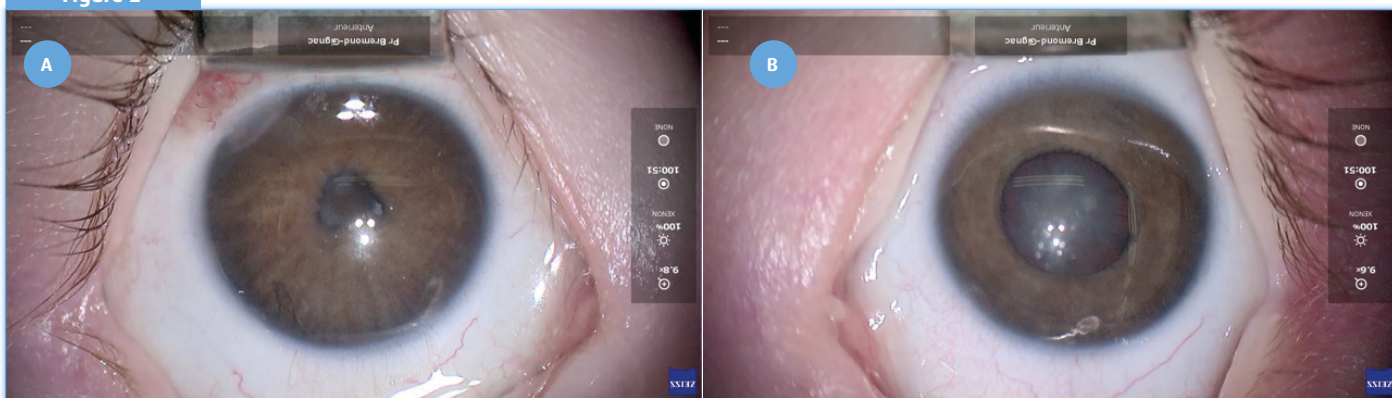
Il s'agit de l'enfant unique d'un couple non apparenté, sans antécédent particulier du côté paternel. Du côté maternel, la mère présente une cataracte congénitale bilatérale non occultante légère, isolée, non opérée et non investiguée en génétique devant une acuité visuelle préservée à environ 7/10^e P2 (**Figure 3**). La grand-mère présente aussi une cataracte congénitale légère et unilatérale non opérée. La tante a été opérée d'un kératocône. Au total, il s'agit d'une cataracte congénitale familiale non syndromique faisant évoquer une altération d'un gène de cristalline à transmission autosomique dominante (2) (**Figure 1**).

Figure 1



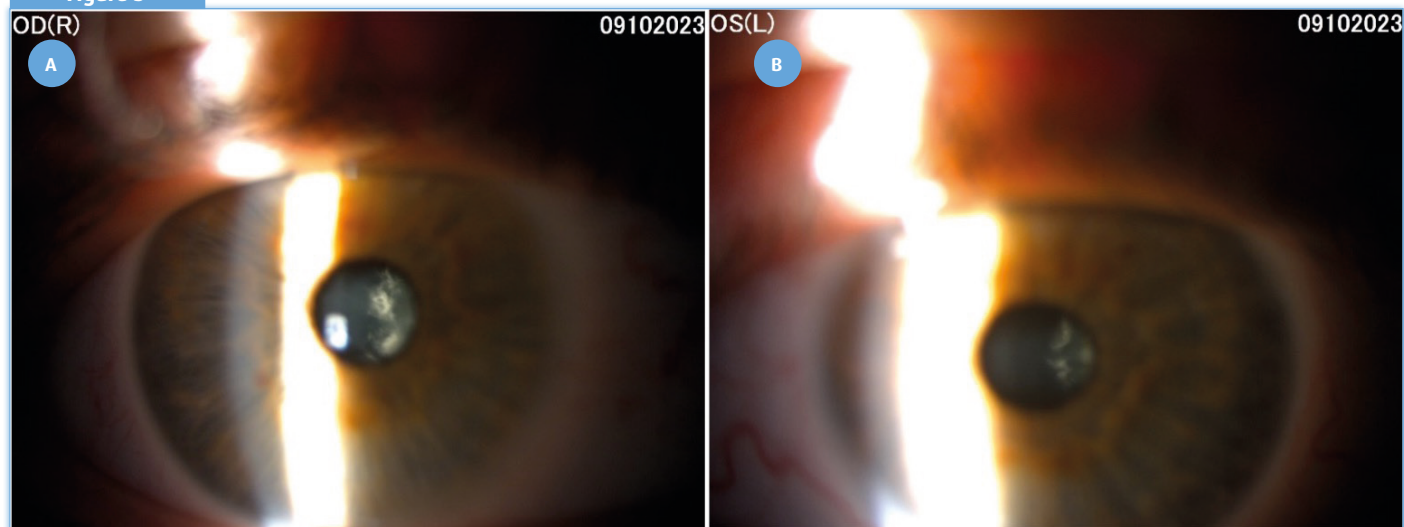
Arbre généalogique du nouveau-né de 12 jours atteint de cataracte congénitale et microphthalmie.

Figure 2



Photos du segment antérieur de l'enfant. Cataracte bilatérale embryonnaire et fœtale neigieuse, occultant l'axe visuel des deux yeux.

Figure 3



Photos du segment antérieur de la mère. Opacités cristalliniennes en mottes et neigieuses, mais laissant l'axe visuel libre.

Une analyse génétique en panel oculome en trio chez la patiente est réalisée pour confirmer le diagnostic. Ce cas illustre les possibilités d'expression variable du phénotype chez les patients, même au sein d'une même famille, ainsi que l'intérêt d'un phénotypage précis du patient et des parents pour orienter l'hypothèse génétique.

1.2. Aniridie congénitale syndromique et sporadique (syndrome WAGR)

Nourrisson de 2 mois, adressée au CRMR pour une aniridie congénitale bilatérale découverte sur un nystagmus et un œil noir. L'enfant n'a pas d'antécédent familial et est la dernière d'une fratrie de cinq, issue de parents non apparentés. L'examen clinique ne retrouve pas d'autre particularité en dehors de l'aniridie (**Figure 4 et Figure 5**). L'examen ophtalmologique des parents est normal. Nous avons donc au total une aniridie congénitale bilatérale isolée et sporadique, faisant évoquer une altération *de novo* du gène *PAX6*. L'analyse en panel oculome lancée en première intention en trio retrouve chez la patiente une délétion complète de 11 gènes dont *PAX6* et *WT1*, à l'état hétérozygote, et située en 11p13. Cette délétion n'est pas retrouvée chez les parents. Une analyse par puce d'hybridation génomique comparative (CGH-Array) a permis de déterminer de manière précise l'étendue de cette délétion d'une taille de 5,2 Mb. Ces résultats moléculaires permettent de poser le diagnostic de syndrome WAGR, de transmission autosomique dominante et survenue *de novo* chez la patiente. Ce diagnostic permet d'apporter une prise en charge médicale adaptée chez la patiente avec une surveillance rénale rapprochée en raison du risque de tumeurs de Wilms (néphroblastome) et un suivi neuropédiatrique devant le retard de développement, liés au WAGR (3). Le conseil génétique pour les parents est rassurant en cas de nouvelle grossesse, avec un risque de récurrence faible, confiné à celui d'une mosaïque germinale. Un diagnostic prénatal (DPN) pourra être discuté à leur demande. En revanche, pour la patiente plus tard, chacun de ses enfants, garçon ou fille, aura un risque sur deux d'hériter de la délétion et donc d'être atteint de syndrome WAGR, mais aussi une bonne chance sur deux de ne pas être atteint.

2. La génétique médicale

2.1. Le conseil et conseiller en génétique

Le conseil génétique est fourni aux patients concernés par une histoire personnelle et/ou familiale de maladie génétique par le médecin généticien clinique et/ou le

conseiller en génétique. Il s'agit d'une information sur la nature et les conséquences de cette maladie, les risques d'être atteint ou non pour le patient, sa descendance et ses apparentés, ainsi que les possibilités qui s'offrent à eux, en termes de prise en charge, de dépistage, prévention, ou traitements (1). Le métier de conseiller en génétique est une profession paramédicale, encadrée par le code de santé publique. Le conseiller exerce au sein d'une équipe pluridisciplinaire, en collaboration avec le médecin généticien et sous sa responsabilité. Il assure le lien entre le patient, qu'il accompagne tout au long du parcours en génétique, les médecins généticiens et d'autres spécialités, les laboratoires de diagnostic moléculaire, les psychologues, les associations de patients, etc. Le conseiller aide le patient dans ses prises de décisions autonomes et éclairées.

2.2. L'expertise du médecin ophtalmologiste apportée en génétique

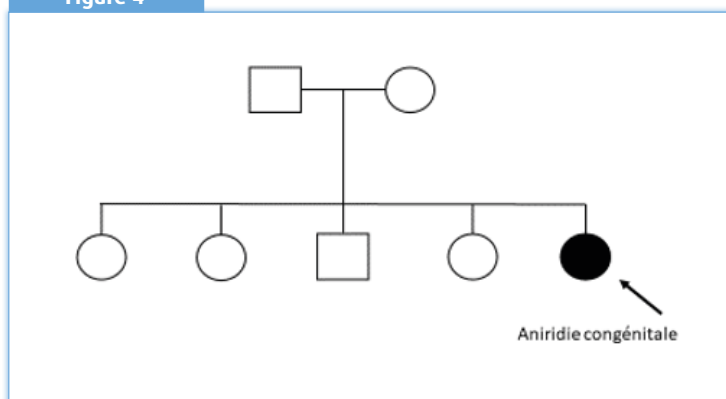
Le phénotype oculaire et son degré de sévérité peuvent être très variables d'un patient à l'autre, même au sein d'une même famille. Il existe également des atteintes infracliniques chez des individus considérés comme asymptomatiques. En amont de la consultation génétique, un phénotypage précis sur le plan ophtalmologique à la fois du patient et chez ses deux parents, même asymptomatiques, est indispensable afin de déterminer le ou les modes d'hérédité à suspecter, définir une ou plusieurs hypothèses diagnostiques et donc orienter les investigations sur le plan clinique et moléculaire. L'ophtalmologiste travaille en liens étroits avec le généticien clinique et/ou le conseiller en génétique.

2.3. La consultation de génétique

2.3.1. Consultation initiale et tests génétiques

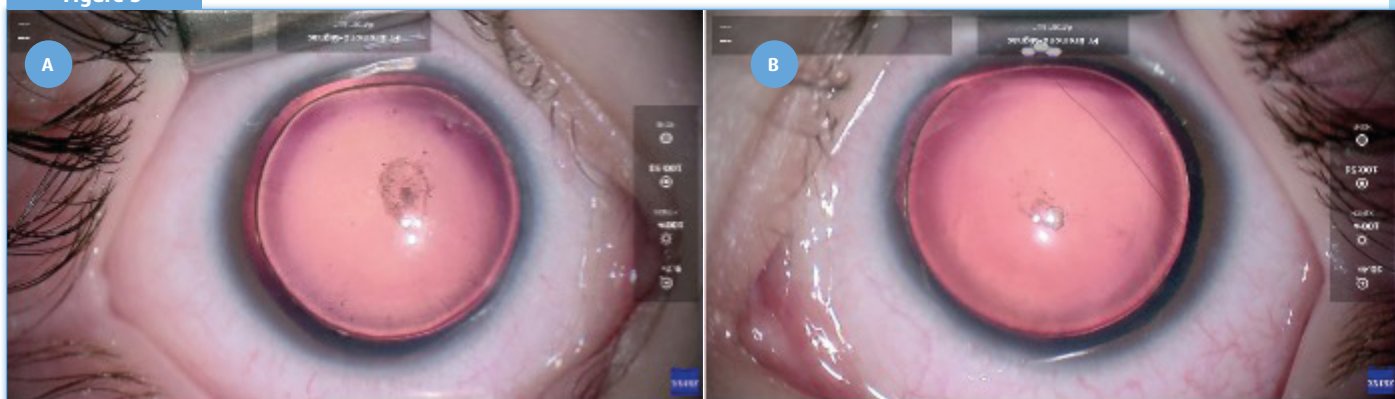
La consultation débute par un relevé des antécédents personnels et familiaux du patient, résumés par le tracé d'un arbre généalogique. Les éléments recherchés concernent aussi bien le plan ophtalmologique, avec les malvoyances de cause possiblement génétique et leur symptôme (forte myopie précoce, héméralopie, photophobie, dyschromatopsie...) ou bien les malformations oculaires, que les plans extra-oculaires, notamment dans les situations où un syndrome est suspecté, par exemple les anomalies dentaires ou ombilicales dans le syndrome d'Axenfeld-Rieger. Les origines ethniques des parents et la présence ou non de lien de parenté entre eux sont systématiquement demandées car ces informations peuvent aider à orienter les explorations moléculaires

Figure 4



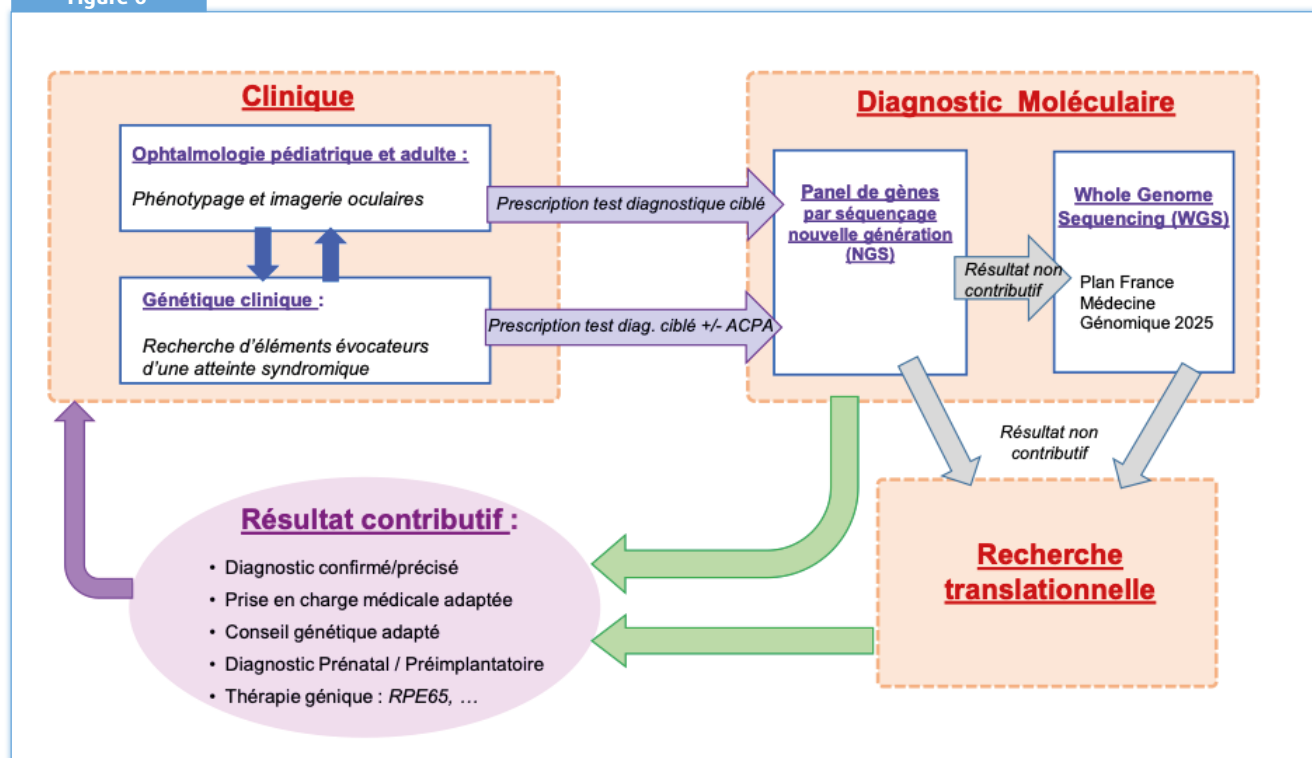
Arbre généalogique du nourrisson de 2 mois atteint de syndrome WAGR.

Figure 5



Photos du segment antérieur. Aniridie congénitale, avec reliquat irien ODG, fine cataracte sous capsulaire antérieure.

Figure 6



Arbre décisionnel de la prise en charge en génétique médicale devant une malformation oculaire.

sur des gènes à transmission autosomique récessive par exemple ou bien sur des gènes plus fréquemment mutés chez certaines populations. Le patient est ensuite examiné par le médecin généticien, à la recherche d'éléments évocateurs d'une atteinte syndromique, comme une malformation ou une dysmorphie faciale. L'examen clinique peut être complété si besoin d'un autre examen, par exemple radiologique ou biologique. Une ou plusieurs hypothèses diagnostiques sont émises au vu de l'examen clinique ophtalmologique et extra-oculaire, des antécédents familiaux et du mode de transmission évoqué par l'arbre généalogique. Elles sont ensuite explorées, confirmées ou précisées, *via* une analyse génétique chez le cas index, c'est-à-dire le patient, ou un apparenté atteint, qui a la plus grande probabilité de porter l'altération génétique suspectée (Figure 6).

L'analyse génétique lancée en première intention dépendra de l'hypothèse de départ et peut s'effectuer *via* deux approches différentes : ciblée ou globale. La première est limitée à un ou quelques gènes connus en rapport avec l'hypothèse diagnostique, *via* un « panel de gènes » séquencés par la technique du NGS (*Next Generation Sequencing*). La seconde repose sur une étude de l'ensemble des gènes codants ou du génome, par exemple de sa structure *via* une CGH-Array ou ACPA, notamment pour les atteintes syndromiques. L'analyse est généralement effectuée à partir d'un prélèvement sanguin, en trio, c'est-à-dire chez le patient, son père et sa mère, après signature d'un consentement éclairé et avoir été informés de l'obligation légale d'information à la parentèle en cas de risque génétique identifié.

2.3.2. Les résultats d'analyses

Les résultats des examens moléculaires ou cytogénétiques sont systématiquement rendus au patient en consultation par le médecin prescripteur.

Il existe trois situations possibles à l'issue de ces analyses :

- **un variant pathogène est identifié comme étant responsable de la maladie du patient (classe 4 ou 5) : un diagnostic est donc confirmé ou précisé.** Les enjeux sont alors évoqués avec le patient ou les parents. La connaissance du ou des gènes responsables permet de déterminer la présence ou non d'un risque syndromique et donc la mise en place le cas échéant d'une

prise en charge médicale complémentaire et adaptée. Par exemple, une surveillance rénale rapprochée chez les patients atteints d'aniridie congénitale dans un contexte de syndrome WAGR, causé par la délétion de plusieurs gènes contigus en 11p13, dont *PAX6* et *WT1*. Le mode de transmission du gène responsable permet de définir les risques éventuels d'atteinte pour les enfants ou les apparentés. Ces individus potentiellement à risque peuvent bénéficier d'un dépistage du variant familial et connaître leur statut en consultant à leur tour en génétique médicale. En cas de statut à risque, ils pourront obtenir un conseil génétique et un suivi médical adaptés.

- **aucun variant pathogène n'a été identifié** : ceci n'exclut pas forcément la présence d'un variant pathogène non décelé du fait des limites technologiques des analyses ou des connaissances. Une étude complémentaire ou approfondie peut être discutée en seconde intention, par exemple par un séquençage à très haut débit du génome entier ou *Whole Genome Sequencing* (WGS) dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025).
- **un ou plusieurs variants rares sont identifiés au niveau de gènes candidats mais le manque de recul et de connaissances ne permet pas de déterminer avec certitude leur implication ou non dans le phénotype du patient.** On parle de variants de signification inconnue. Aucun dépistage moléculaire ne peut être proposé aux apparentés. Ces variants peuvent bien sûr être reclassés ultérieurement, grâce aux avancées des connaissances, en variants bénins ou bien pathogènes.

2.4. Le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire

Des techniques existent, afin d'éviter de transmettre une maladie génétique à la descendance. Encadrées par les lois de Bioéthiques, elles sont possibles dès lors que l'altération génétique responsable de la maladie est clairement identifiée et sont réservées aux situations où il existe un risque non négligeable pour la descendance d'une maladie jugée comme étant grave et incurable. La recevabilité des demandes de couples est discutée au cas par cas au sein d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

2.4.1. Le diagnostic prénatal (DPN)

Le DPN consiste à déterminer, pendant la grossesse, le statut du fœtus vis-à-vis de la maladie génétique à partir d'un prélèvement de trophoblaste réalisable entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée (SA), ou bien de liquide amniotique dès 16 SA. Il existe par ailleurs un risque de fausse couche inhérent au geste invasif de la ponction (inférieur à 1 %). Les résultats sont disponibles en quelques jours. Une interruption médicale de la grossesse est réalisable sur demande du couple en cas de fœtus atteint.

2.4.2. Le diagnostic pré-implantatoire (DPI)

Le DPI consiste en un diagnostic génétique réalisé sur des embryons conçus par fécondation *in vitro* avec les gamètes du couple. Un embryon sain est ensuite réimplanté chez la mère. Les délais de prise en charge des couples peuvent être longs et les chances de succès sont limitées,

puisque une grossesse est obtenue dans environ 30 % des transferts d'embryons.

Il existe à ce jour en France 5 centres habilités à réaliser un DPI : à Paris, Strasbourg, Nantes, Montpellier et Grenoble.

3. Conclusion

La coopération étroite entre ophtalmologistes, conseillers en génétique, généticiens cliniciens et biologistes est essentielle. À l'aide du phénotypage précis du patient et des parents sur les plans oculaires et extra-oculaires, elle permet de poser un diagnostic précis et d'apporter au patient et à sa famille une prise en charge médicale et un conseil génétique adaptés, mais aussi l'accès à un DPN ou DPI en cas de projet parental, voire le développement de programmes de recherche clinique.

ABRÉVIATIONS :

ACPA : Analyse chromosomique sur puce à ADN

CGH-array : *Comparative Genomic Hybridization array*

CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

DPI : Diagnostic préimplantatoire

DPN : Diagnostic prénatal

NGS : *Next Generation Sequencing*

WAGR : *Wilms tumor Aniridia Genitourinary anomalies mental Retardation (syndrome)*

WGS : *Whole Genome Sequencing*

Bibliographie

1. Jeanpierre M, Jonveaux P, Lacombe D, Leporrier N, Lyonnet S, Moraine C. Génétique médicale : Formelle, chromosomique, moléculaire, clinique. Paris, Masson ; 2004.
2. Li J, Chen X, Yan Y, Yao K. Molecular genetics of congenital cataracts. *Exp Eye Res* 2020;191:107872.
3. Bremond-Gignac D. Aniridie congénitale de l'enfant [Congenital aniridia in children]. *Rev Prat* 2019;69(1):67-70.

10.

Étude cytogénétique de l'aniridie

Pr Henri Copin¹, Pr Dominique Bremond-Gignac²

1. Laboratoire de Cytogénétique, Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique, CHU d'Amiens, Université de Picardie Jules Verne

2. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Université Paris Cité

PLAN

1. Cas clinique et prélèvement
2. Analyse cytogénétique
3. Intérêt de l'étude cytogénétique

L'étude cytogénétique est réalisée sur des indications particulières de recherche génétique sachant que l'accès aux examens génétiques est beaucoup plus simple de nos jours. Nous prendrons dans ce cas un exemple particulier qui illustre bien l'intérêt de la technique et les possibilités d'examen au sein des services de cytogénétique.

1. Cas clinique et prélèvement

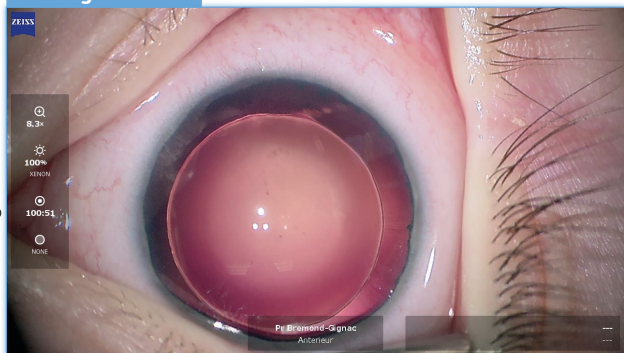
Les renseignements cliniques font état d'une aniridie congénitale chez un nourrisson, constatée lors d'un examen de l'enfant suite à l'apparition d'un nystagmus (**Figure 1**). Il n'y a aucun antécédent familial. Une échographie rénale est réalisée en attendant les résultats de cytogénétique. La demande porte sur la recherche d'une délétion 11p13. Deux prélèvements sanguins, l'un sur héparinate de lithium et l'autre sur tube EDTA, concernant le nouveau-né sont adressés au laboratoire de cytogénétique.

2. Analyse cytogénétique

Le sang, prélevé sur héparinate de lithium est mis en culture. Les lymphocytes sont stimulés par la phytohémagglutinine afin d'obtenir des métaphases. Une FISH (hybridation fluorescente *in situ*) avec une sonde spécifique de la région 11p13 est réalisée sur les chromosomes métaphasiques et/ou interphasiques (directement sur les noyaux). La FISH interphasique peut être faite sur un frottis sanguin sans culture (1).

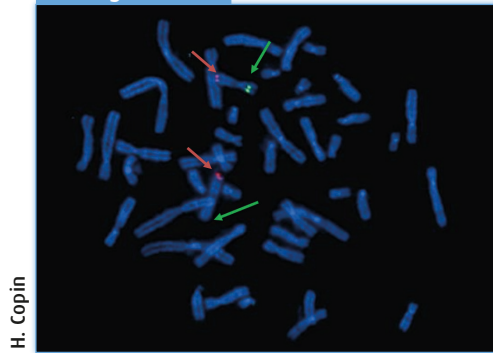
Par ailleurs, l'ADN est extrait du sang prélevé sur tube EDTA afin de réaliser une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA). Cette analyse consiste à marquer l'ADN du patient avec un fluorochrome, émettant une lumière rouge lors de l'éclairage en lumière ultraviolette et un ADN témoin avec un fluorochrome, émettant une lumière verte lors de l'éclairage en lumière ultraviolette. Les deux ADN (du patient et du témoin) sont ensuite mis en compétition sur une lame au niveau de laquelle le génotype découpé en petit fragment est fixé.

Figure 1



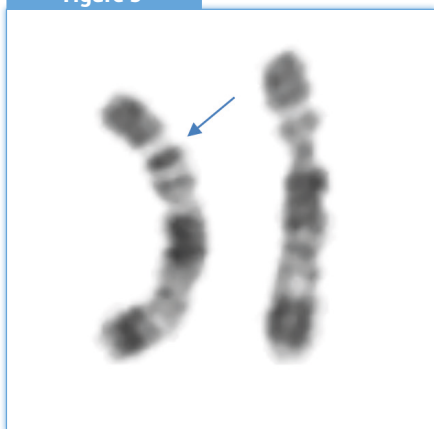
Aniridie congénitale constatée suite au nystagmus apparu chez le nourrisson. Il persiste chez cet enfant une fine collerette d'iris.

Figure 2



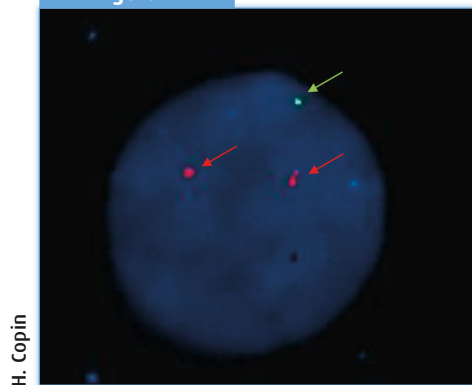
FISH sur métaphase : la sonde fluoresçant en rouge identifie les deux chromosomes 11 (flèches rouges) et la sonde fluoresçant en vert est spécifique de la région 11p13 qui est absente (délétée) sur le chromosome 11 au centre de l'image (flèches vertes).

Figure 3



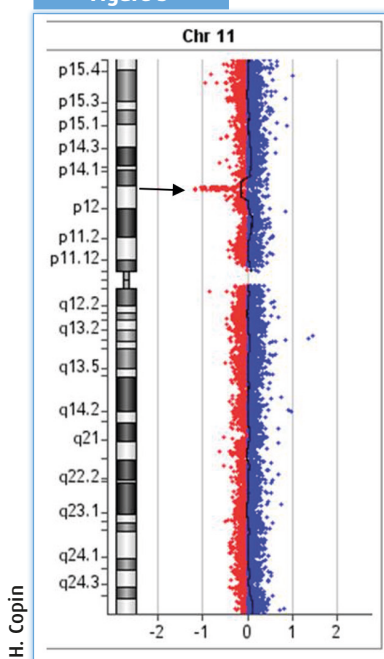
Chromosomes 11 en haute résolution (800 bandes par lot haploïde) la bande 11p13 signalée par la flèche sur le bras court du chromosome à gauche est absente sur le bras court du chromosome à droite.

Figure 4



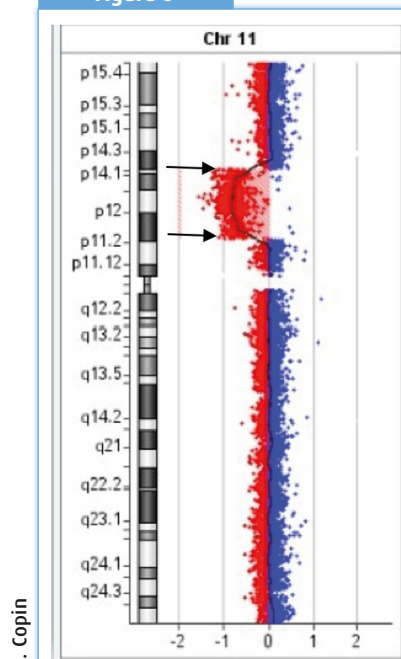
FISH interphasique : notez la présence de deux spots rouges correspondant aux deux chromosomes 11 (flèches rouges) et un seul spot vert spécifique de la région 11p13 (flèche verte).

Figure 5



ACPA : notez la perte de matériel génétique correspondant à la région 11p13 (flèche).

Figure 6



ACPA : notez la perte de matériel génétique plus large que sur la figure 5 allant de p14.3 à p12 englobant la région 11p13 (entre les deux flèches).

La FISH permet de mettre en évidence la microdélétion 11p13 comme vous pouvez l'observer sur la **figure 2**. Les chromosomes 11 sont identifiés par une sonde télomérique 11q (ici en rouge). L'un des deux chromosomes 11 ne s'hybride pas avec la sonde ciblée sur la région 11p13 (en vert), traduisant la microdélétion. Cette technique d'hybridation spécifique évite le recours à la haute résolution cytogénétique, technique d'observation de chromosomes en prométaphase qui comportent un plus grand nombre de bandes (**Figure 3**). Cette technique peut être réalisée directement sur les noyaux avant culture cellulaire (FISH interphasique, **Figure 4**). L'ACPA sur la **figure 5** permet de préciser, outre la microdélétion, ses points de cassure ainsi que sa taille qui est variable. Une aniridie congénitale isolée (sans syndrome WAGR) peut être due à une microdélétion limitée au gène *PAX6*, laissant *WT1* en place. À l'inverse une délétion de plus grande taille peut emporter en plus du gène *PAX6* et du gène *WT1* d'autres gènes comme *BDNF* en 11p14.1 (**Figure 6**).

3. Intérêt de l'étude cytogénétique

L'aniridie congénitale s'observe essentiellement lors des anomalies de fonctionnement d'un gène *PAX6*. Dans les conditions normales, deux allèles de *PAX6* situés chacun sur un chromosome 11 (en 11p13) s'expriment. Les anomalies de fonctionnement sont de deux types : soit d'origine génétique, liée à une mutation d'un des deux allèles, soit d'origine chromosomique liée à l'absence d'un des deux allèles par une microdélétion interstitielle qui peut emporter avec l'allèle de *PAX6* plusieurs autres

gènes en fonction de la taille de la microdélétion et expliquant les signes cliniques associés à l'aniridie. Dans la microdélétion chromosomique classique 11p13, les gènes *PAX6* et *WT1* sont emportés et l'haploinsuffisance générée est responsable d'un syndrome WAGR qui associe une tumeur de Wilms (ou néphroblastome), une Aniridie, des anomalies Génitales et un Retard mental, d'où l'acronyme (2). La microdélétion 11p13 est beaucoup moins fréquente que la mutation isolée du gène *PAX6* mais nécessite une surveillance rénale clinique et échographique régulière tous les trois mois, chez les enfants, face au risque de néphroblastome. En revanche la mutation isolée du gène *PAX6* rend la surveillance rénale totalement inutile. À noter que l'absence d'un allèle *WT1* explique les anomalies génitales mais n'est pas suffisante pour expliquer l'apparition d'un néphroblastome. En effet, le gène *WT1* est un gène suppresseur de tumeur et un événement secondaire doit altérer l'allèle de *WT1* resté en place pour aboutir à la prolifération cellulaire du néphroblastome.

Le syndrome WAGR, décrit par Miller *et al.* en 1964 rentre dans le cadre général des syndromes microdélétionnels décrits dans les années soixante (3). La preuve de leur origine chromosomique a été apportée plus tard grâce aux techniques de haute résolution mises au point par Yunis en 1976 (cf. **Figure 3**). Le segment perdu est en général de petite taille, inférieur à 5 Mégabases mais comporte plusieurs gènes dont l'haploinsuffisance explique l'association des signes cliniques constituant un syndrome de gènes contigus.

Bibliographie

1. Robinson DO, Howarth RJ, Williamson KA, van Heyningen V, Beal SJ, Crolla JA. Genetic analysis of chromosome 11p13 and the *PAX6* gene in a series of 125 cases referred with aniridia. *Am J Med Genet A* 2008;146A(5):558-69.
2. Brémond-Gignac D, Copin H. Le syndrome WAGR [WAGR Syndrome]. *J Fr Ophtalmol* 2004;27(10):1198-9.
3. Adams DJ, Clark DA. Common genetic and epigenetic syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(2):411-26.

11.

Génétique et dysgénésies du segment antérieur

Pr Sophie Valleix

Service de Médecine génomique des Maladies de Système et d'Organe, Hôpital Cochin, AP-HP, INSERM UMRS 1138, Université Paris Cité

PLAN

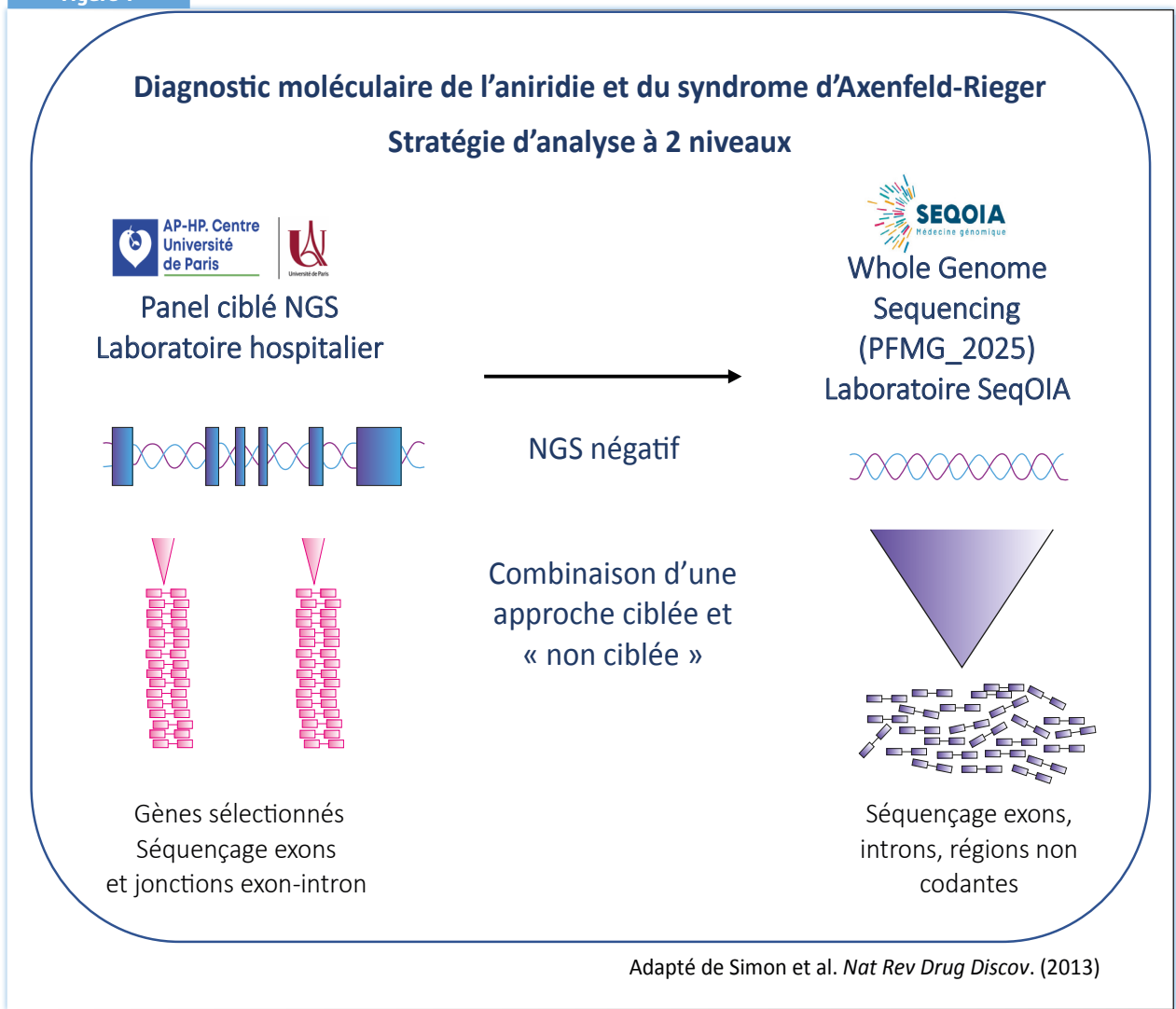
1. L'aniridie congénitale et le syndrome d'Axenfeld-Rieger : l'apport du séquençage génomique haut-débit pour améliorer le diagnostic des dysgénésies complexes du segment antérieur de l'œil
2. Génétique de l'aniridie
3. Génétique du syndrome d'Axenfeld-Rieger
4. Diagnostic moléculaire : stratégie actuelle de l'analyse génétique pour l'aniridie et le syndrome d'Axenfeld-Rieger
5. Exemples de cas d'aniridie congénitale et d'Axenfeld-Rieger génétiquement résolus grâce au séquençage haut-débit
6. Génétique de l'anomalie/syndrome de Peters

Les dysgénésies du segment antérieur (DSA) englobent diverses anomalies du développement oculaire, cliniquement et génétiquement très hétérogènes, ayant des phénotypes qui se chevauchent, des modes de transmission divers et un degré élevé de variabilité phénotypique inter et intra familiale. Chacune de ces pathologies peut affecter une ou plusieurs structures anatomiques de l'œil, notamment l'iris, la cornée, le cristallin, le corps ciliaire et les voies d'écoulement de l'humeur aqueuse, mais peut également englober les structures postérieures, comme le vitré et la rétine, complexifiant le mode de présentation clinique et rendant le diagnostic clinique difficile à établir avec certitude. Un niveau de complexité supplémentaire repose sur le fait qu'il existe de nombreuses associations syndromiques où les malformations oculaires sont les manifestations inaugurales de la maladie, ou sont encore méconnues, accentuant le rôle-clé de l'ophtalmologiste pédiatre dans la reconnaissance précoce de ces pathologies systémiques complexes.

1. L'aniridie congénitale et le syndrome d'Axenfeld-Rieger : l'apport du séquençage génomique haut-débit pour améliorer le diagnostic des dysgénésies complexes du segment antérieur de l'œil

Les pathologies « phare » les mieux connues et génétiquement les plus étudiées jusqu'à présent comprennent l'aniridie congénitale (1), le syndrome d'Axenfeld-Rieger (2) et le glaucome congénital, qui résultent de mutations dans quatre gènes majeurs *PAX6* (11p13; OMIM*607108), *PITX2* (4q25; OMIM*601542), *FOXC1* (6p25, OMIM *601090), *CYP1B1*. Bien que des progrès substantiels aient été réalisés dans l'identification des causes génétiques responsables des DSA, le taux global du rendement diagnostique restait inférieur à 30-40 % pour la majorité des malformations oculaires, à l'exception de l'aniridie congénitale pour laquelle le rendement était de 60 à 80 % selon la technologie utilisée.

Figure 1



S. Valleix

Diagnostic moléculaire de l'aniridie et du syndrome d'Axenfeld-Rieger. Stratégie d'analyse à 2 niveaux.

Avec l'avènement du séquençage haut-débit dans les laboratoires hospitaliers incluant les panels NGS (*Next-Generation Sequencing*) ciblant en un seul test génétique l'étude en parallèle de nombreux gènes connus et le séquençage pangénomique « *Whole Genome Sequencing* » (WGS) du plan France Médecine Génomique (PFMG 2020_2025) permettant d'analyser l'ensemble des gènes de notre génome, y compris les séquences « non-codantes » régulatrices de l'expression des gènes, ce rendement diagnostique devient maintenant plus performant permettant d'établir des diagnostics génétiques « manquants ». Les bénéfices d'un diagnostic moléculaire de certitude présentent un avantage incontestable pour les familles : fin d'une odyssée diagnostique, accès à un conseil génétique approprié et à un diagnostic prénatal, détermination du pronostic et clarification du traitement, et confirmation moléculaire de l'éligibilité des patients pour des essais cliniques ou à des thérapies géniques spécifiques futures.

Cet article a l'objectif de faire un point sur les connaissances génétiques récentes issues du séquençage haut-débit hospitalier dans le contexte des DSA et principalement l'aniridie congénitale et le syndrome d'Axenfeld-Rieger. Pour illustrer ces avancées, nous nous appuyerons sur quelques exemples précis, issus directement de l'expérience de cette approche génétique pour des familles françaises qui étaient dans une impasse diagnostique. De manière inattendue, on constate qu'une fraction élevée de cette « hérédité manquante » résulte de variants de structure impliquant soit partiellement/totalement les régions codantes de *PAX6*, *PITX2*, *FOXC1* mais impliquant aussi les régions régulatrices de *PAX6* et *PITX2*, révélant ainsi l'importance du génome non-codant dans l'étiologie de l'aniridie et du syndrome d'Axenfeld-Rieger. Par ailleurs, l'identification de variants pathogènes dans des gènes connus et classiquement associés à des troubles du neurodéveloppement mais dont le spectre phénotypique oculaire associé était jusqu'à présent méconnu permet d'élargir grâce au WGS le « répertoire » génétique des dysgénésies oculaires, à la fois dans les formes isolées et les formes syndromiques.

2. Génétique de l'aniridie

L'aniridie congénitale (OMIM # 106210) est une malformation rare, caractérisée par une anomalie de développement de l'iris et de la fovéa, conduisant à une absence complète ou partielle de l'iris et à une hypoplasie fovéolaire, entraînant une photophobie, un nystagmus et une basse vision (3-5). La prévalence est estimée à

1 : 72 000 naissances (1,3). L'aniridie congénitale s'accompagne généralement d'une série d'autres anomalies oculaires affectant la cornée, l'iris, le cristallin, la fovéa, l'angle irido-cornéen et le nerf optique et peut inclure des atteintes extra-oculaires affectant le cerveau et le pancréas, faisant de « l'aniridie congénitale isolée » « une pathologie congénitale panoculaire » qui peut s'inscrire dans une forme syndromique. Par conséquent, il convient de déterminer le plus tôt possible si l'aniridie est isolée ou syndromique en évaluant le patient à la recherche d'anomalies génito-urinaires et neurologiques pour éliminer un WAGR ou un WAGRO avec le risque d'une tumeur de Wilms chez la moitié des patients présentant une délétion *WT1*, ou encore un syndrome de Gillespie, si les anomalies de l'iris s'accompagnent d'une ataxie cérébelleuse.

Dans la grande majorité des cas, l'aniridie congénitale se transmet sur un mode autosomique dominant et résulte de variants hétérozygotes dans le gène *PAX6* (OMIM # 607108) ou de réarrangements chromosomiques au locus 11p13 où réside le gène *PAX6* (6,7). *PAX6* est un facteur de transcription à homéodomaine hautement conservé, qui orchestre le développement embryonnaire de plusieurs tissus et organes, notamment les yeux, le pancréas et le système nerveux central en régulant positivement ou négativement un large spectre de gènes. *PAX6* s'étend sur 22 kb de long et est composé de 14 exons produisant une protéine majeure de 422 acides aminés ayant deux domaines de liaison à l'ADN avec un domaine « *paired* » et un domaine « *homéo* » séparé par un segment de liaison, puis suivi d'un domaine de transactivation C-terminal, enrichi en résidus proline-sérine-thréonine (8,9). En fait, le locus génomique *PAX6* est plus complexe qu'on ne le pensait initialement et s'étend sur 450 Kb au total englobant plusieurs éléments régulateurs hautement conservés dispersés en amont et en aval de *PAX6* (10,11). Des éléments régulateurs majeurs ont été identifiés dans une région en aval du gène *PAX6*, au niveau des introns du gène *ELP4* qui est un gène adjacent et transcrit dans une orientation opposée à celle de *PAX6* (12,13). Ces éléments de régulation de *PAX6* ont été collectivement appelés « région régulatrice distante en aval » (DDR) et sont essentiels pour maintenir l'activation du promoteur de *PAX6* via une boucle de rétroaction positive, permettant ainsi une expression correcte de *PAX6* (10,14). L'expression de *PAX6* est également régulée par les longs ARN non codants (*lncRNA*), *PAUPAR/PAX6AS1*, qui sont situés en amont du promoteur et dans une orientation opposée à celle de *PAX6* (15).

Les variants de *PAX6* sont enregistrés dans deux bases de données majeures en ligne : la base publique LOVD *PAX6* (http://lsdb.hgu.mrc.ac.uk/home.php?select_db=PAX6) et la base professionnelle *PAX6 Human Gene Mutation Database* (HGMD). Les variants responsables de l'aniridie liée à *PAX6* sont désormais identifiés chez plus de 80 % des patients grâce aux panels NGS, et environ 10 à 20 % des cas restent encore génétiquement inexpliqués en fonction de la méthodologie de dépistage utilisée (16). Selon la dernière mise à jour de 2024, plus de 800 variants uniques de *PAX6* ont été enregistrés dans HGMD Pro. Dans environ 80 à 85 % des cas, l'aniridie congénitale résulte de variants intragéniques dispersés sur tout le gène *PAX6*, appartenant à différentes sous-classes de variants : non-sens, délétions et insertions avec décalage du cadre de lecture, variants d'épissage, faux-sens, variants altérant le codon de terminaison avec extension C-terminale (CTE), les insertions et délétions sans décalage du cadre de lecture et les variants affectant le codon d'initiation (3,17-20). La majorité des variants pathogènes associés à l'aniridie génèrent un codon de terminaison prématurée (PTC) avec dégradation du transcrit *PAX6* mutant par le processus de NMDdecay, conduisant à une perte de 50 % du niveau de protéine *PAX6*, résultant en une haploinsuffisance.

Les variants faux-sens de *PAX6* sont concentrés dans le domaine « *paired* » et modifient la fonction et/ou la structure de la protéine (7). Des variants de structure (VS) équilibrés et déséquilibrés survenant dans la région de *PAX6* expliquent environ 20 % des cas d'aniridie. L'aberration chromosomique importante la plus courante est la délétion contiguë bien connue de gènes, notamment les gènes *PAX6* et *WT1*, entraînant le syndrome WAGR (21). D'autres délétions associées au phénotype d'aniridie sont situées vers la région 3' en aval de *PAX6* et suppriment tout ou partie de *PAX6* et ses gènes voisins *ELP4*, *IMMP1L*, *DNAJC24* et *DCDC1*, entraînant la perte du cluster *enhancer* DDR de *PAX6* (13,20).

3. Génétique du syndrome d'Axenfeld-Rieger

Le syndrome d'Axenfeld-Rieger (SAR) se caractérise par la triade associant un embryotoxon postérieur, des brides iridocornéennes et des anomalies de l'iris à type d'hypoplasie irienne, corectopie et/ou polycorie qui peut être associée, à des degrés divers, à des anomalies congénitales systémiques (22,23). Plus de 75 % des patients atteints de SAR développent un glaucome (24,25). Les atteintes extra-oculaires les plus typiques sont une dys-

morphie crânio-faciale de l'étage moyen du visage avec hypertélorisme, télécanthus, hypoplasie malaire, front proéminent et racine du nez large et plate, des anomalies dentaires (microdontie, oligodontie) et une peau péri-ombilicale redondante, des malformations cardiaques, une surdité, ou d'autres malformations congénitales plus rares (hypospadias chez le garçon, sténose anale, anomalies hypophysaires et retard de croissance) (24). La prévalence est estimée autour de 1 pour 100 000 naissances (22). Le SAR est une maladie génétique rare qui se transmet le plus souvent sur un mode de transmission autosomique dominant, sans prédominance sexuelle, avec une pénétrance complète mais d'expressivité très variable. Des mutations dans deux gènes majeurs, *PITX2* (*Paired-like Homeodomain 2*; MIM #601542; 4q25) et *FOXC1* (*Forehead Box C1*; MIM #601090; 6p25), expliquent environ la moitié des cas de SAR (26). Ces deux gènes sont des facteurs de transcription qui contrôlent la migration et la différenciation des cellules de la crête neurale au cours du développement et possèdent un domaine de liaison à l'ADN de type homéodomaine (HD) pour *PITX2* et de type *forkhead* (FHD) pour *FOXC1*. *FOXC1* est un gène à exon unique ayant une seule isoforme, alors que *PITX2* produit trois isoformes majeures (*PITX2A*, *PITX2B*, *PITX2C*), qui diffèrent à l'extrémité N-terminale. Il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype claire, mais d'une manière générale, les variants de *PITX2* sont le plus souvent associés à la dysmorphie faciale avec anomalies dentaires et de l'ombilic alors que les mutations de *FOXC1* peuvent avoir une présentation clinique oculaire isolée ou associée à des malformations cardiaques (24). *FOXC1* peut également être associé à des anomalies de la substance blanche, bien visibles par résonance magnétique cérébrale ou une malformation du cervelet de type Dandy-Walker.

À ce jour, un grand nombre de variants pathogènes de *PITX2* et *FOXC1* ont été documentés et l'haploinsuffisance par perte de fonction est le mécanisme physiopathogénique prédit pour la plupart des variants. Un total de plus de 160 pour *PITX2* et 250 pour *FOXC1* de variants uniques sont recensés en 2024 dans la base de données HGMD Pro (*Human Gene Mutation Database*), incluant des variants touchant les régions codantes ainsi que des délétions, duplications ou autres réarrangements chromosomiques, indiquant que le dosage de ces deux gènes est un facteur critique dans le développement du SAR. Les variants intragéniques pour ces deux gènes sont répartis entre des allèles tronquants conduisant à l'apparition prématuré d'un codon stop (PTC) avec des variants de type non-sens, ou des variants générant un décalage de

cadre de lecture, et des allèles de type faux-sens, principalement dans le domaine HD de *PITX2* et FHD de *FOXC1* (24,27). Des régions régulatrices majeures non codantes en amont du gène *PITX2* ont été identifiées grâce à des translocations ou des délétions affectant cette région, mais les bornes exactes de ces variants de structure n'ont pas été caractérisées jusqu'à présent (16,28). Une étude récente chez le poisson-zèbre a permis d'identifier plusieurs régions régulatrices probables de *FOXC1*, mais celles-ci doivent être identifiées et caractérisées de façon précise chez l'homme (29).

4. Diagnostic moléculaire : stratégie actuelle de l'analyse génétique pour l'aniridie et le syndrome d'Axenfeld-Rieger

De nos jours, l'algorithme du diagnostic moléculaire de l'aniridie et du syndrome d'Axenfeld-Rieger évolue rapidement, passant du séquençage Sanger à un panel NGS, permettant un diagnostic différentiel grâce au criblage parallèle des gènes de développement oculaire partageant des phénotypes chevauchants avec *PAX6*, *PITX2* et *FOXC1* (3). Ces analyses s'effectuent dans des laboratoires de génétique moléculaire agréés (www.orpha.net) et doivent au préalable être accompagnées d'un consentement signé du patient ou des parents en cas de patient atteint mineur. L'arbre de décision du diagnostic moléculaire repose sur une stratégie en 2 étapes avec une première étape comprenant le séquençage à haut débit ciblé au travers d'un panel NGS de gènes connus qui permet l'analyse des séquences de toutes les parties codantes des gènes sélectionnés dans le panel (Figure 1). Le NGS permet également l'analyse du nombre de copies des exons et rend ainsi possible d'identifier des délétions ou duplications d'un ou plusieurs exons, voire du gène entier, à l'état hétérozygote ou homozygote dans les gènes testés. Cette stratégie permet de détecter des variants causaux dans 50-60 % des cas. Les variants rendus sont classés selon les recommandations de l'*American College of Medical Genetics* (ACMG) afin de rendre au prescripteur un compte-rendu génétique confirmant les variants pathogènes (classe 5) ou probablement pathogènes (classe 4) dans un gène particulier et leur statut hétérozygote ou homozygote. Il n'est pas toujours possible d'affirmer la pathogénicité d'un variant nouveau identifié dans un gène d'intérêt clinique. Le rendu d'analyse mentionnera « variant de signification incertaine (VSI) » de classe 3. Une étude familiale plus large, des tests fonctionnels, une étude du transcrit du gène en cause, peuvent aider au reclassement du VSI en variant proba-

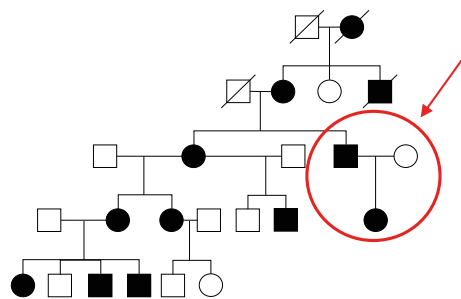
blement pathogène ou pathogène. L'absence de résultats positifs n'exclut pas le diagnostic clinique suspecté, des variants dans des régions non explorées des gènes inclus dans les panels (régions introniques profondes, régions régulatrices non codantes), dans des gènes non inclus dans les panels, ou bien encore dans des gènes non décrits à ce jour sont possibles. Le NGS présente les avantages d'un flux important de patients testés, d'un délai de rendu des résultats court, d'une grande précision et d'informations abondantes en termes de type de variant, détectant aussi bien les variations d'un seul nucléotide que les variations du nombre de copies des exons d'un gène, ainsi que l'évaluation quantitative de la fraction allélique pour confirmer un mosaïcisme dans le cadre des variants survenus *de novo*. À l'heure actuelle, le NGS a été mis en place dans les laboratoires moléculaires en France et de nombreux pays et est actuellement le test moléculaire le plus performant pour le diagnostic de l'aniridie, du syndrome d'Axenfeld-Rieger et d'autres anomalies oculaires du développement. La seconde étape : En cas de non identification de variants par NGS, les analyses moléculaires sont poursuivies actuellement par séquençage haut-débit pangénomique c'est-à-dire du génome entier (WGS : *Whole Genome Sequencing*) dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025 : <https://pfm2025.aviesan.fr/>) dont les malformations oculaires sont une pré-indication avec une analyse en trio (parents et cas index).

5. Exemples de cas d'aniridie congénitale et d'Axenfeld-Rieger génétiquement résolus grâce au séquençage haut-débit

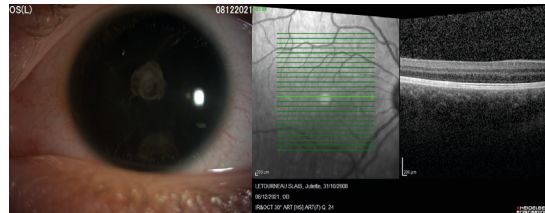
La combinaison du NGS et du WGS appliquée aux malformations oculaires a permis d'identifier des variants causaux dans *PAX6* chez 363 individus atteints d'aniridie (258 familles françaises) ainsi que pour 15 et 14 familles atteintes du syndrome d'Axenfeld-Rieger avec des variants causaux dans *FOXC1* et *PITX2*, respectivement (3). Plus encore, la performance du séquençage WGS a permis d'identifier des variants de structure « cryptiques » de *PAX6* et *PITX2* qui avaient échappé à toutes les études moléculaires initiales et dont les points de cassure n'ont pas directement altéré la séquence des gènes, mais sont survenus entre les gènes et les séquences « non-codantes » régulatrices de *PAX6* et *PITX2* les séparant physiquement (3) (Figures 2 et 3). Cette « séparation » physique empêche l'activation de l'expression des gènes *PAX6* et *PITX2* car les éléments régulateurs ne peuvent plus agir sur le promoteur des gènes respectifs

Figure 2

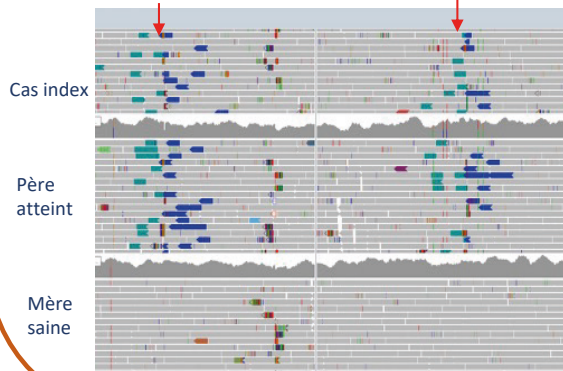
WGS_Aniridie: Inversion locus *PAX6* « extra-génique » familiale de 12 Mb



Aniridie congénitale
Hypoplasie fovéolaire grade 4
Forme familiale
Autosomique dominante sur 5 générations



Caractérisation des points de cassure de l'inversion



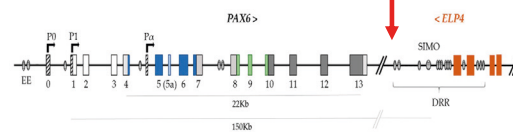
PAX6 inversé



Inversion

Locus *PAX6*

Point de cassure inversion en dehors de *PAX6*



Adapté de Cunha et al. *Genes (Basel)*. 2019

dont l'expression n'est plus stimulée, on appelle cela « un effet de position ». Dans la **figure 2**, le WGS a identifié une inversion du gène *PAX6* et le point de cassure a été caractérisé et positionné entre le gène *ELP4* et *PAX6*, séparant les éléments enhancers *SIMO* et *DDR* de *PAX6*. Cette inversion « extra-génique » est passée inaperçue pendant plus de 10 ans dans cette famille avec une aniridie congénitale classique associée à une hypoplasie grade 4. De façon similaire, le WGS a permis d'identifier deux inversions « extra-géniques » du gène *PITX2* dans un cas familial et un cas sporadique avec un syndrome d'Axenfeld-Rieger typique. Les points de cassure ont été localisés de façon précise grâce au WGS en amont du gène *PITX2* séparant *PITX2* de ses séquences régulatrices et conduisant à une perte d'expression par effet de position (**Figure 3**).

Par ailleurs, l'aniridie, le syndrome d'Axenfeld-Rieger et les phénotypes apparentés se sont également révélés être associés à des variants dans les gènes *CPAMD8*, *CYP11B1*, *HCCS*, *FOXE3*, *PXDN*, *JAG1*, *COL4A1*, *BMP4*, *ADAMTS17*, *ADAMTSL4*, *MAB21L1*, *SLC38A8*, *PRSS56*, *NDP*, *PITX3*, *YAP1*, *VX2*, *LTBP2*, *CHRD1*, *FOXC2*, *PRDM5*, *HSP6*, *KIF11*, *BEST1*, *TFAP2A*, *FRMD7*, *MFRP*, *DCDC1* ainsi que *NHS*, *BCOR*, *RAB3GAP1*, *COL18A1*, *ITPR1*, *ARID1B*, *SMARCA2* dans les formes syndromiques avec des modes de transmission autosomique dominant, récessif, ou lié à l'X, augmentant l'hétérogénéité génétique de ces maladies génétiques oculaires et révélant ainsi de nouvelles associations génotype-phénotype méconnues, notamment avec des syndromes appartenant aux troubles du neurodéveloppement. Néanmoins, chacun de ces gènes n'explique qu'un faible pourcentage de patients (3).

6. Génétique de l'anomalie/syndrome de Peters

L'anomalie de Peters (AP) est une opacité cornéenne centrale le plus souvent bilatérale (80 % des cas), accompagnée de synéchies irido-cornéennes avec, dans les formes plus sévères, des synéchies entre le cristallin et la cornée avec ou sans cataracte (30). Cette anomalie congénitale est rare avec une incidence d'environ 1,5/100 000 naissances vivantes et résulte d'une séparation défec- tueuse de la vésicule cristallinienne de l'ectoderme de

surface et/ou d'une anomalie de migration des cellules de la crête neurale au cours de l'embryogenèse (31). En regard de l'opacité cornéenne centrale, l'endothélium cornéen et la membrane de Descemet sont immatures ou absents (32). La majorité des cas sont sporadiques, mais des transmissions autosomiques récessives et autosomiques dominantes ont été décrites. Cette anomalie congénitale de la cornée se caractérise par une large hétérogénéité génétique et les gènes les plus fréquemment impliqués sont *PAX6*, *PITX2*, *FOXC1*, *FOXE3*, *PITX3* et surtout *CYB1P1* impliqué dans le glaucome congénital (3). Cependant, des variants dans les gènes *HCCS*, *COL4A1*, *FLNA*, *NDP*, *SLC4A11*, *TFAP2A*, *MAB21L1*, *YAP1*, *SOX2* et plus récemment le gène *PRR12* ont été décrits (3,33). Les variants perte de fonction du gène *PRR12* sont responsables du syndrome neuro-oculaire de transmission autosomique dominante incluant une microphthalmie/anophtalmie avec une anomalie de Peters souvent unilatérale, ou bilatérale et asymétrique avec ou sans retard neurodéveloppemental (34). Néanmoins, de nombreux cas d'anomalie de Peters restent de cause inconnue. Le syndrome de Peters plus (PPS) associe une anomalie de Peters à des atteintes systémiques telles qu'une dysmorphie faciale, une fente labiale/palatine, une petite taille, une dysplasie squelettique (brachydactylie), des oreilles anormales, des anomalies du système nerveux central, des malformations cardiaques congénitales, des anomalies génito-urinaires et une déficience intellectuelle. PPS résulte de variants bi-alléliques du gène *B3GALT1*, conduisant à une transmission autosomique récessive de ce syndrome (35). Les enfants présentant des opacités cornéennes congénitales nécessitent, donc un examen oculaire et un bilan systémique minutieux puisque l'ophtalmologiste peut être le premier médecin à diagnostiquer des associations systémiques associées à l'anomalie de Peters.

L'analyse génétique moléculaire des dysgénésies du segment antérieur a beaucoup progressé pour des pathologies comme l'aniridie congénitale. Elle reste par contre encore à compléter en particulier dans certaines de ces pathologies comme l'anomalie/syndrome de Peters ou les microphthalmies. La nécessité d'un phénotypage/génotypage précis permet d'améliorer le diagnostic et la prise en charge thérapeutique.

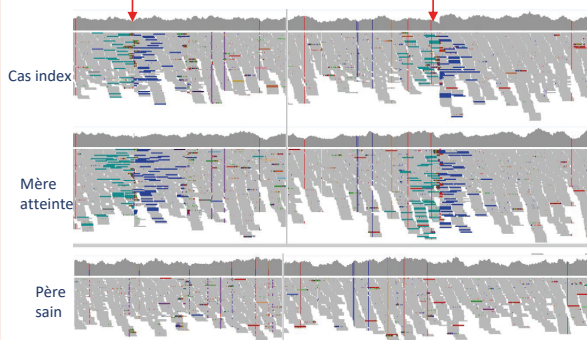
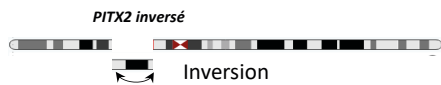
Figure 3

WGS_Axenfeld-Rieger: Inversion « extra-génique »
familiale de 63 Mb



Syndrome d'Axenfeld-Rieger avec glaucome congénital
Forme familiale; Transmission AD

Points de cassure de l'inversion

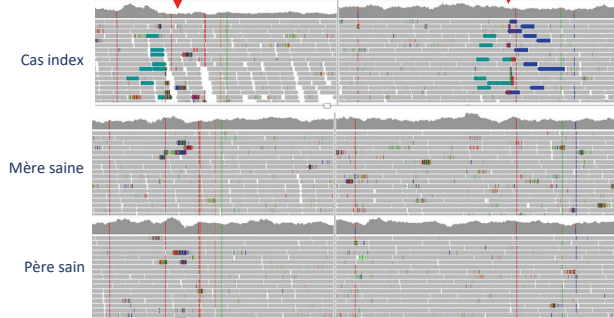


WGS_Axenfeld-Rieger: Inversion « extra génique »
de novo de 40 Mb



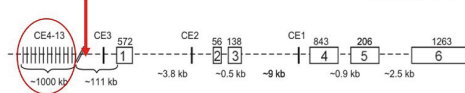
Syndrome d'Axenfeld-Rieger avec glaucome congénital
Cas sporadique

Points de cassure de l'inversion



Points de cassure des inversions

Locus PITX2



WGS_Axenfeld-Rieger: Inversion « extra-génique » familiale de 63 Mb.

WGS_Axenfeld-Rieger: Inversion « extra-génique » de novo de 40 Mb.

Bibliographie

1. PNDS syndrome Axenfeld-Rieger Octobre 2023 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-11/pnds_sar.pdf
2. Daruich A, Duncan M, Robert MP, et al. Congenital aniridia beyond black eyes: From phenotype and novel genetic mechanisms to innovative therapeutic approaches. *Prog Retin Eye Res* 2023;95:101133.
3. Daruich A, Robert MP, Leroy C, et al. Foveal Hypoplasia Grading in 95 Cases of Congenital Aniridia: Correlation to Phenotype and PAX6 Genotype. *Am J Ophthalmol* 2022;237:122-9.
4. Landsend ECS, Lagali N, Utheim TP. Congenital aniridia - A comprehensive review of clinical features and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol* 2021;66(6):1031-50.
5. Ton CC, Hirvonen H, Miwa H, et al. Positional cloning and characterization of a paired box- and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell* 1991;67(6):1059-74.
6. Hingorani M, Hanson I, van Heyningen V. Aniridia. *Eur J Hum Genet* 2012;20(10):1011-7.
7. Glaser T, Walton DS, Maas RL. Genomic structure, evolutionary conservation and aniridia mutations in the human PAX6 gene. *Nat Genet* 1992;2(3):232-9.
8. Kim J, Lauderdale JD. Analysis of Pax6 expression using a BAC transgene reveals the presence of a paired-less isoform of Pax6 in the eye and olfactory bulb. *Dev Biol* 2006;292(2):486-505.
9. Griffin C, Kleinjan DA, Doe B, van Heyningen V. New 3' elements control Pax6 expression in the developing pre-tectum, neural retina and olfactory region. *Mech Dev* 2002;112(1-2):89-100.
10. Kleinjan DA, Seawright A, Childs AJ, van Heyningen V. Conserved elements in Pax6 intron 7 involved in (auto) regulation and alternative transcription. *Dev Biol* 2004;265(2):462-77.

11. Crolla JA, van Heyningen V. Frequent chromosome aberrations revealed by molecular cytogenetic studies in patients with aniridia. *Am J Hum Genet* 2002;71(5):1138-49.
12. Lauderdale JD, Wilensky JS, Oliver ER, Walton DS, Glaser T. 3' deletions cause aniridia by preventing PAX6 gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(25):13755-9.
13. Bhatia S, Bengani H, Fish M, et al. Disruption of autoregulatory feedback by a mutation in a remote, ultraconserved PAX6 enhancer causes aniridia. *Am J Hum Genet* 2013;93(6):1126-34.
14. Vance KW, Sansom SN, Lee S, et al. The long non-coding RNA Paupar regulates the expression of both local and distal genes. *EMBO J* 2014;33(4):296-311.
15. Ansari M, Rainger J, Hanson IM, et al. Genetic Analysis of 'PAX6-Negative' Individuals with Aniridia or Gillespie Syndrome. *PLoS One* 2016;11(4):e0153757.
16. Landsend ES, Utheim ØA, Pedersen HR, Lagali N, Baraas RC, Utheim TP. The genetics of congenital aniridia-a guide for the ophthalmologist. *Surv Ophthalmol* 2018;63(1):105-13.
17. Lima Cunha D, Arno G, Corton M, Moosajee M. The Spectrum of PAX6 Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in the Eye. *Genes (Basel)* 2019;10(12):1050.
18. Vasilyeva TA, Marakhonov AV, Kutsev SI, Zinchenko RA. Relative Frequencies of PAX6 Mutational Events in a Russian Cohort of Aniridia Patients in Comparison with the World's Population and the Human Genome. *Int J Mol Sci* 2022;23(12):669.
19. Wawrocka A, Krawczynski MR. The genetics of aniridia - simple things become complicated. *J Appl Genet* 2018;59(2):151-9.
20. Grønskov K, Olsen JH, Sand A, et al. Population-based risk estimates of Wilms tumor in sporadic aniridia. A comprehensive mutation screening procedure of PAX6 identifies 80% of mutations in aniridia. *Hum Genet* 2001;109(1):11-8.
21. Seifi M, Walter MA. Axenfeld-Rieger syndrome. *Clin Genet* 2018;93(6):1123-30.
22. Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, Thresher R. Axenfeld-Rieger syndrome. A spectrum of developmental disorders. *Surv Ophthalmol* 1985;29(6):387-409.
23. Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, et al. Axenfeld-Rieger syndrome: more than meets the eye. *J Med Gene.* 2023;60(4):368-79.
24. Zepeda EM, Branham K, Moroi SE, Bohnsack BL. Surgical outcomes of Glaucoma associated with Axenfeld-Rieger syndrome. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1):172.
25. Semina EV, Datson NA, Leysens NJ, et al. Exclusion of epidermal growth factor and high-resolution physical mapping across the Rieger syndrome locus. *Am J Hum Genet* 1996;59(6):1288-96.
26. Zhou L, Wang X, An J, Zhang Y, He M, Tang L. Genotype-phenotype association of PITX2 and FOXC1 in Axenfeld-Rieger syndrome. *Exp Eye Res* 2023;226:109307.
27. Volkmann BA, Zinkevich NS, Mustonen A, et al. Potential novel mechanism for Axenfeld-Rieger syndrome: deletion of a distant region containing regulatory elements of PITX2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(3):1450-9.
28. Ferre-Fernández JJ, Muheisen S, Thompson S, Semina EV. CRISPR-Cas9-mediated functional dissection of the foxc1 genomic region in zebrafish identifies critical conserved cis-regulatory elements. *Hum Genomics* 2022;16(1):49.
29. Peters A. On congenital defects in Descemet's membrane. *Clinical Monthly Journal Ophthalmology* 1906;44:27-40. 105-19.
30. Reis LM, Semina EV. Genetics of anterior segment dysgenesis disorders. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22(5):314-24.
31. Kuper C, Kuwabara T, Stark WJ. The histopathology of Peters' anomaly. *Am J Ophthalmol* 1975;80(4):653-60.
32. Weh E, Reis LM, Happ HC, et al. Whole exome sequence analysis of Peters anomaly. *Hum Genet* 2014;133(12):1497-1511.
33. Reis LM, Costakos D, Wheeler PG, et al. Dominant variants in PRR12 result in unilateral or bilateral complex microphthalmia. *Clin Genet* 2021;99(3):437-42.
34. Weh E, Reis LM, Tyler RC, et al. Novel B3GALTL mutations in classic Peters plus syndrome and lack of mutations in a large cohort of patients with similar phenotypes. *Clin Genet* 2014;86(2):142-8.
35. Weh E, Reis LM, Tyler RC, et al. Novel B3GALTL mutations in classic Peters plus syndrome and lack of mutations in a large cohort of patients with similar phenotypes. *Clin Genet* 2014;86(2):142-8.

PARTIE 4

DÉPISTAGE ANTÉNATAL

12.

Dépistage anténatal des anomalies du développement oculaire

Dr Nicolas Bourgon

Service d'Obstétrique-Médecine Chirurgie et Imagerie Fœtale, Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, CRMR OPHTARA

PLAN

1. Stratégie de dépistage chez les fœtus à « bas risque »
2. Stratégie de dépistage chez les fœtus à « haut risque »
3. Imagerie diagnostique : échographie et IRM
4. Anomalies du développement oculaire : diagnostic et apport de l'imagerie prénatale pour l'ophtalmologiste

Les modalités du dépistage anténatal des anomalies du développement oculaire varient en fonction du niveau de risque que présente le fœtus. On distingue les fœtus à « haut risque » en cas :

- 1) d'antécédent(s) familial(aux) d'anomalies congénitales du développement oculaire (que la cause soit connue ou non)
- 2) de malformations congénitales chez le fœtus et pouvant-être associées à des anomalies oculaires (cé-rébrales, cardiaques, rénales...).

En l'absence d'histoire familiale d'anomalie du développement oculaire congénital et de malformations extra-oculaires, le fœtus est considéré à « bas risque ».

1. Stratégie de dépistage chez les fœtus à « bas risque »

1.1. Échographie de dépistage : recommandations françaises et internationales

En France, trois échographies « de dépistage » sont proposées à toutes les femmes enceintes pour une gros-

sesse singleton. Des échographies supplémentaires sont recommandées en cas de grossesse multiples. Le terme de réalisation, le contenu et les modalités de ces examens sont préétablis par la Conférence Nationale d'Échographie Obstétricale et Fœtale (CNEOF). Selon ces recommandations, l'examen du développement oculaire est réalisé à l'échographie du deuxième trimestre (entre 21 et 25 semaines d'aménorrhée (SA) en recherchant la présence et en précisant l'aspect des globes oculaires incitant à fournir dans le compte-rendu un cliché justificatif (**Figure 1**). L'examen oculaire n'est pas mentionné dans les éléments requis lors des échographies de dépistage du premier et du troisième trimestre.

En cas d'aspect inhabituel objectivé en dépistage ou de doute, une échographie « diagnostique » est systématiquement proposée. Cet examen de seconde intention est réalisé par des praticiens ayant une expérience et une expertise spécifiques et exerçant en relation avec un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDP).

L'*International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (ISUOG) précise qu'il est possible (mais non obligatoire) d'examiner les yeux du fœtus dès le

Figure 1



N. Bourgon

Iconographie suggérée pour objectiver l'examen des yeux au deuxième trimestre de grossesse (recommandations françaises CNEOF).

Figure 2



J-Ph. Bault

Coupe axiale de l'extrémité céphalique fœtale au premier trimestre. Flèche épaisse : globe oculaire. Flèche fine : artère hyaloïde. * : cristallin.

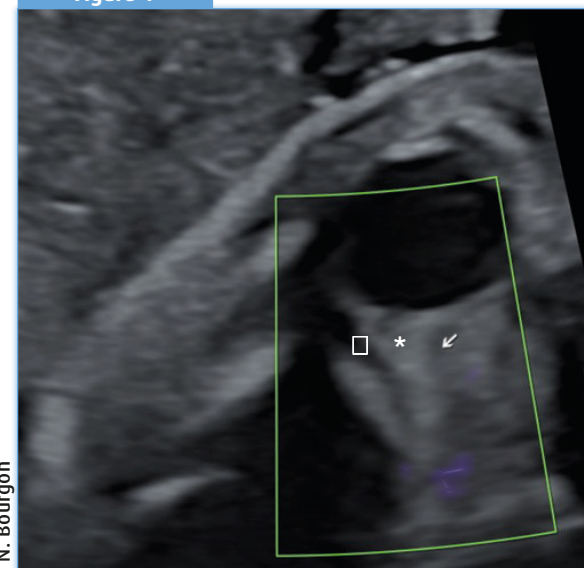
Figure 3



N. Bourgon

Coupe axiale du massif facial fœtal au deuxième trimestre. Flèche épaisse : globe oculaire. Flèche fine : artère hyaloïde. * Cristallin. ▽ Cornée. □ Paupière.

Figure 4



N. Bourgon

Coupe axiale de l'œil au deuxième trimestre. Flèche fine : nerf optique. * Graisse rétro-bulbaire. □ Muscle droit latéral.

Figure 5



N. Bourgon

Coupe axiale du globe oculaire au troisième trimestre. * Cristallin. ▽ Cornée. □ Paupière. Flèche fine : iris.

Figure 6



N. Bourgon

Coupe axiale du globe oculaire au troisième trimestre. Flèche fine : cils.

premier trimestre de grossesse en recherchant la présence des deux yeux et des cristallins et en appréciant la distance interoculaire. La présence et la position des orbites/globes oculaires est à rechercher à l'échographie du deuxième trimestre.

1.2. Échographie de dépistage : aspect normal de l'œil fœtal

Les globes oculaires sont visibles dès le premier trimestre sous la forme de deux structures arrondies anéchogènes, symétriques, au sein desquelles on identifie les cristallins (structures ovalaires régulières à bords hyperéchogènes et contenu anéchogène) (**Figure 2**). Grâce aux sondes à haute fréquence, l'artère hyaloïde est identifiable dans le segment postérieur. Au deuxième trimestre, l'aspect du globe oculaire est relativement proche de celui du début de grossesse. L'artère hyaloïde est plus fine et ne doit plus être visible après 28SA. Sur une coupe axiale, le nerf optique (hypoéchogène) est identifiable dans la graisse rétrobulbaire (hyperéchogène) ainsi que les muscles droits en périphérie (hypoéchogènes) (**Figures 3 et 4**).

Au troisième trimestre, la croissance du globe oculaire permet d'identifier l'iris dans le segment antérieur ainsi que les cils (**Figures 5 et 6**).

Différentes mesures et leurs valeurs de référence en fonction de l'âge gestationnel ont été décrites dans la littérature pour l'examen biométrique : longueur axiale, surface, volume. La mesure la plus simple semble être la mesure de la longueur axiale antéro-postérieure.

La position des globes oculaires peut s'évaluer subjectivement (distance interoculaire normale si elle correspond environ à la taille d'un globe oculaire) ou plus objectivement grâce à la mesure du diamètre inter-orbitaire et son ratio sur le diamètre bipariétal. Les anomalies de taille ou de position des globes oculaires peuvent être particulièrement difficiles à diagnostiquer en cas de malformations faciales associées, notamment de fentes faciales.

1.3. Échographie de dépistage : performance du dépistage en population générale

Les données publiées sur la performance du dépistage prénatal des anomalies oculaires sont limitées et leur interprétation doit tenir compte de l'organisation des soins qui varie d'un pays à l'autre. Bien que l'examen oculaire ne soit pas obligatoire selon le cahier des charges de l'échographie de dépistage du troisième trimestre en France, l'échographiste peut objectiver une particularité conduisant au diagnostic. Cependant, la plupart des pays

ne réalisent pas d'examen morphologique au troisième trimestre de grossesse, ce qui peut expliquer les variations du rendement du Diagnostic Prénatal (DPN) d'un pays à l'autre.

D'après les données du registre des malformations congénitales de Paris, la performance du dépistage prénatal des anomalies du développement oculaire est faible : 23,5 % des malformations identifiées en néonatal avaient été dépistées. Le rendement varie en fonction du type d'anomalie congénitale : 0,00 % pour les cataractes unilatérales, 27,8 % pour les cataractes bilatérales, 38,2 % pour les microphthalmies (mais 0,00 % en cas de microphthalmie isolée) et 83,3 % pour les anophthalmies bilatérales.

2. Stratégie de dépistage chez les fœtus à « haut risque »

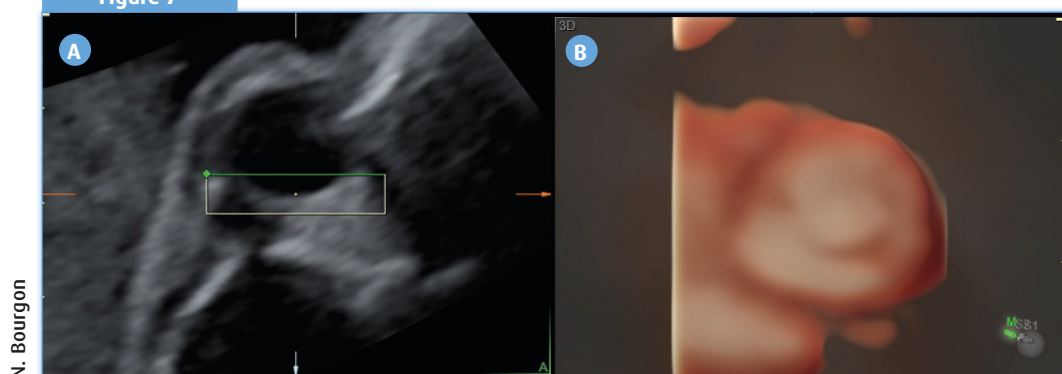
En cas d'antécédent d'anomalie du développement oculaire, les patientes sont référées en échographies diagnostiques. Si une cause génétique à risque de récurrence a été identifiée, la patiente est référée au CPDP afin de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire de l'acceptabilité d'un diagnostic prénatal génétique (invasif par biopsie de trophoblaste ou amniocentèse, ou non invasif sur sang maternel grâce à l'ADN libre circulant) et du suivi à organiser. En l'absence de cause génétique connue, le suivi est basé sur l'échographie et sera organisé au sein d'équipes expertes multidisciplinaires incluant échographiste et ophtalmologiste spécialisés en anomalies congénitales. Le terme de réalisation des examens est orienté en fonction du type d'anomalie oculaire chez le(s) cas index.

3. Imagerie diagnostique : échographie et IRM

L'échographie diagnostique combine l'échographie 2D, l'échographie 3D et le Doppler couleur. Elle permet une étude en temps réel, avec une bonne résolution spatiale (notamment avec les sondes à haute fréquence) des structures et de leur vascularisation. Cependant, certaines considérations techniques limitent sa performance (champ limité, atténuation des ultrasons, position fœtale et conditions maternelles).

L'échographie peut être complétée par l'IRM qui présente une résolution de contraste importante mais une moins bonne résolution spatiale. L'IRM a l'avantage de pouvoir s'affranchir des conditions maternelles et de la position fœtale. L'étude des voies optiques (notamment le chiasma) semble plus facile en IRM qu'en échographie, d'autant plus pour les termes avancés (**Figures 7 à 11**).

Figure 7



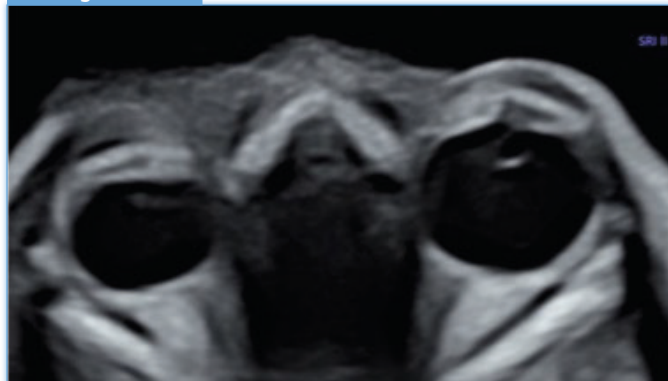
A : Échographie 3D de la rétine (fond d'œil virtuel). B : Acquisition du volume 3D (A) pour définir la région d'intérêt afin de reconstruire l'image en rendu de surface (B). La rétine est régulière, sans défaut.

Figure 8



IRM fœtale au troisième trimestre, coupe axiale du massif facial, séquence T2. * Cristallin. ▽ Corps vitré.

Figure 9



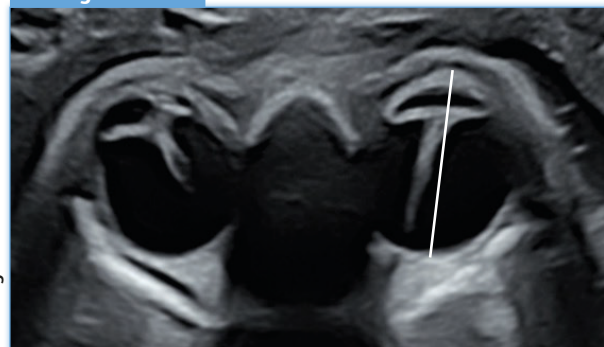
Coupe axiale du massif facial au deuxième trimestre. Asymétrie oculaire dans le cadre d'une microphthalmie unilatérale.

Figure 10



Coupe axiale du massif facial au deuxième trimestre. Absence des deux globes oculaires dans le cadre d'une anophthalmie bilatérale.

Figure 11



Coupe axiale du massif facial à 32 SA. Le globe oculaire a un aspect ovalaire avec une longueur axiale totale de l'œil mesurée à 21 mm (> 95^e percentile pour le terme : 18,5 mm). L'artère hyaloïde est présente et épaisse. Le segment antérieur est inhabituel, faisant évoquer un glaucome congénital bilatéral secondaire à une dysgénésie du segment antérieur de l'œil.

4. Anomalies du développement oculaire : diagnostic et apport de l'imagerie prénatale pour l'ophtalmologiste

4.1. Anomalie de taille du globe oculaire : spectre microphthalmie/anophthalmie

La diminution de la taille du globe oculaire est plus facile à diagnostiquer en cas d'atteinte unilatérale. Les microphthalmies bilatérales sont très complexes à diagnostiquer, d'autant plus lorsqu'elles sont isolées (absence d'anomalie oculaire et extra-oculaire associée) et modérées. Si l'anophthalmie semble accessible à un diagnostic précoce, les microphthalmies sont majoritairement diagnostiquées en deuxième partie de grossesse.

L'échographie prénatale précisera pour le diagnostic et l'évaluation pronostique :

- la sévérité de l'atteinte : microphthalmie vs. anophthalmie ;
- le caractère uni ou bilatéral de la malformation ;
- les malformations oculaires associées (microphthalmies complexes) ;
- l'examen détaillé de l'œil controlatéral (en cas d'atteinte unilatérale).

Malgré l'utilisation des sondes à haute fréquence, il semble à ce jour impossible de différencier formellement les microphthalmies, des nanophthalmies.

4.2. Anomalie de taille du globe oculaire : buphtalmie

Les formes unilatérales sont également plus simples à identifier grâce à une analyse comparative de deux organes pairs sur un même cliché. L'élargissement du globe oculaire peut-être confirmé par la mesure de la longueur axiale antéro-postérieure qui est supérieure au 95^e centile pour le terme. Les repères morphologiques du segment antérieur ne sont pas identifiables en cas de dysgénésie du segment antérieur associée.

L'échographie prénatale précisera pour le diagnostic et l'évaluation pronostique :

- le caractère uni ou bilatéral de l'anomalie ;
- l'examen détaillé des structures oculaires ;
- les signes extra-oculaires associés (anomalies faciales, anomalies rénales, anomalies cardiaques et autres anomalies systémiques).

4.3. Anomalie du contenu du globe oculaire : cataracte congénitale

L'opacification du cristallin se traduit par une hyperéchogénicité du cristallin en échographie. L'échographie précisera (**Figure 12**) :

- le caractère uni ou bilatéral de l'atteinte ;
- l'étendue de l'opacification : partielle ou totale ;
- l'association à d'autres anomalies oculaires, notamment de microphthalmie même modérée pouvant conditionner la possibilité d'implantation postnatale ;
- l'association d'anomalies extra-oculaires.

4.4. Anomalie du contenu du globe oculaire : persistance de la vascularisation fœtale

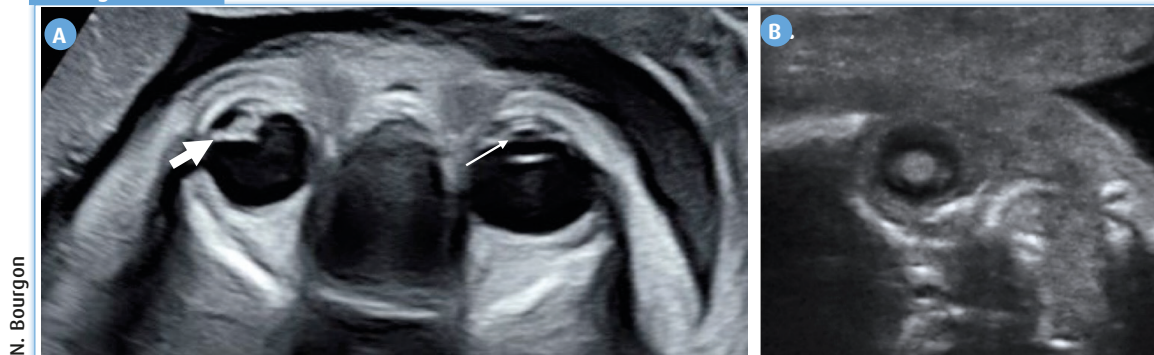
La persistance après 28 SA ou un aspect anormalement épais de l'artère hyaloïde au deuxième trimestre doit faire suspecter une anomalie du développement du segment postérieur associé : persistance du vitré primitif, non accolement de la rétine...

Les Doppler ultra-sensibles, nouvelle génération des sondes à haute fréquence permettent d'identifier la persistance du flux Doppler dans l'artère hyaloïde (**Figures 13 et 14**).

4.5. Anomalie de position des globes oculaire : hypo- et hypertélorisme

4.6. Anomalie de la forme du globe oculaire : colobomes (**Figure 15**)

Figure 12



A. Coupe axiale du massif facial à 33 SA. Opacification partielle du cristallin gauche dans le cadre d'une cataracte partielle unilatérale. Absence de lésion associée. B. Coupe coronale du globe oculaire. Opacification totale du cristallin.

Figure 13



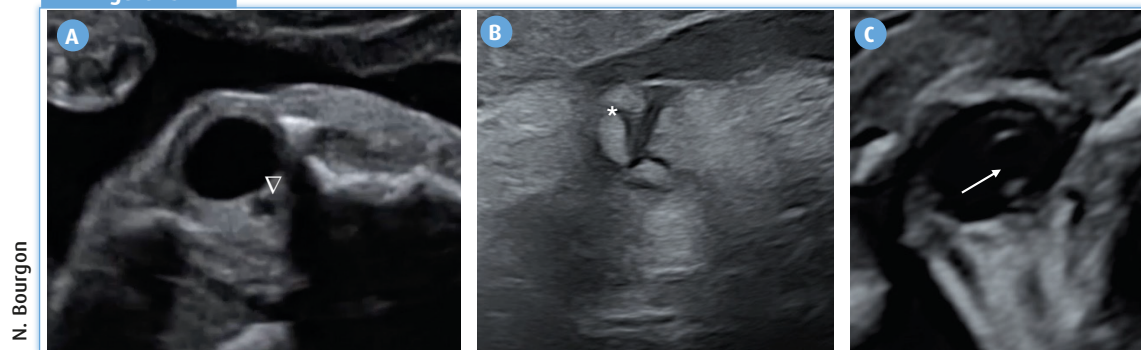
Coupe axiale du globe oculaire à 28 SA. Lésion hyperéchogène, triangulaire, du segment postérieur faisant suspecter une persistance de la vascularisation fœtale et du vitré primitif et probablement un non-accollement de la rétine.

Figure 14



Coupe axiale du globe oculaire à 27 SA obtenue avec une sonde à haute fréquence et Doppler ultra-sensible. Persistance d'un flux lent au sein de l'artère hyaloïde.

Figure 15



A. Kyste colobomateux du nerf optique en arrière de la macula. B. Colobome palpébral. C. Cristallin flottant dans le corps vitré dans le cadre d'une microphthalmie colobomateuse.

Bibliographie

1. Monier I, Lelong N, Benachi A, Jouannic JM, Khoshnood B, Zeitlin J. Postnatal diagnosis of congenital anomalies despite active systematic prenatal screening policies: a population-based registry study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2023 5(11):101170.
2. Maillet C, Guilbaud L, Monier I, Khoshnood B, Quoc EB, Du-gas A, Lelong N, Jouannic JM. Prevalence and prenatal diagnosis of congenital eye anomalies: A population-based study. *BJO*. 2024;131:1385-91.
3. Brémond-Gignac D, Copin H, Elmaleh M, Milazzo S. Anomalies oculaires fœtales : apport de l'imagerie anténatale en résonance magnétique. *J Fr Ophtalmol* 2010;33(5):350-4.

PARTIE 5

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DES DYSGÉNÉSIES DU SEGMENT ANTÉRIEUR

13.

Leucocorie : diagnostics différentiels

Pr Alexandre Matet^{1,2}, Pr Alejandra Daruich^{1,3}

1. Université Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris

2. Service d'Oncologie oculaire, Institut Curie, Paris

3. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Necker Enfants-malades, AP-HP, Paris

PLAN

1. Rétinoblastome
2. Diagnostics différentiels du rétinoblastome

Devant toute leucocorie, un examen du fond d'œil dilaté doit être réalisé pour éliminer une étiologie rétinienne, la plus redoutable étant le rétinoblastome. Celui-ci doit être dépisté au moindre doute, par un examen sous anesthésie générale avec indentation de la périphérie rétinienne. D'autres diagnostics peuvent également provoquer une leucocorie et doivent être recherchés : tumeurs malignes ou bénignes, maladies rétiniennes congénitales, vasculaires, malformatives, inflammatoires, infectieuses ou d'autres causes rares (1,2). La leucocorie est désormais mentionnée dans le carnet de santé, afin d'alerter les parents, les pédiatres et tous les professionnels de santé devant ce signe encore trop méconnu en dehors de la communauté ophtalmologique.

1. Rétinoblastome

Le rétinoblastome est la tumeur intraoculaire maligne de l'enfant la plus fréquente. En France métropolitaine, on recense environ 50-60 nouveaux cas par an. L'âge moyen au diagnostic est de 1 à 2 ans. Le diagnostic est possible dès les premiers jours de vie dans les formes héréditaires, qui se développent plus précocement que les formes sporadiques. C'est une maladie génétique, qui résulte d'altérations au niveau des deux allèles du gène *RB1* au sein des cellules formant la tumeur. L'atteinte peut

être uni- ou bilatérale, et un contexte familial est retrouvé dans 15 % des cas, le plus souvent dans les formes bilatérales. Dans ces cas familiaux (ou plus rarement *de novo*), une mutation constitutionnelle sur un des deux allèles du gène *RB1* est présente, et prédispose à la maladie. Il s'agit d'une tumeur maligne dont l'évolution est fatale sans traitement, néanmoins si la maladie est diagnostiquée dans des délais raisonnables, à un stade intraoculaire, le pronostic vital est désormais très bon dans les pays les plus favorisés. En France, la survie est proche de 99 %. Le pronostic visuel est variable, et dépend de la localisation des tumeurs et du stade au diagnostic. La prise en charge diagnostique et thérapeutique est urgente et doit être réalisée de façon multidisciplinaire en milieu spécialisé (3).

1.1. Présentation clinique

Les signes d'appel les plus fréquents sont une leucocorie et/ou un strabisme (**Figure 1A**).

La leucocorie est parfois transitoire, ou visible uniquement dans certaines conditions de semi-dilatation pupillaire (faible luminosité vespérale, flash d'appareil photo). La constatation ou même l'évocation par les parents d'une leucocorie doit faire penser à un rétinoblastome et un fond d'œil dilaté doit être réalisé en urgence. L'apparition d'un strabisme doit également motiver un avis ophtalmologique rapide.

Figure 1A



©Institut Curie

Leucocorie droite chez une enfant de 8 mois révélatrice d'un rétinoblastome.

Figure 1B



©Institut Curie

Rétinoblastome, se présentant sous la forme d'une masse tumorale rétinienne blanchâtre en relief, avec vaisseaux nourriciers dilatés.

Figure 1C



©Institut Curie

Rétinoblastome avancé, composé de plusieurs masses tumorales volumineuses avec calcifications, associées à un décollement de rétine visible en supérieur.

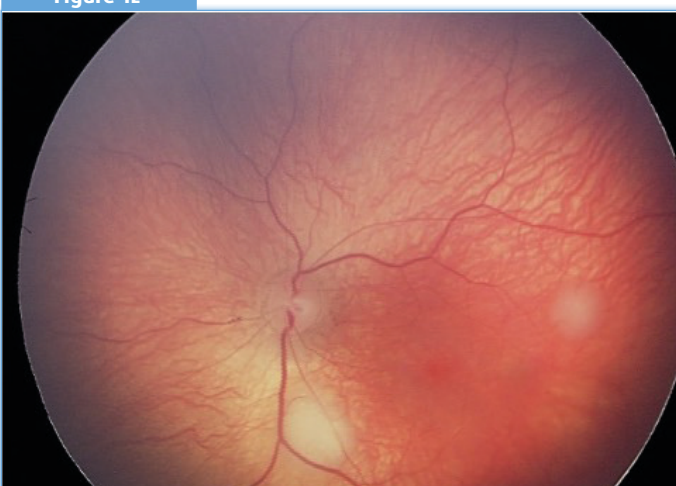
Figure 1D



©Institut Curie

Rétinoblastome unilatéral avancé avec tumeur blanchâtre que l'on devine sous un décollement de rétine exsudatif total.

Figure 1E



©Institut Curie

Rétinoblastome détecté lors d'un dépistage systématique d'un nouveau-né présentant un contexte familial de rétinoblastome. On observe deux petites tumeurs rétinienne.

Au fond d'œil, on observe généralement une ou plusieurs masses tumorales rétinienne blanchâtres, parfois calcifiées, de dimensions variables (allant de la lésion rétinienne millimétrique en cas de découverte très précoce ou dépistage familial, à des lésions occupant presque toute la cavité vitréenne). Un décollement de rétine exsudatif, un essaimage tumoral sous-rétinien ou intra-vitréen peuvent être présents (4) (**Figure 1B, 1C, 1D**).

L'examen du segment antérieur peut révéler dans les formes avancées un glaucome néovasculaire (rubéose irienne, hétérochromie, buphtalmie), ou un essaimage tumoral blanchâtre prenant la forme d'un pseudo-hypopion (**Figure 1F**). Une inflammation orbitaire peut être également présente. Dans les formes catastrophiques avec retard de diagnostic important, il peut exister une extension extrasclérale avec envahissement tumoral orbitaire, qui expose à un risque élevé de métastases.

1.2. Formes cliniques particulières

• Décollement de rétine exsudatif

Dans certains cas, un important décollement de rétine exsudatif est associé au rétinoblastome et peut même le masquer. Il est donc impératif de réaliser systématiquement un examen complet avec échographie oculaire et, au besoin, IRM orbitaire, en cas de décollement de rétine de l'enfant sans cause évidente. Une vitrectomie réalisée sur un rétinoblastome induit un risque d'essaimage tumoral extra-oculaire, menaçant le pronostic vital. Les mêmes précautions doivent être prises devant tout trouble des milieux chez un enfant (hémorragie intra-vitréenne, cataracte totale).

• Rétinocytome

Très rarement, un rétinoblastome peut apparaître puis interrompre sa croissance. Il s'agit de rétinocytomes (aussi appelés rétinomes). L'aspect clinique est celui d'une lésion plutôt cicatricielle de taille petite à moyenne, d'aspect translucide, avec en son centre des calcifications, et souvent entourée d'une atrophie de l'épithélium pigmentaire. Un bilan génétique et un examen des apparentés est impératif, comme s'il s'agissait d'un rétinoblastome.

• Rétinoblastome infiltrant diffus

Cette forme rare et sévère concerne des enfants souvent plus âgés (après 5 ans) et se présente comme une pseudo-uvéite. L'examen du segment antérieur peut révéler un pseudo-hypopion blanchâtre. Au fond d'œil, l'essaimage tumoral vitréen nodulaire peut mimer une pathologie inflammatoire. La rétine présente souvent une infiltration tumorale diffuse et blanchâtre, sans volumineuse masse tumorale comme re-

trouvé dans les formes plus classiques (5). Il est donc important d'évoquer ce diagnostic dans un contexte d'uvéite atypique ou réfractaire au traitement anti-inflammatoire chez un enfant, avant de réaliser tout geste invasif comme une ponction de chambre antérieure ou une vitrectomie, qui serait à risque d'essaimage tumoral extra-oculaire.

• Forme néonatale

Tous les patients avec un rétinoblastome bilatéral et 15 % de ceux avec une forme unilatérale peuvent transmettre à leurs enfants une altération sur un allèle du gène *RB1*, qui prédispose au rétinoblastome. Il est donc particulièrement important de proposer un dépistage génétique et ophtalmologique pour la descendance d'une personne atteinte de rétinoblastome. Dès la naissance, un examen du fond d'œil dilaté est réalisé en centre de référence d'oncologie oculaire, dans un délai d'une à quatre semaines, (selon l'atteinte du cas index). Ce dépistage est répété à une fréquence qui dépendra du risque. À cet âge, les tumeurs sont souvent maculaires ou de petite taille, parfois difficiles à visualiser (**Figure 1E**). La rétinophotographie couleur et l'OCT peuvent aider à les détecter.

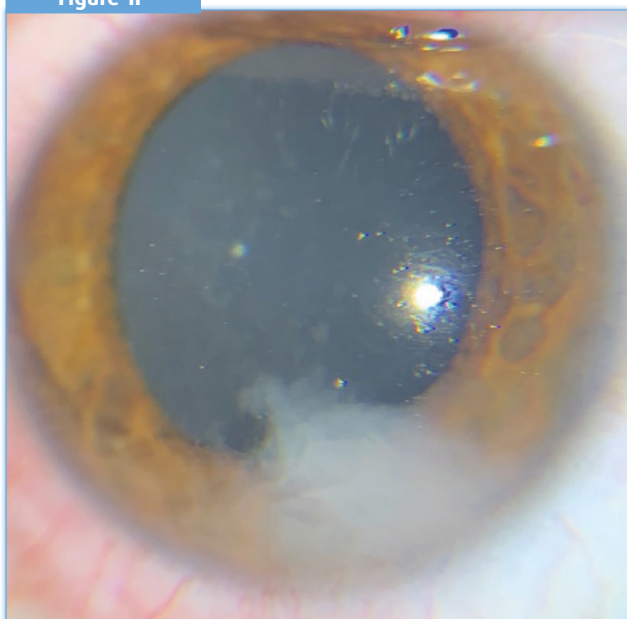
1.3. Conduite à tenir devant une suspicion de rétinoblastome

Toute leucocorie, même transitoire ou évoquée uniquement par les parents, nécessite la réalisation en urgence d'un fond d'œil dilaté bilatéral, sous anesthésie, avec indentation pour visualiser toute la rétine périphérique jusqu'à l'*ora serrata*, et complété d'une rétinophotographie couleur et d'une échographie oculaire, dans un centre spécialisé en ophtalmologie pédiatrique ou en oncologie oculaire. L'apparition d'un strabisme nécessite également une consultation rapide en ophtalmologie pour éliminer une pathologie du fond d'œil.

Le diagnostic clinique sera posé devant la présence d'une ou plusieurs masses rétinienne blanchâtres avec calcifications, dilatations vasculaires, et parfois un essaimage sous-rétinien ou vitréen. Une IRM orbitaire et cérébrale doit rechercher une invasion du nerf optique, une extension extrasclérale, et explorer la glande pinéale qui peut être le siège d'un pinéaloblastome associé, rare mais qui assombrit le pronostic (6). Sauf absolue impossibilité de réaliser une IRM, un scanner est déconseillé car l'irradiation augmente le risque de tumeurs secondaires en cas de mutation constitutionnelle du gène *RB1*.

Les enfants en bas âge de la fratrie devront également bénéficier d'un fond d'œil dilaté sous anesthésie puis d'une surveillance.

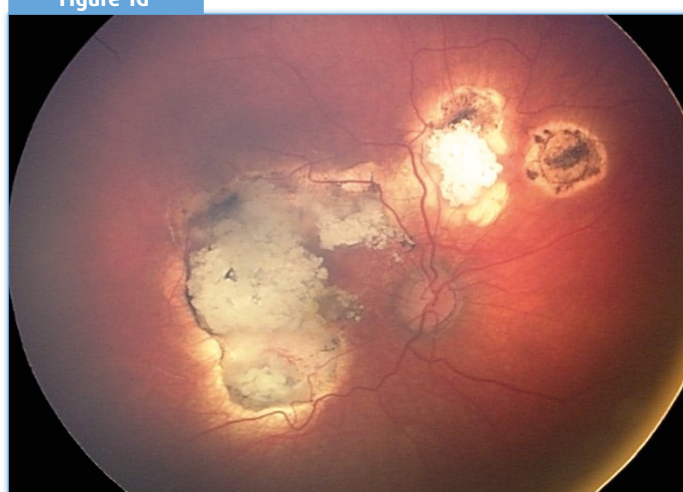
Figure 1F



©Institut Curie

Rétinoblastome infiltrant diffus. Aspect de pseudo-hypopion tumoral en chambre antérieure.

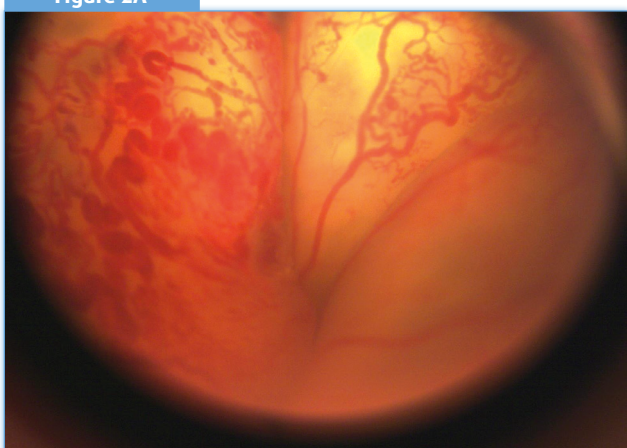
Figure 1G



©Institut Curie

Aspect d'un rétinoblastome traité après 6 cures mensuelles de chimiothérapie systémique associée à une thermothérapie transpupillaire. On visualise une cicatrice calcifiée entourée d'atrophie.

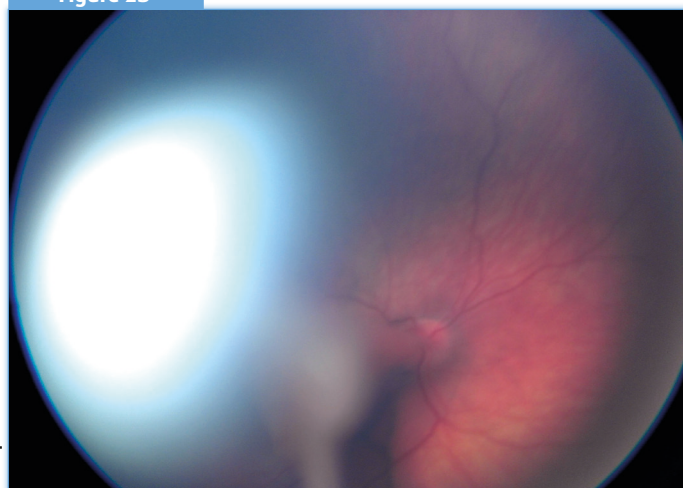
Figure 2A



©Institut Curie

Rétinophotographie chez un enfant de 2 ans adressé pour suspicion de rétinoblastome. On note un décollement de rétine total, exsudatif, jaunâtre, associé à des dilatations vasculaires et des télangiectasies périphériques, faisant poser le diagnostic de maladie de Coats, confirmé par une IRM orbitaire n'identifiant pas de masse tissulaire ni calcifications sous le décollement de rétine.

Figure 2B



©Hôpital Necker Enfants Malades

Rétinophotographie chez un enfant de 4 mois adressé pour strabisme et masse blanche au fond d'œil. La présence d'un cordon hyaloïdien reliant la capsule postérieure du cristallin à la papille optique fait poser le diagnostic d'une persistance de la vascularisation fœtale.

1.4. Prise en charge et suivi

La prise en charge d'un enfant atteint de rétinoblastome sera décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Selon l'âge de l'enfant, le caractère uni- ou bilatéral et surtout l'importance de l'atteinte tumorale, évaluée sur la classification internationale du rétinoblastome intraoculaire (groupe A à E) et le stade TNM, un traitement, de préférence conservateur, ou non conservateur par énucléation, sera proposé. Le traitement conservateur associe le plus souvent une chimiothérapie (sur 4 à 6 cycles mensuels) administrée par voie intra-veineuse (7) ou intra-artérielle, (8) à des traitements ophtalmologiques sur la tumeur (thermothérapie transpupillaire, cryothérapie, chimiothérapie intravitréenne). Dans certains cas, des traitements locaux seuls peuvent être utilisés. Dans d'autres cas plus rares, on devra avoir recours à une radiothérapie de type curiethérapie. Après traitement conservateur, les cicatrices tumorales présentent généralement un aspect totalement calcifié (**Figure 1G**).

En cas de traitement par énucléation, une chimiothérapie néo-adjuvante peut être réalisée, par exemple en cas de buphtalmie. Après chirurgie, le globe est systématiquement analysé en anatomopathologie à la recherche de facteurs de risque de dissémination métastatique, requérant alors, selon les cas, la réalisation de cures de chimiothérapie adjuvante. Dans les rares cas d'atteinte orbitaire, la réalisation d'une radiothérapie orbitaire est également discutée.

À l'issue du traitement, une surveillance régulière du fond d'œil est poursuivie car les rechutes, fréquentes, doivent être traitées au stade le plus précoce possible pour limiter les doses de chimiothérapie cumulées, et les séquelles visuelles. Vers l'âge de 16-18 ans, il est important d'orienter à nouveau le patient en consultation de génétique afin de le sensibiliser au risque de transmission du rétinoblastome à son éventuelle descendance.

2. Diagnostics différentiels du rétinoblastome

Différentes pathologies vitréorétiniennes de l'enfant peuvent se présenter par une leucocorie et doivent être évoquées devant un tel tableau clinique. Un retard diagnostique ou une prise en charge inadaptée peut aggraver le pronostic visuel de ces pathologies souvent sévères.

2.1. Maladie de Coats

La maladie de Coats est le principal diagnostic différentiel du rétinoblastome chez l'enfant de plus de 2 ans. Il s'agit d'une maladie congénitale, non familiale, rare, caractérisée par la présence unilatérale (2) de télangiectasies

rétiniennes périphériques et d'exsudats jaunâtres intra et sous-rétiniens pouvant évoluer vers un décollement de rétine exsudatif en l'absence de manifestations systémiques (**Figure 2A**). La maladie de Coats apparaît en moyenne autour de l'âge de 5-6 ans et touche plus fréquemment les garçons (86 % des cas) (9,10).

• Présentation clinique

La maladie de Coats se manifeste le plus souvent chez les très jeunes enfants (avant 4 ans environ) par une leucocorie ou un strabisme. Il s'agit en général des formes les plus sévères de la maladie, qui sont associées à un décollement de rétine total (10). Après 4 ans, une baisse visuelle ou une découverte fortuite font généralement découvrir le diagnostic. Il s'agit de formes plus modérées de la maladie. La maladie peut également être diagnostiquée à l'âge adulte. Elle est similaire à celle de l'enfant, mais en général d'extension limitée et de progression plus lente (11).

Les manifestations rétinienne de la maladie de Coats incluent :

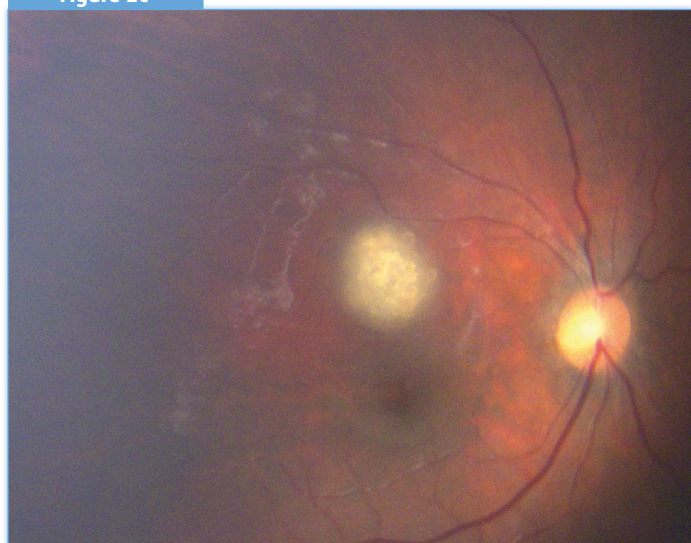
- des télangiectasies périphériques (100 % des cas) ;
- une exsudation intra-rétinienne et sous-rétinienne (99 % des cas) ;
- un décollement de rétine exsudatif (81 % des cas) ;
- des hémorragies rétinienne (13 % des cas) ;
- un macrokyste rétinien résultat de l'exsudation intense, et pouvant donner un aspect pseudo-tumoral (11 % des cas) ;
- des éléments vasculaires particuliers peuvent s'y associer, comme une tumeur vasoproliférative (6 % des cas), une néovascularisation du nerf optique (2 % des cas) ou une néovascularisation rétinienne (1 % des cas).

Il est intéressant de noter que seulement 1 % des patients présentent des télangiectasies au niveau maculaire (9). La présence d'un nodule exsudatif sous-fovéolaire, une forme clinique particulière de maladie de Coats, ne doit pas être interprétée à tort comme une masse tumorale (12). Un arrêt vasculaire périphérique en angiographie à la fluorescéine est retrouvé dans la grande majorité des cas.

• Classification

La maladie de Coats fait partie du spectre des télangiectasies rétinienne primaires ou congénitales. La classification de Shields différencie 5 stades prédictifs du pronostic visuel en fonction de la présence d'une exsudation au niveau maculaire et d'un décollement de rétine exsudatif au diagnostic (13). Une mise à jour de cette classification a récemment été proposée afin de prendre en compte la présence ou l'absence d'une forme nodulaire d'exsudation maculaire, associée à une évolution péjorative vers la fibrose fovéolaire (12).

Figure 2C



Hamartome astrocytaire rétinien dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville, chez un enfant de 4 ans.

Figure 2D



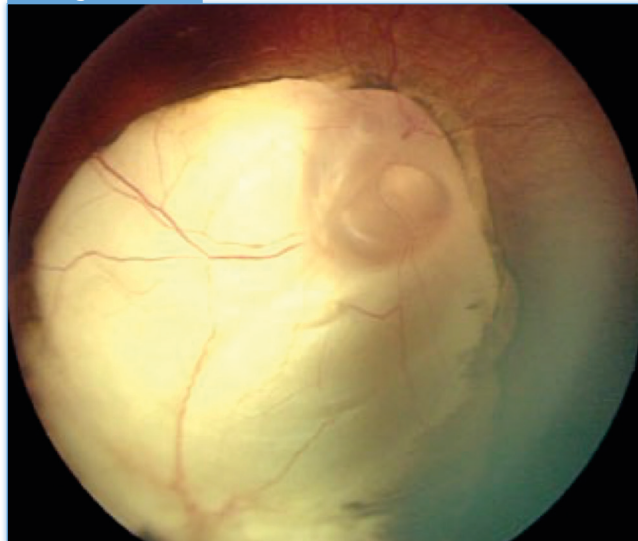
Médulloépithéliome ciliaire chez un enfant de 1 an, se manifestant par une tumeur ciliaire d'aspect grisâtre.

Figure 2E



Rétinophotographie chez un enfant de 4 ans adressé pour baisse d'acuité visuelle et lésion blanchâtre au fond d'œil, chez qui un bilan sérologique a permis de diagnostiquer une toxocarose oculaire.

Figure 2F



Rétinophotographie chez un enfant de 12 mois adressé pour lésion blanchâtre au fond d'œil. On note la présence d'un colobome choroïdarien en nasal inférieur.

• Diagnostic

La présence de télangiectasies périphériques caractéristiques et d'exsudats jaunâtres unilatéraux, en l'absence de masse à l'échographie, chez un enfant de sexe masculin, permet d'orienter le diagnostic vers une maladie de Coats. En cas d'un décollement de rétine total chez tout jeune enfant, le diagnostic de rétinoblastome doit être éliminé. Dans les cas plus complexes, une imagerie par résonance magnétique (IRM) devra être réalisée. L'angiographie à la fluorescéine permet de confirmer le diagnostic et orienter le traitement. La tomographie par cohérence optique (OCT) permet de quantifier l'exsudation fovéolaire et son évolution post traitement.

• Traitement

Le traitement des télangiectasies périphériques par photocoagulation laser directe permet, dans les stades précoces (stades 2B et 3A), le contrôle de l'exsudation maculaire.

Dans les stades plus avancés (à partir du stade 3B), le recours à la chirurgie vitréo-rétinienne est souvent nécessaire afin de préserver le globe oculaire. Un drainage externe du décollement de rétine exsudatif avec ou sans vitrectomie permettra la réalisation du traitement laser sur les télangiectasies.

L'intérêt des anti-VEGF intravitréens dans la maladie de Coats est encore débattu, ils sont souvent utilisés comme thérapie adjuvante, notamment après vitrectomie dans les stades avancés.

2.2. Persistance de la vascularisation fœtale

La persistance de la vascularisation fœtale (PVF), souvent unilatérale, se manifeste par une leucocorie ou un strabisme, et peut également simuler un rétinoblastome. Il est le diagnostic différentiel le plus fréquent chez l'enfant de moins de 12 mois. Cependant, il existe fréquemment chez ces jeunes patients une microphthalmie associée, qui peut aider à orienter le diagnostic.

Trois formes de PVF sont classiquement décrites, selon la localisation antérieure, postérieure ou mixte des anomalies vasculaires. La forme mixte, la plus fréquemment observée, associe une membrane fibrovasculaire rétrocrystallinienne et un cordon hyaloïdien reliant la capsule postérieure du cristallin à la papille optique (**Figure 2B**). Cette membrane fibrovasculaire rétrocrystallinienne peut entraîner dans les formes sévères un étirement centripète des procès ciliaires, signe caractéristique de la maladie. Au niveau postérieur, des tractions vitréorétiniennes non extensibles peuvent être à l'origine d'un décollement de rétine, notamment au cours de la croissance du globe oculaire (14). L'échographie permet de

confirmer l'absence de masse tumorale, et de visualiser la persistance de l'artère hyaloïdienne et la longueur axiale réduite, symptomatique de la microphthalmie associée. La prise en charge chirurgicale précoce des formes sévères, suivie d'une prise en charge rigoureuse de l'amblyopie, améliore le pronostic visuel des yeux atteints de PVF.

2.3. Hamartomes astrocytaires

Les hamartomes astrocytaires, ou « astrocytomes » rétiniens se présentent comme des tumeurs blanchâtres du fond d'œil, et peuvent être confondues avec un rétinoblastome. Elles sont stables dans le temps, d'aspect « mûriforme » et présentent en OCT de multiples petites lacunes intralésionnelles pathognomoniques (aspect « mité »). Ils doivent faire réaliser une IRM crânienne à la recherche d'hamartomes astrocytaires cérébraux, dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville (**Figure 2C**).

2.4. Médulloépithéliome

Tumeur maligne de l'enfant d'implantation généralement ciliaire, le médulloépithéliome constitue un diagnostic différentiel du rétinoblastome important à identifier. Son aspect clinique est grisé, avec des kystes, et il peut envahir l'angle irido-cornéen et l'iris (**Figure 2D**). Ces tumeurs sont néanmoins très rares (1 à 2 cas par an en France). Elles sont associées à une prédisposition génétique *via* des altérations du gène *DICER1*.

2.5. Toxocarose oculaire

La toxocarose oculaire peut se présenter chez le jeune enfant sous la forme de granulomes postérieurs ou périphériques, souvent associés à une hyalite, pouvant donc simuler un rétinoblastome avec essaimage vitréen (**Figure 2E**). Cependant, l'éventuel contexte épidémiologique, la présence de tractions vitréorétiniennes et l'absence de calcifications peuvent orienter le diagnostic. Celui-ci est confirmé par sérologie sanguine avec recherche des anticorps spécifiques et par analyse des milieux oculaires.

2.6. Hémorragie intravitréenne

Les hémorragies vitréennes denses doivent toujours faire évoquer la possibilité d'un rétinoblastome sous-jacent. Parmi les autres diagnostics différentiels, il faut évoquer chez un enfant en bas âge un traumatisme, des manœuvres obstétricales (accouchement par ventouse ou forceps) et, de principe, systématiquement éliminer un syndrome du « bébé secoué » dans le cadre d'une maltraitance, en recherchant des hémorragies rétiniennes et cérébrales d'anciennetés différentes, sur l'œil controlatéral et par une imagerie cérébrale.

2.7. Décollements de rétine

Un décollement de rétine de l'enfant, tout particulièrement avant 5 ans, doit faire systématiquement évoquer un rétinoblastome, et si nécessaire réaliser une IRM afin d'exclure toute lésion sous-jacente.

2.8. Anomalies congénitales du fond d'œil

Certaines malformations d'aspect blanchâtre au fond d'œil telles que les colobomes chorio-rétiniens (**Figure 2F**) et les fibres à myéline peuvent avoir un aspect pseudo-tumoral, provoquer une leucocorie et faire suspecter un rétinoblastome, dont ils diffèrent cliniquement.

Bibliographie

1. Vahedi A, Lumbroso-Le Rouic L, Levy Gabriel C, et al. [Differential diagnosis of retinoblastoma: a retrospective study of 486 cases]. *J Fr Ophtalmol* 2008;31:165-72.
2. Balmer A, Munier F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. *Clin Ophthalmol* 2007;1:431-9.
3. Cassoux N, Lumbroso L, Levy-Gabriel C, et al. Retinoblastoma: Update on Current Management. *Asia-Pac J Ophthalmol* 2017;6:290-5.
4. Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, et al. Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. "Alive, with good vision and no comorbidity." *Prog Retin Eye Res* 2019;73:100764.
5. Cassoux N, Malaise D, Lumbroso-Le Rouic L, et al. Diffuse Infiltrating Retinoblastoma with Anterior Chamber Involvement: Conservative Management and Identification of RB1 Alterations in Aqueous Humor. *Ocul Oncol Pathol* 2023;9:96-100.
6. De Jong MC, De Graaf P, Noij DP, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging and computed tomography for advanced retinoblastoma: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121:1109-18.
7. Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Hajage D, et al. Conservative treatment of retinoblastoma: A prospective phase II randomized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by local treatments and chemothermotherapy. *Eye*. 2016;30:46-52.
8. Lumbroso-Le Rouic L, Blanc R, Saint Martin C, et al. Selective Ophthalmic Artery Chemotherapy with Melphalan in the Management of Unilateral Retinoblastoma: A Prospective Study. *Ophthalmol Retina* 2021;5:e30-e37.
9. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001;131:561-71.
10. Daruich A, Matet A, Munier FL. Younger Age At Presentation In Children With Coats Disease Is Associated With More Advanced Stage And Worse Visual Prognosis: A Retrospective Study. *Retina* 2018;38:2239-46.
11. Smithen LM, Brown GC, Brucker AJ. Coats' Disease Diagnosed in Adulthood. *Ophthalmology* 2005;112:1072-8.
12. Daruich AL, Moulin AP, Tran HV, et al. Subfoveal Nodule in Coats' Disease: Toward an Updated Classification Predicting Visual Prognosis. *Retina* 2017;37:1591-8.
13. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, et al. Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001;131:572-83.
14. Ozdemir Zeydanli E, Ozdek S. Persistent Fetal Vasculature: Current Insights and Future Directions. *Semin Ophthalmol* 2024;1-11.

14.

Principaux diagnostics différentiels des pathologies cornéennes congénitales

Pr Arnaud Sauer, Dr Lauriana Solecki
Service d'Ophtalmologie, CHU de Strasbourg

Pathologies	Rosacée oculaire	Kératite herpétique	Allergie, Kératoconjonctivite vernale
Âge de début « classique »	Petite enfance	Petite enfance	4-8 ans
Manifestations associées	Chalazions / blépharite Maculopathies jugales		Rhinorrhée Eczéma / Atopie cutanée
Particularités cliniques	Histoire chalazions Brûlures oculaires / larmoiement chronique Atteinte parfois asymétrique Baisse de vision tardive Infiltrats inflammatoires périphériques plutôt inférieurs, puis centraux avec appels néovasculaires	Premier épisode brutal / Récurrences fréquentes Photophobie / Douleurs / Larmoiement Parfois bilatéral Atteinte stromale (et épithéliale) initiale fréquente Anesthésie cornéenne fréquente Baisse de vision fréquente	Prurit / larmoiement bilatéral Conjonctivite papillaire, limbite, grains Trantas, kératite (KPS, ulcère, plaque)
Diagnostic	Clinique	Biologique : PCR Herpès	Clinique et bilan allergologique
Principes thérapeutiques	Soins des paupières Azithromycine collyre Corticothérapie / Ciclosporine pour les taies Larmes artificielles Chirurgie exceptionnelle	Aciclovir oral ou IV (+ prophylaxie des rechutes) Traitements chirurgicaux selon cicatrisation / taie	Éviction / Désensibilisation Protection UV Anti-histaminiques Corticothérapie et épargne cortisonée (Ciclosporine, Tacrolimus) Chirurgie en cas de plaque vernale

Figure 1



Ophtalmologie - CHU Strasbourg

Rosacée oculaire à différents stades cliniques. A : Erythrose papuleuse faciale avec conjonctivite chronique œil gauche, B et C : Infiltrats périphériques avec appel vasculaire, D : Infiltrat central néovascularisé.

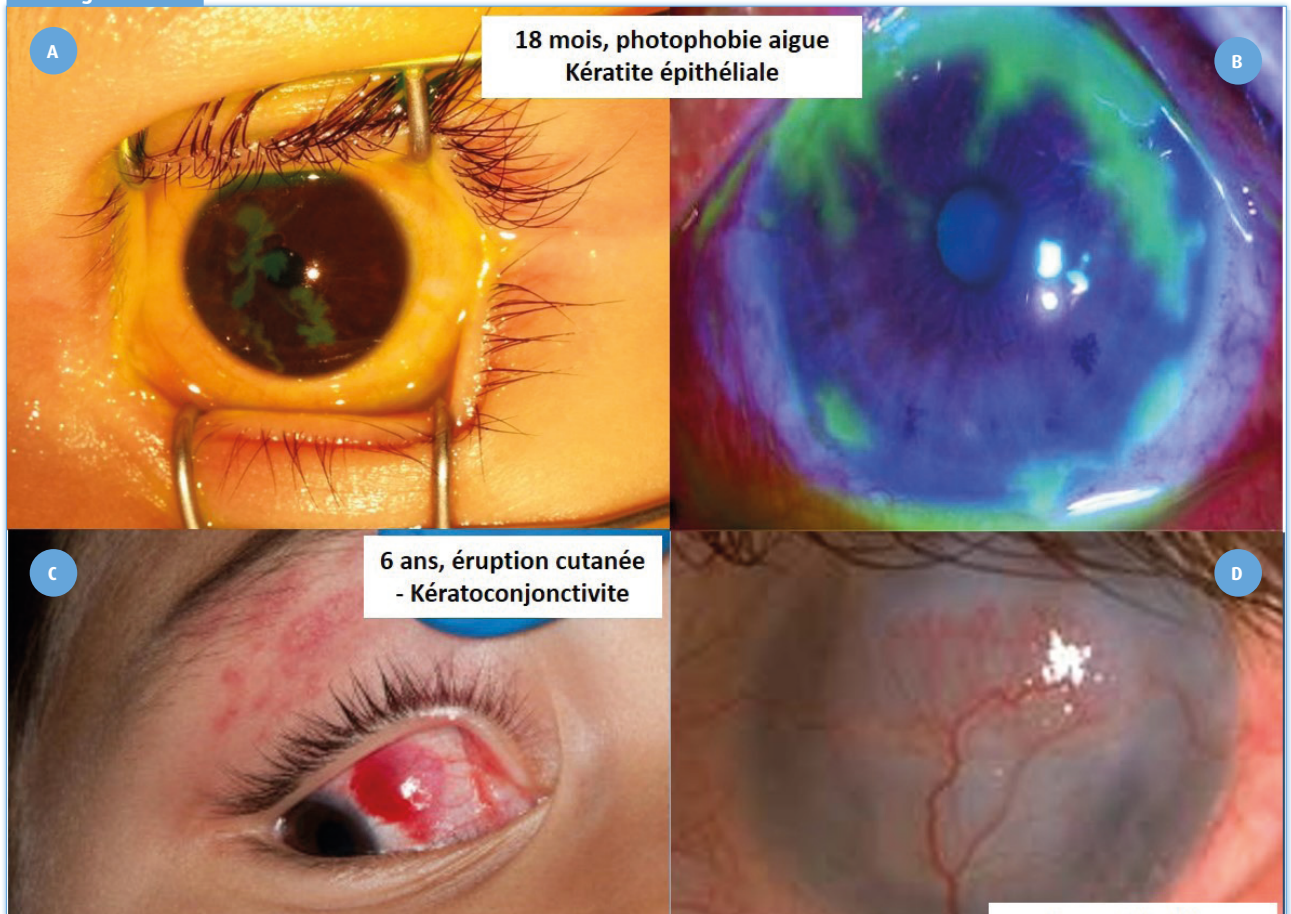
Figure 2



A. Sauer

Allergie oculaire. A et B : Conjonctivite, C : Conjonctivite papillaire, D : Eczéma des paupières, E : KCV limbique (Grains de Trantas), F : KCV tarsale (papilles géantes), G : Ulcère vernal, H : Plaque vernale.

Figure 3



Différentes présentations d'une kératite herpétique de l'enfant. A et B : Kératites épithéliales (dendritique et géographique), C : Atteintes cutanée, conjonctivale et sclérale.

PARTIE 6

ANOMALIES DE LA CORNÉE

15.

Dystrophie Endothéliale Héréditaire Congénitale (CHED)

Pr Jean-Louis Bourges¹, Pr Dominique Bremond-Gignac²

1. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Cochin et Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris Cité, Équipe INSERM 1138-17, Centre de recherche des Cordeliers, Paris. CCMR en Ophtalmologie OPHTARA

2. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Université Paris Cité

PLAN

1. Cas clinique
2. Présentation clinique
3. Explorations fonctionnelles
4. Diagnostic différentiel
5. Diagnostic génétique et histologique
6. Forme syndromique de CHED
7. Prise en charge thérapeutique

1. Cas clinique

Nous rapportons le cas d'un nourrisson de 6 mois qui a été adressé à la consultation pour suspicion de glaucome congénital bilatéral avec des cornées légèrement troubles (**Figure 1A**). À l'examen au biomicroscope (**Figure 1B**), les cornées sont effectivement troubles, sans stries de Haab. La PIO à l'Icare est à 16 ODG. Un examen sous anesthésie générale est rapidement pratiqué confirmant la dystrophie cornéenne avec absence de glaucome. La longueur axiale est tout à fait normale à 18,20 mm OD et 18,05 mm OG. La pachymétrie contact centrale est très élevée à 870 µ aux deux yeux. Une myopie d'indice de -7 D et -8 D est retrouvée. Le fond d'œil bien visible retrouve une hypoplasie du nerf optique. Le diagnostic de glaucome congénital a été rectifié pour une dystrophie endothéliale héréditaire congénitale ou CHED. Un bilan auditif a été réalisé et n'a retrouvé aucune anomalie. Un prélèvement génétique a été

envoyé pour analyse. L'analyse NGS a retrouvé la présence d'une mutation sur un gène compatible avec l'atteinte cornéenne de CHED. L'enfant a été suivi sur 18 mois avec un bon comportement visuel et l'absence de surdité. Le Bébé vision était satisfaisant avec une bonne évolution. L'opacité cornéenne est restée stable. Dans la mesure où l'opacité cornéenne reste stable et que l'acuité visuelle est satisfaisante, il n'y a pas d'indication chirurgicale. La kératoplastie transfixiante sera effectuée en cas de baisse d'acuité visuelle et/ou d'aggravation de l'opacité cornéenne.

2. Présentation clinique

L'enfant ou le nourrisson se présente avec un nystagmus de déprivation. La présentation clinique peut aussi se faire avec une opacité nuageuse cornéenne sans photophobie. L'examen retrouve une atteinte globale et diffuse de toute la cornée et avec intensité variable selon les patients (1).

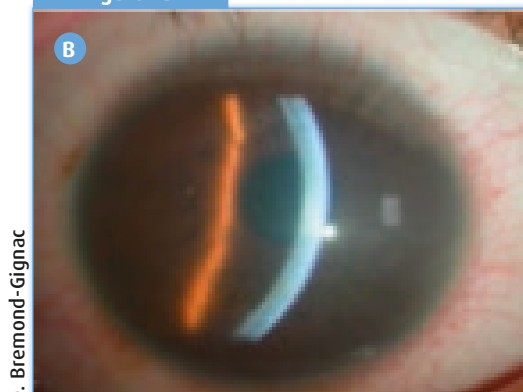
Figure 1A



D. Bremond-Gignac

Enfant atteinte de CHED présentant une opacité nuageuse cornéenne sans photophobie.

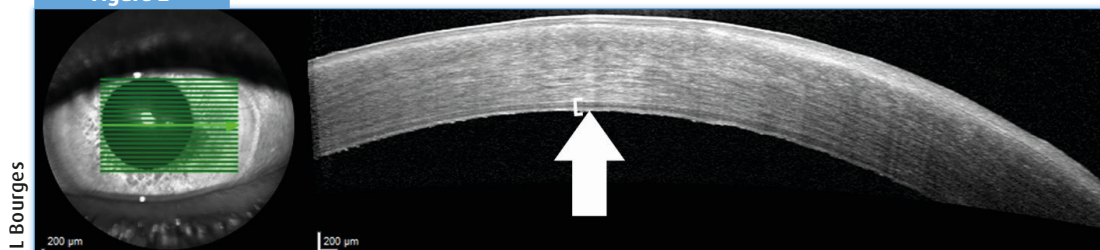
Figure 1B



D. Bremond-Gignac

Enfant atteinte de CHED présentant une opacité nuageuse cornéenne.

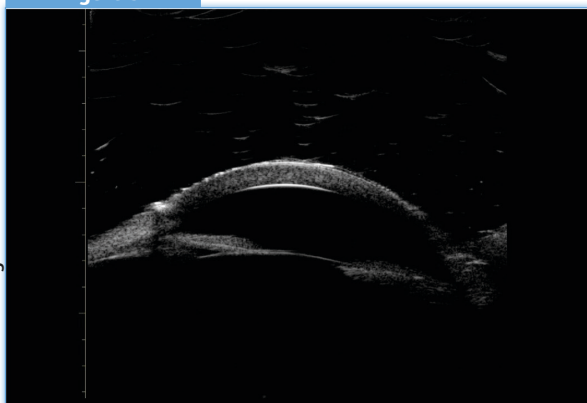
Figure 2



JL Bourges

Dystrophie endothéliale héréditaire congénitale (CHED). Coupe OCT illustrant l'épaississement global cornéen, et surtout de la membrane de Descemet (flèche).

Figure 3



D. Bremond-Gignac

UBM sur une CHED montrant un épaississement global de la cornée avec un épaississement marqué de la membrane de Descemet.

Figure 4



D. Bremond-Gignac

Kératoplastie transfixiante sur CHED.

Les opacités sont bilatérales et symétriques, allant d'un voile diffus à un aspect laiteux bleu-gris en verre dépoli, avec quelques taches grises focales. L'atteinte est présente dès la naissance. Le diagnostic de glaucome congénital est souvent évoqué à tort et l'enfant est adressé en urgence. Cependant, ceci permet un examen complet qui redresse le diagnostic. Le diagnostic est plus simple quand il existe un ou des cas familiaux connus faisant évoquer une CHED. Il est important de rechercher une consanguinité.

3. Explorations fonctionnelles

L'OCT de la cornée au plus tôt est essentielle pour observer le nourrisson soit avec la technique du « *flying baby* », soit avec l'OCT portable. Il permet de mesurer l'épaisseur cornéenne et d'apprécier sa structure (Figure 2). L'échographie UBM permet de confirmer l'épaisseur cornéenne (Figure 3) et de montrer qu'il n'existe pas de synéchies irido-cornéennes.

4. Diagnostic différentiel

Le glaucome congénital est le diagnostic différentiel évoqué le plus souvent en premier lieu et dans ce cas l'enfant est adressé en urgence en service d'ophtalmopédiatrie. Pour faire la différence, dans une CHED l'épaississement descémétique est sans rupture, ce qui diffère des autres affections, l'augmentation pachymétrique (doublé voire plus) est plus marquée dans la CHED et la taille cornéenne est respectée (2). Il n'y a pas d'association dysmorphique ni de syndrome associé hormis éventuellement la surdité. Toute opacité laiteuse du stroma cornéen présente à la naissance, due en particulier aux mucopolysaccharidoses, sphingolipidoses ou aux mutations protéiques comme pour la décorine (Maladie de Turpin) constitue un diagnostic différentiel qui sera analysé avec la participation active des pédiatres et devant l'association avec d'autres signes neurologiques et/ou systémiques (3).

5. Diagnostic génétique et histologique

La CHED est une maladie rare autosomique récessive. Elle est principalement causée par des mutations hétérozygotes du gène *SLC4A11* (*Solute Carrier Family 4 Member 11*) situé sur le chromosome 20 localisé en 20p13, et codant pour une protéine transmembranaire faisant partie d'une famille de transporteurs de bicarbonates (5). Les protéines SLC4 sont exprimées dans plusieurs organes et tissus avec une concentration élevée dans la cornée, les reins et les plexus choroïdes. Les protéines *SLC4A11* ou *MPDZ* (*PDZ domain protein*) sont impliquées dans la clairance endothéliale des électrolytes. La famille des protéines SLC4 (5) agit pour le transport

de bicarbonate (HCO_3^-) et il existe une accumulation intra-cellulaire endothéliale de la protéine générant un fort stress oxydatif local. Ceci a pour conséquence une opacification dégénérative des couches épithéliales basales et un réarrangement des fibres collagéniques stromales ainsi qu'un épaississement de la membrane de Descemet (**Figures 2 et 3**). La perte de fonction de ce gène conduit aussi à un défaut de transport transcellulaire d'ions et d'eau du stroma vers l'humeur aqueuse responsable de l'œdème cornéen. De façon étonnante, le gène *SLC4A11* est par ailleurs impliqué dans 3 dystrophies cornéennes distinctes, la CHED, le syndrome de Harboyan et la dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs à début tardif, autosomique dominante.

6. Forme syndromique de CHED

Le syndrome de Harboyan est une maladie rare autosomique récessive, caractérisée par une dystrophie endothéliale héréditaire congénitale classique mais associée à une perte auditive neurosensorielle progressive en général post-linguale. Un cas d'hydronéphrose associé a été décrit.

7. Prise en charge thérapeutique

Dans un premier temps le traitement est médical avec une correction optique et un traitement de l'amblyopie en cas d'atteinte asymétrique. Une greffe de cornée ne sera envisagée qu'en cas de baisse d'acuité visuelle conséquente ou d'aggravation de l'opacité. La greffe endothéliale de type DSAEK sera privilégiée ; la DMEK est techniquement incertaine à cet âge. À défaut une kératoplastie transfixiante de petit diamètre sera effectuée si nécessaire (**Figure 4**).

Bibliographie

1. Weiss JS, Rapuano CJ, Seitz B, Busin M, Kivela TT, Bouheraoua N, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies-Edition 3. *Cornea* 2024;43(4):466-527.
2. Mehta N, Verma A, Achanta DS, Kannabiran C, Roy S, Mishra DK, et al. Updates on congenital hereditary endothelial dystrophy. *Taiwan J Ophthalmol* 2023;13(4):405-16.
3. Bourges J-L. Les dystrophies de cornée. *Journal Français d'Ophtalmologie* 2017;40(7):606-21.
4. Vithana EN, Morgan P, Sundaresan P, et al. Mutations in sodium-borate cotransporter *SLC4A11* cause recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED2). *Nat Genet* 2006;38(7):755-57.
5. Romero MF, Chen AP, Parker MD, Boron WF. The SLC4 family of bicarbonate (HCO_3^-) transporters. *Mol Aspects Med* 2013;34(2-3):159-82.

16.

Dystrophies épithéliales, épithélio-stromales et stromales

Pr Jean-Louis Bourges

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Cochin et Hôpital Necker-Enfants malade, Université Paris Cité, Équipe INSERM 1138-17, Centre de recherche des Cordeliers, Paris, CCMR en Ophtalmologie OPHTARA

PLAN

1. Présentation clinique
2. Explorations fonctionnelles
3. Diagnostic génétique et histologique
4. Diagnostic différentiel
5. Prise en charge thérapeutique

1. Présentation clinique

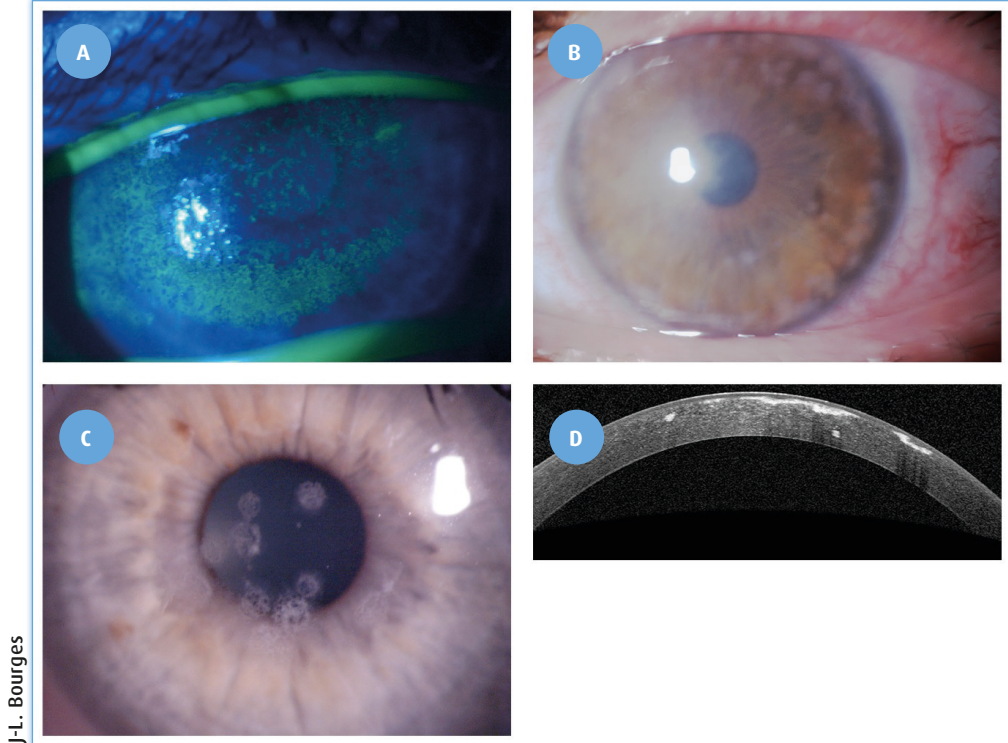
Les dystrophies épithéliales, épithélio-stromales et stromales peuvent revêtir plusieurs formes cliniques et sont parfois difficiles à diagnostiquer en particulier chez l'enfant chez qui la symptomatologie peut être trompeuse (1,2). L'enfant se présente avec une symptomatologie parfois assez fruste. Il peut présenter une photophobie, un blépharospasme, un larmolement clair. Il peut aussi présenter des crises aiguës d'œil rouge et douloureux pouvant durer plusieurs jours. La baisse d'acuité visuelle est souvent plus tardive. Classiquement, il faudra rechercher des cas familiaux (en particulier pour les formes autosomiques dominantes) ou une consanguinité. Chez l'adulte jeune, la symptomatologie se présente de façon différente par une altération visuelle mais souvent par des érosions épithéliales récidivantes, bilatérales invalidantes. Pour évoquer le diagnostic certaines formes particulières sont évocatrices. Un aspect en médaillon central fait penser aux dystrophies TGFBI (**Figure 1**). Un

aspect cristallin fait évoquer les dystrophies métaboliques liées au cycle du cytochrome P450, au cholestérol ou ses transporteurs. Avec un aspect laiteux diffus, il est utile d'évoquer les mucopolysaccharidoses et les anomalies de la matrice stromale (**Figure 2**) (3). Dans ce dernier cas, il faudra rechercher les manifestations systémiques des mucopolysaccharidoses à type de dysmorphie, de retard psychomoteur ou autres atteintes systémiques.

2. Explorations fonctionnelles

L'examen à la lampe à fente est essentiel. Il permet de réaliser des photos numériques de suivi biomicroscopique pour affiner le phénotype et surveiller l'évolution. L'OCT de cornée est essentiel pour observer la cornée si nécessaire avec un OCT portable. Il permet de mesurer l'épaisseur cornéenne et d'apprécier sa structure. L'échographie en mode UBM permet de confirmer l'épaisseur cornéenne et de montrer qu'il n'existe pas de synéchies irido-cornéennes.

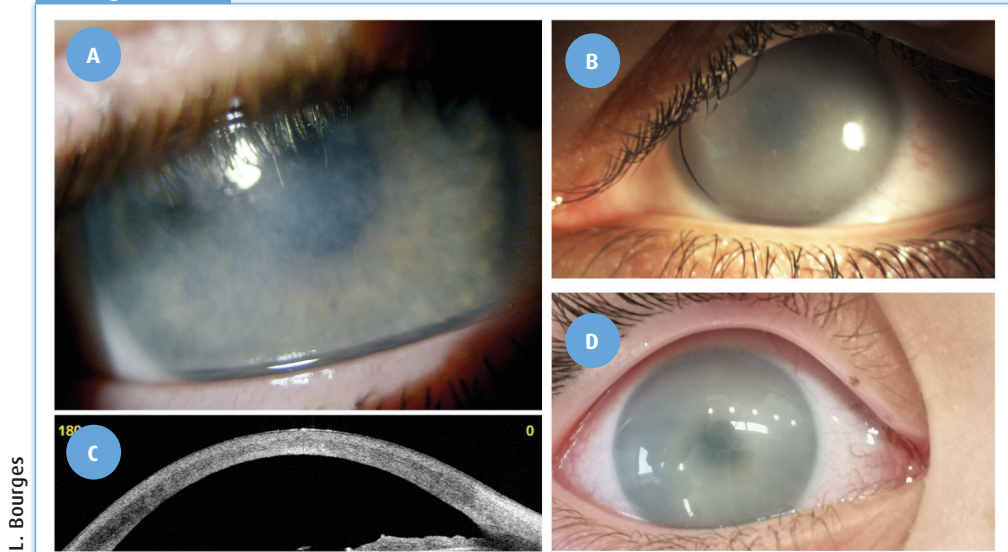
Figure 1



J.-L. Bourges

Dystrophies cornéennes (DC) épithéliales, épithélio-stromales et stromales. **A** : DC de Meesmann, progressivement invalidante par crises douloureuses et photophobes depuis la première décennie ; aspect de microvésicules intraépithéliales pures et diffuses. **B** : DC granulaire maculaire, avec aspect dépoli irrégulier et accumulations granulaires à bords flous jusqu'en périphérie prélimbique ; l'épaisseur cornéenne est diminuée car l'atteinte implique le kératane sulfate de la matrice stromale. **C et D** : DC granulaire de type 2 (Avellino, ici R124H) ; les dépôts granulaires sont stromaux superficiels et profonds, en médaillon central, comme en atteste la coupe OCT (**D**), mais pas encore spiculés chez l'enfant ; les spicules apparaissent plus tard.

Figure 2



J.-L. Bourges

Anomalies cornéennes métaboliques de la matrice stromale. **A** : mucopolysaccharidose de type Hurler (**A**) et Hurler-Scheie (**B**) avec leur aspect laiteux « poussiéreux ». **C** : La coupe OCT montre les opacités diffuses, parfois prédominantes dans le tiers stromal antérieur. **D** : Dystrophie cornéenne de Turpin, liée à une anomalie de la décorine stromale.

Devant toute suspicion de diagnostic, une recherche génétique moléculaire sera prescrite. Devant toute suspicion de mucopolysaccharidose, un examen pédiatrique spécialisé sera prescrit avec un bilan métabolique ciblé.

3. Diagnostic génétique et histologique

Le diagnostic génétique dépend du type de la dystrophie de cornée et du phénotype observé. Les dystrophies de cornée liées à TGFB1 sont autosomiques dominantes, la dystrophie de cornée maculaire est autosomique récessive, les dystrophies syndromiques sont le plus souvent autosomiques récessives.

Les opacités cornéennes correspondent soit à une accumulation dans les lamelles stromales (épaississement, opacités hétérogènes), soit à une malformation de la matrice par anomalie d'une de ses composantes (pachymétrie normale ou diminuée, opacités relativement homogènes et diffuses) (4).

4. Diagnostic différentiel

Le glaucome congénital peut être évoqué comme diagnostic différentiel en premier lieu si l'enfant a moins de 3 ans et dans ce cas, il est habituellement envoyé en urgence dans un service d'ophtalmopédiatrie. Les autres dystrophies cornéennes peuvent aussi constituer un diagnostic différentiel en particulier la dystrophie endothéliale héréditaire congénitale (CHED).

L'insuffisance limbique de l'aniridie congénitale, si l'hypoplasie irienne est discrète, peut aussi constituer un diagnostic différentiel mais le nystagmus présent indique une atteinte par hypoplasie fovéolaire absente des dystrophies cornéennes. Certaines maladies métaboliques peuvent présenter des dépôts intracornéens comme la cystinose. La présence des cristaux cornéens permet le diagnostic et impose un traitement rapide par collyre chélateur à base de cystéamine.

5. Prise en charge thérapeutique

Les opacités cornéennes deviennent progressivement invalidantes. Malheureusement, la récurrence après ablation des opacités est la règle. La stratégie thérapeutique de long terme est économe, progressive du moins au plus invasif.

5.1. Traitement médical

Il utilise des lubrifiants locaux de préférence de haute viscosité et sans conservateur. Les filtres polarisés peuvent aider le patient en cas de photophobie. Le traitement des anomalies métaboliques est pluridisciplinaire et passe par une prise en charge pédiatrique spécialisée.

5.2. Traitement chirurgical

- Il y aura un recours à la chirurgie si les opacités sont
- a. antérieures et régulières : photokératectomies (PKT) itératives superficielles ;
 - b. antérieures et irrégulières : kératectomies lamellaires superficielles ;
 - c. moyennes ou profondes : kératoplastie lamellaire.

Bibliographie

1. Weiss JS, Rapuano CJ, Seitz B, Busin M, Kivela TT, Bouheraoua N, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies-Edition 3. *Cornea* 2024;43(4):466-527.
2. Mehta N, Verma A, Achanta DS, Kannabiran C, Roy S, Mishra DK, et al. Updates on congenital hereditary endothelial dystrophy. *Taiwan J Ophthalmol* 2023;13(4):405-16.
3. Bourges J-L. Les dystrophies de cornée. *J Fr Ophtalmol*. 2017;40(7):606-21.
4. Bourges J-L. La cornée en pratique clinique: Sauramps médical; 2021.

17.

Sclérocornée/*Cornea plana*

Pr Jean-Louis Bourges

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Cochin et Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris Cité, Équipe INSERM 1138-17, Centre de recherche des Cordeliers, Paris. CCMR en Ophtalmologie OPHTARA

PLAN

1. Présentation clinique
2. Diagnostic génétique
3. Diagnostic différentiel
4. Explorations fonctionnelles, imagerie
5. Prise en charge thérapeutique

1. Présentation clinique

La *cornea plana* est une anomalie congénitale de forme de la cornée qui est aplatie. La sclérocornée congénitale est une opacification blanche de la cornée. Les deux anomalies sont souvent combinées (1). À la naissance, le phénotype va de l'opacité vascularisée limbique cornéenne, à l'opacité totale cornéenne blanche avec agénésie limbique mais sans conjonctivalisation cornéenne (**Figure 1A, 1B, 1C**). La courbure cornéenne est aplatie, créant une forte hypermétropisation si le centre cornéen reste transparent. Elle peut être associée avec des formes syndromiques variées (2). La présence à la naissance, d'une atteinte bilatérale (les formes unilatérales sont rares), prédominante au limbe, associée à une cornée plate est très évocatrice. L'association syndromique, à une microphthalmie, à une hypertension rebelle de dysgénésie angulaire est aussi très évocatrice.

Selon l'importance de l'atteinte cornéo-limbique, de l'opacité périphérique, de l'association à d'autres dysgénésies de segment antérieur et de l'aplatissement kéra-

tométrique, on désigne des entités différentes allant de la sclérocornée à la *cornea plana* (2). L'association syndromique fréquente mais inconstante traduit que la sclérocornée/*cornea plana* est un symptôme qui traduit une anomalie embryonnaire (dans la période 7 à 10^e SA, crête neurale) et non la conséquence dystrophique cornéenne d'une unique mutation.

2. Diagnostic génétique

Plusieurs ségrégations ont été rapportées sur les chromosomes X, 6, 18 et 22 selon les phénotypes généraux. La transmission peut être soit autosomique, soit récessive (sévère), soit dominante (50 %).

3. Diagnostic différentiel

Le syndrome et l'anomalie de Peters se présentent avec des opacités cornéennes et endothéliales mais elles sont de préférence centro-cornéennes avant d'être diffuses. La cornée est épaissie mais pas vraiment plate ni de diamètre diminué (**Figure 1D**).

Figure 1



J.-L. Bourges

Sclérocornée/Cornea plana. La courbure cornéenne est plate ($< 40 D$) avec une opacification microvascularisée depuis la périphérie, sans limbe superficiel identifiable clairement. L'opacité est variable, allant d'un secteur (A) ou de plusieurs quadrants en moyenne périphérie (B) jusqu'à l'agénésie limbique circonférentielle (C). Diagnostic différentiel : l'anomalie de Peters opacifie aussi la cornée à la naissance, mais de manière privilégiée centrale, sans agénésie limbique (D).

Les autres opacités cornéennes stromales périphériques (dystrophie cornéenne de Schnyder, *fish-eye disease* et autres maladies métaboliques, gérontoxon précoce) n'ont en principe pas de vascularisation ni d'insuffisance limbique.

4. Explorations fonctionnelles, imagerie

La prise de PIO élimine un glaucome associé. Des tests cliniques spécifiques comme la sensibilité cornéenne peuvent être réalisés.

L'OCT de segment antérieur apprécie l'épaisseur, la forme cornéenne, l'angle et l'aspect cristallinien. L'échographie en mode UBM est souvent réalisée si l'OCT n'est pas une option.

5. Prise en charge thérapeutique

Le traitement médical inclut la correction de l'hypermétropie et le cas échéant, une prise en charge pluridisciplinaire générale. Le traitement chirurgical est le plus souvent de mauvais pronostic en raison de l'absence de limbe (cicatrisation épithéliale déficiente) et de l'agénésie angulaire (HTO rebelle).

Bibliographie

1. Bourges J.-L. La cornée en pratique clinique: Sauramps médical; 2021.
2. Rajagopal R, Giridhar D, Biswas J. Overview of sclerocornea. Taiwan J Ophthalmol 2023;13(4):461-6.

18.

Kératoglobe isolé et syndromique

Pr Jean-Louis Bourges¹, Pr Dominique Bremond-Gignac²

1. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Cochin et Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris Cité, Equipe INSERM 1138-17, Centre de recherche des Cordeliers, Paris. CCMR en Ophtalmologie OPHTARA

2. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, Université Paris Cité

PLAN

1. Cas clinique
2. Présentation clinique du kératoglobe
3. Exploration et imagerie
4. Diagnostic différentiel
5. Étiologie
6. Syndrome d'Ehlers-Danlos
7. Complications
8. Prise en charge thérapeutique

1. Cas clinique

Une enfant de six ans se présente à la consultation d'ophtalmologie. Les parents se plaignent du fait que l'enfant a les « yeux globuleux ». Dans ses antécédents, il est noté une cyphoscoliose sévère traitée par corset. L'échocardiographie réalisée à l'âge de 5 ans a révélé un prolapsus de la valve mitrale. Il n'y a pas d'antécédents familiaux remarquables et les parents ne sont pas consanguins. À l'examen, l'acuité visuelle est diminuée à 6/10° P2 ODG avec une correction optique de -6 D en équivalent sphérique aux deux yeux. La PIO est basse à 6/6 ODG. L'examen à la lampe à fente retrouve une cornée saillante évoquant fortement un kératoglobe (**Figure 1**). Des taches sclérales bleutées sont présentes au niveau des deux yeux. Le fond d'œil ne retrouve pas d'anomalie. Des imageries sont réalisées avec une topographie cornéenne et un OCT de cornée.

La cornée est d'une finesse extrême à 350 microns d'épaisseur et confirme ainsi le diagnostic clinique de kératoglobe. La cyphoscoliose précoce associée fait largement soupçonner un syndrome d'Ehlers-Danlos. Un bilan génétique est proposé. Après examen par NGS, un variant dans le gène *COL5A2* confirme le diagnostic génétique de syndrome d'Ehlers-Danlos.

2. Présentation clinique du kératoglobe

L'enfant se présente avec une impression de « gros œil ». L'impression est, en fait, une cornée globalement protruse, proéminente, de grande taille mais il s'agit plus d'une ectasie que d'une augmentation de diamètre, (**Figure 2**) au contraire d'une mégalo cornée. Il présente souvent aussi une mauvaise acuité visuelle, bilatérale, avec une évolution lente progressive.

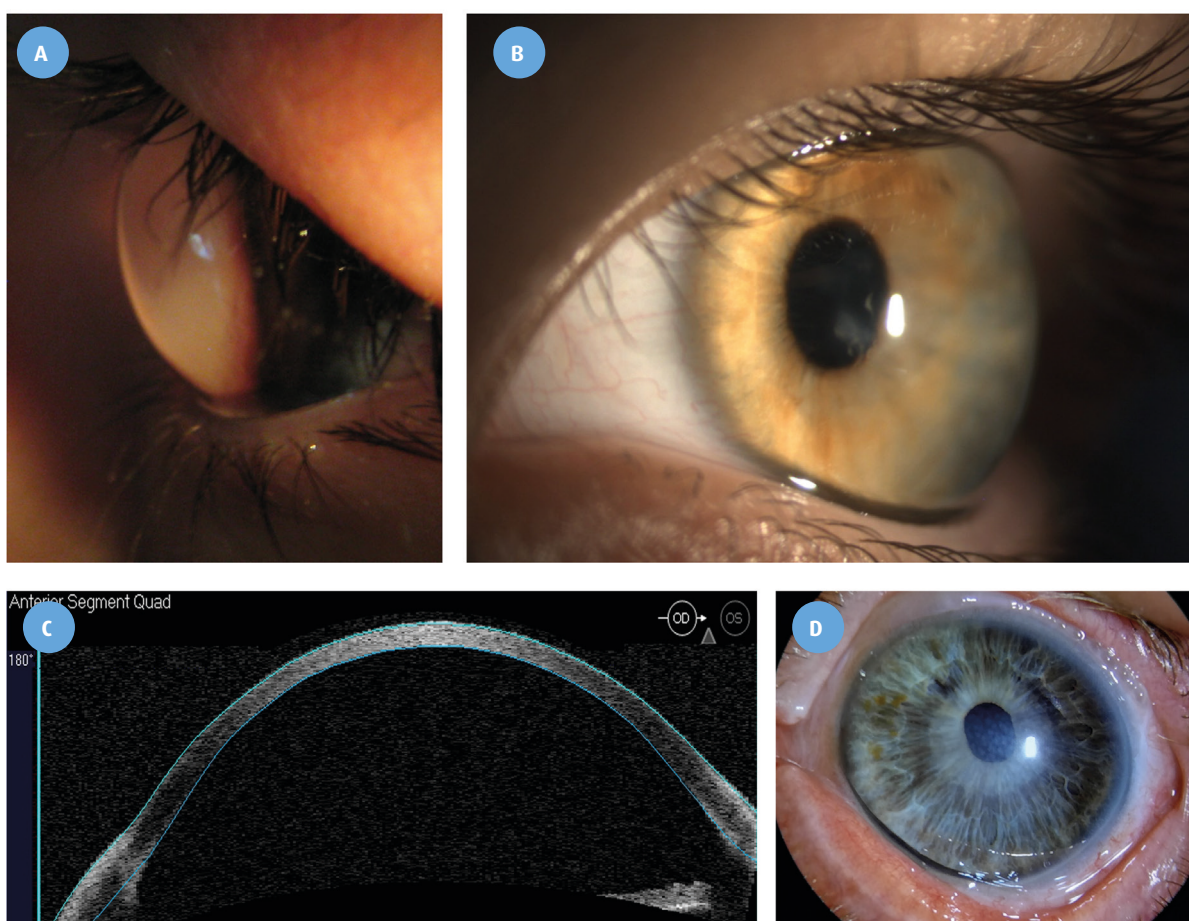
Figure 1



D. Bremond-Gignac

Kératoglobe, vue de profil à la lampe à fente.

Figure 2



J-L. Bourges

Kératoglobe. A : La vue de profil montre l'ectasie diffuse de la cornée, son irrégularité de courbure et sa finesse. B : Le kératoglobe peut développer des opacités par fractures de la couche de Bowman (comme ici) ou par détachement descémétique. C : Les coupes OCT doivent explorer une importante profondeur de champ. L'OCT de segment antérieur visualise la finesse pachymétrique diffuse. D : Mégaloconée (diagnostic différentiel, augmentation du diamètre cornéen sans anomalie d'épaisseur).

3. Exploration et imagerie

Les examens complémentaires aident à évoquer le kératoglobe.

La pachymétrie montre un amincissement total, prédominant en anneau de moyenne périphérie. L'OCT de segment antérieur est privilégié plus que l'OCT de cornée seul, qui ne visualise pas l'ensemble du kératoglobe. Il objective l'amincissement et sa localisation, tout comme la déformation. La topographie est peu contributive car la déformation est globale. Cependant, la vidéotopographie peut retrouver une kératométrie > 60 D y compris en moyenne périphérie circonférentielle et avec taille oculaire normale. Certains signes comme la sclère bleutée ou d'autres signes de maladie d'Ehlers-Danlos orientent vers un kératoglobe syndromique.

4. Diagnostic différentiel

Devant un kératoglobe, il faut évoquer deux diagnostics. La buphtalmie du glaucome congénital mais dans ce cas tout le globe est dilaté et il existe des stries descémétiques multidirectionnelles cicatricielles de Haab. La mégalocornée (**Figure 2**) doit aussi être évoquée avec une cornée augmentée en taille mais son épaisseur et sa courbure restent normales. En revanche, une mégalocornée syndromique peut s'accompagner de dysgénésies du segment antérieur.

5. Étiologie

L'étiologie du kératoglobe est inconnue et d'origine génétique non connue. Il est dans ce cas isolé. Non isolé, il peut s'inscrire dans le cadre d'un syndrome d'Ehlers-Danlos. Il accompagne beaucoup plus rarement un syndrome de Rubinstein-Taybi.

6. Syndrome d'Ehlers-Danlos

Le syndrome d'Ehlers-Danlos se manifeste de façon très variable par des signes oculaires et/ou extra-oculaires dont la cause est génétique. Le syndrome d'Ehlers-Danlos comporte un groupe hétérogène de troubles héréditaires du tissu conjonctif causés par des mutations dans les gènes impliqués dans la structure et/ou la biosynthèse du collagène et d'autres protéines de la matrice extracellulaire. La classification des syndromes d'Ehlers-Danlos décrit 13 sous-types (dans 20 gènes) basés sur les manifestations cliniques, et des

anomalies génétiques ont été trouvées dans 20 gènes différents. Le type classique dans 90 % des cas est le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile. Le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire représente moins de 5 % des cas. Les principaux critères du syndrome d'Ehlers-Danlos classique sont l'hyperextensibilité cutanée, les cicatrices atrophiques et le syndrome d'hypermobilité généralisée. Le syndrome d'Ehlers-Danlos classique est principalement causé par des mutations hétérozygotes des gènes *COL5A1* et *COL5A2*, codant pour le collagène de type V. La transmission est autosomique dominante. La scoliose est une autre manifestation courante chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos. En particulier, la cyphoscoliose sévère est un critère majeur pour le diagnostic du syndrome d'Ehlers-Danlos cyphoscoliotique s'il est associé à une hypotonie musculaire congénitale et à une hypermobilité généralisée. La cyphoscoliose apparaît à la naissance ou dans la petite enfance et progresse rapidement. Le syndrome d'Ehlers-Danlos cyphoscoliotique est dû à des mutations pathogènes dans les gènes *PLOD1* ou *FKBP14*.

Parmi les formes rares de syndrome d'Ehlers-Danlos, un type particulier est défini par des signes oculaires, c'est le syndrome de la cornée fragile ou *Brittle cornea*. Il associe un phénotype oculaire sévère avec une cornée fine et un kératocône ou kératoglobe. La caractéristique ophtalmique la plus constante étant la sclère bleue. D'autres signes oculaires peuvent être observés comme une myopie forte, une rupture du globe par risque de perforation cornéenne, spontanée ou après un traumatisme mineur, ou un décollement de rétine. Ces signes oculaires accompagnent un syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobilité articulaire. Pour les signes articulaires, il peut être observé une dysplasie de hanche, une scoliose, une arachnodactylie, un hallux valgus, une contracture des doigts et/ou une hypotonie. Il a aussi été décrit une surdité et une peau douce. Le syndrome de la cornée fragile est de transmission autosomique récessive et il est dû à des mutations pathogènes dans les gènes *ZNF469* ou *PRMD5*.

7. Complications

Le décollement descémétique en « pont » est une complication rare et il crée un œdème complet brutal. Par ailleurs, le stroma cornéen est extrêmement fragile à tout évènement contondant, trauma, incision/sutures. Ceci contre-indique les chocs.

Figure 3



J.-L. Bourges

Kératoglobe. Aspect 20 ans après la réalisation d'une kératoplastie transfixiante sur un kératoglobe. On observe la protrusion du greffon, la disjonction du lit de greffe et un amincissement extrême de la cornée receveuse inférieure.

8. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge est en premier lieu médicale. Il faut expliquer aux parents l'intérêt des mesures préventives sachant que la cornée est très fine. Il faut conseiller d'éviter les activités pouvant entraîner un choc sur la cornée avec risque de perforation (les sports de contact, les jeux de ballon...) et de porter des lunettes pour une protection mécanique et des lunettes solaires. La correction optique doit être prescrite après cycloplégie et retrouve souvent une myopie modérée à forte. Pour le syndrome d'Ehlers-Danlos, il faut de plus éviter les activités phy-

siques qui impliquent un impact important sur les articulations, afin de ne pas aggraver la cyphoscoliose. L'adaptation en verres de contact d'exception est désormais possible, bien que très sur-spécialisée. Le décollement descemétique ne peut que rarement être réappliqué par tamponnement (interne ou externe). Il nécessite en général la réalisation délicate d'une DMEK de grand diamètre. La rupture traumatique doit être suturée avec des points sans tension rapprochés car le tissu est fragile. On peut privilégier les points à appuis multiples. Le lit de greffe périphérique est très pathologique. La kératoplastie donne des résultats réfractifs assez médiocres (Figure 3).

Bibliographie

1. Hansen LO, Garcia R, Cresta FB, Torricelli AAM, Bechara SJ. Pediatric keratoconus epidemiology: a systematic scoping review. *Int Ophthalmol* 2024;44(1):69.
2. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):8-26.
3. Perez-Roustit S, Nguyen DT, Xerri O, et al. Manifestations ophtalmologiques des syndromes d'Ehlers-Danlos : à propos d'une cohorte de 21 patients. *J Fr Ophtalmol*. 2019;42(7):722-9.
4. Foy M, de Mazancourt P, Bremond Gignac D, et al. Classical Ehlers-Danlos syndrome with severe kyphoscoliosis due to a novel pathogenic variant of COL5A2. *Clin Case Rep* 2022;10(11):e06338.
5. Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):70-115.
6. Incandela C, D'Oria F, Lapenna L, Acquaviva A. Penetrating keratoplasty in brittle Cornea syndrome: Case series and review of the literature. *Eur J Ophthalmol* 2024;34(1):11-17.
7. Deshmukh R, Ong ZZ, Rampat R, et al. Management of keratoconus: an updated review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1212314.

19.

Kératocône de l'enfant

Pr Jean-Louis Bourges¹, Pr Arnaud Sauer²

1. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Cochin et Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris Cité. Equipe INSERM 1138-17, Centre de recherche des Cordeliers, Paris. CCMR en Ophtalmologie OPHTARA

2. Service d'Ophtalmologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg

PLAN

1. Présentation clinique et épidémiologie
2. Explorations fonctionnelles
3. Formes cliniques
4. Physiopathologie et transmission génétique
5. Diagnostic différentiel
6. Prise en charge thérapeutique

Le kératocône est une maladie multifactorielle, rare chez l'enfant, mais qui présente quelques particularités cliniques qui doivent être connues par les ophtalmologistes.

1. Présentation clinique et épidémiologie

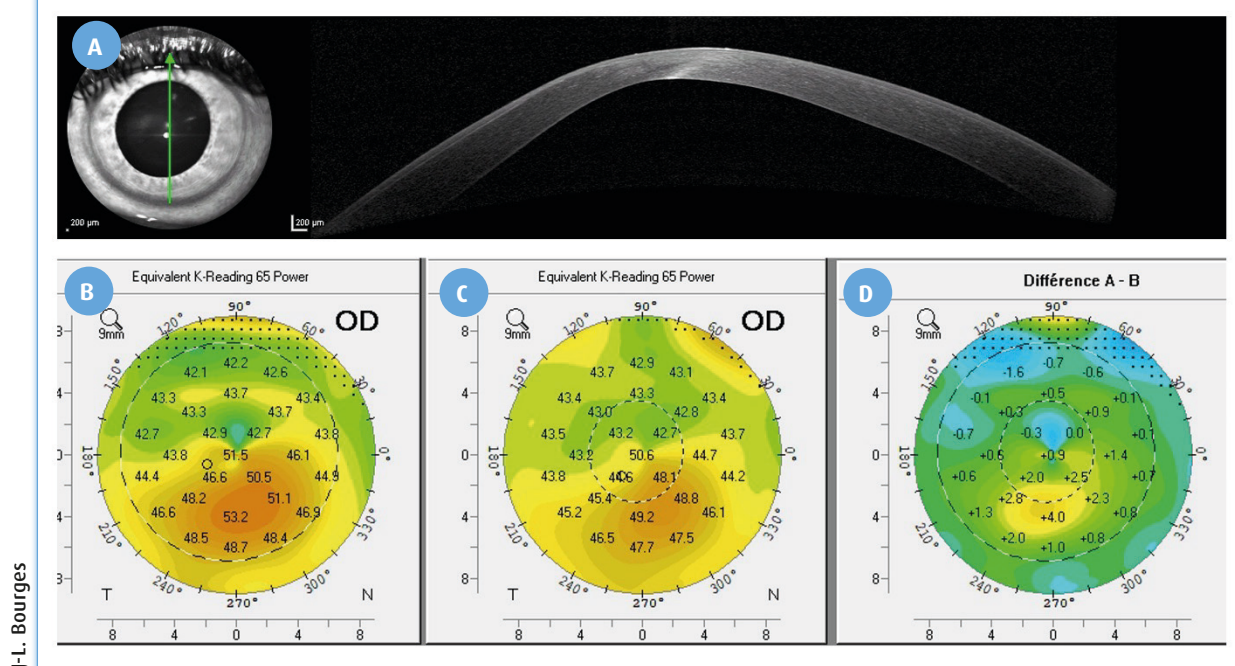
Le kératocône est décrit chez l'enfant à partir de l'âge de 4 ans, même si le diagnostic est plus souvent posé à la puberté. Sa prévalence est de 1 pour 2 000 en Europe, mais apparaît bien plus élevé en Asie et au Moyen-Orient. Une histoire familiale est fréquemment observée (15 à 25 % des cas pédiatriques). L'évolution est réputée plus rapide chez l'enfant car 30 % des diagnostics sont posés au stade 4 (contre 8 % chez l'adulte) (2). Enfin, le risque de kératoplastie transfixiante est très augmenté en cas de kératocône diagnostiqué avant l'âge de 15 ans avec un Odds Ratio à 7 (1).

La présentation clinique du kératocône de l'enfant peut être différente selon les antécédents mais, de plus, les formes peuvent aller depuis une forme lente insidieuse à une forme fulminante. À l'interrogatoire, il faut demander s'il existe des antécédents familiaux. À l'examen, l'association d'une acuité visuelle mal corrigée en verre non contact et d'un prurit oculaire est évocatrice d'une pression oculaire abaissée et mesurée en dessous de 10 mmHg. Enfin, la déformation du reflet spéculaire de la mire d'autoréfractomètre peut aussi orienter pour faire pratiquer une vidéotopographie et une pachymétrie. L'évolution progresse vers une tension sur la membrane de Descemet entraînant une ectasie et un œdème progressifs. La rare complication du kératocône est l'hydrops aigu s'accompagnant d'œdème de cornée, de douleurs oculaires aiguës et de photophobie sévère (2). L'examen clinique soigneux et la topographie cornéenne (**Figure 1**) permettent une stadification précise du kératocône (**Tableau I**).

Tableau I. Stadification du kératocône

Stades	Définition	K min	Acuité visuelle	Lampe à fente	Topographie cornéenne
Stade 1	Raréfaction stromale localisée	> 7,2 mm < 47 dioptries	0,1 à 0,5 normalisée en lunettes		Cône périphérique
Stade 2	Début ectasie	7,2 à 7,1 mm ≈ 47,5 dioptries	0,1 à 0,4 améliorée en lunettes ou lentilles		Petite ectasie et amincissement modéré
Stade 3	Protrusion et amincissement	7,10 à 7,0 mm > 47,5 dioptries	0,05 à 0,10 améliorable en lentilles Intolérance LC ++	Turbidité de la Bowmann = fragilité épithéliale	
Stade 4	Opacités	< 7,00 mm > 48,5 dioptries	AV NA < 0,05	Opacités stromales	

Figure 1



Kératocône de l'enfant. A : Coupe OCT d'un kératocône de stade 4, avec ectasie paracentrale et opacités antérieures et stromales profondes. B : kératométrie topographique de surveillance à 3 mois d'un kératocône. C : kératométrie initiale. D : comparaison entre la topographie initiale et de surveillance qui montre une progression manifeste de l'ectasie chez cet enfant atteint de kératocône.

2. Explorations fonctionnelles

Elles comprennent les topographies cornéennes d'élévation et une tomographie en cohérence optique (OCT), avec au minimum des cartes de courbures, d'épaisseurs stromale et épithéliale, la mesure du point cornéen le plus fin et la kératométrie maximale. Elles sont renouvelées pour observer la cinétique évolutive.

3. Formes cliniques

3.1. Forme familiale

Le diagnostic est aisément posé lors d'un dépistage systématique d'un enfant ou adulte jeune à risque.

3.2. Forme fulminante

L'enfant préadolescent se plaint d'une gêne visuelle. L'acuité est abaissée aux deux yeux. Elle résiste à la correction optique non contact. L'ectasie est bilatérale, progressant en quelques mois à la faveur d'un prurit, et accélérée par le frottement appuyé.

3.3. Forme unilatérale

La découverte est fortuite ou systématique. L'enfant voit bien d'un œil sans correction. Il n'a donc pas remarqué sa baisse de l'acuité visuelle importante de l'œil ectasique. La cornée fait régulièrement l'objet d'un appui digital répété.

3.4. Forme lentement progressive

Elle concerne en général le grand enfant. Elle est en principe bilatérale légèrement asymétrique.

3.5. Forme centrale

Elle entraîne une forte myopie cornéenne dès le jeune âge. Elle peut s'associer à une véritable myopie maladie avec progression de la longueur axiale.

3.6. Forme suite à frottement oculaire

Le plus souvent, il s'agit d'une forme frontière avec la kératoconjonctivite vernale (par le prurit) dont le kératocône complète progressivement le tableau. Mais beaucoup de syndromes accompagnés de malvoyance peuvent occasionner des frottements qui vont entraîner un kératocône. L'association syndromique peut s'observer avec les trisomies 18 ou 21, la maladie de Marfan ou d'Ehlers-Danlos, l'amaurose congénitale de Leber et autres dystrophies rétinienne sévères.

4. Physiopathologie et transmission génétique

Dans la physiopathologie du kératocône, parmi les différents éléments, le rôle du facteur génétique, de l'inflammation, le traumatisme d'appui local et l'évolution hormonale sont au premier plan chez l'enfant (2,3). Le module de Young (visco-élasticité) est modifié : la cornée est plus viscoélastique. L'épaisseur des lamelles de collagène diminue, en général dans l'aire temporale inférieure, de moindre pression palpébrale. L'ectasie cornéenne se produit à cet endroit (4). La puissance cornéenne réfractive augmente et se disperse de manière irrégulière. L'atopie favorise le prurit qui entraîne le frottement appuyé, mal contrôlable chez l'enfant. La pression (appui local) sur la cornée favorise l'évolution ectasique. Actuellement, la transmission génétique est mal connue probablement par la diversité des mécanismes et des gènes impliqués. Au total, la physiopathologie est multifactorielle (Figure 2).

5. Diagnostic différentiel

Plusieurs autres diagnostics peuvent être évoqués mais le diagnostic sera établi grâce au contexte :

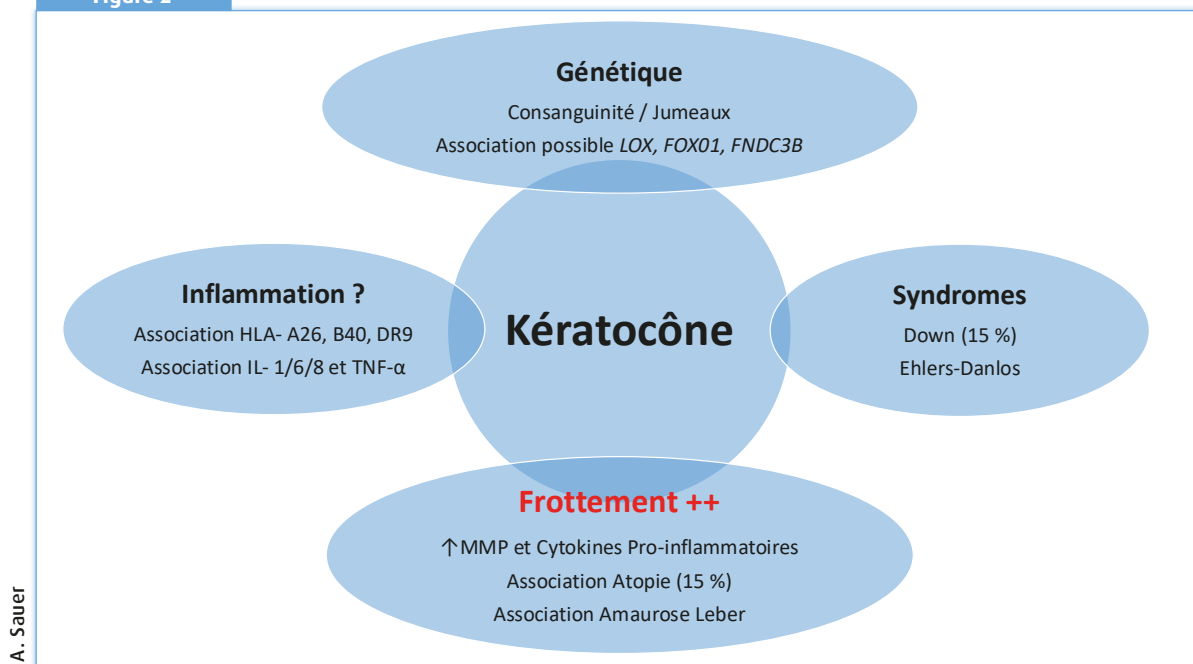
- le pseudo-kératocône : devant une ectasie post-traumatique par exemple ;
- le kératoglobe et ses diagnostics différentiels (voir chapitre du kératoglobe) ;
- l'astigmatisme congénital : il est aussi progressif avec des courbures augmentées mais puisqu'il est régulier, la correction optique en lunette est satisfaisante ;
- l'apex cornéen « décentré » dont il faut se méfier sur les diagnostics purement topographiques, tout comme un décalage de l'axe optique vis-à-vis de l'axe cornéen (angle kappa augmenté). Tous deux sont physiologiques.

6. Prise en charge thérapeutique

L'enjeu principal est de limiter la progression du kératocône qui est quasi inéluctable chez l'enfant (88 % de progression dans les diagnostics avant 15 ans).

Le frottement doit être aboli. Il faut insister sur l'arrêt de l'appui cornéen par des traitements antiallergiques et antiprurigineux topiques, voire généraux. Dans les stades 1 et 2, les lunettes et les lentilles permettent en général de maintenir une acuité visuelle correcte. L'adaptation en

Figure 2



Physiopathologie du kératocône.

lentilles reste cependant un challenge difficile chez l'enfant, même si l'apport des lentilles à appui scléral a permis de proposer davantage d'adaptations réussies au cours des dernières années.

La photopolymérisation cornéenne (*Cross-linking* du collagène par vitamine B2 et traitement UV) est un traitement souvent proposé chez l'enfant. L'objectif est de stopper l'évolution de l'ectasie par polymérisation du collagène stromal. Les publications récentes soulignent l'efficacité supérieure de la technique Epi-off (désépithélialisation avant photopolymérisation) qui montre un pourcentage de progression entre 15 et 25 % après traitement contre 50 % pour la technique avec iontophorèse et Epi-On. Le traitement doit être proposé précocement devant toute progression. Les deux principaux facteurs d'échec sont les cornées plus fines que 450 μ et les kératocônes centraux ou paracentraux (5).

Une solution optique adaptée à l'âge et au besoin peut être proposée. Les options disponibles sont les lunettes, les lentilles souples et rigides, les verres scléraux, les segments intra-cornéens plastiques ou biologiques (mais les données sont très rares chez l'enfant et ces traitements aggravent les frottements dans la population pédiatrique), la photokératectomie cornéoplastique, et en dernier recours les kératoplasties additionnelles ou de remplacement. En cas de kératoplastie, les rares études chez l'enfant n'ont pas montré de survie supérieure des kératoplasties lamellaires par rapport aux kératoplasties transfixiantes. Cependant, la kératoplastie lamellaire antérieure doit être proposée en première intention pour conserver l'endothélium sain et souvent encore riche, même si une petite courbe d'apprentissage est nécessaire pour le chirurgical.

Bibliographie

1. Buzzonetti L, Bohringer D, Liskova P, Lang S, Valente P. Keratoconus in Children: A Literature Review. *Cornea*. 2020 Dec;39(12):1592-98.
2. Bourges J-L. La cornée en pratique clinique: Sauramps médical; 2021.
3. Price LD, Larkin DFP. Diagnosis and management of keratoconus in the paediatric age group: a review of current evidence. *Eye (London, England)* 2023;37(18):3718-24.
4. Sajjad A, Sugar J, Kang K. 4.18. keratoconus and other ectasia. In: Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology*. 6th ed: Mosby Elsevier; 2022. p. 233-37.
5. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg* 2012 ; 28(11): 753-8.

20.

Microcornée et mégalocornée

Pr Matthieu Robert^{1,2}

1. Service d'Ophtalmologie, Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

2. Centre Borelli, UMR 9010, CNRS-SSA-ENS Paris, Université Saclay-Paris Cité, Paris

PLAN

1. Microcornée
2. Mégalocornée

1. Microcornée

1.1. Cas clinique

Un nouveau-né de 3 jours est adressé en consultation en raison de la constatation de microcornées bilatérales. Les yeux sont à peine visibles compte tenu de leur taille. Cette microcornée s'intègre visiblement dans le cadre d'une microphthalmie. L'examen clinique est plus aisé à 3 jours qu'à trois mois, en raison de l'absence de nystagmus constitué. Il est cependant impossible sans l'usage de blépharostats nouveau-nés, mis en place après anesthésie cornéenne et sédation au sirop de glucose. Il doit impérativement être réalisé avant et après dilatation pupillaire en raison de l'importance de l'analyse de l'iris. Il montre la présence bilatérale de cornées très petites, d'un colobome irien et d'une cataracte obturante dans l'aire du colobome (**Figure 1**). L'échographie en mode B montre une rétine à plat mais vraisemblablement colobomateuse. La vision ne sera pas normale, mais il est important de ne pas poser de pronostic trop assuré sur la fonction visuelle. Un examen sous anesthésie générale, suivi d'une chirurgie de la cataracte sans implantation est programmé à l'âge de 2 mois.

1.2. Microcornée

La microcornée (au sens large, cornée de diamètre inférieur à la normale) s'intègre quasiment toujours dans un cadre syndromique plus large : le plus souvent microphthalmie colobomateuse (**Figure 2**), ou associée à une anomalie de Peters (**Figure 3**) ou encore à une persistance de la vascularisation fœtale ; plus rarement autres syndromes comme le syndrome micro-Warburg (**Figure 4**) (microcornée, microphthalmie, cataracte congénitale, atrophie optique, dysplasie corticale, hypoplasie calleuse, déficience intellectuelle sévère, diplégie spastique et hypogonadisme). Dans toutes ces situations, la microcornée n'est que l'un des symptômes d'une affection plus spécifique, traitée dans un autre chapitre.

Quand elle s'associe à une cataracte congénitale, elle rend la chirurgie plus complexe et contre-indique généralement l'implantation primaire. Une voie d'abord sclérale tunellisée est vivement conseillée, afin de permettre une action dans une chambre antérieure très petite. Une aspiration manuelle du cristallin à la canule de Charleux courbe peut être plus simple dans les cas où les bords de l'orbite ne permettent pas l'introduction d'une canule d'aspiration mécanique.

Figure 1



M. Robert

Aspect de microcornée dans le cadre d'une microphthalmie colobomateuse avec cataracte congénitale blanche obturante.

Figure 2



M. Robert

Aspect de microcornée dans le cadre d'une microphthalmie colobomateuse chez un grand enfant. Les yeux ont peu changé d'apparence depuis la naissance. Il existe un vaste colobome chorio-rétinien bilatéral.

Figure 3



M. Robert

Aspect de microcornée dans le cadre d'une dysgénésie sévère du segment antérieur.

Figure 4



M. Robert

Aspect typique de microcornée dans le cadre d'une microphthalmie dans un syndrome micro-Warburg.

On ne parlera de « microcornée congénitale » au sens strict que lorsque celle-ci n'entre ni dans le cadre d'une microphthalmie (œil malformé), ni dans le cadre d'une nanophthalmie (œil globalement petit). C'est donc une occurrence exceptionnelle. C'est le cas lorsqu'il existe aussi une myopie axiale présente d'emblée – en effet, l'association microphthalmie et myopie évolutive secondaire est fréquente dans le cadre de myopie compliquant une amblyopie profonde liée à la malformation initiale. Ces microcornées peuvent être syndromiques en dehors des cadres cités plus haut dans le cadre du syndrome MM-CAT, qui associe microcornée, atrophie chorioretinienne myopique et télécanthus (**Figure 5**). Il s'agit d'une affection exceptionnelle, récessive autosomique, secondaire à des mutations dans *ADAMTS18*.

2. Mégalocornée

2.1. Cas clinique

Un nourrisson de 4 mois est adressé pour suspicion de glaucome congénital devant la constatation de « gros yeux » par le médecin de famille. L'examen en consultation montre effectivement des diamètres cornéens excessifs et une chambre antérieure très profonde (**Figure 6**). Cependant, il n'existe pas de photophobie évidente ; les cornées sont claires ; aucune strie de Haab n'est visible ; la pression intra-oculaire est mesurée à 4 mmHg au tonomètre à rebond ; le fond d'œil, facilement accessible, montre une absence d'excavation papillaire. Il est indispensable de compléter les mesures de biométrie. Un examen sous anesthésie générale peut être réalisé à cette fin. Les diamètres cornéens sont mesurés à 14 mm, les longueurs axiales sont dans les courbes normales pour l'âge. Le diagnostic de mégalocornée congénitale peut être posé.

2.2. Mégalocornée congénitale isolée

Le terme de mégalocornée – « grande cornée » – est en pratique utilisé au sens strict, c'est-à-dire réservé à une entité nosographique bien précise, où les deux cornées ont un diamètre supérieur à 13 mm, sans qu'il n'existe aucun argument initial pour un glaucome – en cas de glaucome congénital, le diamètre cornéen est également excessif, mais on emploie alors le terme de buphtalmie.

Le diagnostic est donc un diagnostic d'élimination et requiert de s'assurer de l'absence d'hypertonie intra-oculaire, d'œdème cornéen (la cornée est typiquement d'épaisseur normale ou fine à très fine) de stries de Haab, de longueur axiale anormalement élevée, enfin d'excavation papillaire. La profondeur de la chambre antérieure est typiquement supérieure à ce qui s'observe dans un glaucome congénital (en l'absence d'une longueur axiale supérieure à 36 mm, la présence d'un ratio profondeur de la chambre antérieure / longueur axiale $> 0,19$ serait un signe positif fort en faveur du diagnostic). Le diagnostic passe donc habituellement par un examen sous anesthésie générale comportant biométrie complète et analyse de l'angle irido-cornéen.

La mégalocornée congénitale est aussi parfois appelée « mégalophtalmie antérieure » en raison du fait que l'ensemble du segment antérieur est plus grand que la norme. Elle s'associe fréquemment à un myosis, une atrophie du stroma de l'iris, à un iridodonesis et à un phakodonesis – avec un risque d'ectopie et de luxation cristallinienne et par conséquent un risque de cataracte et de glaucome en cas de luxation antérieure du cristallin. Ce risque de complications impose un suivi strict à vie.

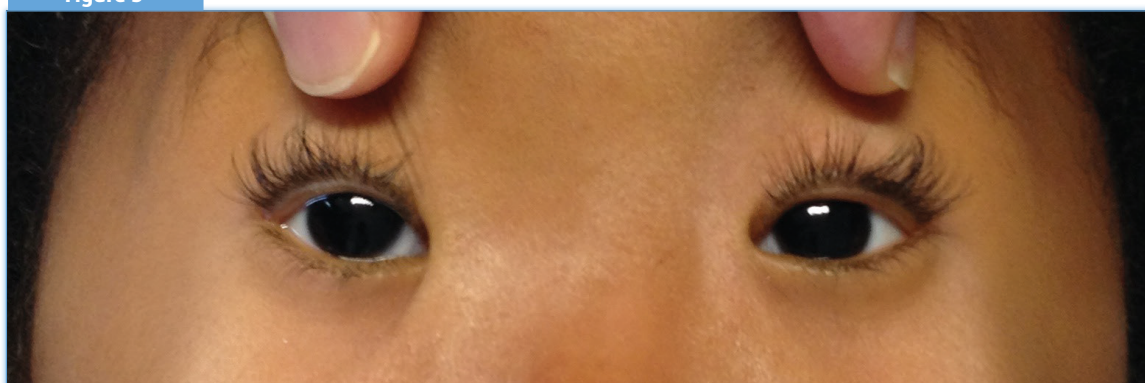
Un gène a été mis en cause dans la mégalocornée congénitale : *CHRD1*, situé en Xq23. La transmission est donc liée à l'X, avec une expression chez les enfants atteints et une absence de marqueur génétique chez les femmes porteuses de la mutation. Il n'existe en principe pas d'expression extra-oculaire de la maladie.

2.3. Syndrome de Neuhauser

On désigne par « syndrome de Neuhauser » (l'acronyme syndrome MMR est aussi parfois employé pour *Megalocornea-Mental Retardation*) l'association d'une mégalocornée à une déficience intellectuelle. Le retard psychomoteur est généralement diagnostiqué après la mégalocornée et il faut donc être particulièrement vigilant devant une forme sporadique de mégalocornée. Dans la moitié des cas sont présents : une hypotonie, un retard de croissance, une épilepsie, des malformations cérébrales, cardiaques, ostéo-articulaires. La cause de ce « syndrome » (qui constitue de ce fait plutôt une association polymalformative) n'est pas connue et possiblement multiple.

Figure 5

M. Robert



Aspect de microphthalmie dans le cadre d'un syndrome MM-CAT (microcornée, atrophie chorioretinienne myopique et télécanthus).

Figure 6

M. Robert



Aspect de mégalocornée congénitale typique.

Bibliographie

1. Aldahmesh MA, Alshammari MJ, Khan AO, Mohamed JY, Alhabib FA, Alkuraya FS. The syndrome of microcornea, myopic chorioretinal atrophy, and telecanthus (MM-CAT) is caused by mutations in ADAMTS18. *Hum Mutat* 2013;34:1195-9.
2. Khokhar S, Gupta S, Tewari R, Agarwal R, Gogia V, Sinha G, Agarwal T. Scleral tunnel phacoemulsification: Approach for eyes with severe microcornea. *Indian J Ophthalmol* 2016;64(4):320-2.
3. Davidson AE, Cheong SS, Hysi PG, Venturini C, Plagnol V, et al. Association of CHRD1 mutations and variants with X-linked megalocornea, Neuhauser syndrome and central corneal thickness. *PLoS One* 2014;9:e104163.
4. Gutierrez-Amavizca BE, Juarez-Vazquez CI, Orozco-Castellanos R, Arnaud L, Macias-Gomez NM, Barros-Nunez P. Neuhauser syndrome: a rare association of megalocornea and mental retardation: review of the literature and further phenotype delineation. *Genet Counsel* 2013;24:185-91.
5. Han J, Young JW, Frausto RF, Isenberg SJ, Aldave AJ. X-linked megalocornea associated with the novel CHRD1 gene mutation p. (Pro56Leu*8). *Ophthalmic Genet* 2015;36:145-8.
6. Neuhauser G, Kaveggia EG, France TD, Opitz JM. Syndrome of mental retardation, seizures, hypotonic cerebral palsy and megalocorneae, recessively inherited. *Z Kinderheilkd* 1975;120:1-18.

21.

Duplication du segment antérieur de l'œil

Pr Dominique Bremond-Gignac

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

PLAN

1. Cas clinique
2. Clinique de la duplication du segment antérieur

1. Cas clinique

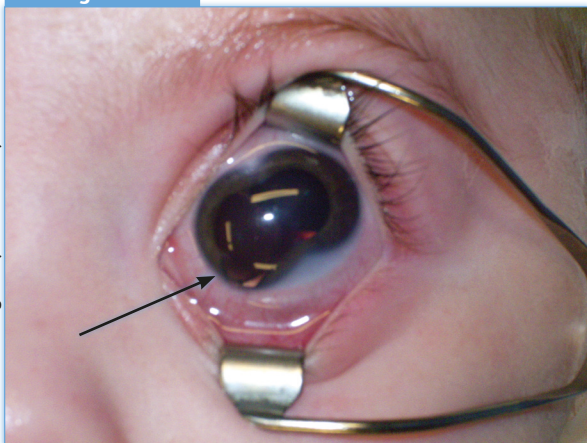
Un nouveau-né est envoyé dans la semaine qui suit sa naissance en ophtalmologie pour une buphtalmie inhabituelle de l'œil gauche. Le bébé ne présente pas d'anomalie systémique par ailleurs. Il n'y a pas d'antécédents familiaux. À l'examen à la lampe à fente portable, la cornée est claire mais elle est double avec deux cornées accolées et un diamètre horizontal de 16 mm. Il existe aussi un double iris en huit et il est noté un double cristallin clair relié par un fin canal et de forme irrégulière. L'œil adelphe ne montre aucune anomalie. Un examen sous anesthésie générale est réalisé. Au fond d'œil, il existe une seule papille optique mais dysplasique et un colobome chorio-rétinien inféro-papillaire. Le fond d'œil de l'œil droit ne montre pas d'anomalie. Un bilan pédiatrique complet ne retrouve aucune autre anomalie. Une analyse génétique n'a pas retrouvé d'anomalie connue. L'enfant est suivi régulièrement et elle présente une perception lumineuse. La taille du globe augmentant considérablement vu les deux cristallins en croissance, une chirurgie d'exérèse du cristallin est alors réalisée. Elle permet ainsi de stopper nette la croissance oculaire. Une prothèse de recouvrement est envisagée pour des raisons esthétiques mais difficile à réaliser.

2. Clinique de la duplication du segment antérieur

La duplication du segment antérieur de l'œil est une malformation ultra-rare due à un accident du développement oculaire. Le développement normal de l'œil dépend d'une séquence ordonnée d'induction, pour que la croissance, la migration et la différenciation s'effectuent au niveau de la partie dédiée de la face et au moment adéquat et se déroulent dans la bonne direction. Le développement oculaire provient de la structuration à partir de différents tissus, notamment du diencéphale, de l'ectoderme de surface sus-jacent et des cellules migrées à partir de la crête neurale. Le développement du futur cristallin, de la cornée, du stroma de l'iris et des structures du corps ciliaire de l'appareil de filtration de la chambre antérieure se forme à partir de l'ectoblaste et de plusieurs couches de mésoblaste. Toute perturbation de la croissance au cours de cette période précoce provoque de sévères malformations oculaires. Certaines malformations sont complètes et sévères telles l'anophtalmie, l'œil kystique congénital, la cyclopie, la synophtalmie (type de cyclopie où l'œil est dédoublé mais situé dans une cavité unique) ou la diplophthalmie (un œil normal et deux yeux séparés de deux ébauches dans deux orbites avec deux nerfs optiques).

Figure 1

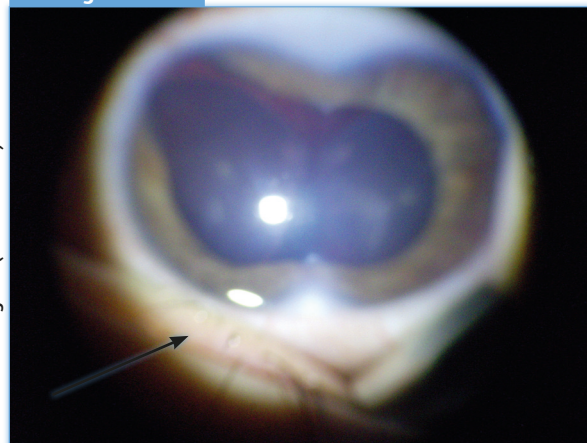
D. Bremond-Gignac (CHU Amiens)



Cas clinique de duplication du segment antérieur de l'œil.

Figure 2

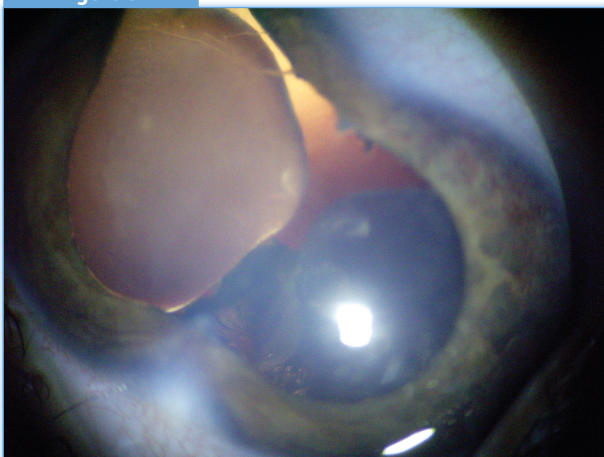
D. Bremond-Gignac (CHU Amiens)



Deux cristallins reliés par un fin canal.

Figure 3

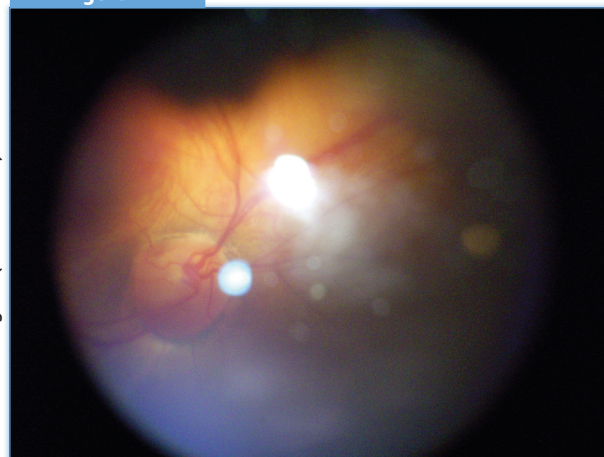
D. Bremond-Gignac (CHU Amiens)



Deux cristallins reliés par un fin canal.

Figure 4

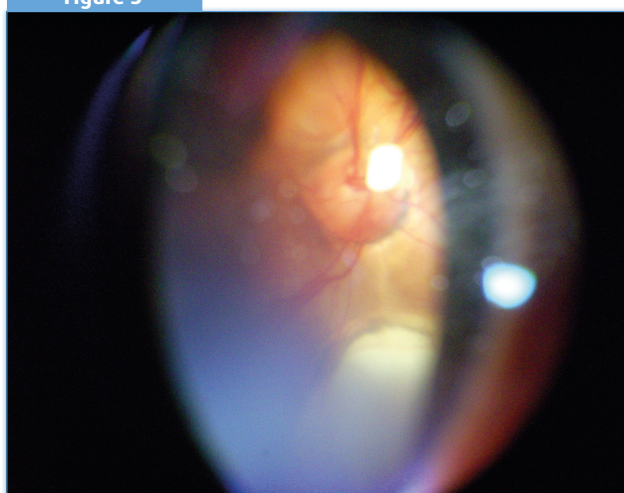
D. Bremond-Gignac (CHU Amiens)



Fond d'œil avec une seule papille dysplasique.

Figure 5

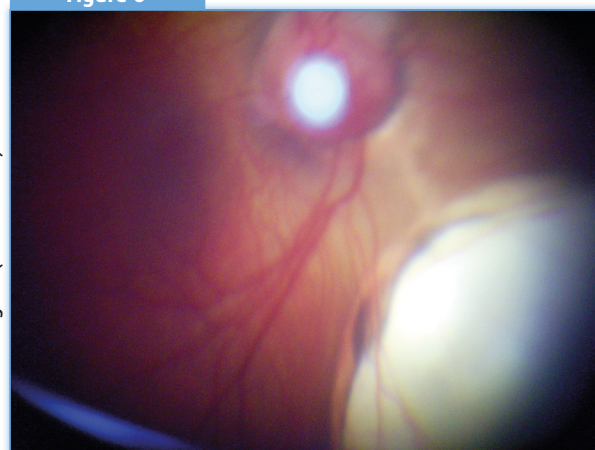
D. Bremond-Gignac (CHU Amiens)



Colobome chorio-rétinien sous papillaire.

Figure 6

D. Bremond-Gignac (CHU Amiens)



Colobome chorio-rétinien sous papillaire.

Quand la différenciation de l'œil est complète, les anomalies sont nettement moins sévères. Différentes causes de malformations ont été rapportées dont l'étiologie génétique même si les anomalies n'ont pas été identifiées. L'hyperthermie au cours du premier trimestre de la grossesse peut aussi perturber l'organogenèse normale ou la croissance de la vésicule optique primaire (2). À notre connaissance un cas de duplication congénitale du segment antérieur associée à un dermoïde a été rapporté (3). Dans ce cas, un large choristome était localisé au mi-

lieu de l'œil, divisant le globe en un œil médial et un œil latéral. Notre cas présente une duplication complète du segment antérieur sans scission centrale avec une communication entre les deux cristallins. La croissance oculaire est dérégulée par la présence des deux cristallins, qui semblent induire une augmentation de la longueur axiale sans limitation. Ce type de malformation ultra-rare mérite de discuter avec les parents et de prendre en compte le problème esthétique pouvant nécessiter une énucléation.

Bibliographie

1. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's human embryology. 6th edition. Ed Elsevier Health Sciences. 2021.
2. Warburg M. Update of Sporadic Microphthalmos and Coloboma Non-Inherited Anomalies. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1992;13(2):111-22.
3. Mouriaux F, Leroy-Rattier MP, Maurage CA, Guilbert F, Cree I, Rouland JF. Congenital duplication of the anterior segment with central hamartomatous plaque. *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1377-9.

PARTIE 7

ANOMALIES DE L'ANGLE IRIDO-CORNÉEN

22.

Embryotoxon

Pr Dominique Bremond-Gignac

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

PLAN

1. Cas clinique
2. Présentation clinique
3. Immunohistologie
4. Étiologies
5. Conclusion

1. Cas clinique

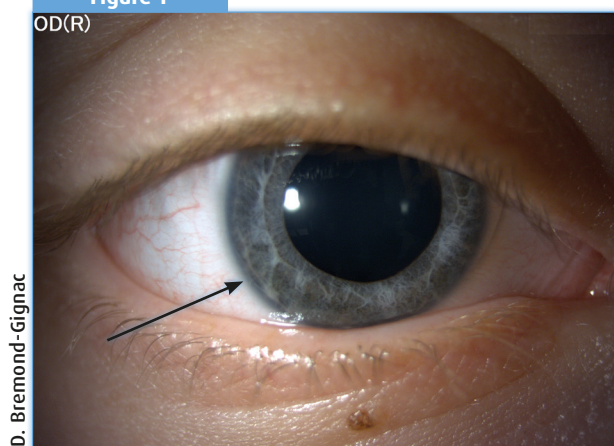
Un jeune garçon de 6 ans vient en consultation d'ophtalmologie avec ses parents pour un contrôle visuel. L'enfant n'a aucun antécédent personnel ou familial. L'examen clinique est entièrement normal mais retrouve un embryotoxon temporal (**Figures 1 et 2**). La cornée est claire et l'embryotoxon incomplet est présent sur les deux yeux. Le segment antérieur ne montre pas d'autre anomalie. La PIO est normale. Un bilan pédiatrique complet est réalisé à la recherche d'anomalies systémiques associées. Aucune anomalie n'est retrouvée, ce qui permet de conclure qu'il s'agit d'un embryotoxon physiologique. Un suivi est préconisé pour contrôler la PIO en cas de glaucome juvénile associé à début plus tardif.

2. Présentation clinique

En 1920, l'ophtalmologiste allemand Theodor Axenfeld a décrit une ligne de Schwalbe proéminente et

déplacée vers l'avant appelée embryotoxon postérieur avec des synéchies iriennes périphériques. Plus tard, ces observations associées à d'autres anomalies oculaires sont devenues connues sous le nom d'anomalie d'Axenfeld. L'embryotoxon est un épaississement anormal avec déplacement antérieur et centripète de la ligne de Schwalbe. Il apparaît comme un anneau blanc. Il représente dans la plupart des cas où il est isolé, d'une variation anatomique. (1). Habituellement, il est plus marqué en temporal qu'en nasal (**Figures 3 et 4**). Sa fréquence a pu être estimée jusqu'à plus de 30 % des patients. Cependant, l'embryotoxon peut représenter une dysgénésie du segment antérieur *a minima* et dans certains cas être associé à des syndromes rares. Il peut aussi être présent de façon isolée sur un œil avec sur l'œil controlatéral, une anomalie oculaire congénitale du segment antérieur signifiant alors une dysgénésie du segment antérieur bilatérale. Il est alors un signe précieux à reconnaître pour un phénotypage complet.

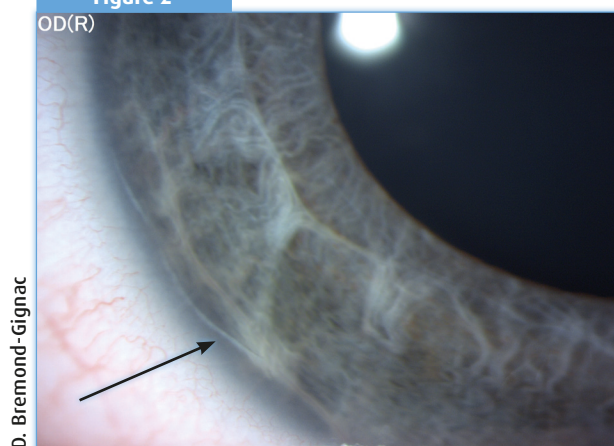
Figure 1



D. Bremond-Gignac

Embryotoxon partiel.

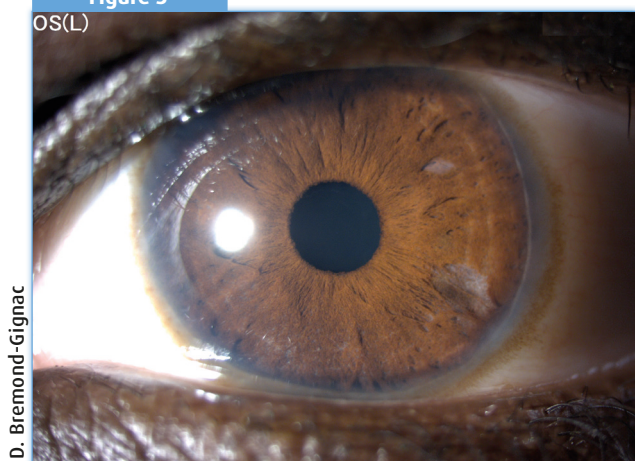
Figure 2



D. Bremond-Gignac

Embryotoxon partiel (fort grossissement) .

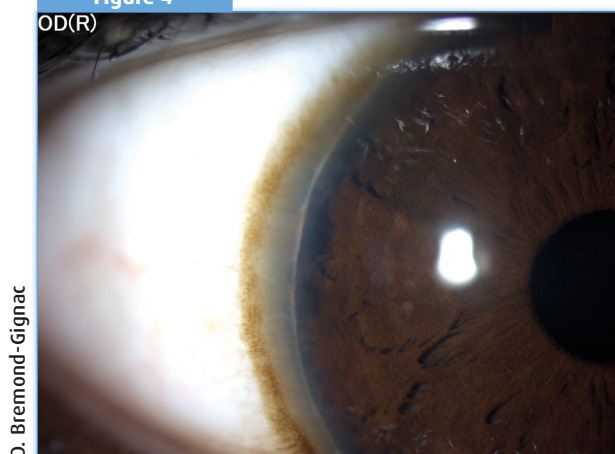
Figure 3



D. Bremond-Gignac

Embryotoxon complet.

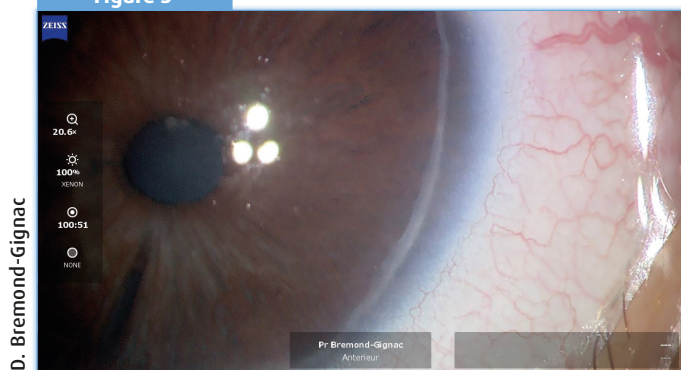
Figure 4



D. Bremond-Gignac

Embryotoxon complet (fort grossissement).

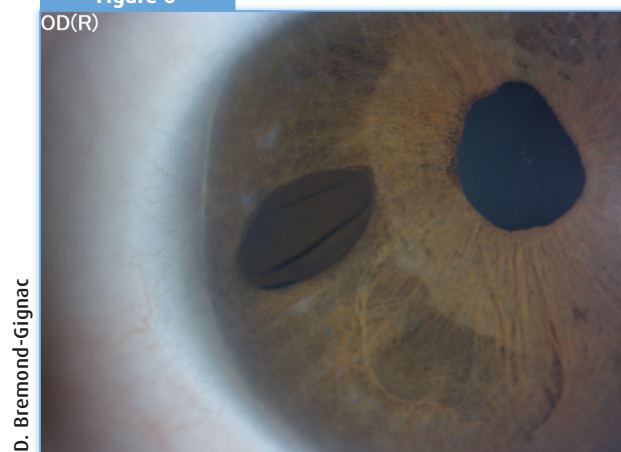
Figure 5



D. Bremond-Gignac

Embryotoxon complet avec hypoplasie irienne modérée.

Figure 6



D. Bremond-Gignac

Embryotoxon dans le cadre d'un syndrome d'Axenfeld-Rieger avec hypoplasie irienne et corectopie.

3. Immunohistologie

Une étude récente de Alwadani (2) sur l'analyse des caractéristiques anatomopathologiques de l'embryotoxon postérieur a démontré qu'il ne s'agit pas d'une ligne de Schwalbe déplacée antérieurement comme décrit habituellement, mais d'un noyau stromal cornéen périphérique variable en localisation avec une matrice extracellulaire anormale.

Il s'agirait d'une extension directe du stroma cornéen avec des emplacements variables qui peuvent déplacer la membrane amincie de Descemet lorsqu'elle est située en avant ou au niveau de la ligne de Schwalbe. L'examen immunohistochimique a révélé que la composition de la matrice extracellulaire de l'embryotoxon était similaire à celle du stroma cornéen mais avec une certaine variabilité dans l'intensité de la coloration.

4. Étiologies

Dans les embryotoxons syndromiques il faut rechercher les étiologies suivantes :

4.1. Syndrome d'Axenfeld-Rieger

L'embryotoxon fait partie des signes du Syndrome d'Axenfeld-Rieger (3,4). Il peut être associé à des ponts iriens au-dessus de l'angle irido-cornéen jusqu'à l'anneau de Schwalbe. Il peut aussi être associé aux autres anomalies du syndrome comme une hypoplasie irienne (**Figures 5 et 6**), une corectopie et/ou une polycorie. Le risque de développer un glaucome va de 50 à 75 % et nécessite donc un suivi régulier de la PIO. Les mutations les plus fréquentes sont celles des gènes *PITX2* et *FOXC1*.

4.2. Aniridie congénitale

Dans certains cas d'aniridie congénitale avec mutation du gène *PAX6*, un embryotoxon peut être observé. Il faut alors s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un syndrome d'Axenfeld-Rieger avec des anomalies iriennes plus marquées (5).

4.3. Syndrome d'Alagille

Maladie rare, d'origine génétique, autosomique dominante associant une hypoplasie congénitale des canaux biliaires avec ictère et une atteinte multisystémique (6,7). Dans l'étude de Mاتيoli da Palma, les manifestations oculaires sont observées chez 91 % des patients atteints de syndrome d'Alagille et l'em-

bryotoxon est le signe le plus fréquemment observé chez 74 % des patients atteints. Des anomalies du nerf optique dans 52 % des cas, des remaniements maculaires et des anomalies rétinienues périphériques (anomalies oculaires les plus fréquentes dans la série) peuvent aussi être observées. Sur le plan systémique, il faut rechercher des anomalies du rachis, des anomalies cardiaques, une dysmorphie faciale avec hypertélorisme et menton pointu. Le syndrome est décrit dans les mutations du gène *JAG1* et du gène *NOTCH2*.

4.4. Le glaucome congénital et le glaucome juvénile

Dans les glaucomes congénitaux et/ou juvéniles, il peut exister un embryotoxon postérieur accompagnant les anomalies de l'angle irido-cornéen. Un embryotoxon a été décrit par Bozkurt dans une mutation du gène *LTBP-2* (8).

4.5. Syndrome de Mowat-Wilson

C'est une maladie génétique rare entraînant de multiples anomalies congénitales, notamment une dysmorphie faciale, des troubles du développement neurologique, des anomalies structurelles des organes internes, des troubles fonctionnels et plus rarement, des anomalies oculaires (9). Ces dernières peuvent comporter un nystagmus, un strabisme, un glaucome congénital et un embryotoxon. Le syndrome est décrit dans les mutations du gène *ZEB2*.

4.6. Syndrome de Knobloch

C'est un syndrome rare du groupe des ciliopathies caractérisé par un trouble de la synthèse du collagène par mutations du gène *COL18A1*. Il se caractérise sur le plan oculaire, le plus souvent par une myopie forte et se complique de décollement de la rétine de mauvais pronostic (10).

L'embryotoxon a été décrit dans d'autres anomalies génétiques ou syndromes comme la lipomatose encéphalocraniocutanée ou syndrome de Haberland, les délétions 22q11, et le syndrome de SHORT avec mutation hétérozygote du gène *PIK3R1* (maladie autosomique dominante rare caractérisée par une petite taille, une hyperextensibilité des articulations, des hernies, une dépression oculaire, des anomalies ophtalmiques avec embryotoxon postérieur, anomalie d'Axenfeld-Rieger, glaucome, un retard de la dentition, une lipodystrophie partielle, une résistance à l'insuline et des signes de dysmorphie faciale).

5. Conclusion

Le diagnostic d'un embryotoxon n'est pas toujours aisé s'il n'est pas recherché spécifiquement. C'est pourtant un élément important du phénotype clinique oculaire qui sert à l'ophtalmologiste et au généticien pour le diagnostic.

Les étiologies syndromiques de l'embryotoxon ne sont pas exhaustives et il ne faut pas oublier qu'il est observable dans la population générale sans pathologie oculaire. Cela doit cependant rester un diagnostic d'élimination.

Bibliographie

1. Forsius H, Eriksson A, Fellman J. Embryotoxon Corneae Posterius In an isolated population. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1964;42:42-49.
2. Alwadani S, Alward WLM, Syed NA, Bouhenni RA, Brownstein S, Edward DP. Posterior Embryotoxon Revisited: An Immunohistologic Study. *Ophthalmol Glaucoma* 2022;5(4):396-401.
3. Untaroiu A, Reis LM, Higgins BP, Walesa A, Zacharias S, Nikezic D, Costakos DM, Carroll J, Semina EV. In Vivo Assessment of Retinal Phenotypes in Axenfeld-Rieger Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(4):20.
4. Zamora EA, Tripathy K, Salini B. Axenfeld-Rieger Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 12, 2024.
5. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3476903/fr/le-syndrome-axenfeld-rieger
6. da Palma MM, Igelman AD, Ku C, et al. Characterization of the Spectrum of Ophthalmic Changes in Patients With Alagille Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(7):
7. Spinner NB, Loomes KM, Krantz ID, Gilbert MA. Alagille Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; May 19, 2000.
8. Bozkurt B, Bağcı O, Üzümlü S, Çora T. A novel LTBP2 gene variant in a Turkish family with juvenile-onset open-angle glaucoma. *Ophthalmic Genet* 2024 Apr 1:1-6.
9. Wójcik-Niklowska B, Filipek E. Mowat-Wilson syndrome: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jul 19;103(29):e39082.
10. Oğreden TA, Erdoğan G. Two patients with Knobloch syndrome due to mutation in COL8A1 gene: case report and review of the literature. *BMC Ophthalmol* 2024;24(1):149.

23.

Glaucome congénital et glaucome juvénile

Pr Arnaud Sauer

Service d'Ophtalmologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg

PLAN

1. Situations cliniques
2. Clinique
3. Épidémiologie en chiffres
4. Classification
5. Bilan clinique
6. Principaux diagnostics différentiels
7. Traitement
8. Pronostic

1. Situations cliniques

- **Glaucome congénital** : un bébé de 8 jours est amené en consultation par ses parents car, depuis sa naissance, il n'a que rarement ouvert les yeux et semble très gêné par la lumière avec un larmoiement clair marqué. Ses parents trouvent qu'il a de grands yeux avec une cornée opaque (**Figure 1**).
- **Glaucome juvénile** : un enfant de 6 ans consulte pour une baisse de vision de loin. Une première correction de myopie avait été prescrite, il y a un an. À l'examen, le nerf optique présente une excavation papillaire. La pression intra-oculaire est mesurée à 28 mmHg aux deux yeux pour une pachymétrie cornéenne centrale à 600 microns. Le champ visuel est non exploitable (**Figure 2**).

2. Clinique

Tableau 1 : Signes cliniques du glaucome de l'enfant

Avant 3 ans Symptomatologie évidente	Après 3 ans Diagnostic parfois difficile
Mégalocornée/Buphthalmie œdème de cornée Photophobie Plis descemétiques (Stries de Haab) Excavation majeure Hypertonie	Strabisme Baisse d'acuité visuelle Excavation Myopisation Hypertonie

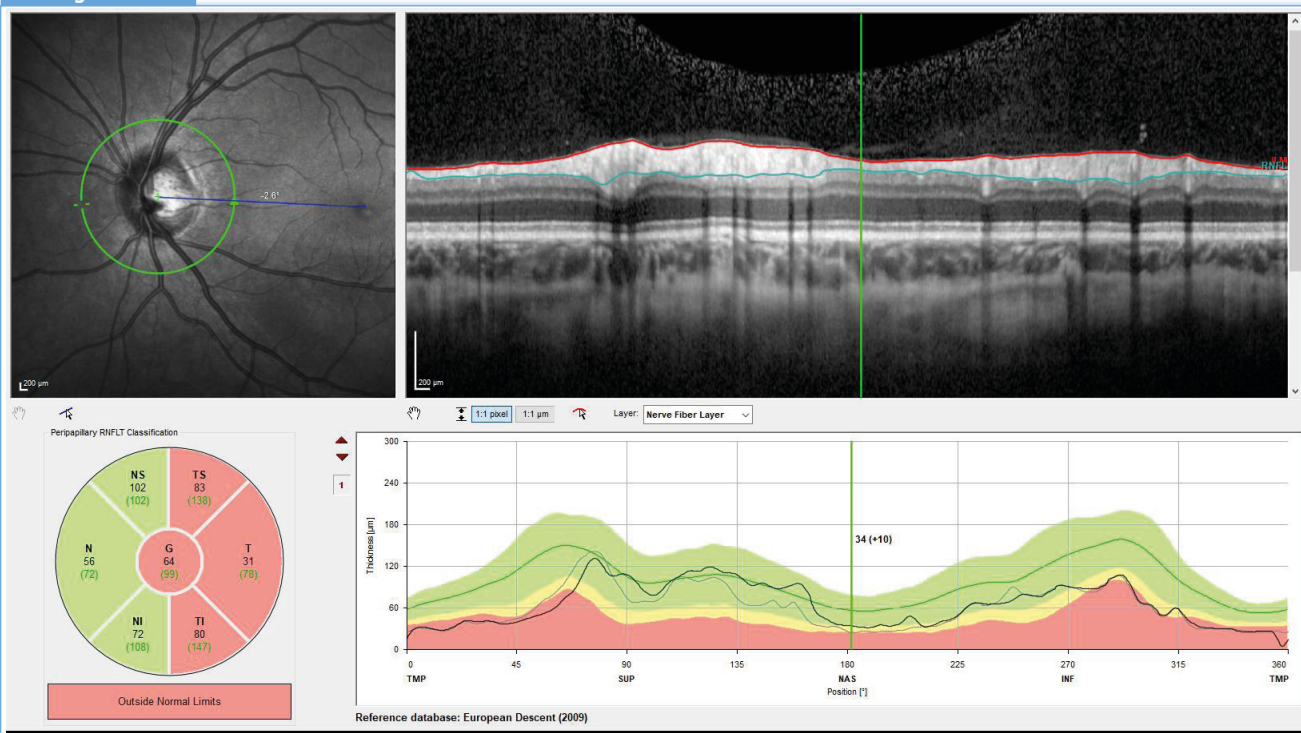
Figure 1



A. Sauer

Présentation classique d'un glaucome congénital avec la triade Photophobie - Larmoiement - Buphtalmie.

Figure 2



A. Sauer

Enfant de 6 ans présentant une myopie progressive avec une excavation papillaire touchant essentiellement les portions supérieure, inférieure et nasale du nerf optique.

3. Épidémiologie en chiffres

Environ 300 000 enfants dans le monde présentent un glaucome congénital, dont 200 000 en cécité légale (1).

- 1/20 000 en France ou aux États-Unis : le glaucome reste une maladie rare... Cependant, il existe des zones où l'incidence est beaucoup plus forte (1/5000 au Maghreb, voire 1/1000 à 250 dans certaines populations tziganes sédentarisées) (1).

- Avec un Ratio de 2 à 2,5 pour 1, le glaucome congénital primitif, touche plus souvent les garçons (1).
- 75 % de bilatéralité et 25 % de formes génétiques autosomiques récessives (pénétrance variable estimée à 40 %). Les formes génétiques sont presque toujours bilatérales, tandis que les formes primitives peuvent être unilatérales (2).

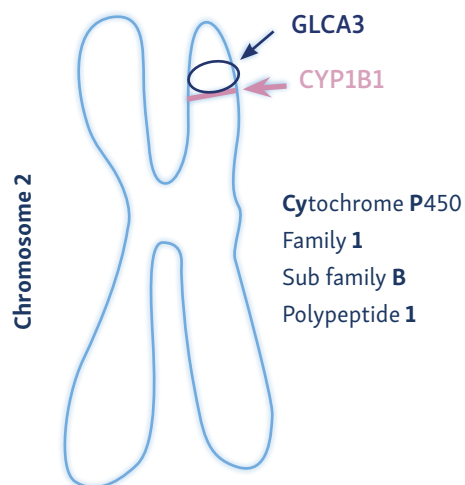
4. Classification simplifiée

(Tableau II et Figure 3) (3)

Tableau II : Classification des glaucomes de l'enfant	
Glaucomes primitifs	
Glaucome primitif congénital Glaucome juvénile	
Glaucomes secondaires	
Dysgénésie du segment antérieur	Dysgénésies iriennes Hypoplasie de l'iris ou aniridie, ectropion uvéal Dysgénésies cornéennes Périphériques (Axenfeld), périphériques et paracentrales (Rieger), centrales (Peter), liées à la taille (mégaloconée et microconée)
Autres maladies oculaires et anomalies acquises chirurgicalement ou après traumatisme	Aphakie, ectopie cristallinienne, microsphérophakie Persistance du vitré primitif Rétinopathie du prématuré Post-traumatiques (recul de l'angle, hyphéma)
Phacomatoses	Syndrome de Sturge Weber (<i>Facial nevus flammeus</i> ou Klippel Trenaunay), Neurofibromatose (Von Recklinghausen), Naevus d'Ota, Syndrome de Von Hippel Lindau
Maladies infectieuses et inflammatoires	Syphilis congénitale, Infections virales (CMV, HSV, Rubéole), Arthrite juvénile
Tumeurs oculaires	Bénignes : kystes iriens, xanthogranulome juvénile Malignes : rétinoblastome, leucémie
Maladies métaboliques	Syndrome oculo-cérébro-rénal (Lowe) Homocystinurie, Mucopolysaccharidoses, cystinose
Chromosomiques	Trisomie 21, Trisomie 13-15 (Patau), Turner (XO), syndrome de Prader Willi
Connectivites	Marfan, Weil-Marchesani, Homocystinurie, Ehlers-Danlos, Ostéogénèse imparfaite
Autres maladies congénitales	Rubinstein-Taybi, Pierre Robin, <i>Cutis marmorata telangiectasia congenita</i>

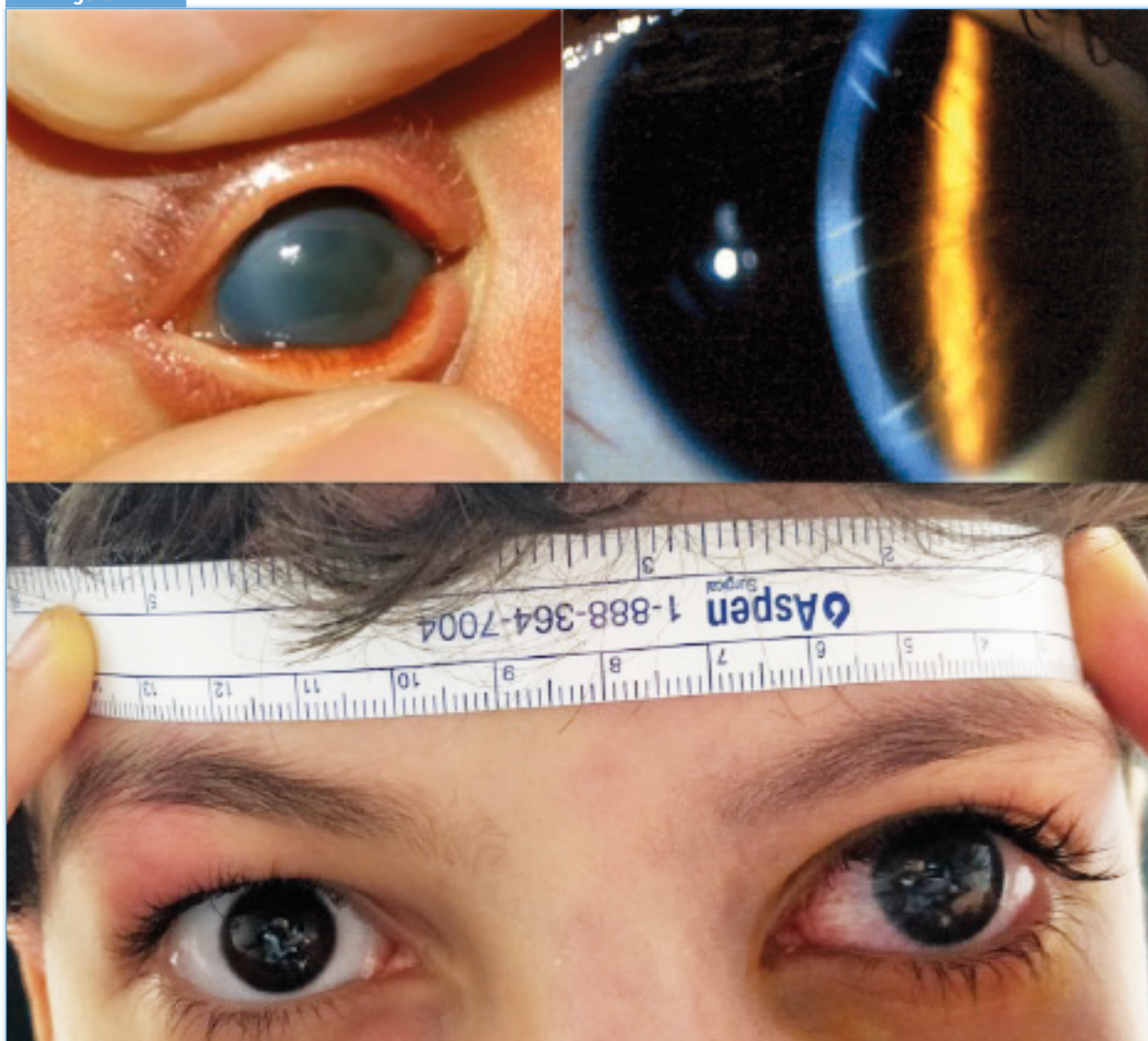
Figure 3

Glaucome congénital	2p22	GLC3A	CYP1B1
	1p36	GLC3B	
	14q24	GLC3C	
Axenfeld-Rieger	4q25	RIEG1	PITX2
	13q14	RIEG2	
Anomalie de Rieger	6p25		FOXC1
Anomalie de Peters	2p22	PTA2	CYP1B1
	11p13		PAX6
	4q25		PITX2
Aniridie	6p25		FOXC1
Iridogoniodysgénésie	11p13	AN2	PAX6
	4q25	IRID2	PITX2
	6p25	IRID1	FOXC1



Classification génétique des glaucomes.

Figure 4



A. Sauer

Examen clinique de la cornée chez un patient glaucomateux.

5. Bilan clinique

5.1. Examen de la cornée

Les éléments-clés à recueillir sont la **transparence** de la cornée en quantifiant un éventuel œdème (pachymétrie cornéenne centrale) et en recherchant des ruptures de la Descemet (Stries de Haab), ainsi que la présence d'une **mégalo cornée** en mesurant le diamètre horizontal (la présence d'une mégalo cornée est rare dans les formes tardives de glaucome – après 3 ans) (Figure 4).

Tableau III : Diamètre cornéen horizontal normal en fonction de l'âge	
Âge	Diamètre cornéen normal (mm)
Naissance	10 (9,5 – 10,5)
6 mois	10,5 (10 – 11)
12 mois	11 (10,5 – 11,5)
24 mois	11,5 (11 – 12)

5.2. Mesure de la pression intra-oculaire (PIO)

Les chiffres à retenir pour la mesure de la pression intra-oculaire (Figure 5) sont les suivants :

- la PIO est normalement inférieure à 11 mmHg à la naissance, 12 mmHg à 12 mois et 15 mmHg jusqu'à 6 ans ;
- une asymétrie supérieure à 3 mmHg fait suspecter un glaucome ;
- la mesure sous anesthésie générale doit être corrigée selon les médicaments administrés (ajouter 20 % en cas d'halogénés et diminuer de 20 % avec la kétamine).

5.3. Mesure de la longueur axiale : recherche d'une buphtalmie

Le glaucome congénital se manifeste le plus souvent par une augmentation anormale de la longueur axiale, qui peut se traduire par une myopie évolutive.

Tableau IV : Croissance d'un globe oculaire normal		
Âge (semaines)	Longueur axiale (mm)	Taux de croissance (mm/mois)
Naissance	17	0,60
3 mois	18,30	0,43
6 mois	19,20	0,30
9 mois	19,90	0,23
12 mois	20,30	0,13
18 mois	20,90	0,10
24 mois	21,30	0,07
36 mois	22,00	0,06

5.4. Étude de la papille et gonioscopie

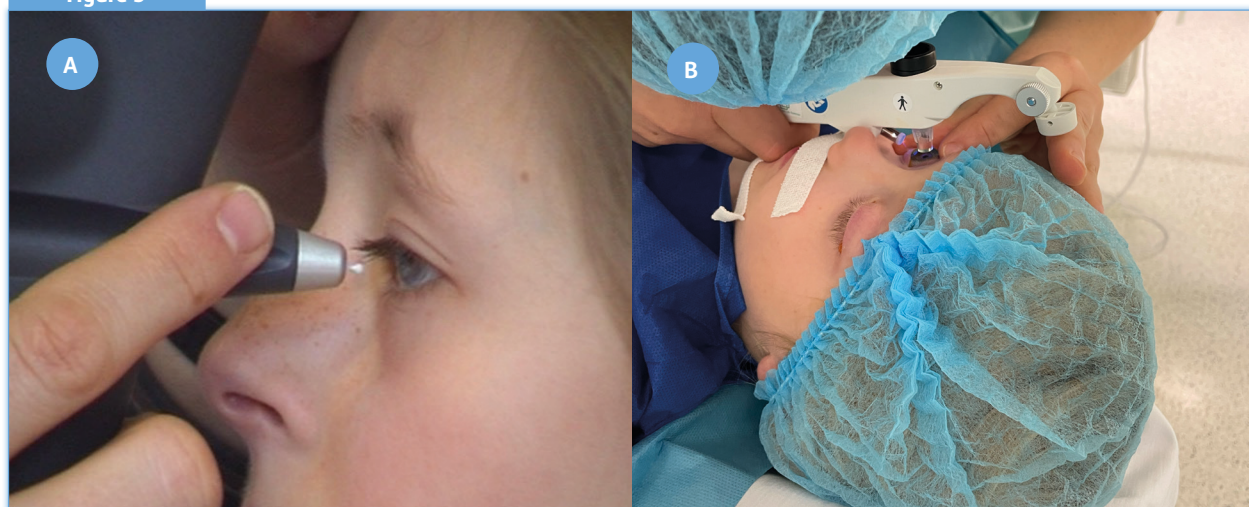
Certains éléments orientent particulièrement vers un glaucome congénital comme un C/D supérieur à 0,3 à 1 an et supérieur à 0,5 après 3 ans ou une asymétrie importante.

6. Principaux diagnostics différentiels

Tableau V : Diagnostics différentiels du glaucome congénital		
Principaux diagnostics différentiels	Signes cliniques discriminants	
Augmentation du diamètre cornéen	Mégalo cornée Mégalo phthalmie	Touche les garçons (90 %) Symétrique et non progressif PIO et papilles normales Stries de Haab absentes
	Myopie congénitale	Choroïdose et conus myopique PIO normale
Opacités cornéennes	Scléro cornée	Opacités périphériques Association possible à un glaucome par goniodysgénésie
	Dystrophies cornéennes congénitales	PIO et diamètre cornéens normaux Histoire familiale positive fréquente dans les dystrophies cornéennes
	Traumatismes obstétricaux (Forceps)	Pathologie souvent unilatérale Stries centrales, d'orientation verticale sans augmentation du diamètre cornéen
Epiphora, Photophobie et « œil rouge »	Imperforation des voies lacrymales	Pas de photophobie, ni de blépharospasme Larmolement sale par poussée
	Conjonctivite	Pathologie aiguë Larmolement sale
Anomalie de la papille	Excavation physiologique	Pas d'élargissement des diamètres cornéens PIO normale Reproductibilité familiale

Parmi les diagnostics différentiels, il convient de ne pas oublier les photophobies secondaires à une hypertension crânienne quelle qu'en soit la cause (ménin-go-encéphalite, tumeur, traumatisme...) (Figure 7).

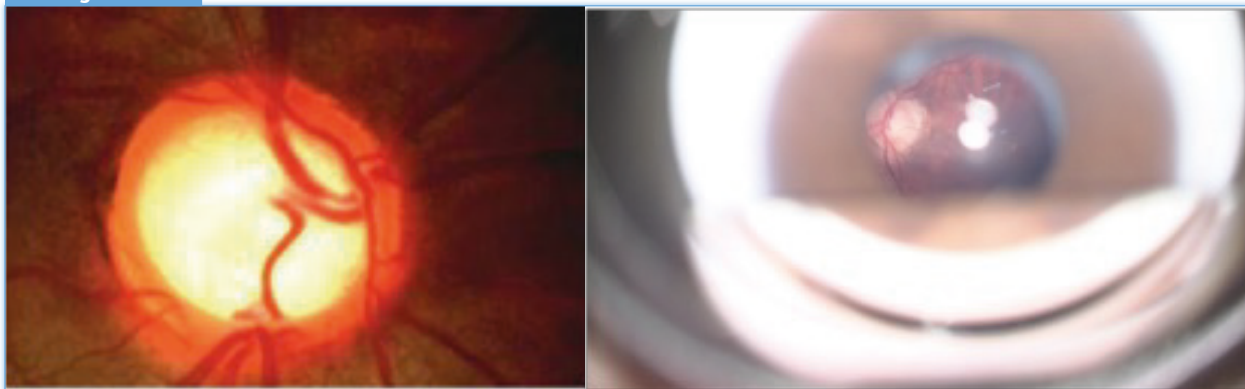
Figure 5



A. Sauer

Mesure de la pression intraoculaire à l'aide d'un tonomètre I-Care® (5A) ou d'un tonomètre de Perkins (5B).

Figure 6



A. Sauer

Excavation papillaire sévère et immaturité de l'angle dans le cadre d'un glaucome juvénile.

Figure 7



A. Sauer

Autre diagnostic différentiel du glaucome : le syndrome méningé quelle qu'en soit la cause (ici une petite fille présentant une photophobie majeure en rapport avec une importante tumeur du cervelet et du tronc cérébral).

7. Traitement

7.1. Objectif

La cible pressionnelle habituellement retenue dans les études cliniques est de 18 mmHg sans médication adjuvante chez les enfants de plus de 3 ans. Il est à noter qu'une amélioration de l'excavation papillaire peut être observée lorsque la pression est bien équilibrée. La diminution de la pachymétrie cornéenne est aussi un signe d'amélioration clinique après le traitement chirurgical.

7.2. Traitement chirurgical : urgent et toujours en première intention

Le traitement chirurgical est toujours proposé en première intention. Le choix de la technique dépend des conditions anatomiques (notamment de la visualisation de l'angle irido-cornéen), mais aussi de l'expérience du chirurgien (4-7). Les différentes techniques utilisées régulièrement sont résumées dans le **tableau VI** et illustrées dans la **figure 8**.

À noter que les dispositifs de drainage, incluant les valves, sont aussi proposés par de nombreux opérateurs. Ces techniques sont cependant moins répandues et souvent discutées en deuxième intention (8).

Tableau VI : Avantages et inconvénients des différentes approches chirurgicales du glaucome congénital		
Techniques chirurgicales	Avantages	Inconvénients
Goniotomie	Peu traumatique, rapide et sûre Épargne conjonctivale Possibilité de répétition 80 % de succès	Uniquement pour le glaucome primitif Visualisation nécessaire de l'angle Instrumentation spécifique Longue courbe d'apprentissage
Trabéculotomie	Peu traumatique, rapide et sûre Possibilité de répétition Possible même en cas d'opacités cornéennes	Dommages conjonctivaux Beaucoup de complications (Hyphéma ++) Hypotonie post-opératoire potentiellement sévère
Trabéculéctomie	Technique familière Très efficace	Dommages conjonctivaux Hypotonie post-opératoire
Cyclodestruction au laser	Temps chirurgical court Peu de complications Bonne réponse à court terme Facilité technique	Interventions itératives souvent nécessaires Risque de phytose du globe oculaire

7.3. Place du traitement médical

Le traitement médical n'est pas la solution de premier recours dans les glaucomes congénitaux. Cependant, les collyres hypotonisants tiennent une place importante comme adjuvant de la chirurgie ou dans l'attente d'un traitement chirurgical (9).

Les études cliniques sont relativement rares chez l'enfant. Elles semblent montrer une efficacité supérieure des analogues des prostaglandines (10), puis des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (11) sur les bêtabloquants. La pilocarpine est souvent prescrite en Amérique du Nord ou en Inde et fait l'objet de quelques publications (12).

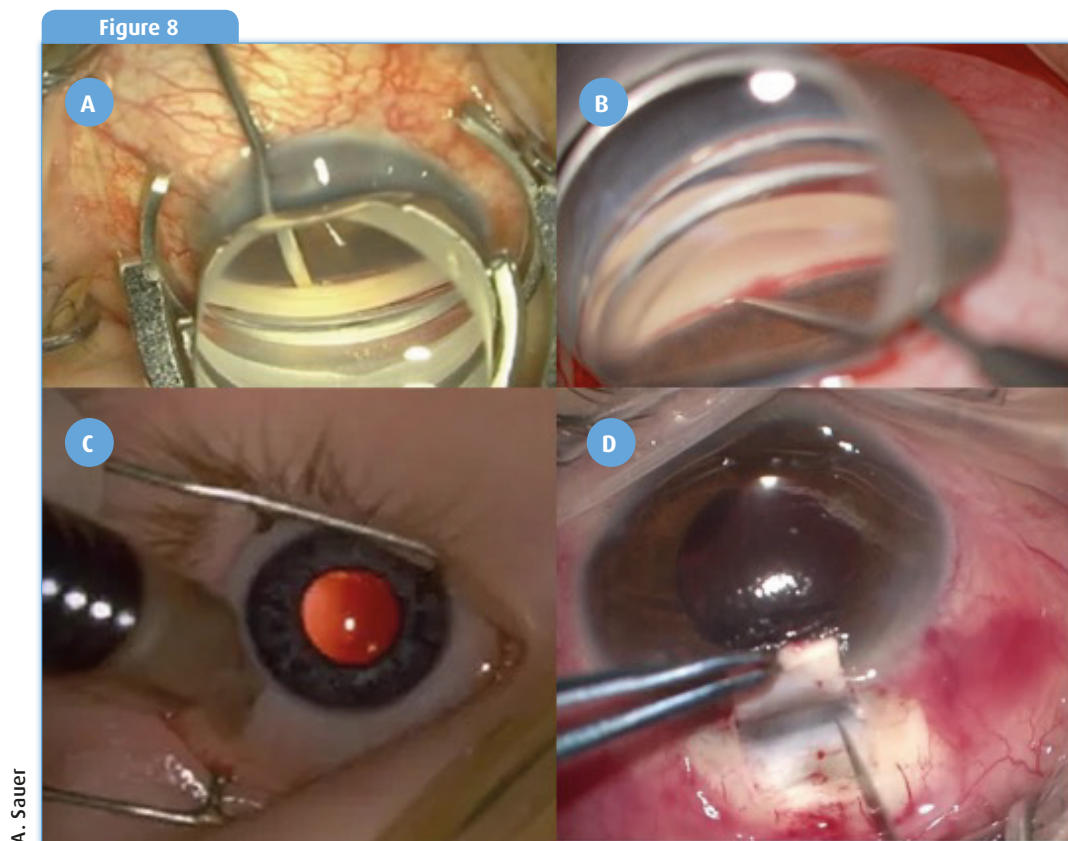
Les sympathomimétiques agonistes alpha (Brimonidine) sont contre-indiqués chez l'enfant. Il est préférable d'utiliser des collyres non conservés pour épargner la conjonctive, qui va être exposée pendant de très longues années.

7.4. Traitement de l'amblyopie

Lorsqu'un bon équilibre pressionnel a été obtenu, la rééducation de l'amblyopie prend alors toute sa place. Les pertes de transparence et les amétropies (myopies et astigmatisme) sont source d'amblyopie organique.

8. Pronostic

Malgré une prise en charge précoce, le pronostic du glaucome congénital reste sombre. Les interventions chirurgicales multiples restent la règle pour la majorité des enfants. L'acuité visuelle finale est inférieure à 1/10^e pour plus de la moitié des enfants (13,14).



Illustrations des approches chirurgicales du glaucome congénital. A : Goniotomie, B : Trabeculotomie, C : Cyclo photocoagulation, D : Trabeculectomie

Bibliographie

1. Nutt RJ, Dowlut MS, McLoone SF, McLoone E. Epidemiology and long-term outcomes of primary congenital glaucoma: a population-based study. *Eye (Lond)* 2023;37(13):2673-8.
2. Leysen L, Cassiman C, Vermeer S, Casteels I, Balikova I. Genetics in primary congenital glaucoma: Implications in disease management and counseling. *Eur J Med Genet* 2022;65(1):104378.
3. Karaconji T, Zagora S, Grigg JR. Approach to childhood glaucoma: A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2022;50(2):232-46.
4. Ko F, Papadopoulos M, Khaw PT. Primary congenital glaucoma. *Prog Brain Res* 2015;221:177-89.
5. Yazdani S, Pakravan M, Gerami E, Doozandeh A, Esfandiari H, Sharifpour F. Trabeculotomy Versus Combined Trabeculotomy-Trabeculectomy for Management of Primary Congenital Glaucoma. *J Glaucoma* 2022;31(5):346-50.
6. El Sayed Y, Esmail N, Mettias N, El Sanabary Z, Gawdat G. Factors influencing the outcome of goniotomy and trabeculotomy in primary congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2021;105(9):1250-5.
7. Elhefney EM, Mokbel TH, Hagraas SM, et al. Micropulsed diode laser cyclophotocoagulation in recurrent pediatric glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(5):1149-55.
8. Razeghinejad MR, Kaffashan S, Nowroozzadeh MH. Results of Ahmed glaucoma valve implantation in primary congenital glaucoma. *J AAPOS* 2014;18(6):590-5.
9. Badawi AH, Al-Muhaylib AA, Al Owaifeer AM, Al-Essa RS, Al-Shahwan SA. Primary congenital glaucoma: An updated review. *Saudi J Ophthalmol* 2019;3(4):382-8.
10. Maeda-Chubachi T, Chi-Burris K, Simons BD, Freedman SF, Khaw PT, Wiostko B, Yan E; A6111137 Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in pediatric glaucoma: a phase 3, 12-week, randomized, double-masked multicenter study. *Ophthalmology* 2011;118(10):2014-21.
11. Whitson JT, Roarty JD, Vijaya L, et al. for Brinzolamide Pediatric Study Group. Efficacy of brinzolamide and levobetaxolol in pediatric glaucomas: a randomized clinical trial. *J AAPOS* 2008 ;12(3): 239-46.e3.
12. Bussi res JF, Therrien R, Hamel P, Barret P, Prot-Labarthe S. Retrospective cohort study of 163 pediatric glaucoma patients. *Can J Ophthalmol* 2009;44(3):323-7.
13. Zagora SL, Funnell CL, Martin FJ, et al. Primary congenital glaucoma outcomes: lessons from 23 years of follow-up. *Am J Ophthalmol* 2015;159(4):788-96.
14. Suh W, Changwon K. Long-term outcome of primary congenital glaucoma in South Korea. *Acta Ophthalmol* 2016;94(2):e162-3.

24.

Glaucome congénital familial

Dr Paul Bastelica¹, Pr Dominique Bremond-Gignac²

1. Service d'Ophtalmologie, Service 3, Hôpital National de la Vision des 15-20, Paris

2. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

PLAN

1. Cas clinique
2. Définition et pathogénie
3. Clinique du glaucome congénital familial
4. Pronostic et prise en charge
5. Conclusion

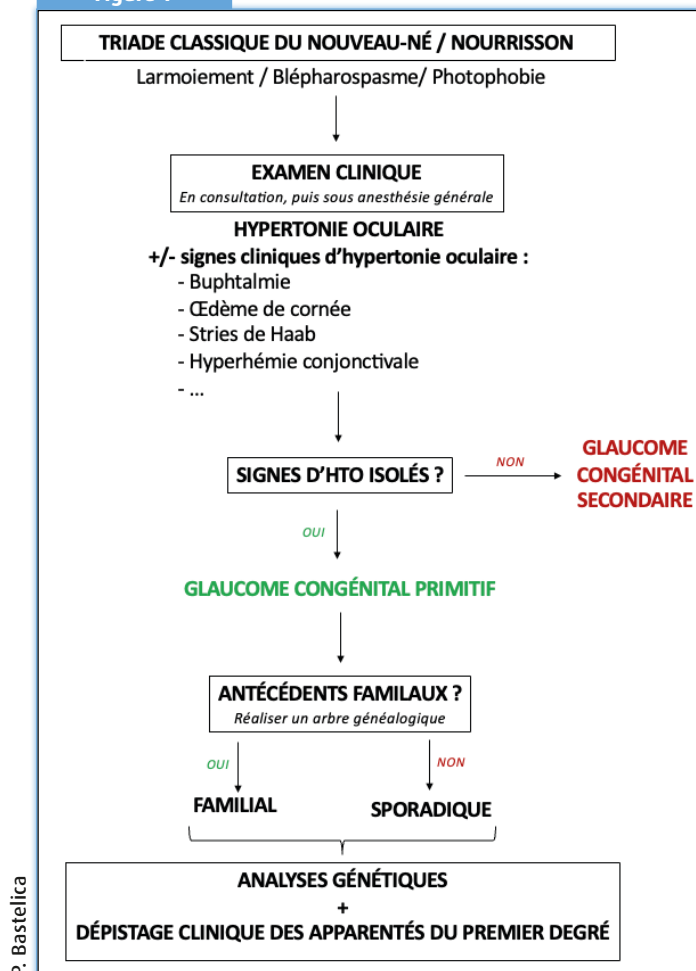
1. Cas clinique

Sur recommandation de leur pédiatre, les parents d'un nourrisson de 3 mois, sans antécédent *in utero* et néonatal, consultent aux urgences ophtalmo-pédiatriques. Les parents décrivent la situation : « notre fils a de grands et beaux yeux, mais il a les yeux qui coulent en permanence ». Les parents ont trois enfants, dont un qui aurait de « la tension dans les yeux ». Les deux parents disent être originaires d'un même village de 300 habitants. L'ophtalmologiste note à l'examen une buphtalmie bilatérale. Le nourrisson est irritable, et présente un épiphora. L'examen à la lampe à fente révèle la présence d'un œdème de cornée minime avec de fines stries horizontales aux deux yeux. La pression intraoculaire (PIO) au tonomètre à rebond est mesurée à 42 mmHg sur l'œil droit, et 48 mmHg sur l'œil gauche. Un examen sous anesthésie générale est réalisé par la suite, et permet de poser le diagnostic de glaucome congénital primitif familial. Le nourrisson est opéré en urgence de trabéculotomie sur son œil gauche, puis une semaine plus tard sur son œil droit.

2. Définition et pathogénie

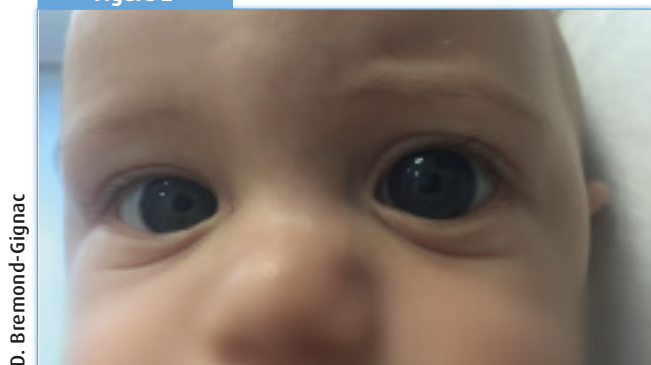
Le glaucome congénital familial (ou primitif, GCF) est une maladie oculaire rare, touchant 1 sur 10 000 à 20 000 naissances vivantes dans les pays occidentaux (1). Toutefois, l'incidence de la maladie est bien plus élevée au Moyen-Orient (jusqu'à 1 sur 2 500 naissances vivantes), où le taux de consanguinité est plus important (2). La maladie survient le plus fréquemment de façon sporadique, mais peut être transmise (notamment en cas de consanguinité) dans la descendance selon un mode autosomique récessif à pénétrance variable (3). Les cas familiaux touchent équitablement les deux sexes, tandis que les formes sporadiques sont plus fréquentes chez les enfants de sexe masculin (1-4). Différents variants pathogènes touchant le gène *CYP1B1* sont le plus souvent incriminés, et sont responsables de phénotypes variables (5). Des mutations d'autres gènes (*LTBP2*, *MYOC*), plus rares, peuvent également être responsables de la maladie (6). La pathogénie du GCF est encore imparfaitement comprise.

Figure 1



Arbre décisionnel :
diagnostic clinique
et étiologique du glaucome
congénital primitif.

Figure 2



Buphtalmie.

Figure 3



Stries de Haab.

Figure 4

Implants de drainage
de l'humeur aqueuse,
valve de Baerveldt.

Longtemps associé à la présence d'une membrane fibreuse pré-trabéculaire (également appelée membrane de Barkan), le glaucome congénital primitif serait lié à une malformation primitive du trabéculum, résultant d'un arrêt de la maturation de l'angle irido-cornéen au cours de la vie fœtale (7-8). Les faisceaux trabéculaires sont épaissis, fermant les espaces nécessaires à l'écoulement physiologique de l'humeur aqueuse. Par ailleurs, le trabéculum est souvent compacté par une insertion antérieure de la racine irienne. En résulte une résistance trabéculaire anormalement élevée, qui limite l'écoulement de l'humeur aqueuse et induit une augmentation de la PIO.

3. Clinique du glaucome congénital familial

La démarche diagnostique du glaucome congénital familial est résumée dans le **Figure 1**. En raison de l'importance des anomalies de l'angle irido-cornéen et du trabéculum, le GCF est responsable d'une symptomatologie bruyante, qui se développe le plus souvent au cours de la première année de vie (9-10). La maladie est dans la grande majorité des cas bilatérale, mais peut être asymétrique. Classiquement, les enfants atteints présentent un blépharospasme, un épiphora, une photophobie, qui doivent alerter et inciter à un examen ophtalmologique pédiatrique, même lorsqu'ils sont isolés. Ces signes s'associent volontiers à une hyperhémie conjonctivale, une buphtalmie (**Figure 2**), un œdème de cornée et des stries de Haab (zones de rupture de la membrane de Descemet) (**Figure 3**). La mesure de la PIO est souvent difficile chez le nouveau-né ou le nourrisson. La tonométrie à rebond est d'un apport majeur, en permettant de mesurer la PIO dans toutes les positions, y compris en décubitus dorsal (11). En cas de GCF, la PIO est souvent très élevée au diagnostic, au-delà de 30 mmHg. L'ensemble de ces signes doivent mener à la réalisation d'un examen clinique sous anesthésie générale, qui permet de poser le diagnostic clinique. La longueur axiale et le diamètre cornéen sont le plus souvent augmentés pour l'âge. Par ailleurs, l'examen gonioscopique révèle un angle irido-cornéen dont l'aspect paraît immature, pouvant associer une insertion antérieure de l'iris, un trabéculum hypo-pigmenté et festonné, la présence de trabécules iriens et de vaisseaux iriens circonférentiels (12). Au fond d'œil, le nerf optique peut prendre un aspect pâle, et est le plus souvent non

excavé dans les formes précoces de GCF. Plus tardivement, les enfants atteints peuvent présenter un examen semblable à celui de patients glaucomateux adultes : augmentation de l'excavation papillaire avec amincissement de l'anneau neuro-rétinien, déficits tomographiques (RNFL et GCC), et troubles du champ visuel périphérique.

4. Pronostic et prise en charge

En raison de la présence d'une hypertonie oculaire le plus souvent sévère, la prise en charge du glaucome congénital primitif repose essentiellement sur la chirurgie (13). Classiquement, les nouveau-nés et nourrissons atteints sont examinés sous anesthésie générale puis opérés lorsque le diagnostic de GCF est confirmé. Le traitement médical hypotonisant ne constitue le plus souvent qu'un traitement suspensif et adjuvant du GCF. En première intention, la prise en charge chirurgicale repose sur la goniotomie, la trabéculotomie, la trabéculectomie ou la sclérectomie profonde non perforante (14-16). Le choix de la technique chirurgicale n'est aujourd'hui pas parfaitement codifié, et demeure donc dépendant de l'expérience du chirurgien. En cas d'échec d'une première chirurgie angulaire, la cyclo-photocoagulation au laser diode et les implants de drainage de l'humeur aqueuse peuvent être efficaces (**Figure 4**) (17).

Le GCF est une affection grave qui peut être responsable de cécité lorsque le diagnostic est posé tardivement (18). À l'inverse, lorsque la prise en charge est précoce et adaptée, les enfants atteints peuvent présenter un bon pronostic visuel. Dans tous les cas, un suivi prolongé est nécessaire au long cours, avec mesure de la PIO, examen du nerf optique au fond d'œil, et réalisation régulière d'un OCT et d'un champ visuel. En cas de consanguinité parentale, le dépistage clinique des frères et sœurs est essentiel.

5. Conclusion

Le glaucome congénital familial est une maladie oculaire génétique rare dont la symptomatologie, bruyante et typique, se déclare majoritairement dans la première année de vie. Le tableau est volontiers bilatéral et asymétrique, et est souvent associé à une hypertonie oculaire sévère dont la prise en charge fait appel à la chirurgie. Dans un contexte de consanguinité parentale, il est nécessaire de dépister les apparentés du premier degré.

Bibliographie

1. Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT. BIG Eye Study Investigators. The British infantile and childhood glaucoma (BIG) eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4100-6.
2. Badawi AH, Al-Muhaylib AA, Al Owaifeer AM, Al-Essa RS, Al-Shahwan SA. Primary congenital glaucoma: An updated review. *Saudi J Ophthalmol* 2019;33(4):382-8.
3. Khan A. Genetics of primary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22(5):347-55.
4. Turaçlı, ME, Aktan SG, Sayli BS, Akarsu N. Therapeutical and genetical aspects of congenital glaucomas. *Int Ophthalmol* 1992;16(4-5):359-62.
5. Badeeb OM, Micheal S, Koenekoop RK, den Hollander AI, Hedrawi MT. CYP1B1 mutations in patients with primary congenital glaucoma from Saudi Arabia. *BMC Med Genet* 2014;15:109.
6. Lim SH, Tran-Viet KN, Yanovitch TL, Freedman SF, Klemm T, et al. CYP1B1, MYOC, and LTBP2 mutations in primary congenital glaucoma patients in the United States. *Am J Ophthalmol* 2013;155(3):508e5-517.e5.
7. Barkan O. Pathogenesis of congenital glaucoma: gonioscopic and anatomic observation of the angle of the anterior chamber in the normal eye and in congenital glaucoma. *Am. J. Ophthalmol* 1955;40(1):1-11.
8. Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:458-85.
9. Hollander DA, Sarfarazi M, Stoilov I, Wood IS, Fredrick DR, Alvarado JA. Genotype and phenotype correlations in congenital glaucoma: CYP1B1 mutations, gonio-dysgenesis, and clinical characteristics. *Am J Ophthalmol* 2006;142(6):993-1004.
10. McGinnity FG, Page AB, Bryars JH. Primary congenital glaucoma: twenty years experience. *Ir J Med Sci* 1987;156(12):364-5.
11. Jablonski KS, Rosentreter A, Gaki S, Lappas A, Dietlein TS. Clinical use of a new position-independent rebound tonometer. *J Glaucoma* 2013;22(9):763-7.
12. Ho CL, Walton DS. Primary congenital glaucoma: 2004 update. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004;41(5):271-88.
13. Al-Hazmi A, Awad A, Zwaan J, et al. Correlation between surgical success rate and severity of congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005;89:449-53.
14. Mendicino ME, Lynch MG, Drack A, et al. Long-term surgical and visual outcomes in primary congenital glaucoma: 360 degree trabeculotomy versus goniotomy. *J AAPOS* 2000;4:205-10.
15. Fulcher T, Chan J, Lanigan B, Bowell R, O'Keefe M. Long-term follow up of primary trabeculectomy for infantile glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1996;80:499-502.
16. Elhofi A, Helaly HA. Non-Penetrating Deep Sclerectomy versus Trabeculectomy in Primary Congenital Glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2020;14:1277-85.
17. Chen TC, Chen PP, Francis BA, Junk AK, Smith SD, Singh K, Lin SC. Pediatric glaucoma surgery: a report by the American Academy Of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2014;121(11):2107-15.
18. de Silva DJ, Khaw PT, Brookes JL. Long-term outcome of primary congenital glaucoma. *J AAPOS* 2011;15(2):148-52.

25.

Glaucomes syndromiques

Dr Benoît Paganelli¹, Pr Dominique Bremond-Gignac²

1. Service d'Ophtalmologie du Pr Gabison, Hôpital Fondation Rothschild, Paris

2. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

PLAN

1. Cas clinique
2. Différentes formes de glaucomes syndromiques
3. Conclusion

1. Cas clinique

Un enfant de 8 ans est adressé aux urgences ophtalmo-pédiatriques de votre hôpital accompagné de son père pour une hypertonie oculaire mesurée en cabinet de ville. Vous remarquez, chez le père et le fils, un faciès particulier, caractérisé, entre autres, par un aplatissement de la base du nez et un hypertélorisme. Le père dispose d'un appareillage auditif et rapporte un antécédent d'hernie ombilicale chez son fils. Vous mesurez une pression intra-oculaire élevée à 27 et 29 mmHg. Vous identifiez, aux deux yeux, un embryotoxon postérieur ainsi qu'une corectopie et des synéchies antérieures périphériques. La gonioscopie révèle la présence de fibres iriennes passant en pont, de l'iris à l'anneau de Schwalbe. Le fond d'œil retrouve une excavation papillaire suspecte aux deux yeux. Le diagnostic de syndrome d'Axenfeld-Rieger est fortement suspecté devant ce tableau clinique. Un test génétique est réalisé et retrouve, chez le père et le fils, une mutation sur le gène *PITX2* confirmant ainsi le diagnostic clinique porté.

2. Différentes formes de glaucomes syndromiques

Le glaucome congénital ou juvénile peut être isolé ou associé dans le cadre d'un syndrome. Les glaucomes syndromiques les plus classiques sont décrits (**Figure 1**) mais de façon non exhaustive.

2.1. Dysgénésies du segment antérieur

2.1.1. Syndrome d'Axenfeld-Rieger (SAR)

Dans près de 60 % des cas, le SAR est dû à une anomalie sur les gènes *PITX2* ou *FOXC1*. La transmission est autosomique dominante et la pénétrance incomplète (1). Un glaucome apparaît chez environ 50 % des enfants atteints, le plus souvent dans l'enfance ou à l'adolescence, rarement à l'âge adulte. Il est davantage lié à la trabéculodysgénésie sous-jacente qu'aux différentes anomalies de l'angle constatées (2). Le SAR est caractérisé par des anomalies gonioscopiques avec un embryotoxon, une polycorie et une corectopie (3).

Figure 1



D. Bremond-Gignac

Angiome de l'hémiface dans le cadre d'un syndrome de Sturge-Weber-Krabbe avec glaucome.

Tableau I. Tableau des dysgénésies du segment antérieur avec glaucome associé.

Dysgénésies du segment antérieur	Axenfeld-Rieger	<ul style="list-style-type: none"> • Embryotoxon • Fibres tissulaires en ponts • Anomalies iriennes (correctopie, synéchies) • Malformations facio-dentaires (hypoplasie maxillaire) • Dystonie, anomalies cardiaques ou sensorielles
	Peter's	<ul style="list-style-type: none"> • Opacités cornéennes • Cornée amincie • Synéchies antérieures périphériques • « Peter's Plus » : petite taille, brachydactilie, fente palatine, dextrocardie...
Aniridie congénitale	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoplasie fovéolaire • Nystagmus • Hypoplasie de l'iris • Insuffisance limbique • Cataracte • Glaucome congénital ou plus tardif 	
Collagénopathie	Stickler	<ul style="list-style-type: none"> • Myopie • Cataracte • Glaucome • Décollement de rétine • Anomalies cranio-faciales (hypoplasie faciale, aplatissement de la base du nez...) • Surdit� • Anomalies squelettiques
	Ost�og�n�se imparfaite	<ul style="list-style-type: none"> • Corn�e fine, scl�re bleut�e (OI type 1) • Longueur axiale courte et d�collement de r�tine (OI type 3)
Mucopolysaccharidose	Opacit�s corn�ennes Glaucome	
Sturge-Weber-Krabbe (SWK)	Angiome facial du V1 Angiome lepto-m�ning� Glaucome H�mangiome choro�dien	

Avec les manifestations extra-oculaires, cela constitue le syndrome d'Axenfeld-Rieger (4) (voir chapitre correspondant Axenfeld-Rieger).

2.1.2. Syndrome de Peters (SP)

Le SP est une maladie génétique hétérogène qui implique au moins 8 gènes différents. Le mode de transmission est également variable (dominant ou récessif) (5). L'anomalie résiderait dans un défaut de la première vague de migration des cellules de la crête neurale venant constituer l'endothélium cornéen et le trabéculum à la 5^e semaine de gestation. Le SP est uni ou bilatéral. Un glaucome apparaît dans environ 50 à 70 % des cas, souvent à la naissance et de pronostic sévère du fait de sa précocité. On retrouve un défaut endothélial et descométique associé à un stroma opaque et aminci en regard ainsi qu'à des synéchies antérieures périphériques. L'opacité stromale est plus ou moins étendue mais épargne, en règle, la cornée périphérique (6). Un bilan systématique par échographie UBM est indispensable afin d'évaluer l'ouverture de l'angle irido-cornéen ainsi que la position du cristallin. Dans le syndrome de « Peters Plus » les anomalies extra-oculaires comme la petite taille, la brachydactylie, la dysmorphie faciale, la fente palatine, la dextrocardie et l'hydrocéphalie déterminent le diagnostic (7).

2.2. Aniridie

Cf. chapitre « Aniridies ». L'incidence du glaucome chez les patients anirides varie de 6 à 75 % selon les cohortes. Le dépistage est rendu complexe par le nystagmus, l'insuffisance limbique et la cataracte éventuellement associés (8,9).

2.3. Vitréorétinopathies et collagénopathies

2.3.1. Syndrome de Stickler (SS)

Le syndrome de Stickler est le plus souvent autosomique dominant (*COL2A1* et *COL11A1*) mais peut aussi être transmis sur le mode récessif (*COL9A1* et *COL9A2*) selon les variants génétiques impliqués (10). Le SS associe myopie, cataracte et décollement de rétine (risque deux fois plus élevé de déchirures géantes). Ces patients peuvent développer un glaucome selon plusieurs mécanismes. On retrouve dans certains cas de longs procès

ciliaires venant obstruer le réseau trabéculaire. Parfois, le glaucome n'est pas associé à une anomalie anatomique particulière (11).

2.3.2. Ostéogenèse imparfaite (OI)

L'ostéogenèse imparfaite, est une maladie, le plus souvent autosomique dominante (90 % des cas) qui affecte le collagène de type 1. Jusqu'à présent, quatre types d'OI ont été décrits, associés aux variants mutés *COL1A1* et *COL1A2*. De nombreux signes ophtalmologiques ont été décrits dans les OI. Une épaisseur cornéenne diminuée, une sclère bleue dans les OI de type 1. On retrouve parfois une longueur axiale plus courte. Les décollements de rétine sont également plus fréquents dans les OI de type 3 (12). Concernant le glaucome, la sous-estimation de la pression intra-oculaire en raison de l'épaisseur cornéenne diminuée et du défaut de rigidité de la sclère conduit à l'apparition de glaucome à pression normale chez ces patients. Il s'agit d'un glaucome à angle ouvert apparaissant le plus souvent à l'âge adulte mais pouvant aussi être congénital. Dans ces cas, il convient d'être attentif aux signes de glaucome congénital (buphtalmie, stries de Haab, opacités cornéennes...). L'anomalie sous-jacente serait une trabéculodysgénésie (13).

2.4. Maladies métaboliques

2.4.1. Mucopolysaccharidose (MPS)

Les caractéristiques cliniques des différentes MPS sont très variables, il en existe neuf types au total. Toutes résultent d'une accumulation intra et extra-cellulaire de glycosaminoglycanes (GAGs). L'opacification cornéenne est l'anomalie la plus fréquemment identifiée. Cependant, il est admis, que toutes les formes de MPS présentent un risque relatif de glaucome associé, de mécanisme souvent mixte (associant angle ouvert et fermeture de l'angle) par obstruction des mailles trabéculaires et rétraction des structures adjacentes consécutives à l'accumulation de GAGs. On peut aussi observer une accumulation de GAGs au sein du nerf optique, pouvant conduire à l'atrophie. Tous les patients atteints de MPS doivent faire l'objet d'un dépistage par mesure régulière de la PIO. Le diagnostic de glaucome étant d'autant plus difficile que la cornée peut être le siège d'opacités denses (14).

2.5. Glaucome associé aux malformations vasculaires de la face

2.5.1. Syndrome de Sturge-Weber-Krabbe (SWK)

Le syndrome de SWK associe des malformations capillaires de la face, du cerveau et de l'œil :

- un angiome de la face qui concerne le plus souvent le territoire du V1, de couleur rouge tirant sur le violet, on retrouve parfois des angiomes tubéreux à sa surface ;
- un angiome lepto-méningé souvent épileptogène. Pouvant donner des calcifications cérébrales secondaires ;
- un glaucome congénital (50 % des cas) et des hémangiomes choroïdiens (55 % des cas).

Le glaucome est homolatéral à l'angiome plan du V1 et est d'autant plus fréquent que l'angiome atteint les paupières supérieure et inférieure (**Tableau I**). Il apparaît souvent avant l'âge de 2 ans mais peut aussi survenir plus tardivement, secondairement à l'hyperpression veineuse épisléale (15).

3. Conclusion

Dans de nombreuses situations, le glaucome congénital, en raison des anomalies systémiques et/ou ophtalmologiques associées, peut faire l'objet d'un sous-diagnostic problématique. Par ailleurs, il peut être le premier signe d'un syndrome jusqu'alors méconnu. La bonne connaissance des syndromes associés aux glaucomes congénitaux est cruciale, tant pour le pédiatre et le généticien que pour l'ophtalmologiste.

Bibliographie

1. Nishimura DY, Swiderski RE, Alward WL, Searby CC, Patil SR, et al. The forkhead transcription factor gene FKHL7 is responsible for glaucomaphenotypes which map to 6p25. *Nat Genet* 1998;19:140-7
2. Shields MB. Axenfeld-Rieger syndrome: A theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:736-84
3. Reis LM, Semina EV. Genetics of anterior segment dysgenesis disorders. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:314-24.
4. Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, Thresher R. Axenfeld-Rieger syndrome. A spectrum of developmental disorders. *Surv Ophthalmol* 1985;29:387-409.
5. Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T, Brown A, Taylor D, et al. Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly. *Nat Genet* 1994;6:168-73.
6. Dufier JL, Kaplan J. Glaucomes congénitaux primitifs et secondaires dysgénésiques. In : Rapport SFO 2005. Paris : Elsevier. pp 159-77.
7. Van Schooneveld MJ, Delleman JW, Beemer FA, Bleeker-Wagemakers EM. Peters'-plus: A new syndrome. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1984;4:141-5.
8. Wawrocka A, Krawczynski MR. The genetics of aniridia-simple things become complicated. *J Appl Genet* 2018;59:151-9.
9. Lee HJ, Colby KA. A review of the clinical and genetic aspects of aniridia. *Semin Ophthalmol* 2013;28:306-12.
10. Baker S, Booth C, Fillman C, et al. A loss of function mutation in the COL9A2 gene causes autosomal recessive Stickler syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155:1668-72.
11. Poulson AV, Hooymans JM, Richards AJ, Bearcroft P, Murthy R, et al. Clinical features of type 2 Stickler syndrome. *J Med Genet* 2004;41:e107.
12. Van Dijk FS, Cobben JM, Maugeri A, Nikkels PG, vanRijn RR, Pals G. Osteogenesis imperfecta : Clinical and genetic heterogeneity. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A4585.
13. Treurniet S, Burger P, Ghyczy EAE, Verbraak FD, CurroTafili KR, et al. Ocular characteristics and complications in patients with osteogenesis imperfecta: A systematic review. *Acta Ophthalmol* 2022;100(1):e16-e28.
14. Kong W, Zhang J, Lu C, Ding Y, Meng Y. Glaucoma in mucopolysaccharidoses. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):312.
15. Mantelli F, Bruscolini A, La Cava M, et al. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Ophthalmol* 2016;10:871-8.

PARTIE 8

ANOMALIES DE L'IRIS

26.

Persistance de la membrane pupillaire

Pr Matthieu Robert

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

PLAN

1. Définitions - physiopathologie
2. Enjeu
3. Prise en charge

1. Définitions - physiopathologie

La membrane pupillaire, quand elle est présente, provient du tissu mésenchymateux immédiatement antérieur à l'iris. Elle peut être constatée chez l'homme sous la forme d'un large spectre ; *a minima*, il s'agit d'une mince attache de tissu de coloration identique à l'iris, reliant la surface antérieure de celui-ci à la capsule antérieure du cristallin, qui présente souvent une cataracte polaire antérieure au site de l'attache (**Figure 1**) ; *a maxima*, il peut s'agir d'une membrane plus conséquente obturant tout ou partie de l'aire pupillaire donc de l'axe visuel. Les atteintes *a minima* sont très fréquentes dans certaines dysgénésies du segment antérieur, telle l'aniridie.

Sa présence est normale jusqu'à la 34^e semaine de vie intra-utérine, date à laquelle elle a terminé d'involuer dans la majorité des cas. Sa persistance après la naissance serait due à la persistance anormale de sa vascularisation. Elle est fréquemment observée chez les nouveau-nés prématurés.

Certains auteurs réservent le terme de persistance de la membrane pupillaire aux persistances de tissu translucide ou opaque (**Figure 2**), et qualifient les persistances de tissu visiblement semblable à l'iris, de membrane irienne accessoire. En l'absence de consensus sur ce sujet, nous

emploierons le terme persistance de la membrane pupillaire pour l'ensemble de ces malformations.

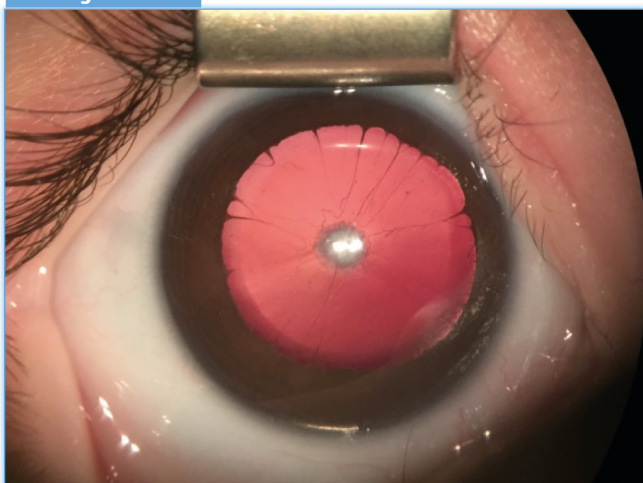
2. Enjeu

L'enjeu de la prise en charge consiste dans l'amblyopie de privation, uni- ou bilatérale, des yeux atteints, volontiers compliquée d'amblyopie anisométrique et strabique. La persistance d'une néo-pupille au centre de la membrane pupillaire peut parfois être compatible avec le développement d'une bonne acuité visuelle.

3. Prise en charge

La majorité des cas minimes de persistance de la membrane pupillaire, sans ou avec cataracte polaire, ne requièrent qu'une surveillance simple. Ni les minimes attaches, ni les cataractes polaires antérieures ne sont particulièrement amblyogènes. Dans bien des cas, il ne s'agit d'ailleurs pas de cataracte au sens strict du terme, mais plutôt d'une plaque fermement collée à la capsule antérieure mais qu'il serait possible de disséquer tout en préservant la capsule antérieure s'il était nécessaire de l'opérer.

Figure 1



M. Robert

Aspect de cataracte polaire antérieure avec nombreux reliquats de membrane pupillaire entre l'iris dilaté et l'opacité.

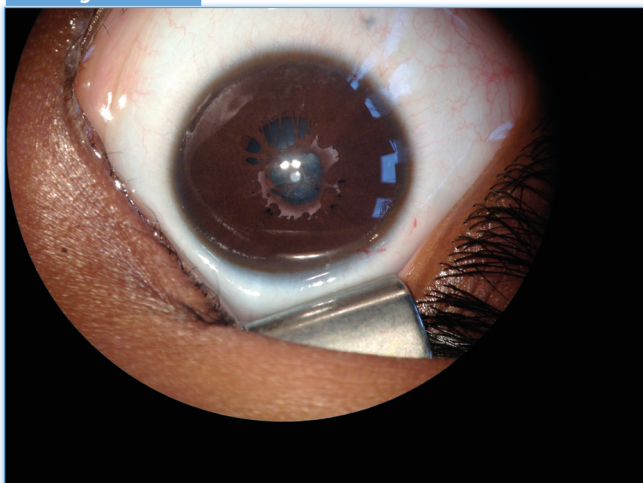
Figure 2



M. Robert

Persistance de la membrane pupillaire opaque (vraie).

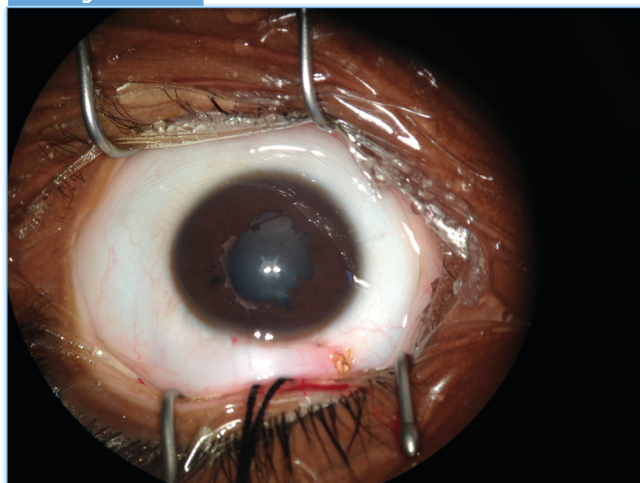
Figure 3



M. Robert

Persistance de la membrane pupillaire avec néopupille ne permettant pas le développement d'une acuité visuelle acceptable.

Figure 4



M. Robert

Aspect du segment antérieur de la figure 3 après résection de la membrane pupillaire et préservation du cristallin.

La chirurgie est indiquée dans les cas plus sévères, où l'axe visuel est très obturé (**Figures 3 et 4**). Certains auteurs ont proposé l'usage du laser YAG pour créer ou agrandir une néopupille ; le rapport bénéfice/risque ne semble pas en faveur de cette pratique. Il convient de réaliser, sous couvert de visco-élastique, une dissection

soigneuse de la membrane, qui découvre une pupille juste sous-jacente aux bords normaux. Les adhérences à la capsule antérieure sont disséquées très prudemment ; il est généralement possible de le faire sans entamer la capsule antérieure, les familles étant cependant prévenues du risque d'adjonction d'une phakopragie.

Bibliographie

1. Huan YT, Lin HJ. Long term surgical outcome for persistent pupillary membranes with associated ocular abnormalities: a retrospective case series study. BMC Ophthalmol 2021;21(1):232.
2. Gavris M, Horge I, Avram E, Belicioiu R. Persistent pupillary membrane or accessory iris membrane? Rom J Ophthalmol 2015;59(3):184-7.
3. Bremond-Gignac D. Anomalies embryologiques de l'iris. J Fr Ophthalmol. 1999;22(6):687.

27.

Colobome irien et autres colobomes

Pr Arnaud Sauer, Dr Lauriana Solecki

Service d'Ophtalmologie, CHU de Strasbourg

Le colobome est une malformation congénitale de l'œil qui se caractérise par une ouverture ou fente dans une ou plusieurs structures oculaires. Cette anomalie résulte d'un défaut de fermeture de la fente fœtale de l'œil pendant le développement embryonnaire. Toutes les structures oculaires peuvent être affectées. Au segment antérieur, l'atteinte la plus classique est le colobome irien et plus rarement le colobome cristallinien.

Le colobome irien dans sa présentation classique prend l'aspect d'une pupille en « trou de serrure » et affecte le quadrant inférieur, souvent légèrement décalé en nasal (**Figure 1**).

Le colobome irien est le plus souvent asymptomatique, même si une photophobie peut être observée. Les troubles réfractifs sont souvent associés. Il peut être isolé ou toucher d'autres structures oculaires ; le colobome irien est une manifestation d'un potentiel *continuum* allant de l'anophtalmie ou la microphthalmie à des atteintes de la choroïde et de la rétine, du nerf optique, du cristallin, influençant alors grandement le pronostic visuel (**Figure 2**).

La découverte d'un colobome impose un bilan ophtalmologique complet, ainsi qu'un examen systémique. Les colobomes peuvent être isolés ou associés à des syndromes ou des anomalies chromosomiques (**Tableau I**).

L'association la plus fréquente est le syndrome CHARGE (acronyme anglais de *Coloboma, Heart disease, choanal Atresia, mental Retardation, Genital hypoplasia, dEafness*). Des associations entre colobomes et exposition à des toxiques ont été décrites.

Les enfants avec un colobome doivent bénéficier d'un suivi régulier pour dépister une amblyopie, une anisométrie ou un décollement de rétine.

Dans la plupart des cas, le colobome irien ne nécessite aucun traitement spécifique. Cependant, si le colobome entraîne une gêne visuelle ou une photophobie importante, différentes options thérapeutiques peuvent être envisagées, comme les lentilles de contact ou la chirurgie.

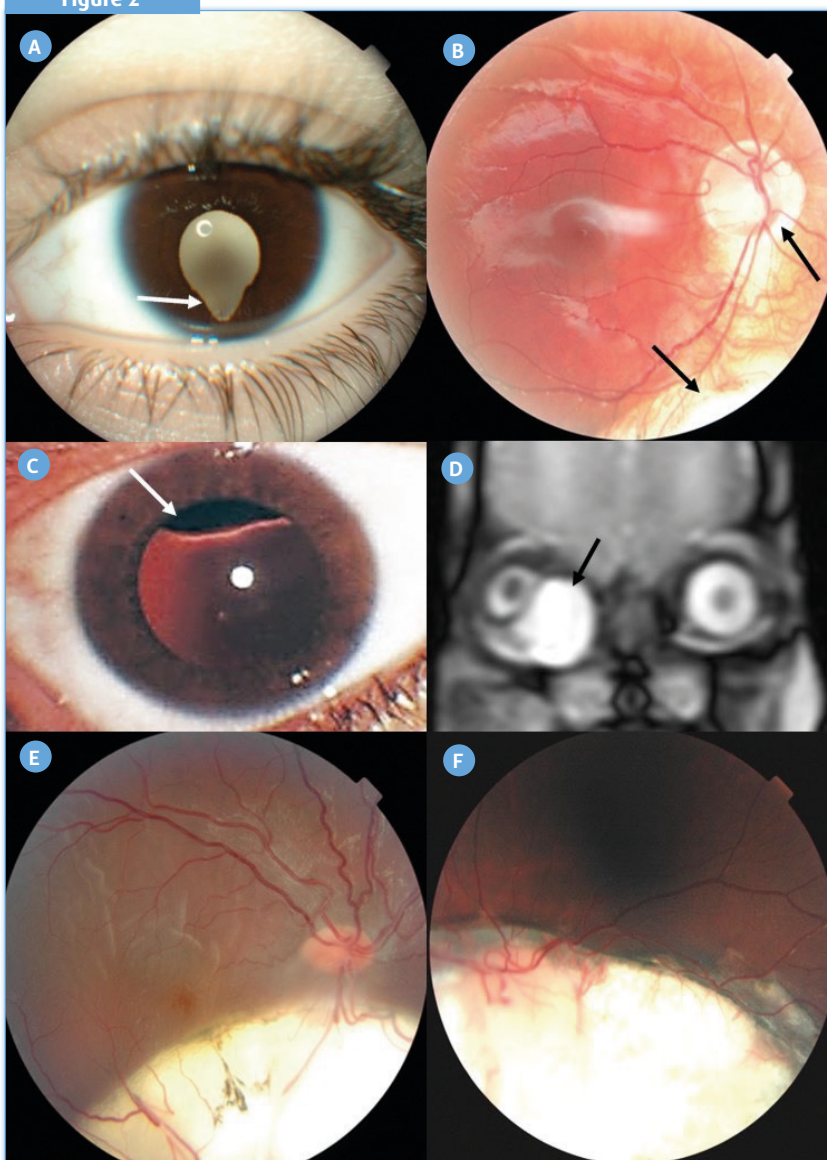
Figure 1



A. Sauer

Colobome irien dans la forme la plus classique (pupille en trou de serrure).

Figure 2



A. Sauer

Différentes manifestations colobomateuses. A : Colobome irien, B : Colobomes parapapillaires et chorio-rétinien, C : Colobome cristallinien, D : Kyste colobomateux avec microphthalmie, E et F : Colobome chorio-rétinien.

Tableau I. Liste non exhaustive des associations systémiques ou chromosomiques des colobomes.

Colobomes et atteintes systémiques		
Colobomes et syndromes	Syndromes	Manifestations extra-ophtalmologiques
	Aicardi	Triade classique : agénésie du corps calleux (totale ou partielle), colobomes chorioretiniens centraux pouvant mener au décollement de rétine et spasmes infantiles, touchant presque exclusivement les femmes
	CHARGE	Association à des anomalies cardiaques, une atrésie des choanes, un retard mental, des anomalies génitales, une surdité
	Goldenhar	Spectre oculo-auriculo-vertébral : microsomie hémifaciale associée à des malformations auriculaires et oculaires, et des anomalies vertébrales de gravité variable. Association plus rare à des malformations affectant le cœur, les reins, le système nerveux central, le système digestif et le squelette
	Syndrome de Goltz (hypoplasie dermique en aires)	Malformations des tissus dérivés du mésoderme et de l'ectoderme, se manifestant généralement par des anomalies cutanées, des malformations des membres et une légère dysmorphie faciale
	Dysplasie fronto-nasale	Présentation clinique très variable, associant un hypertélorisme, un nez large et bifide, une implantation des cheveux en « V » sur le front. Associations possibles à des appendices nasaux accessoires, une fente labiale, des anomalies oculaires (colobome, cataracte, microphthalmie), une surdité de transmission, un encéphalocèle basal et/ou une agénésie du corps calleux
	Syndrome de Warburg	Aussi appelé syndrome « Surdité-cécité-hypopigmentation »
	Syndrome de Rubinstein-Taybi	Anomalies congénitales avec une microcéphalie, un faciès caractéristique, des pouces et hallux larges, une petite taille, une déficience intellectuelle
	Syndrome de Meckel	Triade classique : malformation cérébrale (principalement encéphalocèle occipitale), reins polykystiques et polydactylie. Associations plus rares : fente labiale/palatine, anomalies cardiaques et génitales, malformations du système nerveux central, fibrose hépatique, dysplasie osseuse
Désordres chromosomiques	Trisomie 13	Déficience intellectuelle sévère et multiples anomalies congénitales dont une holoprosencéphalie, une microcéphalie, des anomalies du cuir chevelu, une fente labiale/palatine, des malformations cardiaques congénitales et une polydactylie post-axiale
	Cat-Eye syndrome	Multiples malformations affectant les yeux (colobome de l'iris), les oreilles (sinus et/ou enchondromes préauriculaires), la région anale (atrésie anale), le cœur et les reins associées à une déficience intellectuelle légère
	Trisomie 18	Caractérisée par un retard de croissance, une dolichocéphalie, un visage caractéristique, des anomalies des membres et des malformations viscérales

Bibliographie

1. Taylor and Hoyt's Pediatric ophthalmology and Strabismus, 6th edition. Elsevier 2022.
2. <https://www.orpha.net/fr>

28.

Aniridie congénitale

Pr Dominique Bremond-Gignac

Service d'Ophthalmologie, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, AP-HP, Paris

PLAN

1. Cas clinique
2. Clinique de l'aniridie congénitale
3. Aniridie syndromique

1. Cas clinique

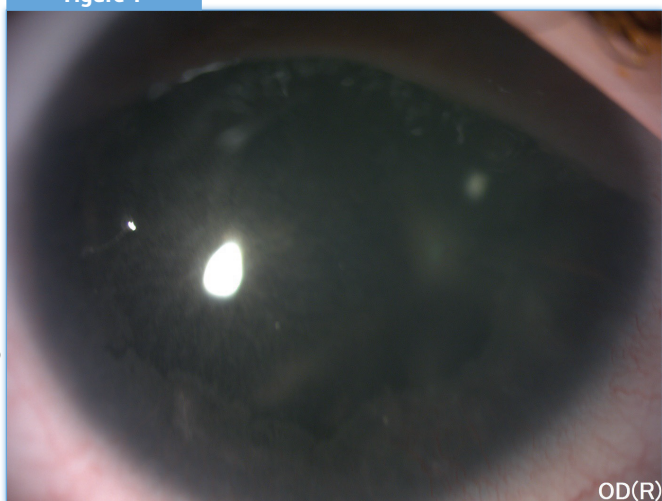
Un bébé de 1 mois est amené à la consultation d'ophtalmologie par ses parents pour une mauvaise poursuite, une pupille noire et un nystagmus. Il n'y a pas d'autres cas dans la famille. Les parents sont inquiets. L'examen clinique retrouve une absence d'iris qui donne l'aspect de pupille noire. Le nystagmus est fort, probablement dû à une hypoplasie fovéolaire. La cornée est claire. Une fine cataracte sous capsulaire antérieure est présente sur l'œil droit mais non obturante. Une analyse génétique est aussitôt réalisée pour rechercher une délétion du gène *PAX6* qui pourrait entraîner un syndrome WAGR avec un risque de néphroblastome. Une échographie rénale est prescrite pour éliminer une tumeur rénale et sera réalisée tous les 3 mois en attendant les résultats génétiques qui élimineront la délétion *PAX6/WT1*.

2. Clinique de l'aniridie congénitale

L'aniridie congénitale est une maladie rare oculaire présente dès la naissance qui atteint tout le globe oculaire (maladie pan-oculaire) et caractérisée en partie par l'absence partielle ou complète de l'iris, d'où son nom. De façon caractéristique, elle associe un nystagmus, une baisse d'acuité visuelle, une pupille noire (**Figure 1**), un ptosis (**Figure 2**) et une photophobie ; les deux derniers symptômes pouvant apparaître plus tardivement. Elle peut affecter la cornée, l'iris, l'angle irido-cornéen avec élévation de la PIO (glaucome), le cristallin (cataracte), et la rétine. La maladie évolue avec le temps avec aggravation progressive de certains signes cliniques (insuffisance limbique cornéenne (**Figure 3**), cataracte (**Figure 4**), glaucome (**Figure 5**) (1,2,3). L'hypoplasie fovéolaire (**Figures 6A et 6B**) est plus fréquente que les anomalies iriennes (voir chapitre correspondant). Il peut être aussi observé une hypoplasie du nerf optique (**Figure 7**).

Figure 1

D. Bremond-Gignac



Aniridie congénitale absence complète d'iris, pupille noire.

Figure 3

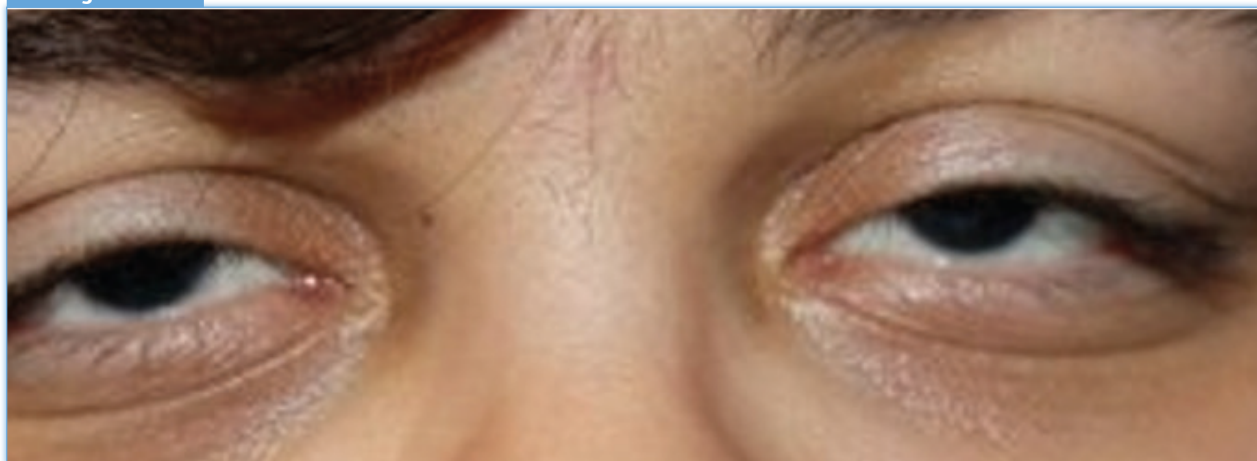
D. Bremond-Gignac



Opacité de cornée sévère due à l'insuffisance limbique.

Figure 2

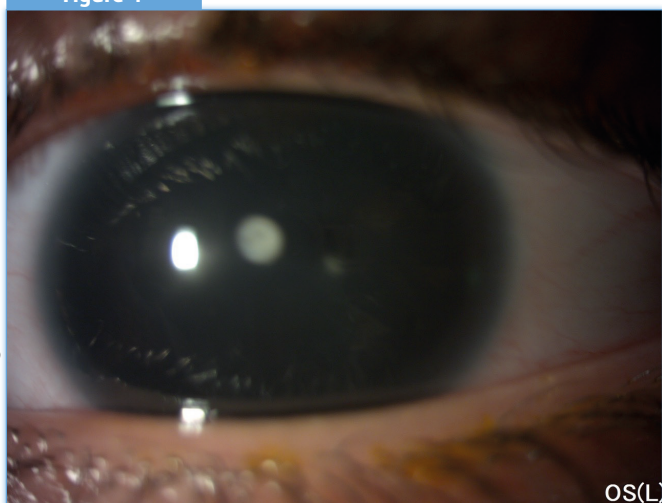
D. Bremond-Gignac



Ptosis.

Figure 4

D. Bremond-Gignac



Cataracte congénitale sous capsulaire antérieure.

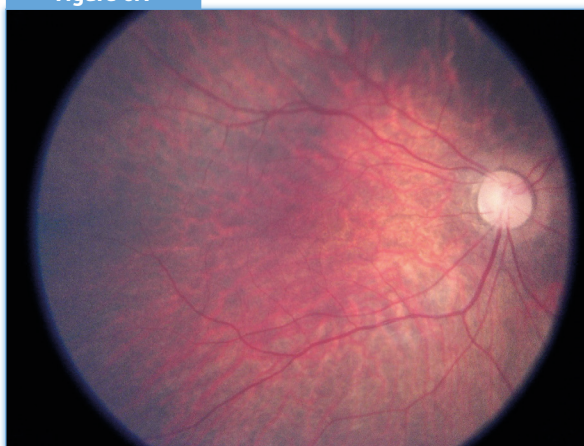
Figure 5

D. Bremond-Gignac



Glaucome congénital.

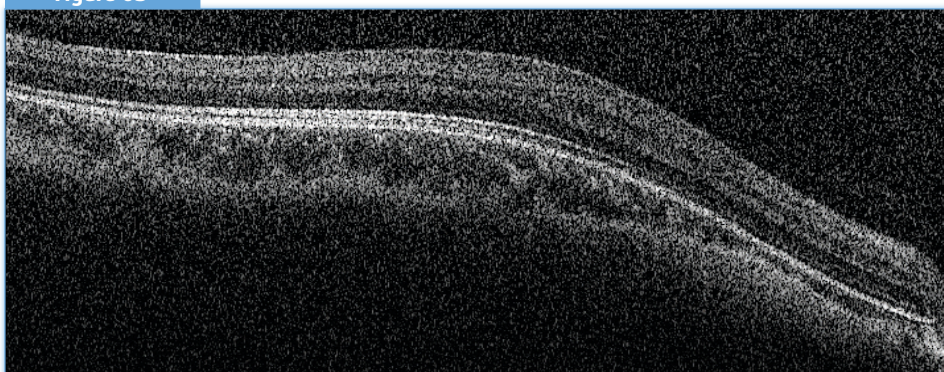
Figure 6A



D. Bremond-Gignac

Hypoplasie fovéolaire stade 4 (fond d'œil).

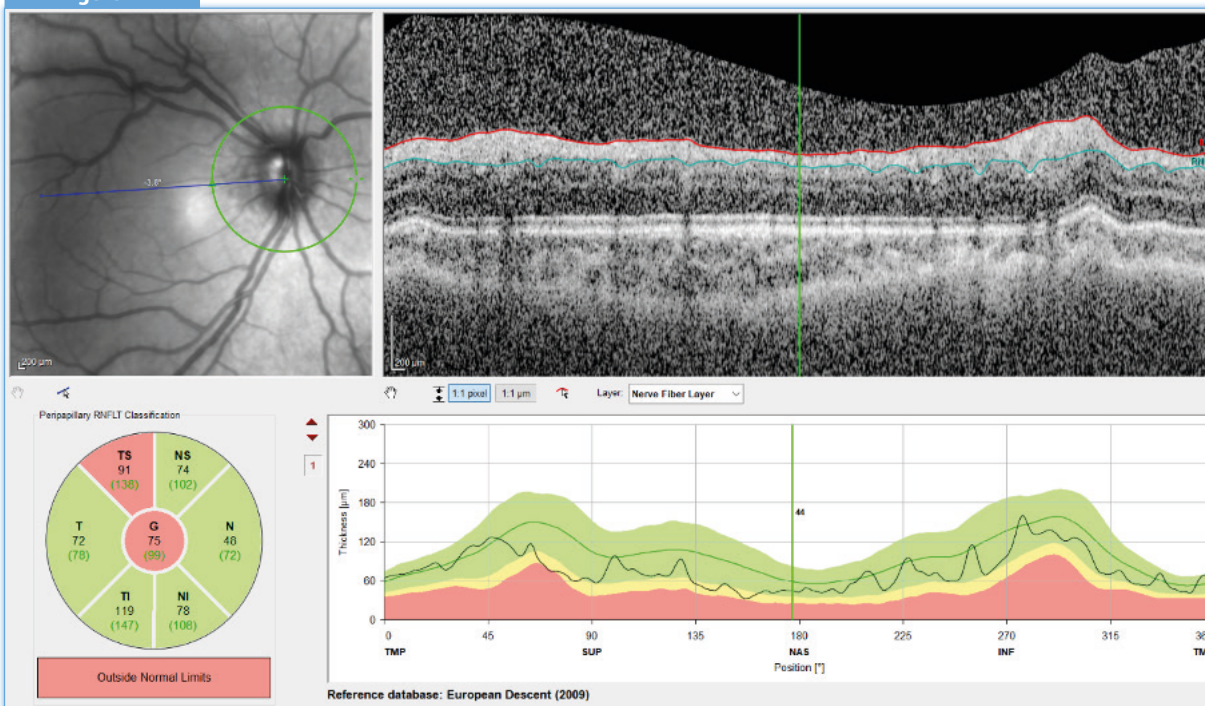
Figure 6B



D. Bremond-Gignac

Hypoplasie fovéolaire stade 4 (OCT).

Figure 7



D. Bremond-Gignac

Hypoplasie du nerf optique.

Des formes plus modérées d'aniridie avec des anomalies iriennes discrètes, une acuité visuelle conservée et une structure fovéolaire quasi-normale peuvent parfois être observées (4,5). Elle est d'origine génétique. Dans la plupart des cas, elle est due à une mutation du gène *PAX6* (situé en 11p13 du bras court du chromosome 11). Ce gène code pour un facteur de transcription impliqué dans le processus de développement du globe oculaire. L'aniridie est une maladie complexe autosomique dominante à forte pénétrance mais à phénotype intrafamilial variable. Sa prévalence varie de 1/40 000 naissances à 1/96 000 naissances. Elle peut aussi être associée à plusieurs manifestations systémiques constituant alors une aniridie syndromique. Ces syndromes doivent être reconnus précocement pour rechercher les anomalies systémiques associées pouvant engager le pronostic vital de l'enfant.

3. Aniridie syndromique

Deux syndromes associant une aniridie congénitale doivent être recherchés dès la naissance :

- le **syndrome WAGR**, syndrome regroupant des anomalies oculaires et systémiques. WAGR est l'acronyme d'un ensemble de malformations et/ou caractéristiques cliniques : W pour tumeur de Wilms (ou néphroblastome), A pour aniridie congénitale, G pour anomalies urogénitales et R pour retard mental/déficience intellectuelle et retard de développement psychomoteur. Il est dû à une microdélétion interstitielle hétérozygote du bras court du chromosome 11, en 11p13 qui englobe en plus du gène *PAX6*, le gène contigu *WT1* suppresseur de tumeur. La prévalence est d'environ 1 sur 500.000 à 1 million ;
- le **syndrome de Gillespie** associe une aniridie congénitale partielle (type mydriase congénitale), un syndrome cérébelleux et un retard de développement. Il est dû à une mutation du gène *ITPR1* dont la transmission est le plus souvent autosomique récessive, mais tous types de transmission ont été décrits.

Bibliographie

1. Bremond-Gignac D, Robert M, Daruich A, et al. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de l'aniridie congénitale : synthèse pour le médecin traitant [National protocol for diagnosis and care of congenital aniridia: Summary for the attending physician]. *J Fr Ophtalmol* 2022;45(6) : 647-52.
2. Daruich A, Duncan M, Robert MP, et al. Congenital aniridia beyond black eyes: From phenotype and novel genetic mechanisms to innovative therapeutic approaches. *Prog Retin Eye Res* 2023;95:101133.
3. van Velthoven AJH, Utheim TP, Notara M, et al. Future directions in managing aniridia-associated keratopathy. *Surv Ophthalmol* 2023;68(5):940-56.
4. Landsend ECS, Lagali N, Utheim TP. Congenital aniridia - A comprehensive review of clinical features and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol* 2021;66(6):1031-50.
5. Daruich A, Robert MP, Leroy C, et al. Foveal Hypoplasia Grading in 95 Cases of Congenital Aniridia: Correlation to Phenotype and *PAX6* Genotype. *Am J Ophthalmol* 2022;237:122-9.

29.

Aniridia Associated Keratopathy (AAK)

Pr Dominique Bremond-Gignac

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

PLAN

1. Physiopathologie de l'AAK
2. Clinique de l'AAK
3. Phénotype AAK dans le syndrome WAGR
4. Traitement de l'AAK

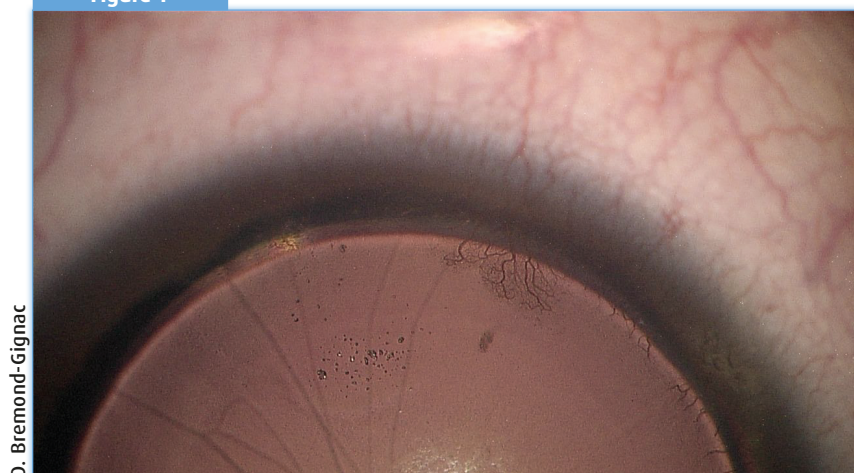
L'aniridie congénitale associée, outre l'absence partielle ou complète de l'iris, d'autres signes cliniques dont une caractérisation cornéenne phénotypique spécifique qui est une des causes de cécité survenant avec l'âge. Il s'agit de l'AAK ou *Aniridia Associated Keratopathy*.

1. Physiopathologie de l'AAK

L'AAK n'est pas seulement une opacité centrale blanche prédominante de la cornée (1), mais la kératopathie de l'aniridie congénitale est une opacification ou conjonctivalisation lentement progressive de la cornée, qui dans les premiers stades préserve la transparence cornéenne centrale (2,3). La kératopathie proviendrait d'une dégradation progressive des structures palissadiques limbiques devenant morphologiquement anormales. Les niches situées dans les palissades limbiques contiennent les cellules souches limbiques qui se dégradent progressivement entraînant l'apparition de l'AAK (3,4). Bien que l'on pense que l'AAK provienne d'une insuffisance en cellules souches limbiques, la kératopathie se distingue phénotypiquement de la déficience en

cellules souches limbiques (5) par une croissance centripète progressive du tissu conjonctival selon un schéma caractéristique, qui n'affecte que la cornée centrale dans les stades avancés, se transformant éventuellement en une opacité épaisse et blanchâtre néovascularisée. La prévalence de l'AAK avec l'âge, dépasse 90 % dans l'aniridie congénitale selon certaines études. Une définition plus récente et plus large de l'AAK inclut les modifications inflammatoires, neurotrophiques, du film lacrymal et des glandes de Meibomius (2,3,4,6). Des progrès actuels sur l'association génotype-phénotype de l'AAK ont été précisés en fonction du type de mutation. Les phénotypes issus de mutations faux-sens peuvent être variables et ont généralement été signalés comme résultant soit d'une forme plus légère de l'AAK (**Figure 1**) avec une progression plus lente, soit d'un phénotype AAK progressif classique. Plus d'études sont nécessaires pour comprendre si des sous-types ou des loci spécifiques de mutations faux-sens peuvent expliquer l'expressivité phénotypique variable de ces mutations. Les mutations prématurées du codon de terminaison suivent le phénotype AAK classique et progressif attendu, qui dépend de l'âge.

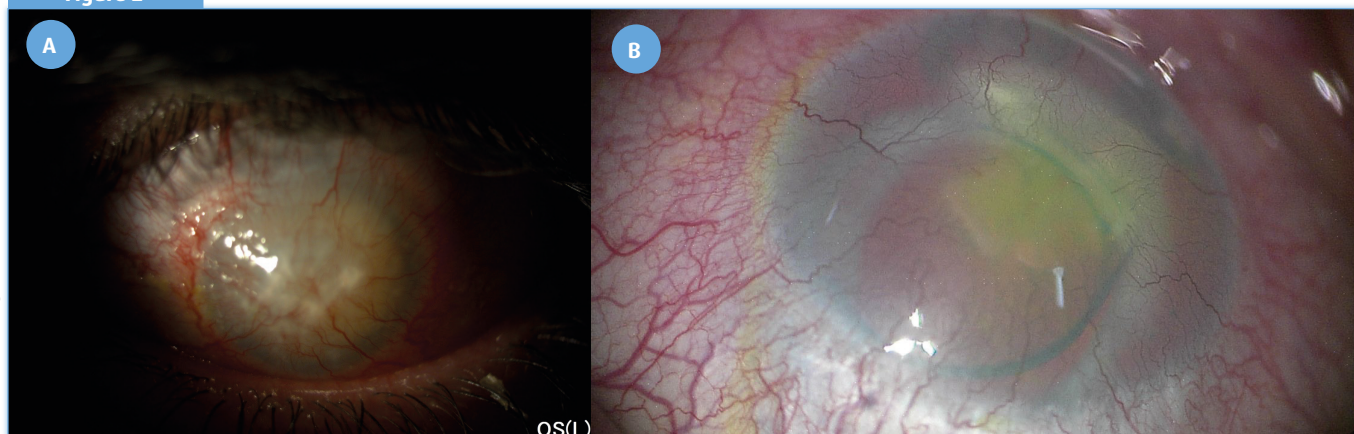
Figure 1



D. Bremond-Gignac

Insuffisance limbique débutante grade I avec début de fine néovascularisation limbique.

Figure 2

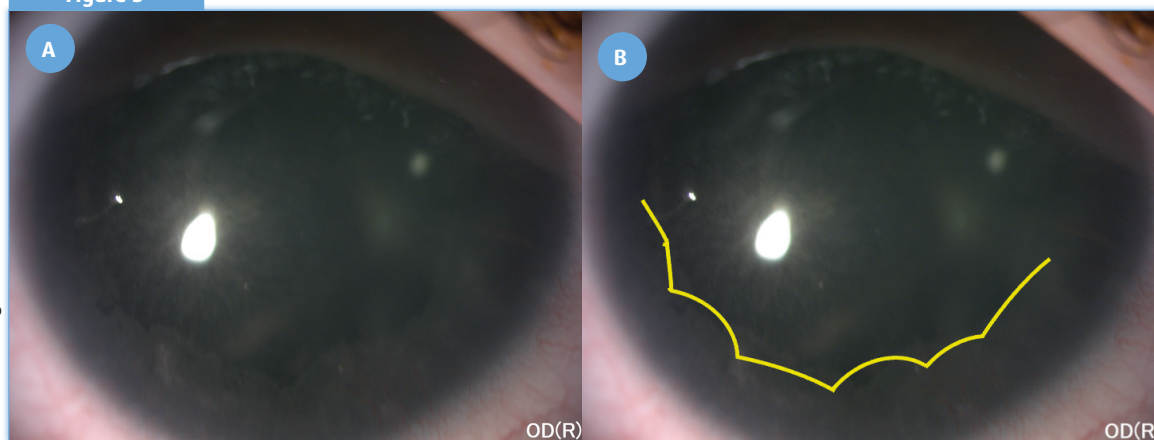


D. Bremond-Gignac

A : AAK grade IV avec néovascularisation.

B : AAK grade IV avec néovascularisation chez un patient pseudophaque.

Figure 3



D. Bremond-Gignac

3A et 3B : Kératopathie grade II avec opacification centripète à partir du limbe.

D'après plusieurs études (1), les mutations du codon de terminaison prématurée dans *PAX6* induisent une dégradation de la protéine médiée par non-sens et soutiennent fortement les conclusions selon lesquelles le déficit en protéine *PAX6* qui en résulte entraîne le phénotype classique progressif de l'AAK. Des délétions multiples d'exons ou de gène entier *PAX6* provoquent un phénotype AAK plus agressif (**Figure 2A et 2B**), avec un début à un plus jeune âge et une progression généralement plus rapide que les mutations prématurées du codon de terminaison.

2. Clinique de l'AAK

Dans l'aniridie congénitale, l'AAK classique est progressive et elle n'affecte habituellement la cornée centrale qu'à partir de la deuxième ou de la troisième décennie de vie (Lagali *et al.*, 2018, 2020a). L'AAK n'est pas une entité statique. Parmi les cohortes de patients, l'AAK peut être beaucoup plus précoce et sévère selon le génotype. Certains enfants de moins d'un an, présentent déjà un stade/grade 1 avec une atteinte du limbe sous forme d'une opacité cornéenne limbique blanc nuageuse (**Figure 3**).

Les formes terminales d'AAK peuvent être distinguées en deux types : l'une avec une insuffisance limbique classique avec des opacités centrales et une néovascularisation et un type moins courant avec des opacités centrales blanchâtres fibreuses denses sans néovascularisation. Selon des publications récentes (2,7), une classification par grade/stade a été établie pour évaluer la sévérité de l'atteinte cornéenne due à l'AAK. Cette classification distingue une absence complète d'atteinte limbique (grade/stade 0), une extension précoce du pannus conjonctival à moins de 1 mm du bord limbique (grade/stade 1), une pénétration centripète progressive du pannus au niveau de la cornée périphérique (grade/stade 2), une atteinte cornéenne centrale partielle (grade/stade 3) puis un pannus épais et vascularisé central à un stade tardif (grade/stade 4). Ce système de classification caractérise la forme dite « classique » de l'AAK qui progresse avec l'âge, et il faut considérer le grade de l'AAK en fonction de l'âge du patient. Certaines observations n'incluent pas le stade de la kératopathie et concluent ainsi à tort à une absence d'atteinte cornéenne. La progression classique de l'AAK de 0 à 64 ans, avec des grades plus légers dans l'enfance progressent vers le grade 3 ou 4 à l'âge adulte. La kératopathie de l'AAK peut décompenser en ulcérations ou ulcères chroniques dont la cicatrisation est longue et difficile.

3. Phénotype AAK dans le syndrome WAGR

En raison de sa rareté, les études qui décrivent le phénotype AAK dans le syndrome WAGR sont sporadiques et limitées dans la littérature scientifique (1). Les études disponibles indiquent que les délétions chromosomiques multiples dans le contexte de WAGR entraînent une forme plus sévère d'AAK, et apparaissent à un jeune âge en progressant souvent rapidement vers un stade avancé, même dans l'enfance. Si les mutations prématurées du codon de terminaison et les délétions multiples d'exons ou de gène entier *PAX6* donnent lieu à une réduction importante du niveau de la protéine *PAX6*, la gravité accrue du phénotype AAK survenant à un plus jeune âge avec une progression plus rapide, semble indiquer une certaine fonction résiduelle de l'allèle mutant et de sa protéine résultante dans les cas de codon de terminaison prématuré malgré sa dégradation médiée par le non-sens.

4. Traitement de l'AAK

4.1. Traitement médical de l'AAK

Dans la prise en charge initiale de l'AAK, le traitement par larmes artificielles sans conservateurs est prescrit dans un premier temps pour l'optimisation de la surface oculaire. Cependant, bien que suffisante chez les patients présentant une AAK débutante et dans les cas d'AAK légère à modérée, un traitement de deuxième intention est nécessaire mais plus difficile à réaliser. Un collyre à base de sérum autologue peut être prescrit mais nécessite des prises de sang régulières habituellement mensuelles pour la fabrication. Le sérum autologue en collyre assure la lubrification et contient divers facteurs de croissance. Une greffe de membrane amniotique peut être utilisée (bien que temporairement) dans certains cas d'ulcérations ou d'ulcères chroniques avec difficultés de cicatrisation. Elle contient des cellules souches utiles à la cicatrisation.

4.2. Traitement chirurgical de l'AAK

Le traitement peut nécessiter une kératoplastie transfixiante bien que l'insuffisance limbique soit un facteur d'échec majeur dans les suites opératoires. Elle peut permettre une transparence cornéenne temporaire améliorant la qualité de vie du patient. Dans les cas très sévères, une implantation de kératoprothèse peut permettre

au patient de récupérer une acuité visuelle chiffrable. Dans les cas extrêmes avec opacification cornéenne grade IV, une énucléation sera utile pour diminuer les douleurs de l'atteinte de la surface oculaire (7). Pour surmonter les limites des options thérapeutiques actuelles pour traiter l'AAK (8), des approches innovantes sont en

cours d'évaluation par différentes équipes, notamment la thérapie génique (administration de virus adéno-associés (AAV), l'édition génétique *in vivo* par (CRISPR)/protéine 9 associée à CRISPR (Cas9) et suppression des mutations non-sens) et le repositionnement de médicaments pour régénérer la production de protéine PAX6.

Bibliographie

1. Daruich A, Duncan M, Robert MP, Lagali N, Semina EV, et al. Congenital aniridia beyond black eyes: From phenotype and novel genetic mechanisms to innovative therapeutic approaches. *Prog Retin Eye Res* 2023;95:101133.
2. Ihnatko R, Eden U, Fagerholm P, Lagali N. Congenital Aniridia and the Ocular Surface. *Ocul Surf* 2016;14(2):196-206.
3. Lagali N, Edén U, Utheim TP, et al. In vivo morphology of the limbal palisades of vogt correlates with progressive stem cell deficiency in aniridia-related keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(8):5333-42.
4. Lagali N, Wowra B, Dobrowolski D, Utheim TP, Fagerholm P, Wylegala E. Stage-related central corneal epithelial transformation in congenital aniridia-associated keratopathy. *Ocul Surf* 2018;16(1):163-72.
5. Le Q, Deng SX. The application of human amniotic membrane in the surgical management of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf* 2019;17(2):221-9.
6. Landsend ECS, Utheim ØA, Pedersen HR, et al. The Level of Inflammatory Tear Cytokines is Elevated in Congenital Aniridia and Associated with Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(5):2197-204.
7. Lagali N, Wowra B, Fries FN, et al. Early phenotypic features of aniridia-associated keratopathy and association with PAX6 coding mutations. *Ocul Surf* 2020;18(1):130-40.
8. Van Velthoven AJH, Utheim TP, Notara M, Bremond-Gignac D, Figueiredo FC, et al. Future directions in managing aniridia-associated keratopathy. *Surv Ophthalmol* 2023;68(5):940-56.

30.

Atteinte rétinienne et du nerf optique dans l'aniridie congénitale

Pr Alejandra Daruich¹, Pr Dominique Bremond-Gignac¹

1. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Université Paris Cité, Inserm UMRS 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Équipe 17

PLAN

1. Hypoplasie fovéolaire
2. Hypoplasie papillaire et autres anomalies du nerf optique
3. Autres atteintes rétinienes

L'aniridie congénitale (MIM_106210) est une malformation panoculaire rare caractérisée par une hypoplasie ou une absence totale de l'iris, généralement causée par des variants de perte de fonction dans le gène *PAX6* (1). Des études récentes ont montré que l'hypoplasie fovéolaire était plus fréquemment retrouvée que l'absence totale d'iris (2). L'hypoplasie fovéolaire constitue donc le signe le plus constant dans l'aniridie congénitale.

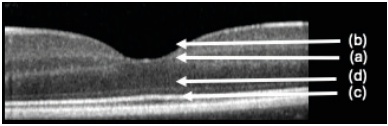
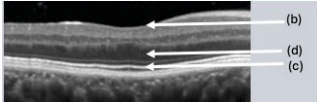
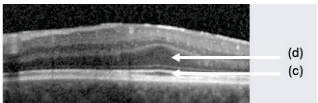
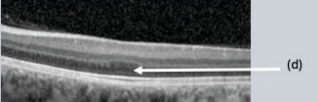
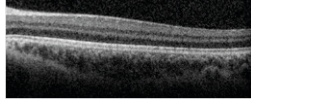
1. Hypoplasie fovéolaire

L'hypoplasie fovéolaire est définie par la persistance des couches rétinienes internes au niveau de la région fovéolaire avec une zone avasculaire centrale (ZAC) réduite ou absente. Elle est classée selon Thomas *et al.* en 4 grades de sévérité progressive, avec un degré variable de sous-développement de la dépression fovéolaire (**Figure 1**) (3). Étant donné que l'hypoplasie fovéolaire est le signe le plus fiable pour le diagnostic de l'aniridie congénitale, une tomographie par cohérence optique (SD-OCT) précoce est recommandée, en particulier dans les cas présentant des anomalies légères de l'iris ou des caractéristiques asymétriques (**Figure 2 et 3**).

Chez les patients atteints d'aniridie congénitale l'hypoplasie fovéolaire est variable (2,4), et selon l'importance de l'atteinte explique le nystagmus chez ces patients. Le degré d'hypoplasie fovéolaire est généralement corrélé à la sévérité des anomalies de l'iris. Cependant, il a été rapporté qu'environ 70 % des patients ayant une mutation du gène *PAX6* avec des anomalies iriennes minimales, présentaient une hypoplasie fovéolaire sévère (**Figure 2**) (2). L'hypoplasie fovéolaire est symétrique chez la plupart des patients, avec seulement quelques cas montrant des grades différents d'arrêt du développement fovéolaire entre les deux yeux (2). La variabilité de l'hypoplasie irienne et/ou fovéolaire a été également observée chez les membres d'une même famille (**Figure 3**) (5).

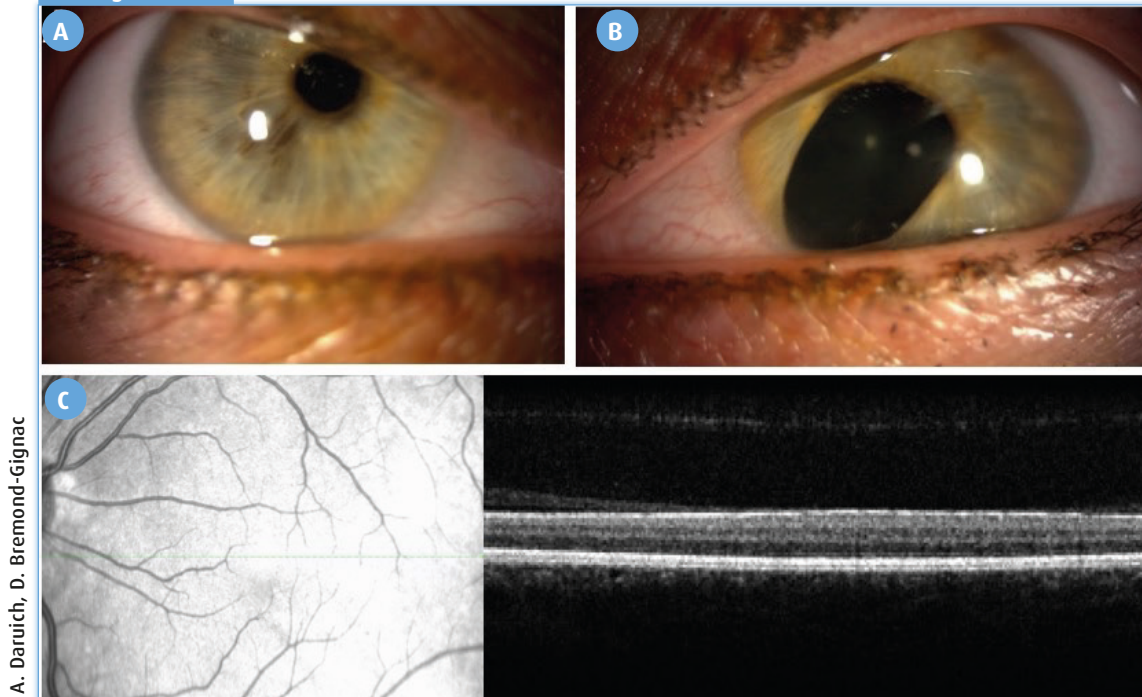
Environ 70 % des patients diagnostiqués pour aniridie congénitale présentent une hypoplasie fovéolaire sévère (grade 3 ou 4) ce qui suggère que le stade d'arrêt du développement fovéal se situe probablement pendant la migration centripète des cônes de la périphérie vers la fovéa, ce qui est cohérent avec le rôle majeur de *PAX6* dans les événements très précoces de la morphogenèse fovéolaire (6-8).

Figure 1

Structure fovéolaire normale en SD-OCT		Coupe OCT	
(a) Extrusion des couches plexiformes (b) Dépression fovéolaire (c) Allongement des segments externes (OS) (d) Élargissement de la couche nucléaire externe (ONL)			
Grade d'hypoplasie fovéolaire	Anomalies détectées en SD-OCT	Oui/Non	Coupe OCT
1.	(a) Extrusion des couches plexiformes (b) Dépression fovéolaire (c) Allongement des segments externes (OS) (d) Élargissement de la couche nucléaire externe (ONL)	(a) Non (b) Oui (c) Oui (d) Oui	
2.	(a) Extrusion des couches plexiformes (b) Dépression fovéolaire (c) Allongement des segments externes (OS) (d) Élargissement de la couche nucléaire externe (ONL)	(a) Non (b) Non (c) Oui (d) Oui	
3.	(a) Extrusion des couches plexiformes (b) Dépression fovéolaire (c) Allongement des segments externes (OS) (d) Élargissement de la couche nucléaire externe (ONL)	(a) Non (b) Non (c) Non (d) Oui	
4.	(a) Extrusion des couches plexiformes (b) Dépression fovéolaire (c) Allongement des segments externes (OS) (d) Élargissement de la couche nucléaire externe (ONL)	(a) Non (b) Non (c) Non (d) Non	

Classification de l'hypoplasie fovéolaire (adapté d'après Thomas *et al.*) (3).

Figure 2



Anomalies iriennes partielles et hypoplasie fovéolaire sévère chez un patient atteint d'une mutation dans le gène *PAX6*. Patient présentant des anomalies iriennes légères de l'œil droit (A) et un pseudo-colobome de l'œil gauche (B). La tomographie par cohérence optique a révélé une hypoplasie fovéolaire de grade 4 des deux yeux (C, œil gauche illustré) permettant le diagnostic d'aniridie congénitale. D'après Daruich A *et al.*(2).

Le degré d'hypoplasie fovéolaire est généralement corrélé avec la meilleure acuité visuelle corrigée et représente un facteur déterminant de la fonction visuelle chez les patients atteints d'aniridie congénitale (**Figure 4**) (2). L'épaisseur des couches rétinienne externes au niveau de la fovéa diminue progressivement avec la sévérité de l'hypoplasie fovéolaire. Il a été démontré que l'épaisseur des couches rétinienne externes est le facteur prédictif déterminant d'une acuité visuelle élevée dans l'aniridie congénitale (9). Les sujets atteints d'aniridie présentent également une densité réduite de cônes dans la fovéa centrale par rapport aux individus témoins normaux, évalués par optique adaptative (5). Il a été également montré une absence de la zone avasculaire centrale (**Figure 5**), avec une densité vasculaire plus élevée au niveau fovéolaire et plus faible dans les zones parafovéales, en particulier lorsque l'hypoplasie fovéolaire était sévère. Cela est cohérent avec le concept selon lequel l'absence de vaisseaux sanguins rétinien est essentielle au développement de la dépression fovéolaire (10).

Les mutations de perte de fonction du gène *PAX6*, telles que les mutations non-sens prématurées, les mutations avec décalage du cadre de lecture et les délétions de séquences codantes complètes ou partielles, ont été associées à une hypoplasie fovéolaire plus sévère que les mutations qui suppriment les régions régulatrices 3' de *PAX6* sans enlever ses séquences codantes (2,9). Les variants faux-sens ont été associés à un degré variable d'hypoplasie fovéolaire, mais ils peuvent aussi l'être à des hypoplasies des grades 3 ou 4 (2,11). Il est intéressant de noter que l'hypoplasie fovéolaire est rarement observée dans le syndrome de Gillespie (12,14).

2. Hypoplasie papillaire et autres anomalies du nerf optique

Les mutations du gène *PAX6* ont été associées à plusieurs malformations du nerf optique. Cependant, la plus fréquemment rencontrée est l'hypoplasie papillaire, observée chez environ 10 % des patients atteints d'aniridie congénitale (15).

Il a été récemment rapporté une taille papillaire significativement réduite chez les patients atteints d'aniridie congénitale par rapport aux patients témoins (**Figure 6**),

grâce à une analyse quantitative du rapport diamètre papillaire (DD)/distance papille-fovée (DF) (16). De plus, une corrélation négativement significative a été trouvée entre le rapport DD/DF et le degré de l'hypoplasie fovéolaire, ainsi qu'entre le degré de l'hypoplasie fovéolaire et l'épaisseur des fibres nerveuses rétinienne péri-papillaires temporales (RNFL). L'altération du développement de la dépression fovéolaire et l'atteinte de la vascularisation fovéolaire pourraient avoir des conséquences structurales à long terme sur le nerf optique, en perturbant le regroupement et l'empilement des cônes, ce qui pourrait entraîner la diminution du nombre de fibres nerveuses formant le nerf optique (16).

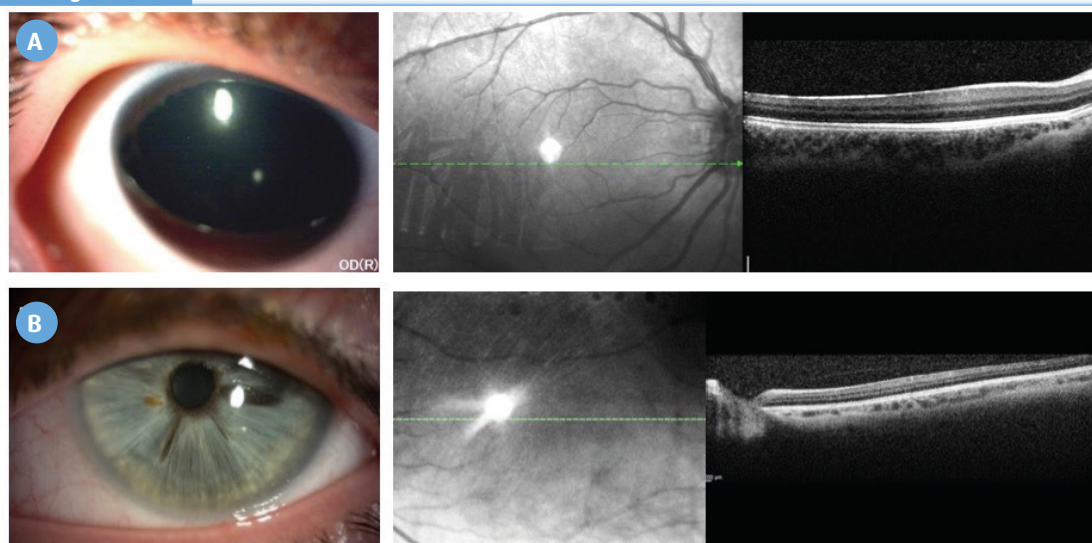
D'autres malformations de la papille associées aux mutations du gène *PAX6* incluent le syndrome papillomalaire, le colobome de papille, l'anomalie de "Morning Glory", l'aplasie du nerf optique et la persistance du vitré primitif hyperplasique (17,18). Le gène *PAX6* régule négativement l'expression de *PAX2* (et inversement) ce qui pourrait probablement expliquer certaines de ces présentations cliniques spécifiques (17).

3. Autres atteintes rétinienne

Les patients atteints d'aniridie congénitale présentent des degrés variables de dysfonctionnement rétinien, allant de sévèrement anormal à presque normal. La fonction tant des bâtonnets que des cônes est affectée (19,20). Il a été également rapporté que 86 % des patients atteints d'aniridie congénitale présentent un fond d'œil hypopigmenté (21), ce qui pourrait résulter du rôle du gène *PAX6* dans la différenciation embryonnaire de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Enfin, des décollements de rétine ont été rapportés dans l'aniridie congénitale, notamment en association avec des déchirures rétinienne géantes (22-24). Des antécédents de chirurgie oculaire, d'anomalies vitréo-rétiniennes et de buphtalmie pourraient éventuellement contribuer à ces décollements. Dans la cohorte de 230 patients atteints d'aniridie associée à une mutation du gène *PAX6* de l'hôpital Necker-Enfants malades, deux enfants ont présenté un décollement de la rétine au cours du suivi.

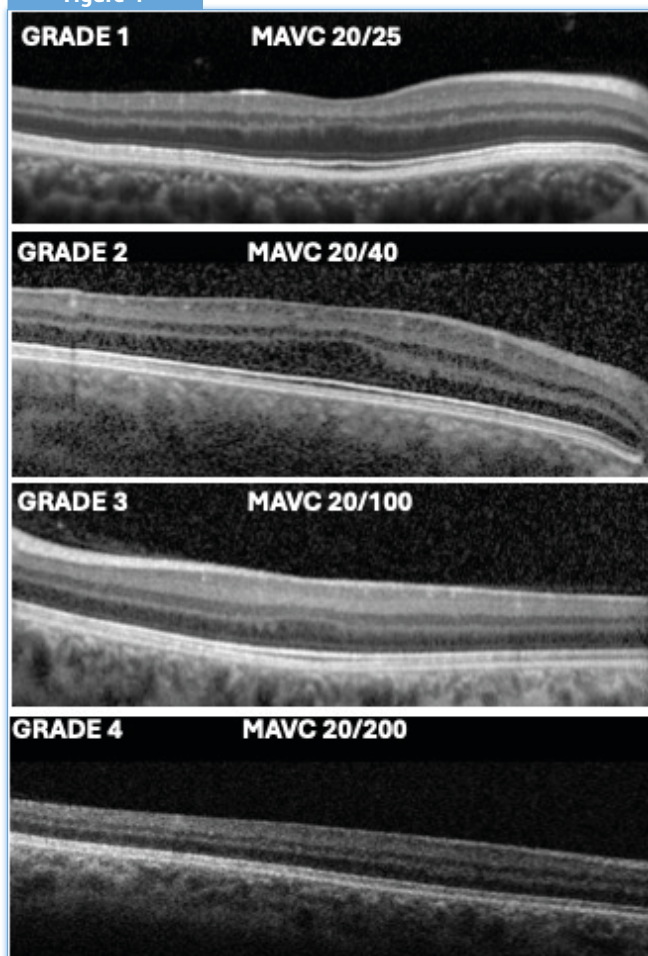
Figure 3



A. Daruich, D. Bremond-Gignac

Variabilité de l'hypoplasie irienne chez les membres d'une même famille, (A) mère, (B) fille, toutes les deux présentant une hypoplasie fovéolaire de grade 4 en tomographie par cohérence optique.

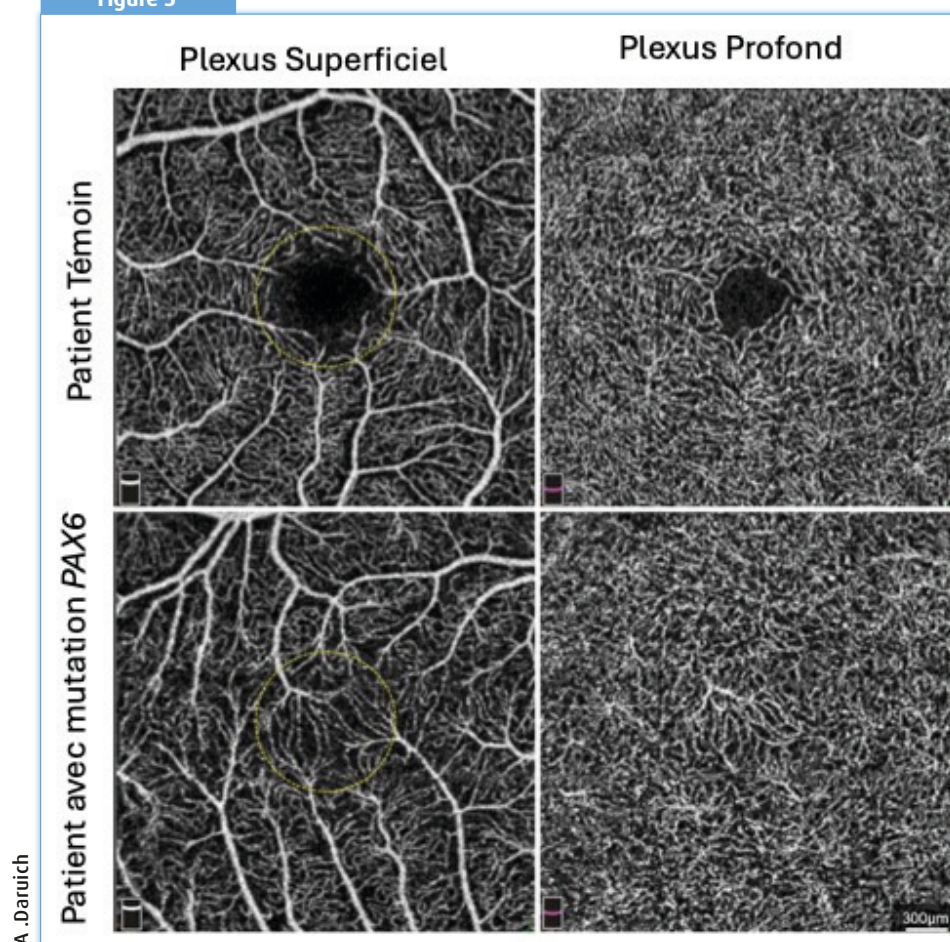
Figure 4



A. Daruich

Corrélation entre le degré d'hypoplasie fovéolaire et la meilleure acuité visuelle corrigée dans l'aniridie congénitale.

Figure 5



Angiographie par tomographie en cohérence optique (3 x 3 mm) chez un sujet sain (en haut) et chez un patient atteint d'aniridie congénitale par mutation du gène *PAX6* présentant une hypoplasie fovéolaire de grade 1 (en bas). Le plexus superficiel et le plexus profond montrent une zone avasculaire centrale (cercle jaune) physiologique chez le sujet témoin, qui disparaît complètement chez le patient atteint d'aniridie congénitale. D'après Dentel A et al. (10).

Figure 6



Photographie rétinienne non-mydiatique d'un sujet témoin (A) et d'un patient du même âge atteint d'aniridie congénitale associée à une mutation du gène *PAX6* (B). Les mesures du diamètre maximal de la papille optique et de la distance entre la papille et la fovéa sont illustrées. Le rapport entre ces distances a été utilisé pour évaluer l'hypoplasie papillaire. Ce rapport était de 0,36 chez le patient témoin (A) et de 0,32 chez le patient atteint d'aniridie (B). D'après Dentel A et al. (16).

Bibliographie

1. Daruich A, Duncan M, Robert MP, et al. Congenital aniridia beyond black eyes: From phenotype and novel genetic mechanisms to innovative therapeutic approaches. *Prog Retin Eye Res* 2022;101133.
2. Daruich A, Robert MP, Leroy C, et al. Foveal Hypoplasia Grading in 95 Cases of Congenital Aniridia: Correlation to Phenotype and PAX6 Genotype. *Am J Ophthalmol* 2021;237:122-9.
3. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, et al. Structural grading of foveal hypoplasia using spectral-domain optical coherence tomography a predictor of visual acuity? *Ophthalmology* 2011;118:1653-60.
4. Pedersen HR, Hagen LA, Landsend ECS, et al. Color Vision in Aniridia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:2142-52.
5. Pedersen HR, Neitz M, Gilson SJ, et al. The Cone Photoreceptor Mosaic in Aniridia: Within-Family Phenotype-Genotype Discordance. *Ophthalmol Retina* 2019;3:523-34.
6. Klimova L, Kozmik Z. Stage-dependent requirement of neuroretinal Pax6 for lens and retina development. *Development* 2014;141:1292-1302.
7. Sannan NS, Shan X, Gregory-Evans K, et al. *Anolis carolinensis* as a model to understand the molecular and cellular basis of foveal development. *Exp Eye Res* 2018;173:138-147.
8. Shaham O, Menuchin Y, Farhy C, Ashery-Padan R. Pax6: a multi-level regulator of ocular development. *Prog Retin Eye Res* 2012;31:351-76.
9. Pedersen HR, Baraas RC, Landsend ECS, et al. PAX6 Genotypic and Retinal Phenotypic Characterization in Congenital Aniridia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61:14.
10. Dentel A, Ferrari M, Robert MP, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Assessment in Congenital Aniridia. *Am J Ophthalmol* 2023;253:44-8.
11. Kit V, Lima Cunha D, Hagag AM, Moosajee M. Longitudinal genotype-phenotype analysis in 86 PAX6-related aniridia patients. *JCI Insight* 2021;6(14):e148406.
12. Dollfus H, Joanny-Flinois O, Doco-Fenzy M, et al. Gillespie syndrome phenotype with a t(X;11)(p22.32;p12) de novo translocation. *Am J Ophthalmol* 1998;125:397-9.
13. Hall HN, Williamson KA, FitzPatrick DR. The genetic architecture of aniridia and Gillespie syndrome. *Hum Genet* 2019;138:881-898.
14. Ticho BH, Hilchie-Schmidt C, Egel RT, et al. Ocular findings in Gillespie-like syndrome: association with a new PAX6 mutation. *Ophthalmic Genet* 2006;27:145-9.
15. McCulley TJ, Mayer K, Dahr SS, et al. Aniridia and optic nerve hypoplasia. *Eye (Lond)* 2005;19:762-4.
16. Dentel A, Madani MB, Robert MP, et al. Optic Disc Hypoplasia Assessment in PAX6 -Related Aniridia. *J Neuroophthalmol* 2024 (Janv 16) online Ehead of print.
17. Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, et al. Mutations of the PAX6 gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. *Am J Hum Genet* 2003;72:1565-1570.
18. Sellheyer K, Spitznas M. Ultrastructure of the human posterior tunica vasculosa lentis during early gestation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225:377-83.
19. Tremblay F, Gupta SK, De Becker I, et al. Effects of PAX6 mutations on retinal function: an electroretinographic study. *Am J Ophthalmol* 1998;126:211-8.
20. Wu L, Ma Q, Chen Y, et al. Abnormalities of ERG in congenital aniridia. *Yan Ke Xue Bao* 1991;7:151-152, 119.
21. Landsend ECS, Pedersen HR, Utheim ØA, et al. Characteristics and Utility of Fundus Autofluorescence in Congenital Aniridia Using Scanning Laser Ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:4120-8.
22. Hama Y, Hirakata A, Tomita K, Inoue M. Retinal detachment with giant oral dialysis in an eye with congenital aniridia. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:105-7.
23. Landsend ECS, Lagali N, Utheim TP. Congenital aniridia - A comprehensive review of clinical features and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol* 2021;66(6):1031-50.
24. Mirrahi M, Sabbaghi H, Ahmadi H, et al. A novel PAX6 mutation causes congenital aniridia with or without retinal detachment. *Ophthalmic Genet* 2019;40:146-9.

31.

Glaucome de l'aniridie congénitale liée au gène *PAX6*

Dr Paul Bastelica¹, Pr Dominique Bremond-Gignac²

1. Service d'Ophtalmologie, Service 3, Hôpital National de la Vision des 15-20, IHU FOReSIGHT, Paris

2. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants malades, APHP, Paris

PLAN

- | | |
|--------------------------------|---------------------------------|
| 1. Cas clinique | 4. Clinique |
| 2. Définition et épidémiologie | 5. Pronostic et prise en charge |
| 3. Pathogénie | 6. Conclusion |

1. Cas clinique

Un enfant de 4 ans, sans antécédent personnel et familial, est adressé en consultation ophtalmo-pédiatrique pour une hypertension oculaire (HTO) bilatérale. Il présente un nystagmus horonto-rotatoire. À l'examen, il présente effectivement une pression intraoculaire (PIO) mesurée à 28 mmHg sur son œil droit et 22 mmHg sur son œil gauche. La pachymétrie est mesurée à 582 microns à droite et 620 microns à gauche. L'examen à la lampe à fente révèle aux deux yeux la présence d'une couronne circonférentielle de néovaisseaux superficiels s'étendant à un millimètre du limbe, d'un défaut irien de pleine épaisseur sur 360 degrés avec une fine collerette irienne résiduelle périphérique, et un cristallin clair. L'examen gonioscopique est impossible. Au fond d'œil, les reflets fovéolaires sont absents et les papilles ont un aspect physiologique (rapport *cup/disk* mesuré à 0,2 aux deux yeux). En OCT RNFL (*retinal nerve fiber layer*), il existe un déficit focal débutant en supérieur de l'œil droit. L'OCT maculaire révèle la persistance des couches rétinienne internes en regard de la fovéa et un GCC (*ganglion cell complex*) altéré de façon diffuse aux deux yeux. La réalisation des champs visuels est impossible.

Au regard de l'examen, l'ophtalmologiste suspecte une aniridie congénitale sporadique compliquée d'HTO sur l'œil droit, et recommande l'introduction d'une monothérapie par analogue des prostaglandines topique sur l'œil droit et la réalisation d'analyses génétiques.

2. Définition et épidémiologie

L'aniridie congénitale (AC) liée à une perte de fonction du gène *PAX6* est une maladie génétique pan-oculaire caractérisée par une absence partielle ou totale d'iris associée à une hypoplasie fovéolaire. Les caractéristiques de la maladie sont décrites dans le chapitre « Aniridie congénitale ».

L'AC est responsable de multiples atteintes, et peut se compliquer d'HTO et de glaucome, dont les mécanismes sont encore relativement méconnus. Cette complication concerne près de 50 % des patients atteints d'AC liée au gène *PAX6* (1). De mauvais pronostic, le dépistage du glaucome et le traitement précoce d'une HTO sont un enjeu majeur pour le maintien d'une bonne fonction visuelle chez les patients atteints d'AC (2). Dans la grande majorité des cas, le diagnostic de glaucome est posé dans l'enfance, et l'âge du diagnostic est en moyenne de 15 ans dans la population atteinte d'AC (3).

Figure 1



D. Bremond-Gignac

Glaucome congénital sur aniridie congénitale avec œdème de cornée.

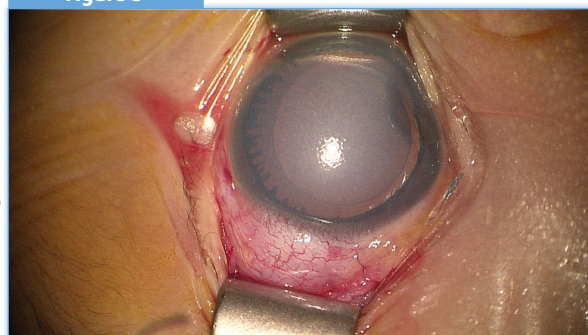
Figure 3



D. Bremond-Gignac

Glaucome congénital terminal avec néovascularisation limbique sur aniridie congénitale OD.

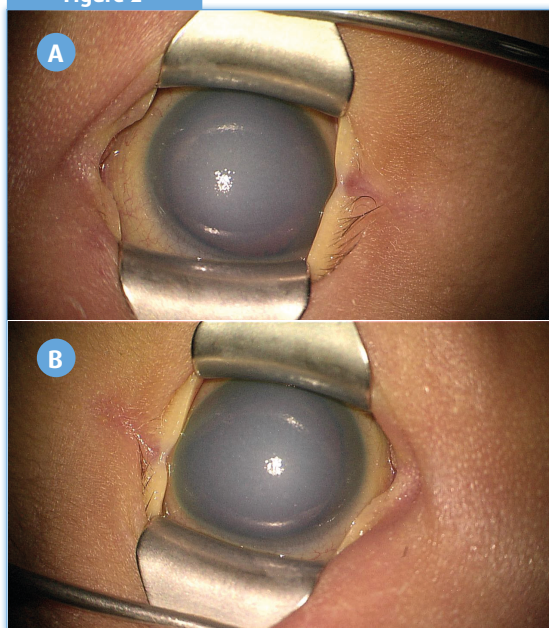
Figure 5



D. Bremond-Gignac

Trabéculéctomie avec bulle de filtration sur aniridie congénitale.

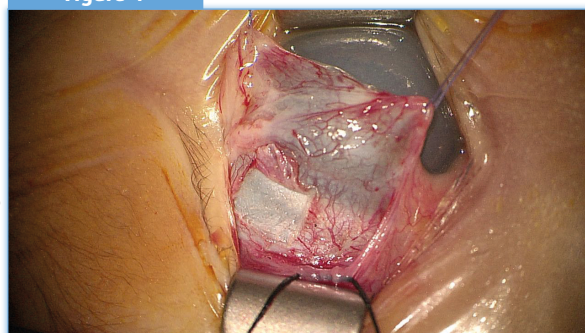
Figure 2



D. Bremond-Gignac

A : Glaucome congénital sévère sur aniridie congénitale OD.
B : Glaucome congénital sévère sur aniridie congénitale OG.

Figure 4



D. Bremond-Gignac

Volet de trabéculéctomie sur aniridie congénitale.

Les formes congénitales sont relativement peu fréquentes et ne concernent que 10 % des patients atteints (4). L'incidence du glaucome augmente toutefois avec l'âge, notamment du fait de la présence d'un deuxième pic d'incidence dans les troisième et quatrième décades de vie.

3. Pathogénie

Les mécanismes de l'HTO et du glaucome chez les patients atteints d'AC sont encore relativement méconnus. Le glaucome de l'AC serait associé à une malformation du trabéculum, liée à un défaut de maturation *in utero* de l'angle irido-cornéen (AIC). Lorsque le développement de

l'AIC est arrêté précocement, le tableau clinique est souvent bruyant dès les premières semaines de vie (cf chapitre *Glaucome congénital*), en raison de la présence d'un réseau trabéculaire dysfonctionnel et de l'absence possible de canal de Schlemm (5). De façon plus classique, les patients atteints d'AC compliquée de glaucome présentent le plus souvent des malformations angulaires primitives moins importantes. Selon les premiers travaux gonioscopiques réalisés par Grant et Sampaolesi (6-7), la majorité de ces patients présentent un AIC ouvert, tapissé de fibres stromales iriennes et de vaisseaux iriens anormaux. Progressivement, la racine de l'iris résiduel est tractée vers l'avant de façon circonférentielle par le tissu pré-trabéculaire qui prolifère avec le temps. De plus, une bascule antérieure et une hypoplasie des corps ciliaires sont souvent associées (8). Avec le temps, un certain nombre de patients développent donc une fermeture progressive de l'AIC, plus ou moins associée à la présence de synéchies antérieures périphériques. Ce phénomène serait à l'origine de l'augmentation de l'incidence du glaucome avec l'âge chez les patients atteints d'AC liée à une anomalie du gène *PAX6* (9). Enfin, l'AC étant une maladie oculaire pro-inflammatoire et pro-fibrosante (10), la réalisation de chirurgies intraoculaires (phacoémulsification essentiellement) peut favoriser l'apparition d'un glaucome et l'aggravation d'un glaucome préexistant (11,12). De même, l'implantation d'un iris artificiel (non recommandé), bien qu'efficace sur la réduction de la photophobie des patients atteints d'AC, favorise l'apparition d'une HTO et d'un glaucome sévère (13,14).

4. Clinique

Le glaucome de l'AC est le plus souvent bilatéral et asymétrique (15). Chez le nouveau-né et le nourrisson, le glaucome congénital se manifeste par une symptomatologie bruyante (voir chapitre *Glaucome congénital*). Plus tard, le glaucome se présente sous sa forme classique asymptomatique. L'interprétation de la mesure de la PIO est plus complexe chez ces patients du fait d'une pachymétrie plus élevée que dans la population générale, conduisant à une surestimation de la PIO (16,17). De plus, une hypoplasie du nerf optique ou un colobome optique peuvent compléter le tableau clinique de l'AC, et ainsi compliquer l'analyse clinique de la papille optique (18,19).

Comme pour toute forme de glaucome, le diagnostic repose sur l'association de modifications structurales de la papille optique et d'altérations typiques du champ visuel. Le bilan doit donc comporter, en fonction de l'âge, un examen clinique complet, une gonioscopie, et la réalisation répétée d'OCT RNFL/GCC et de champs visuels. Malheureusement, le diagnostic de glaucome chez les patients atteints d'AC est souvent porté par défaut sur la seule présence d'une HTO. En effet, peu de patients atteints d'AC bénéficient de tous ces examens du fait de la présence de nombreux obstacles à l'examen ophtalmologique (opacité cornéenne, cataracte obturante, nystagmus sévère). Il est ainsi rare d'obtenir chez un même patient, tous les arguments cliniques et paracliniques nécessaires au diagnostic de glaucome. L'introduction d'un traitement hypotonisant repose donc souvent sur l'expérience clinique de l'ophtalmologiste.

5. Pronostic et prise en charge

Le traitement du glaucome des patients atteints d'AC repose sur la prise en charge médico-chirurgicale de l'HTO. Le pronostic de cette forme de glaucome étant toujours sévère, la survenue de cette complication nécessite une prise en charge régulière dès la petite enfance. Chez de nombreux patients atteints d'AC, le traitement médical peut suffire à contrôler la PIO. À cet effet, les collyres hypotonisants constituent le traitement de première intention du glaucome de l'AC, et permettent, dans un grand nombre de cas, de retarder la nécessité d'une intervention chirurgicale, dont les risques d'échecs et de complications sont importants (20). Par ailleurs, la trabéculoplastie sélective au laser (SLT) n'a pas montré de réelle efficacité et pourrait au contraire aggraver un glaucome préexistant, notamment en favorisant l'apparition de synéchies antérieures périphériques (4,21). Lorsque le traitement médical ne suffit pas à contrôler la PIO, une prise en charge chirurgicale est nécessaire (plus de 50 % des cas), et survient en moyenne à l'âge de 30,7 ans chez les patients atteints d'AC (22). Les options chirurgicales à disposition comprennent la goniotomie, la trabéculotomie, la trabéculéctomie / sclérectomie profonde non perforante avec ou sans agents antimitotiques, les dispositifs de drainage de l'humeur aqueuse de type valve, les MIGS (*Micro-Invasive Glaucoma Surgery*) et les procédures cyclo-destructrices. Le taux d'échec

chirurgical, quelle que soit la technique utilisée, est élevé à moyen terme dans l'AC, notamment en raison de l'excès d'inflammation conjonctivale et de cicatrisation des bulles de filtration chez ces patients. Aucune pratique chirurgicale n'étant actuellement consensuelle, le choix thérapeutique dépend le plus souvent de l'expérience clinique du chirurgien.

6. Conclusion

Le glaucome est une complication fréquente de l'AC, qui constitue actuellement une des causes majeures de cécité dans cette pathologie. Quelle qu'en soit la forme, le pronostic de cette atteinte est péjoratif, mais lorsque la prise en charge est débutée de façon précoce, il est possible de préserver la fonction visuelle de ces patients et de maintenir leur qualité de vie au long cours.

Bibliographie

1. Landsend ECS, Lagali N, Utheim TP. Congenital aniridia – A comprehensive review of clinical features and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol* 2021;66(6):1031-50.
2. Jain A, Gupta S, James MK, Dutta P, Gupta V. Aniridic Glaucoma: Long-term Visual Outcomes and Phenotypic Associations. *J Glaucoma* 2015;24(7):539.
3. Gramer E, Reiter C, Gramer G. Glaucoma and frequency of ocular and general diseases in 30 patients with aniridia: a clinical study. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(1):104-10.
4. Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L. Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol* 1984;28(6):621-42.
5. Baulmann DC, Ohlmann A, Flügel-Koch C, Goswami S, Cvekl A, Tamm ER. Pax6 heterozygous eyes show defects in chamber angle differentiation that are associated with a wide spectrum of other anterior eye segment abnormalities. *Mech Dev* 2002;118(1):3-17.
6. Grant WM, Walton DS. Progressive changes in the angle in congenital aniridia, with development of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1974;78(5):842-7.
7. Sampaolesi R, Reza RM. El glaucoma en la aniridia (aparente) o irideremia. *Arch Oftalmol B Aires* 1968;31-8.
8. Okamoto F, Nakano S, Okamoto C, Hommura S, Oshika T. Ultrasound biomicroscopic findings in aniridia. *American J Ophthalmol* 2004;137(5):858-62.
9. Adachi M, Dickens CJ, Hetherington J, Hoskins HD, Iwach AG, Wong PC, et al. Clinical experience of trabeculotomy for the surgical treatment of aniridic glaucoma. *Ophthalmology* 1997;104(12):2121-5.
10. Tsai JH, Freeman JM, Chan CC, Schwartz GS, Derby EA, Petersen MR, et al. A progressive anterior fibrosis syndrome in patients with postsurgical congenital aniridia. *Am J Ophthalmol* 2005;140(6):1075-9.
11. Tomey KF, Traverso CE. The glaucomas in aphakia and pseudophakia. *Surv Ophthalmol* 1991;36(2):79-112.
12. Mataftsi A. Incidence of and Risk Factors for Postoperative Glaucoma and Its Treatment in Paediatric Cataract Surgery. *Dev Ophthalmol* 2016;57:40-8.
13. Rickmann A, Szurman P, Janusowski K, Waizel M, Spitzer MS, Boden KT, et al. Long-term results after artificial iris implantation in patients with aniridia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(7):1419-24.
14. Romano D, Bremond-Gignac D, Barbany M, Rahman A, Muring L, Semeraro F, et al. Artificial iris implantation in congenital aniridia: A systematic review. *Surv Ophthalmol* 2023;68(4):794-808.
15. deLuise VP, Anderson DR. Primary infantile glaucoma (congenital glaucoma). *Surv Ophthalmol* 1983;28(1):1-19.
16. Brandt JD, Casuso LA, Budenz DL. Markedly increased central corneal thickness: an unrecognized finding in congenital aniridia. *Am J Ophthalmol* 2004;137(2):348-50.
17. Whitson JT, Liang C, Godfrey DG, Petroll WM, Cavanagh HD, Patel D, et al. Central Corneal Thickness in Patients With Congenital Aniridia. *Eye Contact Lens* 2005;31(5):221-4.
18. Traboulsi EI, Jurdi-nuwayhid F, Torbey NS, Frangieh GT. Aniridia, atypical iris defects, optic pit and the morning glory disc anomaly in a family. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1986;7(2):131-5.
19. McCulley TJ, Mayer K, Dahr SS, Simpson J, Holland EJ. Aniridia and optic nerve hypoplasia. *Eye* 2005;19(7):762-4.
20. Parekh M, Poli B, Ferrari S, Teofili C, Ponzin D. Aniridia: Recent Developments in Scientific and Clinical Research. Springer; 2015. 195 p.
21. Wiggins RE, Tomey KF. The results of glaucoma surgery in aniridia. *Arch Ophthalmol* 1992;110(4):503-5.
22. Kit V, Cunha DL, Hagag AM, Moosajee M. Longitudinal genotype-phenotype analysis in 86 patients with PAX6-related aniridia. *JCI Insight* 2021;6(14):e148406.

32.

Aniridie congénitale et cristallin

Pr Dominique Bremond-Gignac

Service d'Ophthalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

PLAN

1. Physiopathologie des anomalies du cristallin dues à des mutations *PAX6*
2. Anomalies de forme du cristallin
3. Cataracte et cristallin

L'aniridie congénitale associe, outre l'absence partielle ou complète de l'iris, d'autres anomalies des structures du globe comme le cristallin. Ces anomalies sont très diverses et témoignent de l'implication du gène *PAX6* dans l'embryologie du cristallin.

1. Physiopathologie des anomalies du cristallin dues à des mutations *PAX6*

Les mutations du gène *PAX6* chez les souris hétérozygotes entraînent de nombreux aspects de l'aniridie congénitale chez l'homme, notamment les hypoplasies de l'iris, la kératopathie et la cataracte. Les souris mutantes *PAX6* présentent de petits cristallins, un phénotype qui n'est généralement pas observé dans l'aniridie humaine, probablement en raison des difficultés de mesure du diamètre du cristallin lors des examens ophtalmiques classiques, car la périphérie du cristallin est protégée par l'iris. Une étude récente chez l'homme (1), a révélé que les patients atteints d'aniridie congénitale avaient un rapport cristallin/cornéen significativement plus faible par rapport aux patients atteints d'albinisme, ce qui suggère que les humains haplo-insuffisants pour *PAX6*, de même que les souris, les rats, les grenouilles et

le poisson zèbre, présentent des réductions de la taille du cristallin.

2. Anomalies de forme du cristallin

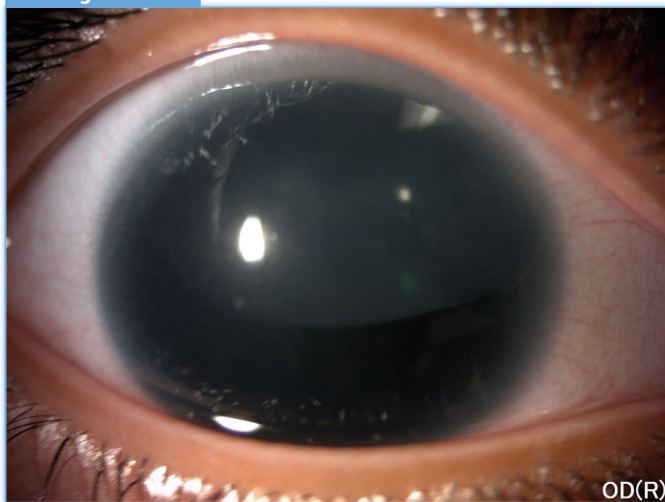
Plusieurs anomalies de taille, de forme, de position ou de transparence du cristallin ont été décrites dans l'aniridie congénitale liée à *PAX6*. En plus d'une anomalie de taille du cristallin qui est de taille réduite, celui-ci peut présenter des anomalies de forme comme un colobome (Figure 1).

De plus, sa forme peut être affectée avec un lenticône antérieur ou postérieur (Figure 2). Il peut être détecté par imagerie haute définition comme un UBM.

3. Cataracte et cristallin

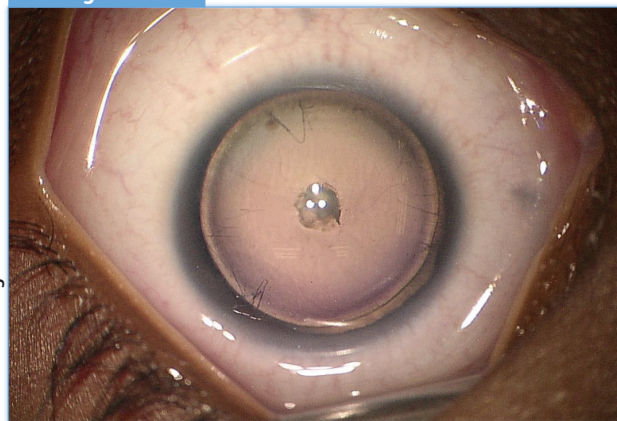
Dans l'aniridie congénitale, la cataracte précoce est observée chez environ 50 à 70 % des patients atteints d'aniridie (2, 3). La cataracte peut être présente à la naissance (congénitale) ou le plus souvent survenir plus tard, pendant l'enfance ou au début de l'âge adulte. La cataracte sous-capsulaire centrale antérieure congénitale est fréquente, rarement chirurgicale initialement.

Figure 1



Colobome cristallinien avec cataracte sous capsulaire antérieure et embryonnaire.

Figure 2



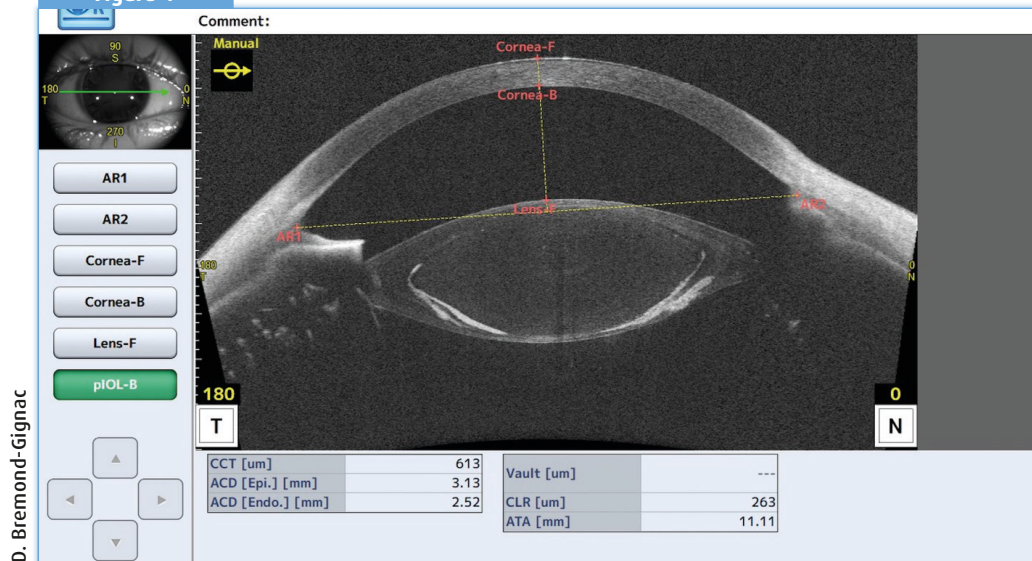
Lenticône antérieur et postérieur.

Figure 3



Cataracte en rayons de roue qui combinée à une aniridie est pathognomonique d'anomalie du gène *PAX6*.

Figure 4



Imagerie du segment antérieur d'une aniridie congénitale avec cataracte en rayons de roue par Casia2 Tomey.

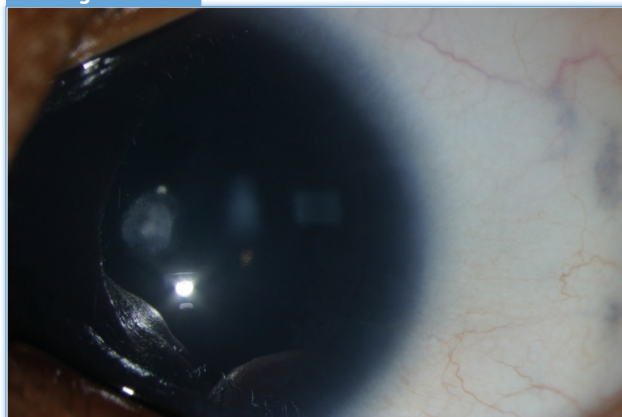
Figure 5



D. Bremond-Gignac

Phacoémulsification avec implantation sur aniridie congénitale avec insuffisance limbique grade III.

Figure 6



D. Bremond-Gignac

Cataracte sous-capsulaire antérieure chez un enfant atteint d'aniridie congénitale n'impactant pas de façon significative l'acuité visuelle.

La cataracte en rayons de roue (**Figures 3 et 4**) qui se développe progressivement secondairement est aussi très fréquente. Celle-ci combinée à une aniridie est pathognomonique d'anomalie du gène *PAX6*. La chirurgie de la cataracte (**Figure 5**) est nécessaire chez environ 50 à 85 % des patients atteints d'aniridie avec un âge moyen de 30 ans (4) mais elle comporte un fort taux de compli-

cations. La chirurgie de la cataracte ne doit être réalisée que lorsque l'acuité visuelle baisse ce qui nécessite une comparaison avec la fonction visuelle de base (**Figure 6**). La technique chirurgicale doit être méticuleuse et réalisée par un chirurgien de la cataracte expérimenté avec implantation classique si possible.

Bibliographie

1. Duncan MK, Daruich A, Valleix S, Bremond-Gignac D. Reduction of lens size in *PAX6*-related aniridia. *Exp Eye Res* 2024;238:109746.
2. Daruich A, Duncan M, Robert MP, Lagali N, Semina EV, et al. Congenital aniridia beyond black eyes: From phenotype and novel genetic mechanisms to innovative therapeutic approaches. *Prog Retin Eye Res* 2023;95:101133.
3. Landsend ECS, Lagali N, Utheim TP. Congenital aniridia - A comprehensive review of clinical features and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol* 2021;66(6):1031-1050.
4. Kit V, Cunha DL, Hagag AM, Moosajee M. Longitudinal genotype-phenotype analysis in 86 patients with *PAX6*-related aniridia. *JCI Insight* 2021;6(14):e148406.

33.

Syndrome WAGR, syndrome WAGRO et syndrome de Gillespie

Pr Dominique Bremond-Gignac

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

PLAN

1. Cas clinique
2. Clinique et génétique du syndrome WAGR
3. Clinique et génétique du syndrome de Gillespie

1. Cas clinique

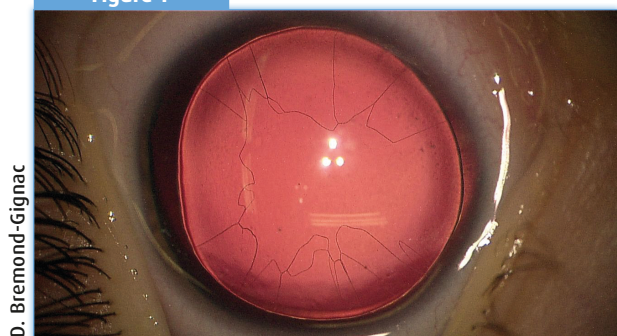
Un nourrisson de 6 mois est amené à la consultation d'ophtalmologie par ses parents pour un nystagmus avec une hypotonie axiale. Il n'y a pas d'antécédents familiaux. Les parents sont inquiets. L'examen clinique retrouve une absence d'iris qui donne l'aspect de pupille noire. Le nystagmus est fort probablement dû à une hypoplasie fovéolaire. À l'examen à la lampe à fente portable, la cornée et le cristallin sont clairs. Il existe une aniridie congénitale avec quelques reliquats de racine de l'iris et persistance de la membrane pupillaire (**Figure 1**). Un examen pédiatrique et neurologique est demandé rapidement. Une analyse génétique est aussitôt réalisée pour rechercher une délétion du gène *PAX6* qui pourrait entraîner un syndrome WAGR avec un risque de néphroblastome. Une échographie rénale est prescrite et elle élimine une tumeur rénale. Les résultats génétiques reviennent en mettant en évidence une délétion des gènes *PAX6* et *WT1*. La surveillance rénale doit donc être poursuivie et un bilan pédiatrique approfondi sera ciblé selon le syndrome WAGR diagnostiqué.

2. Clinique et génétique du syndrome WAGR

2.1. Définition et épidémiologie du syndrome WAGR

L'aniridie peut être une caractéristique de trois syndromes : les syndromes WAGR, WAGRO et Gillespie. Le syndrome WAGR (tumeur de Wilms, Aniridie, anomalies Génito-urinaires et Retard mental) (MIM194072) est un syndrome rare de délétion des gènes contigus, caractérisé par une délétion *de novo* de 11p13, comprenant les gènes *WT1* (tumeur de Wilms et anomalies génito-urinaires) et *PAX6* (aniridie). L'acronyme WAGR est utilisé même dans les cas où les quatre conditions ne sont pas présentes (1). La prévalence du syndrome WAGR est d'environ 1 sur 500 000 à 1 million (2). Cette pathologie génétique rare, se présente le plus classiquement comme sporadique, sans antécédents familiaux, résultant de la survenue *de novo* d'un accident chromosomique à type de délétion.

Figure 1



D. Bremond-Gignac

Aniridie congénitale avec quelques reliquats de racine de l'iris et persistance de la membrane pupillaire dans le cadre d'un syndrome WAGR.

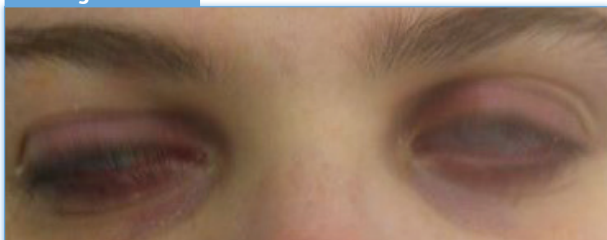
Figure 2



D. Bremond-Gignac

Opacité de cornée sévère due à l'insuffisance limbique.

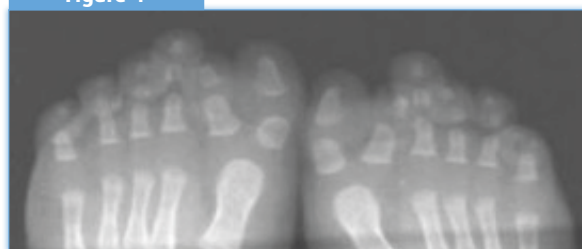
Figure 3



D. Bremond-Gignac

Tableau clinique sévère avec ptosis et opacité cornéenne stade IV.

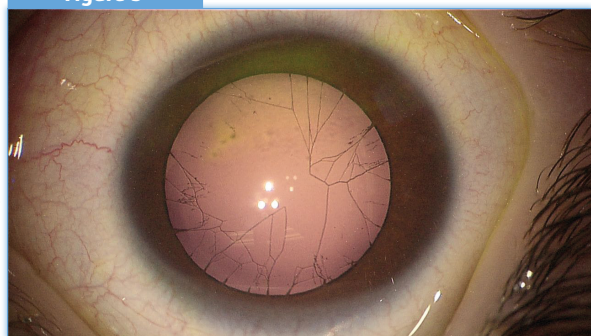
Figure 4



D. Bremond-Gignac

Syndactylie dans un syndrome WAGR.

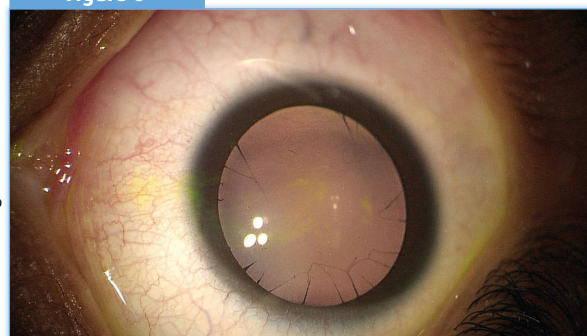
Figure 5



D. Bremond-Gignac

Aniridie congénitale partielle à type de mydriase congénitale bilatérale avec une marge pupillaire festonnée et reliquats de la membrane pupillaire dans le cadre d'un syndrome de Gillespie.

Figure 6



D. Bremond-Gignac

Aniridie congénitale partielle à type de mydriase congénitale bilatérale avec une marge pupillaire festonnée et reliquats de la membrane pupillaire dans le cadre d'un syndrome de Gillespie.

2.2. Aniridie congénitale dans le syndrome WAGR

Dans le syndrome WAGR, les anomalies oculaires sont celles de l'aniridie congénitale, panoculaires, liées à une délétion de *PAX6*, caractérisée par une absence partielle ou complète de l'iris, une hypoplasie fovéolaire, une atteinte cornéenne par insuffisance limbique (**Figure 2**), un ptosis, une cataracte, un glaucome précoce, des anomalies oculo-motrices avec nystagmus et strabisme, et une hypoplasie du nerf optique. Tous ces signes cliniques ne sont pas obligatoirement présents et certains sont évolutifs comme l'atteinte cornéenne, la cataracte et le glaucome. Cependant le tableau clinique est habituellement sévère (**Figure 3**). Sur le plan oculaire, la prise en charge devra inclure la malvoyance et la cécité.

2.3. Tumeur de Wilms et anomalies urogénitales dans le syndrome WAGR

Sur le plan néphrologique, les patients atteints du syndrome WAGR présentent un risque accru de développer un néphroblastome, avec une incidence estimée entre 45 et 60 %, ainsi qu'une néphropathie, notamment une glomérulopathie segmentaire et focale. Ces complications augmentent significativement le risque d'évolution vers une insuffisance rénale terminale. Une surveillance échographique rénale régulière est indispensable pour dépister précocement les tumeurs rénales, permettant ainsi de réduire la lourdeur du traitement, notamment en diminuant le recours à la chimiothérapie, et de favoriser une approche chirurgicale conservatrice. Cette surveillance doit être effectuée tous les 3 mois durant les sept premières années de vie, en tenant compte du temps de doublement du néphroblastome, qui est généralement de 6 semaines. Après cette période de sept ans, le risque de développer une tumeur rénale devient très faible. Dans près de 10 %, les tumeurs rénales sont bilatérales. Le traitement peut recourir à la chirurgie, à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie. Le risque d'insuffisance rénale à long terme est important. Les anomalies urogénitales observées vont de l'ectopie testiculaire isolée à une anomalie du développement sexuel le plus sévère. Chez la fille, typiquement les organes génitaux externes sont normaux et les anomalies sont internes, plus discrètes à type d'anomalies utérines et/ou ovariennes donc plus difficile à diagnostiquer. Un bilan génital doit être effectué.

2.4. Autres anomalies associées au syndrome WAGR

D'autres anomalies associées au syndrome WAGR ont également été décrites, notamment l'obésité, l'apnée obstructive du sommeil, les troubles du spectre autistique, la malocclusion dentaire grave, la syndactylie (**Figure 4**) et les anomalies musculo-squelettiques, entre autres (3,5). De ces anomalies associées, l'obésité a conduit à renommer ainsi en syndrome WAGRO (4,5) (MIM 612469). Les gènes (ou le gène) responsables des anomalies du développement neurologique et de l'obésité n'ont pas été confirmés de façon formelle. Cependant des altérations du gène du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*BDNF*) ont également été impliquées dans les problèmes de développement neurologique et l'obésité observés dans le syndrome WAGR (4,5,6). Les troubles du neurodéveloppement peuvent être liés à la perte additionnelle de gènes encore mal définis dans la région 11p13 comme les gènes *SLC1A2*, *LMO2* et *PRRG4*.

2.5. Prise en charge du syndrome WAGR

La prise en charge des anomalies oculaires est la même que celle de l'aniridie congénitale. Le diagnostic précoce du syndrome WAGR est essentiel pour améliorer le pronostic. L'échographie rénale afin de détecter une tumeur de Wilms doit être réalisée. Lorsque la délétion du WAGR est confirmée, une échographie rénale doit être réalisée tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 7 ans. De plus, un suivi neurologique et urologique/gynécologique est nécessaire pour la reconnaissance et la prise en charge précoce de la déficience intellectuelle, de l'autisme et des anomalies génito-urinaires.

3. Clinique et génétique du syndrome de Gillespie

Le syndrome de Gillespie (OMIM 206700) associe une aniridie congénitale partielle se présentant comme une mydriase congénitale régulière, un syndrome cérébelleux et un retard de développement (7). Il est dû à une mutation du gène *ITPR1* dont la transmission est le plus souvent autosomique récessive, mais tous les types de transmission ont été décrits. Il est considéré comme un trouble monogénique causé par des mutations pathogènes monoalléliques ou bialléliques du gène *ITPR1*, qui régule la formation des tissus du segment antérieur de l'œil dérivés des cellules de la crête neurale (8). Le phénotype d'aniridie dans le syndrome

de Gillespie diffère de celui de l'aniridie liée à *PAX6*. L'anomalie irienne est partielle, bilatérale à type de mydriase congénitale avec une marge pupillaire festonnée distincte et des spicules irido-cristalliniens. Cette marge pupillaire festonnée est due à une membrane pupillaire persistante sur le bord du sphincter de l'iris (**Figures 5 et 6**). Dans la plupart des cas l'hypoplasie fovéolaire n'est pas observée dans le syndrome de Gillespie (4,8). Sur le plan neurologique, une hypoplasie cérébelleuse non pro-

gressive, une ataxie, une déficience intellectuelle et une hypotonie congénitale peuvent être présentes. Il faut rechercher des anomalies cardiaques congénitales, notamment une persistance du canal artériel ou un défaut du septum aortopulmonaire (4) qui sont associées à la mydriase congénitale dans le très rare syndrome multisystémique de dysfonctionnement des muscles lisses (OMIM 613834) causé par des substitutions Arg179 dans le gène *ACTA2* (ACTine, Alpha 2, OMIM 102620).

Bibliographie

1. PNDS Syndrome WAGR https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/pnds_syndrome_wagr.pdf
2. Tezcan B, Rich P, Bhide A. Prenatal Diagnosis of WAGR Syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol* 2015;2015:928585.
3. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005;116(4):984-8.
4. Hall HN, Williamson KA, FitzPatrick DR. The genetic architecture of aniridia and Gillespie syndrome. *Hum Genet* 2019;138(8-9):881-98.
5. Bremond-Gignac D, Crolla JA, Copin H, et al. Combination of WAGR and Potocki-Shaffer contiguous deletion syndromes in a patient with an 11p11.2-p14 deletion. *Eur J Hum Genet* 2005;13(4):409-13.
6. Han JC, Thurm A, Golden Williams C, et al. Association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haploinsufficiency with lower adaptive behaviour and reduced cognitive functioning in WAGR/11p13 deletion syndrome. *Cortex* 2013;49(10):2700-10.
7. Gerber S, Alzayady KJ, Burglen L, et al. Recessive and Dominant De Novo *ITPR1* Mutations Cause Gillespie Syndrome. *Am J Hum Genet* 2016;98(5):971-80.
8. Kinoshita A, Ohyama K, Tanimura S, et al. *Itpr1* regulates the formation of anterior eye segment tissues derived from neural crest cells. *Development* 2021;148(16):dev188755.

PARTIE 9

ANOMALIES DU CRISTALLIN

34.

Cataracte congénitale

Dr Guylène Le Meur

Service d'Ophthalmologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes

PLAN

1. Cas clinique
2. Clinique et prise en charge de la cataracte congénitale
3. Étiologies des cataractes congénitales

1. Cas clinique

Un enfant de 1 mois est adressé par son pédiatre pour leucorie unilatérale. Depuis une semaine, la maman a remarqué, en allaitant son enfant, un reflet blanchâtre au niveau de la pupille droite. La naissance a eu lieu à 41 SA, le poids était de 3 580 g. C'est le premier enfant du couple, il n'y pas d'antécédents familiaux ni personnel. L'examen met en évidence un aspect blanchâtre dans l'aire pupillaire, avec une membrane en arrière du cristallin, associée à une cataracte sous-capsulaire postérieure (**Figure 1A**), le diamètre cornéen est de 8 mm, la PIO à 9 mmHg. Le fond d'œil est imparfaitement accessible (**Figure 1B**). L'échographie met en évidence un élément fibreux entre le cristallin et le nerf optique dans le vitré avec une rétine à plat (**Figure 1C**). L'examen de l'œil gauche est normal. Une chirurgie sera réalisée entre 6 et 8 semaines de vie. Cette chirurgie sera suivie d'un port de correction optique associé à un traitement de l'amblyopie durant au moins 7 ans.

2. Clinique et prise en charge de la cataracte congénitale

La cataracte congénitale est une opacification, totale ou partielle, du cristallin présente à la naissance ou peu de temps après la naissance. Sa prévalence est calculée à

4,2/10 000 enfants (1). Elle représente un enjeu majeur de santé publique puisqu'elle est la première cause traitable de cécité de l'enfant dans le monde.

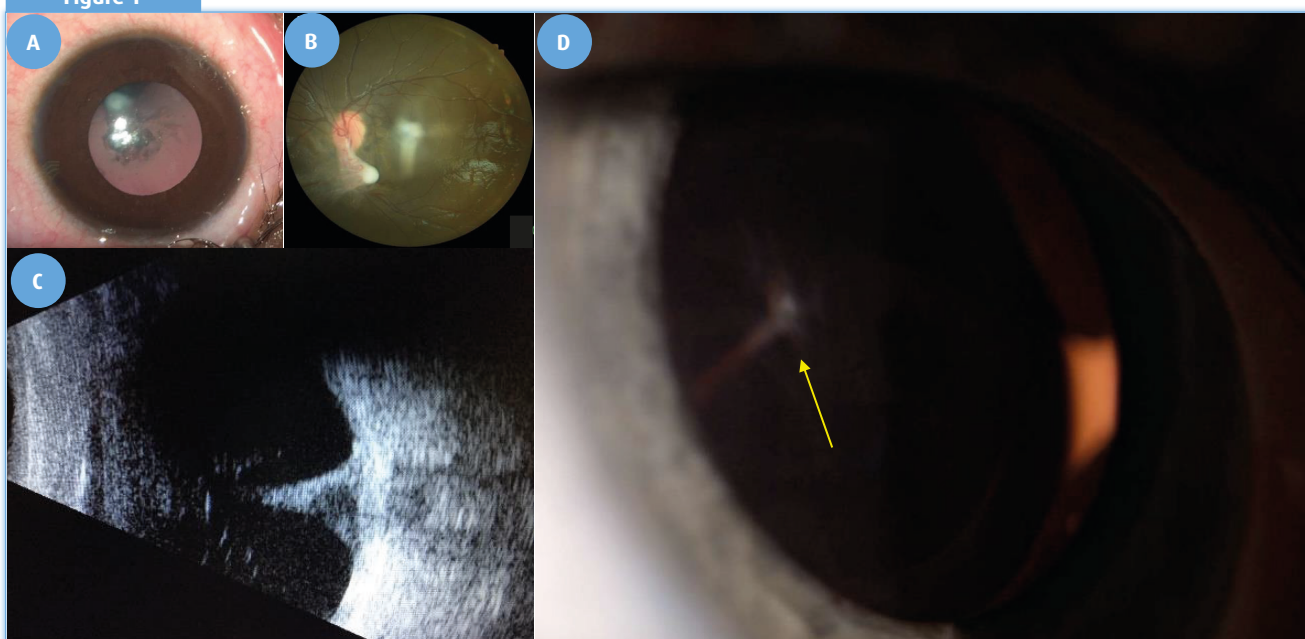
Elle peut être unilatérale ou bilatérale. Dans le cas d'une cataracte unilatérale, elle est souvent associée à une malformation oculaire comme une persistance de l'hyperplasie du vitré ou une microphthalmie. Elle peut aussi être bilatérale ; dans ce contexte, elle est souvent héréditaire.

La cataracte est révélée par la découverte d'un point blanc dans la pupille par le pédiatre ou la famille, par la présence d'un nystagmus ou par une errance du regard ou des signes de malvoyance notamment si elle est obturante et bilatérale.

Plusieurs formes cliniques existent. L'hyperplasie primitive du vitré, décrite dans le cas clinique, est la forme la plus sévère ; elle peut être associée à une microphthalmie. Mais parfois, cette persistance de l'artère hyaloïdienne peut se présenter sous la forme d'une petite opacité résiduelle au niveau de la capsule postérieure avec le reliquat vasculaire intravitréen en regard (tache de Mittendorf) (**Figure 1D**).

Les autres présentations cliniques sont les suivantes : cataracte sous-capsulaire, polaire antérieure, nucléaire, céruléenne, suturale, poussiéreuse, blanche... (**Figures 2 et 3**). Le type de cataracte le plus fréquent est total, puis nucléaire et sous-capsulaire postérieure.

Figure 1



G. Le Meur

Hyperplasie primitive du vitré.

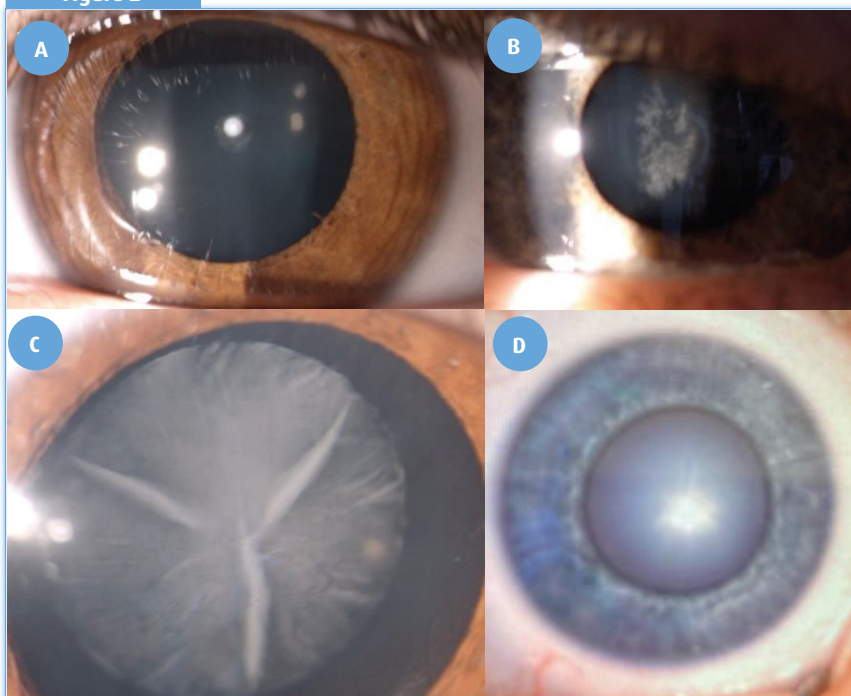
A : Aspect pré-opératoire avec une cataracte sous-capsulaire associée à un élément fibreux intravitréen.

B : Fond d'œil mettant en évidence l'aspect post-opératoire du moignon résiduel pré-papillaire du cordon fibro-vasculaire de l'artère hyaloïdienne.

C : Échographie préopératoire mettant en évidence le cordon fibro-vasculaire.

D : Tache de Mittendorf sur la capsule postérieure (flèche jaune) associée à un cordon vasculaire filiforme résiduel de l'artère hyaloïdienne en intravitréen.

Figure 2



G. Le Meur

Différents types de cataractes congénitales.

A : Cataracte polaire antérieure.

B : Cataracte postérieure poussiéreuse.

C : Cataracte nucléaire et suturale.

D : Cataracte blanche obturante.

Lors d'un traumatisme, cause fréquente de cataracte chez l'enfant, seule une partie du cristallin peut être opacifiée notamment en regard du traumatisme (**Figure 3B**). Enfin, parfois après un temps variable d'évolution, les lenticônes postérieurs peuvent s'opacifier.

Un bilan complet ne sera pas réalisé systématiquement mais, au minimum, un examen pédiatrique à la recherche d'une forme syndromique doit être envisagé.

Dans le cas d'une microphthalmie ou d'une anomalie rétinienne associée, il convient de faire un bilan sérologique de type TORSCH (toxoplasmose-oreillons-rubéole-syphilis-cytomégalovirus-herpès). Si la cataracte est bilatérale, il faut doser la calcémie et la phosphorémie, la glycémie, voire réaliser un dosage urinaire de certains éléments (hématurie, protéinurie) si suspicion d'un syndrome de Lowe ou de syndrome d'Alport. Dans ce contexte de cataracte bilatérale sans cause familiale connue, il convient de faire réaliser une échographie cardiaque à la recherche d'une cardiomyopathie hypertrophique.

Plusieurs éléments seront à évaluer pour définir les modalités de prise en charge : l'âge du patient, la transparence du cristallin, le caractère isolé ou syndromique. La conduite à tenir sera différente si la cataracte est obturante ou non obturante. En effet, si la cataracte est non obturante, une surveillance seule peut être envisagée.

La prise en charge des cataractes congénitales est extrêmement codifiée et doit être réalisée dans un contexte de prise en charge globale médico-chirurgicale ophtalmopédiatrique et strabologique sur le long terme.

L'indication chirurgicale doit toujours être évaluée avec attention et retenue selon certains critères. Si la cataracte est présente dès la naissance, la chirurgie sera réalisée à 6 à 8 semaines de vie en cas de cataracte complètement obturante, mais la chirurgie pourra être réalisée jusqu'à 3 mois si l'obturation est incomplète ou plus tard si le cristallin reste suffisamment transparent. La chirurgie nécessite chez l'enfant, âgé de moins de 4 ans, la réalisation d'une capsulotomie postérieure à cause de l'opacification précoce de la capsule postérieure.

Des récidives avec une ré-opacification postérieure surviennent fréquemment. Ces proliférations épithéliales peuvent apparaître isolées sous la forme de perles d'Elschnig (**Figure 4B**) ou de manière plus importante sous la forme d'une néo-capsule postérieure (**Figure 4C**). L'implantation d'un cristallin artificiel sera décidée en fonction de l'âge de l'enfant au moment de la chirurgie, de paramètres biométriques oculaires, du caractère uni ou bilatéral de la cataracte. La suite de la prise en charge

comprendra la correction des troubles réfractifs notamment la presbytie, le traitement de l'amblyopie mixte (organique et fonctionnelle) qui dans ce contexte peut être sévère et nécessite, le plus souvent, un traitement de longue durée (au moins 7 à 8 ans).

Les complications des chirurgies du cristallin chez l'enfant sont multiples et sont parfois sévères. En premier lieu, les complications per-opératoires (ruptures capsulaires non souhaitées avec ou sans issue de vitré, l'échec d'implantation, le décollement de rétine per-opératoire). Ensuite en post-opératoire, l'opacification secondaire de la capsule postérieure est la complication la plus fréquente et ce, malgré une vitrectomie initiale associée à une capsulotomie postérieure. L'âge de l'enfant lors de la chirurgie initiale est l'élément déterminant de cette récidive de l'opacification : plus l'enfant est opéré jeune, plus cette prolifération secondaire est précoce. Le glaucome, complication redoutée, doit être traqué toute la vie des enfants opérés d'une cataracte congénitale. Selon une étude danoise, le risque de glaucome est de 31,9 % chez les enfants opérés avant l'âge de 9 mois et de 4,1 % chez ceux opérés après l'âge de 9 mois (2). Enfin, les enfants sont plus sujets à l'inflammation post-opératoire et au rebond inflammatoire à l'arrêt du traitement post-opératoire qui devra être plus fort et plus long que lors de la chirurgie chez l'adulte. Les autres complications sont identiques à celles des adultes.

3. Étiologies des cataractes

Deux tiers des cataractes congénitales sont idiopathiques, et un tiers sont de formes héréditaires ou associées à des facteurs environnementaux. Les causes les plus fréquentes sont les infections intra-utérines, les troubles métaboliques, et les causes génétiques. Les principales étiologies des cataractes de l'enfant sont listées dans le **tableau I**.

3.1. Formes génétiques ou syndromiques

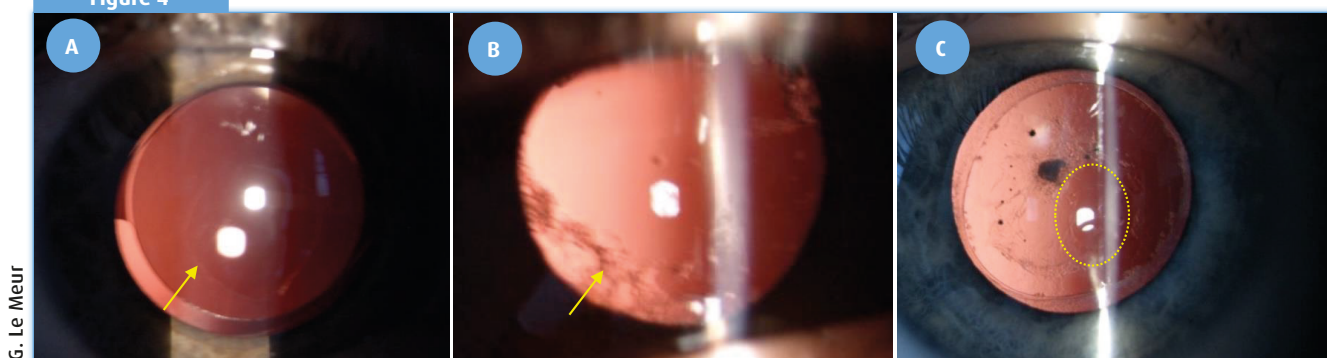
Les formes familiales, le plus souvent bilatérales, sont pour une majorité de transmission autosomique dominante avec une hétérogénéité phénotypique (75 % des cas). Elles sont fréquemment associées à une microphthalmie. Ces formes génétiques sont plus rarement autosomiques récessives ou liées à l'X. Les formes non syndromiques concernent des mutations des gènes suivants : *PITX3* (formes polaires postérieures) ou encore *PAX6* (formes polaires antérieures) et *SOX2* (association cataracte et micro-cornée) (3).

Figure 3



Différents types de cataractes congénitales. A : Cataracte polaire postérieure. B : Cataracte traumatique nasale. C : Lenticône postérieur.

Figure 4



Capsulotomie postérieure et différents types de récurrences d'opacification de la capsule postérieure.

A : Petite capsulotomie postérieure marquée par la flèche jaune. B : Perles d'Elschnig marquées par la flèche jaune. C : Prolifération capsulaire récidivante après capsulotomie postérieure (capsulotomie postérieure résiduelle marquée par pointillés jaunes).

Les anomalies chromosomiques pourvoyeuses de cataractes sont principalement la trisomie 21. Dans les formes syndromiques, la cataracte peut être associée à des anomalies rénales (syndrome de Lowe, syndrome d'Alport), à des anomalies squelettiques ou cranio-faciales (syndrome de Crouzon, syndrome de Stickler, syndrome de Rubinstein-Taybi, syndrome de Smith-Lemli-Opitz, syndrome de Bardet-Biedl...), à des anomalies musculaires (dystrophie de Steinert), à des anomalies métaboliques (galactosémie avec cataracte en tache d'huile qui disparaît avec un régime adéquat, maladie de Fabry, diabète sucré, anomalies phosphocalciques, mannosidose, déficit en G6PD...).

3.2. Les cataractes traumatiques

Chez l'enfant plus grand, la principale étiologie de cataracte est le traumatisme. Dans ce contexte, la cataracte survient de manière plus fréquente chez les garçons et elle est unilatérale.

3.3. Les cataractes unilatérales

Les cataractes unilatérales spontanées sont principalement malformatives associées plus ou moins à des anomalies du développement oculaire (microphthalmie, dysgénésie du segment antérieur, hyperplasie primitive du vitré...).

3.4. Les cataractes liées à des infections materno-fœtales

Les principales causes infectieuses à l'origine de cataracte congénitale sont la toxoplasmose, la toxocarose, le cytomégalovirus, l'herpès. Du fait de la vaccination obligatoire depuis 1980, la rubéole est une étiologie qui n'est plus retrouvée dans notre pratique. Dans ce contexte infectieux, des malformations du segment antérieur ou des anomalies rétinienne sont souvent associées à la cataracte qui est souvent dense, soit uni ou bilatérale.

3.5. Prise en charge thérapeutique

Le traitement de la cataracte de l'enfant repose en général sur la chirurgie (phako-exérèse), la correction de l'aphakie (Implantation immédiate ou correction par lunettes ou lentilles de contact) et la rééducation de

l'amblyopie. Les indications de traitement et la réalisation de la chirurgie de la cataracte chez l'enfant présentent quelques caractéristiques particulières non détaillées ici. Dans certains cas de cataracte peu dense et à distance de l'axe optique ou d'ectopie cristallinienne, un suivi médical peut être proposé.

Tableau I. Étiologies des cataractes chez l'enfant

Idiopathique	Héréditaire
Infections intra-utérines Toxoplasmose Oreillons Rubéole Syphilis Cytomégalovirus Herpes / Varicelle Uvéites / Infections acquises Arthrite juvénile idiopathique <i>Pars planite</i> Toxocarose Médicamenteuses Corticostéroïdes Désordres métaboliques Galactosémie Déficit en galactokinase Hypocalcémie Hypoglycémie Diabète Mannosidose Traumatiques Plaie / Blast / Laser / Radiation / Endophtalmie Associations à d'autres malformations oculaires héréditaires (notamment mutations <i>PITX3</i>, <i>PAX6</i> ou <i>SOX2</i>) Microphthalmie Rétinite pigmentaire Persistance hyperplasique du vitré primitif	Chromosomique Trisomie 21 Syndrome de Turner Trisomie 13 Trisomie 18 Syndrome du cri du chat Malformations cranio-faciales Syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique (COFS) Maladies rénales Syndrome de Lowe Syndrome d'Alport Syndrome d'Hallermann-Streiff-François Maladies musculo-squelettiques Smith-Lemli-Opitz Syndrome de Conradi Syndrome de Weill-Marchesani Syndrome de Stickler Syndrome de Bardet-Biedl Syndrome de Rubinstein-Taybi Anomalies digitales Dystrophies myotoniques / Steinert Maladies neuro-métaboliques Syndrome de Zellweger Syndrome de Meckel-Gruber Syndrome de Marinesco-Sjögren Maladies dermatologiques Syndrome de Cockayne Dermatite atopique <i>Incontinentia pigmenti</i> <i>Progeria</i> Ichtyose congénitale Dysplasie ectodermique

Bibliographie

1. Wu X, Long E, Lin H, Liu Y. Prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:28564.
2. Haargaard B, Ritz C, Oudin A, Wohlfahrt J, Thygesen J, Olsen T, et al. Risk of glaucoma after pediatric cataract surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(5):1791-6.
3. Shiels A, Hejtmancik JF. Inherited cataracts: Genetic mechanisms and pathways new and old. *Exp Eye Res* 2021;209:108662.

35.

Microsphérophakie

Pr Matthieu Robert

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

PLAN

1. Définition
2. Causes
3. Enjeux

4. Examen clinique
5. Complications
6. Traitement

1. Définition

La microsphérophakie désigne un petit cristallin sphérique, c'est-à-dire dont le diamètre antéro-postérieur est excessif et le diamètre dans le plan frontal est insuffisant. Les constatations sont généralement bilatérales. La microsphérophakie mime ainsi la forme d'un cristallin fœtal ; il est généralement supposé que celui-ci conserve sa forme en raison de l'absence de traction suffisante des fibres zonulaires dans le plan frontal.

2. Causes

La cause principale est le syndrome de Weill-Marchesani. Une cause moins fréquente est l'homocystinurie, qu'il faut donc, en l'absence de cause identifiée certaine, systématiquement éliminer avant toute chirurgie, en dosant l'homocystéinémie plasmatique totale, en raison du risque de complication thrombotique. Des microsphérophakies peuvent se voir plus rarement en association à des anomalies d'Axenfeld ou de Rieger (**Figure 1**), ou à des syndromes irido-cornéo-endothéliaux.

3. Enjeux

Le premier enjeu est diagnostique. Le second est la prévention et le traitement des fréquentes complications.

4. Examen clinique

La réfraction met le plus souvent en évidence une myopie d'indice, parfois importante, qui ne doit pas être confondue avec une myopie axiale. La chambre antérieure est souvent étroite en son centre. Les contours du cristallin peuvent se deviner à travers l'iris. La dilatation pupillaire montre les deux caractéristiques du syndrome : grand diamètre antéro-postérieur et petit diamètre dans le plan frontal, avec un équateur bien visible, ainsi que des fibres zonulaires trop peu nombreuses.

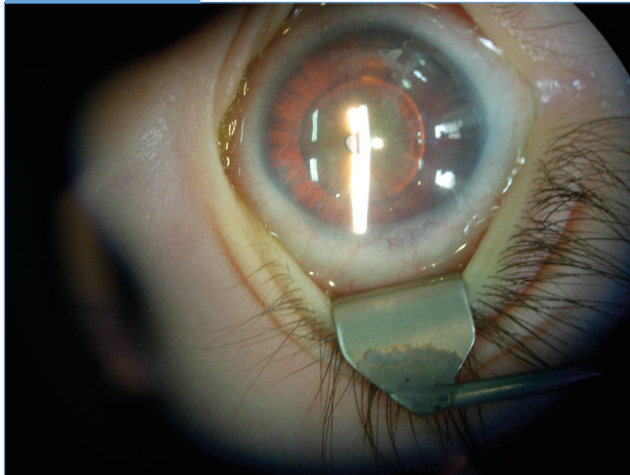
5. Complications

Le glaucome complique au moins la moitié des cas. Les luxations cristalliniennes antérieures sont fréquentes, avec un risque de blocage pupillaire et de contact irido-et phako-endothélial (**Figures 2 et 3**). Chez le nourrisson et le jeune enfant, le retentissement sur la pression et la transparence cornéenne est variable, avec souvent une tolérance étonnamment plus prolongée que chez l'adulte.

6. Traitement

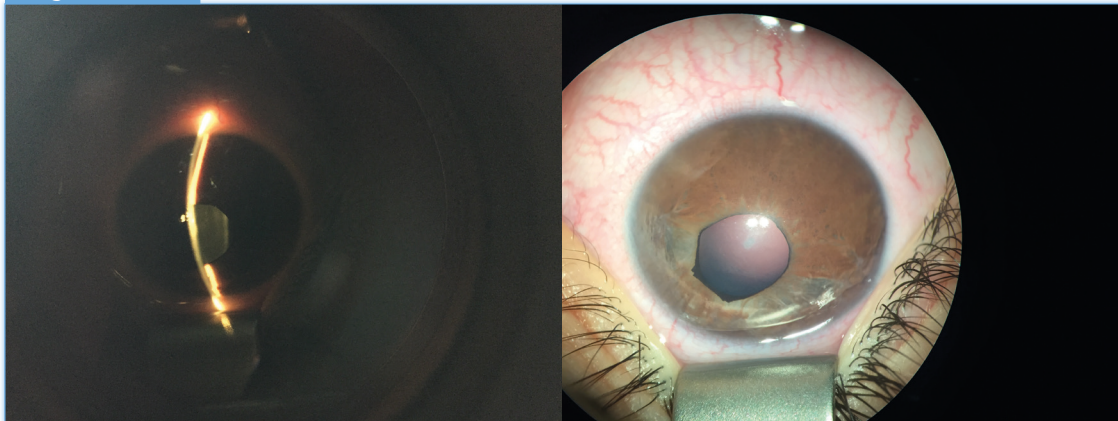
Le diagnostic peut être fait au stade de microsphérophakie non compliquée, ou directement au stade des complications. Dans le premier cas, il convient de rechercher l'existence de signes de glaucome (possibilité de

Figure 1



Microsphérophakie associée à une anomalie d'Axenfeld, visible en transparence à travers un iris transilluminable.

Figures 2 et 3



Microsphérophakie compliquée de luxation antérieure avec contact irido- et phako-endothélial dans le cadre d'un syndrome de Weill-Marchesani.

répétées de fermeture de l'angle) et d'évaluer l'importance de l'ectopie souvent associée et du phakodonésis. La chirurgie doit être pratiquée dès lors que la situation réfractive ou anatomique devient critique, avec une réfraction impossible, une baisse d'acuité visuelle et/ou un risque de complication important à court ou moyen terme. Dans le second cas, le retentissement des complications sera évalué. Il s'agit le plus souvent d'une luxation antérieure du cristallin.

Une surveillance active peut être pratiquée tant que la situation est sous contrôle. Puis, une exérèse complète

du cristallin est recommandée, comme en cas d'ectopie du cristallin (voir chapitre Ectopie du cristallin). Certains auteurs ont recommandé la mise en place d'un implant dans le sac cristallinien, éventuellement assorti d'anneaux de tension. Cette attitude comporte cependant un risque notable de luxation de l'implant en raison de la fragilité zonulaire et doit à notre avis être généralement contre-indiquée. Le choix se fera entre l'aphakie, avec ou sans implantation secondaire, ou l'implantation primaire. L'implantation se fera par un implant clippé à l'iris ou suturé à la sclère.

Bibliographie

1. Venkataraman P, Haripriya A, Mohan N, Rajendram A. A systematic approach to the management of microspherophakia. Indian J Ophthalmol 2022;70(7):2262-71.
2. Yu X, Chen W, Xu W. Diagnosis and treatment of microspherophakia. J Cataract Refract Surg 2020;46(12):1674-9.

36.

Ectopies du cristallin

Pr Matthieu Robert

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

PLAN

- | | |
|-----------------|----------------------------|
| 1. Cas clinique | 5. Examen clinique |
| 2. Définitions | 6. Examens complémentaires |
| 3. Causes | 7. Prise en charge |
| 4. Enjeux | |

1. Cas clinique

Un enfant de 8 ans, sans antécédent, est adressé en consultation pour baisse d'acuité visuelle progressive et astigmatisme irrégulier.

L'acuité visuelle n'est effectivement pas améliorée au-delà de 4/10° aux deux yeux. La réfraction « passe mal », avec des mesures aberrantes. La cornée est cliniquement normale. Après dilatation pupillaire, on note la présence d'une ectopie du cristallin et d'un iridodonsis.

Malgré l'absence d'antécédent, l'absence d'anomalie morphologique et l'absence de retard psychomoteur, on demande de principe une chromatographie des acides aminés plasmatiques, incluant l'homocystéinémie totale. Une chirurgie est programmée sous anesthésie générale.

Les résultats des dosages montrent un taux anormalement élevé d'homocystéinémie. L'enfant est adressé en consultation de maladies métaboliques. Le diagnostic d'une forme pauci-symptomatique d'homocystéinémie (ici sans homocystinurie) par déficit en cystathionine-β-synthase est posé. La chirurgie sous anesthésie générale sera encadrée par une hospitalisation de plusieurs jours en maladies métaboliques afin de faire baisser le taux d'homocystéinémie et d'éviter un accident ischémique.

2. Définitions

On parle d'ectopie du cristallin lorsque celui-ci est déplacé dans le plan frontal. On parle de subluxation ou de luxation lorsqu'il se déplace en avant ou en arrière de ce plan. Toute ectopie évolutive comporte un risque de luxation. Celui-ci dépend de l'importance de l'ectopie et du phakodonsis.

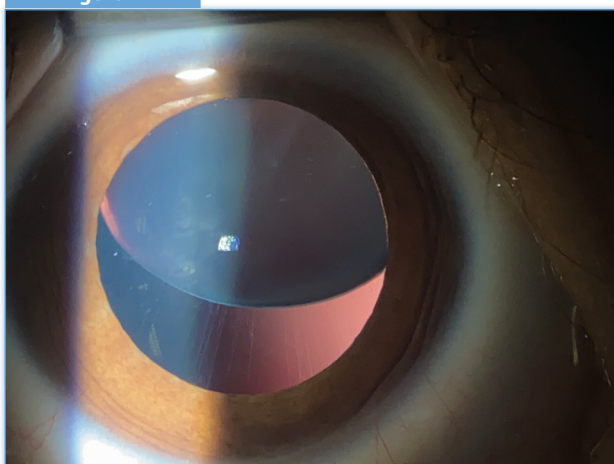
3. Causes

Les ectopies du cristallin peuvent être d'origine traumatique. Rarement, elles s'associent à des malformations oculaires – persistance de la vascularisation fœtale, *ectopia lentis et pupillae*. Chez l'enfant toutefois, la majorité des cas entre dans le cadre d'une anomalie de la composition des fibres zonulaires, qui s'étirent progressivement, puis se cassent, de manière suffisamment asymétrique pour que le cristallin se déplace. Les causes sont (du plus fréquent au plus rare) : le syndrome de Marfan, l'homocystinurie classique (par déficit en cystathionine-β-synthase), le syndrome de Weill-Marchesani, le syndrome d'Ehlers-Danlos, le déficit en sulfite oxydase et l'hyperlysiniémie. À eux seuls, les trois premiers diagnostics de cette liste représentent 75 % des cas d'ectopie non traumatique. Leurs caractéristiques sont exposées dans le **tableau I**.

Tableau I. Caractéristiques principales des causes les plus fréquentes d'ectopies du cristallin.
AD : transmission autosomique dominante ; AR : autosomique récessive.

Diagnostic	Signes oculaires additionnels	Signes généraux	Signes biologiques	Gènes impliqués
Syndrome de Marfan (AD)	Myopie axile, hypoplasie ciliaire et irienne. Cataracte, glaucome à angle ouvert	Anomalies squelettiques (grande taille, <i>pectus carinatum</i> ou <i>excavatum</i> , arachnodactylie, cypho-scoliose) et cardio-vasculaires (dilatation aortique, prolapsus mitral, anévrisme aortique)	-	FBN1
Homocystinurie classique (AR)	Myopie axile, cataracte, occlusion de l'artère centrale de la rétine	Retard des acquisitions, anomalies squelettiques (<i>pectus carinatum</i> ou <i>excavatum</i> , arachnodactylie, cypho-scoliose) et risque thrombotique élevé	Hyperhomocystéinémie et hyperhomocystinurie	CBS
Syndrome de Weill-Marchesani (AR)	Microsphérophakie, glaucome Luxation antérieure du cristallin fréquente	Anomalies squelettiques (petite taille, brachydactylie, rigidité articulaire)	-	ADAMTS10 FBN1 LTBP2 ADAMTS17

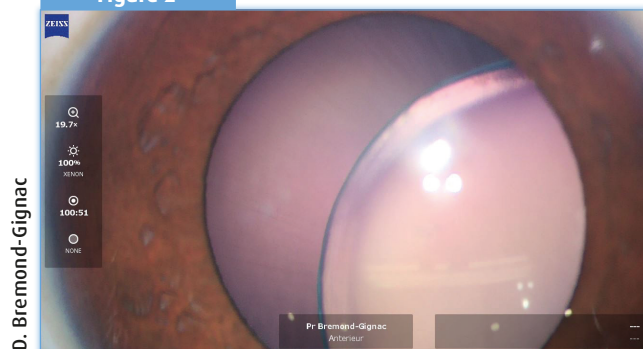
Figure 1



M. Robert

Ectopie du cristallin vers le haut dans un syndrome de Marfan.

Figure 2



D. Bremond-Gignac

Ectopie du cristallin vers le bas dans un déficit en cystathionine bêta-synthase.

4. Enjeux

Bien souvent, l'ectopie est de diagnostic retardé – un diagnostic d'astigmatisme irrégulier idiopathique ou de myopie axile évolutive est parfois posé à tort. Bien souvent l'ectopie constitue le signe d'appel de la pathologie causale. Cette pathologie causale s'exprime déjà de façon infra-clinique, avec des conséquences parfois graves et des traitements à entreprendre, d'où l'importance du rôle de l'ophtalmologiste. En cas d'homocystéinémie, avec ou sans homocystinurie, l'anesthésie générale, si elle n'est pas préparée, comporte un risque élevé d'accident ischémique (accident vasculaire cérébral, ischémie

des membres inférieurs, etc.). Le dosage de l'homocystéinémie totale est donc impératif avant toute anesthésie générale chez un enfant porteur d'une ectopie non traumatique du cristallin et ce même si celle-ci semble isolée cliniquement. Par « non traumatique » il faut entendre : non certainement traumatique ; la certitude du lien entre un traumatisme oculaire et une ectopie proviendra de l'existence d'un traumatisme important et de la présence d'autres lésions oculaires traumatiques ; il faut savoir remettre en cause par principe l'explication traumatique fournie par les parents dans bien des circonstances pour expliquer des lésions résultant en fait d'une cause intrinsèque.

5. Examen clinique

Le but de celui-ci est de rechercher des signes en faveur d'une cause et d'évaluer la sévérité de l'ectopie, qui dictera la prise en charge. Une réfraction subjective (dès que l'âge le permet) et objective avant et après cycloplégie est indispensable. L'impossibilité de pratiquer des mesures reproductibles de réfraction est un critère d'indication chirurgicale. La meilleure acuité corrigée est un autre critère. Enfin, le stade anatomique de l'ectopie, apprécié après dilatation pupillaire maximale, constitue un dernier critère. La mesure de la pression intra-oculaire, l'analyse de l'angle irido-cornéen en gonioscopie, l'analyse attentive de la périphérie du fond d'œil sont indispensables.

Zech *et al.* ont proposé une classification en 5 stades des ectopies observées dans les syndromes de Marfan. Le déplacement se fait habituellement vers le haut (**Figure 1**), tandis que celles des homocystéinémies se font vers le bas. Ce sens de déviation n'est nullement spécifique et l'inverse s'observe de façon non exceptionnelle.

6. Examens complémentaires

En dehors des situations de luxation antérieure où OCT, échographie UBM voire en mode B sont au premier plan de l'analyse, la clinique ici prime. Les examens complémentaires obligatoires sont les examens biologiques permettant d'éliminer une homocystéinémie avant toute anesthésie générale : chromatographie des acides aminés plasmatiques, incluant l'homocystéinémie totale plasmatique (prélèvement à jeun). Sa normalité devra faire réaliser les examens permettant de poser un autre diagnostic étiologique.

7. Prise en charge

Au cours des premiers stades, la correction optique se fera par lunettes – généralement, correction de myopie cristallinienne et astigmatisme. Les lentilles peuvent être intéressantes dans certaines situations aux stades intermédiaires. Avant l'âge de 8 ans, la recherche, la prévention et le traitement d'une amblyopie fonctionnelle surajoutée seront systématiques.

Les indications d'une chirurgie se recoupent généralement : impossibilité de pratiquer une réfraction, acuité visuelle inférieure à 5/10°, phacodonésis devenant problématique, subluxation cristallinienne à risque de luxation.

La chirurgie consiste en une phacoexérèse la plus complète possible, incluant le plus de sac capsulaire possible, idéalement la totalité du sac. La voie d'abord optimale – sclérale, limbique, cornéenne ou par la *pars plana* – est débattue. Plus la subluxation est importante, plus la chirurgie est complexe, le phacodonésis gênant les manipulations et le déplacement du cristallin gênant le capsulorhexis. Une vitrectomie antérieure est systématique. L'implantation secondaire peut se faire soit dans le même temps opératoire, soit dans un second temps, en fonction de la cause, de l'âge de l'enfant (risque de croissance axiale peu prédictible pendant l'enfance dans le syndrome de Marfan et l'homocystéinémie) et des habitudes du chirurgien. Cette implantation secondaire, sauf dans certains rares cas post-traumatiques, ne doit jamais se faire dans le sac ni dans le sulcus – le premier étant extrait le plus largement possible et le second n'étant plus. En effet, la fragilité des fibres zonulaires condamnerait de telles pratiques à une luxation de l'implant lui-même. L'implant sera donc soit suturé à la sclère, soit suturé ou clippé à l'iris. Là encore, il n'y a pas de consensus quant à la meilleure technique en particulier chez l'enfant.

Bibliographie

1. Hakin KN, Jacobs M, Rosen P, Taylor D, Cooling RJ. Management of the subluxed crystalline lens. *Ophthalmology* 1992;99(4):542–5.
2. Plager DA, Parks MM, Helveston EM, Ellis FD. Surgical treatment of subluxated lenses in children. *Ophthalmology* 1992;99(7):1018–21.
3. Zech JC, Putoux A, Decullier E, Fargeton AE, Edery P, Plauchu H, Dupuis-Girod S. Classifying ectopia lentis in Marfan syndrome into five grades of increasing severity. *J Clin Med* 2020; 9(3): 72.

37.

Aphakie congénitale primitive

Pr Matthieu Robert^{1,2}

1. Service d'Ophthalmologie, Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

2. Centre Borelli, UMR 9010, CNRS-SSA-ENS Paris Université Saclay-Paris Cité, Paris

PLAN

1. Définition
2. Diagnostic
3. Diagnostic différentiel : l'aphakie congénitale secondaire
4. Prise en charge

1. Définition

L'aphakie congénitale primitive est une affection rarissime, résultant d'une faillite complète de la formation du cristallin. Elle entraîne une désorganisation complète de la chambre antérieure. Les études histologiques montrent l'absence de stroma cornéen.

Elle doit être distinguée des – toutes aussi exceptionnelles – aphakies congénitales secondaires à une involution cristallinienne. Celles-ci ont été rapportées.

2. Diagnostic

L'aspect de la cornée est typique, d'un bleu argenté spécifique (**Figure 1**). Le limbe est pathologique, avec une vascularisation de la périphérie cornéenne (**Figure 2**). On distingue deux formes : avec microphthalmie (de plus mauvais pronostic), ou sans. Le glaucome est la règle, entraînant une buphtalmie et une ectasie cornéenne avec, à terme, une forme globuleuse des cornées et une kératopathie en bandelette (**Figure 3**). Des mutations récessives dans *FOXE3* ont été impliquées dans plusieurs cas familiaux.

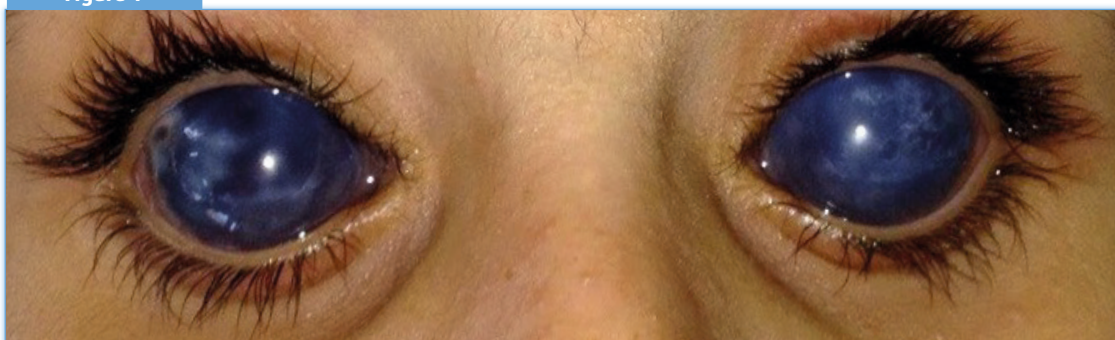
3. Diagnostic différentiel : l'aphakie congénitale secondaire

On désigne ainsi les cas où le cristallin s'est résorbé très précocement, laissant à sa place une membrane fibreuse, sans cortex. Elle est beaucoup plus fréquente que l'aphakie congénitale primitive et se rencontre dans différents contextes de malformations sévères du segment antérieur : secondaires à des infections materno-fœtales, associées à une anomalie de Peters parfois perforée, etc. Il s'agit généralement d'une constatation per-opératoire.

4. Prise en charge

La prise en charge des aphakies congénitales primitives vraies est conservatrice. La totalité des cas opérés de greffe de cornée ont à notre connaissance résulté en une hypotonie sévère et une phtyse du globe. La kératoplastie doit donc, à notre avis, être contre-indiquée dans cette situation. Une perception lumineuse orientée peut se développer et être conservée sur le long terme dans certains cas non opérés.

Figure 1



M. Robert

Aspect typique d'aphakie congénitale primitive vraie avec buphtalmie.

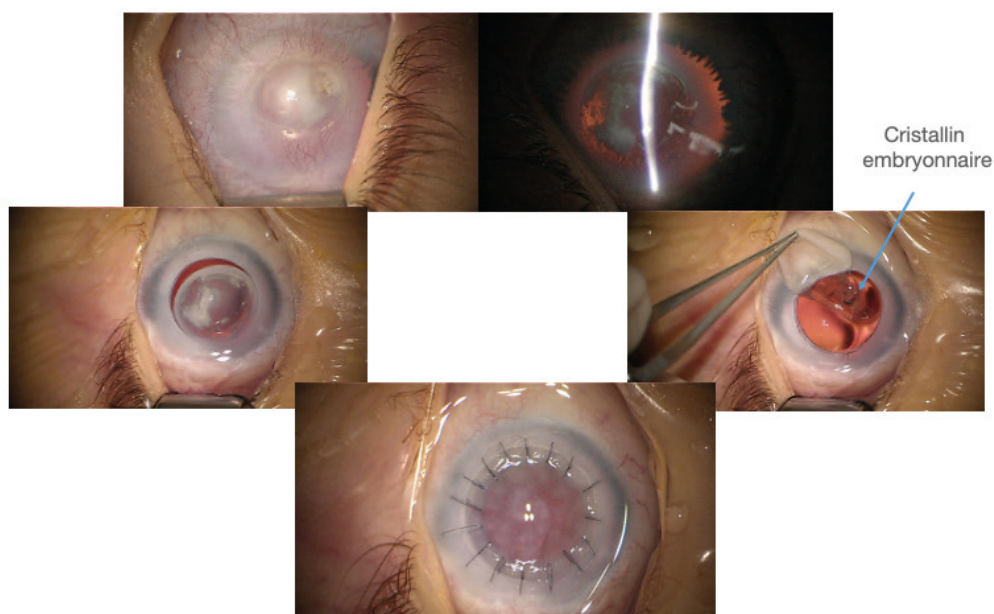
Figure 2



M. Robert

Vue de profil d'une cornée dans un cas d'aphakie congénitale primitive vraie avec buphtalmie, vascularisation cornéenne et kératopathie en bandelette.

Figure 3



Grefe de cornée sur dysgénésie du segment antérieur sévère avec cristallin embryonnaire réduit à une fine membrane.

Le glaucome est la règle ; la pression ne peut évidemment être mesurée qu'à la palpation bidigitale. Le glaucome doit faire l'objet d'un traitement médical maximal ; la chirurgie et l'affaiblissement des corps ciliaires au laser

diode ne sont pas recommandés. La prescription de lunettes d'aphaque (aucune réfraction n'étant jamais possible) est recommandée dès qu'il existe une perception lumineuse.

Bibliographie

1. Banning CS, Blackmon DM, Song CD, and Grossniklaus HE. Corneal Perforation With Secondary Congenital Aphakia in Peters Anomaly. *Cornea* 2005 24(1):118-20.
2. Chaurasia S, Jakati S, Ramappa M, Mishra DK, Edward DP. Anterior segment alterations in congenital primary aphakia—a clinicopathologic report of five cases. *Indian J Ophthalmol* 2020; 68(8):1564-8.
3. Ernst J, Medsinghe A, Scanga HL, Hiasat J, Moore W, Ali A, et al. Congenital primary aphakia. *JAAPOS* 2022; 26(1):4.e1-4.e5
4. Kaushik S, Snehi S, Kaur S, Kaur A, Choudhary S, Thattaruthody F, and Pandav SS. Primary aphakia: clinical recognition is the key to diagnosis. *JAAPOS* 2022;26(6):298.e1-298.e5
5. Valleix S, Niel F, Nedelec B, Algros MP, Schwartz C, Delbosc B, Marc Delpech M, and Bernadette Kantelip B. Homozygous Nonsense Mutation in the FOXE3 Gene as a Cause of Congenital Primary Aphakia in Humans. *Am J Hum Genet* 2006;79(2):358-64

PARTIE 10

ANOMALIES GLOBALES - DYSGÉNÉSIES PANOCULAIRES

38.

Syndrome d'Axenfeld-Rieger

Pr Dominique Bremond-Gignac

Service d'Ophthalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

PLAN

1. Cas clinique
2. Définition et épidémiologie
3. Manifestations cliniques oculaires
4. Diagnostic différentiel
5. Manifestations cliniques systémique
6. Anomalies génétiques

1. Cas clinique

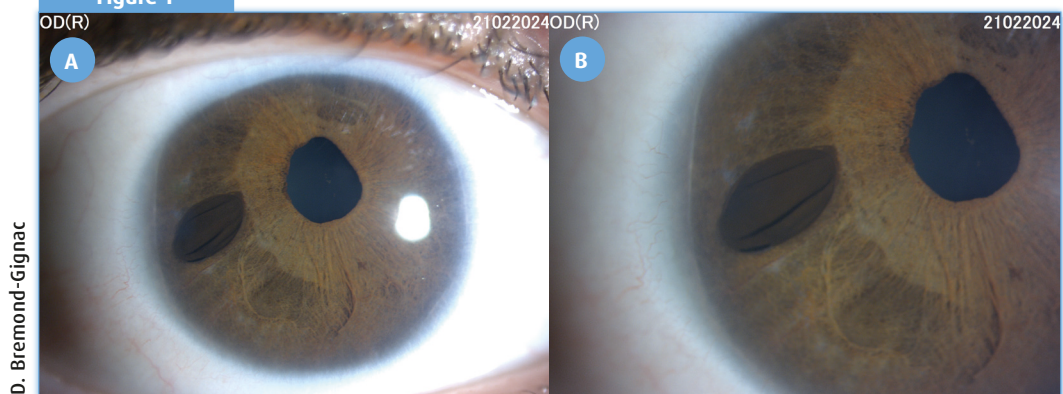
Une fillette de deux ans vient en consultation d'ophtalmologie avec ses parents pour une pupille déformée. Les parents non apparentés viennent pour un contrôle de l'enfant. Il n'y a pas d'autres cas dans la famille. L'examen clinique retrouve une corectopie avec une hypoplasie irienne et des synéchies irido-cornéennes de façon unilatérale (**Figures 1A et 1B**). La cornée est claire mais un embryotoxon postérieur incomplet est présent sur l'autre œil. Le segment antérieur ne montre pas d'autre anomalie. La PIO est normale à 16 OD et 15 OG. À l'examen, il existe des anomalies dentaires et le nombril est anormal avec un excès cutané périombilical. Cette association de dysgénésie du segment antérieur avec anomalies type corectopie et polycorie fait évoquer un syndrome d'Axenfeld-Rieger. La nomenclature du syndrome d'Axenfeld-Rieger regroupe les anomalies oculaires isolées ou associées à des anomalies systémiques. Une analyse génétique est réalisée pour rechercher une anomalie des gènes *PITX2* ou *FOXC1*, les gènes les plus fréquemment

rencontrés dans le syndrome d'Axenfeld-Rieger. Un bilan pédiatrique complet est réalisé à la recherche d'anomalies systémiques supplémentaires.

2. Définition et épidémiologie

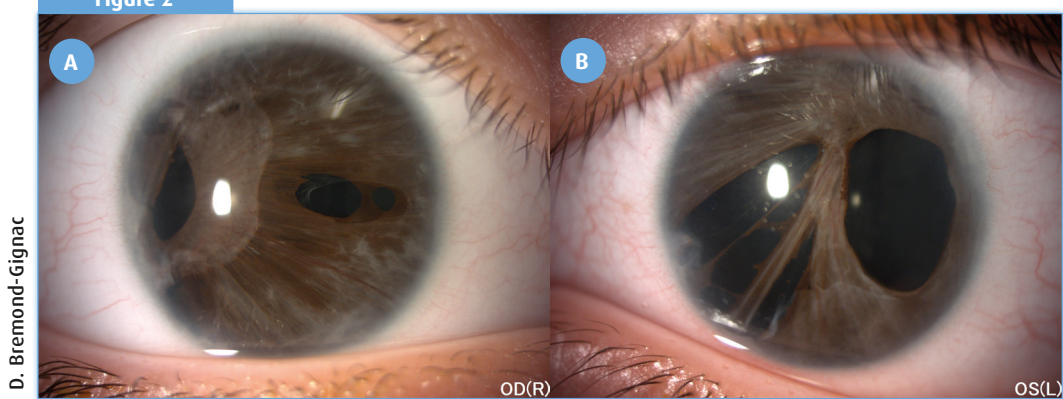
Le syndrome d'Axenfeld-Rieger, en nomenclature actuelle, (initialement artificiellement scindé en anomalie d'Axenfeld-Rieger quand l'atteinte oculaire est isolée et syndrome quand il existe une atteinte systémique associée) est une maladie rare oculaire congénitale, présente dès la naissance qui atteint le segment antérieur de l'œil (1). Dans la terminologie médicale actuelle, les termes anomalie d'Axenfeld, anomalie de Rieger et syndrome de Rieger ne sont plus utilisés. Ces anomalies oculaires et les manifestations systémiques associées sont désormais reconnues dans le cadre d'un spectre de troubles appelé syndrome d'Axenfeld-Rieger (2). Le syndrome d'Axenfeld-Rieger peut survenir de façon sporadique ou familiale. Sa prévalence est estimée à 1/100 000 naissances (entre 1/50 000 et 1/200 000 naissances) mais aucune étude épidémiologique n'a été réalisée (3).

Figure 1



Corectopie, embryotoxon et hypoplasie irienne avec visibilité du feuillet postérieur de l'iris.

Figure 2



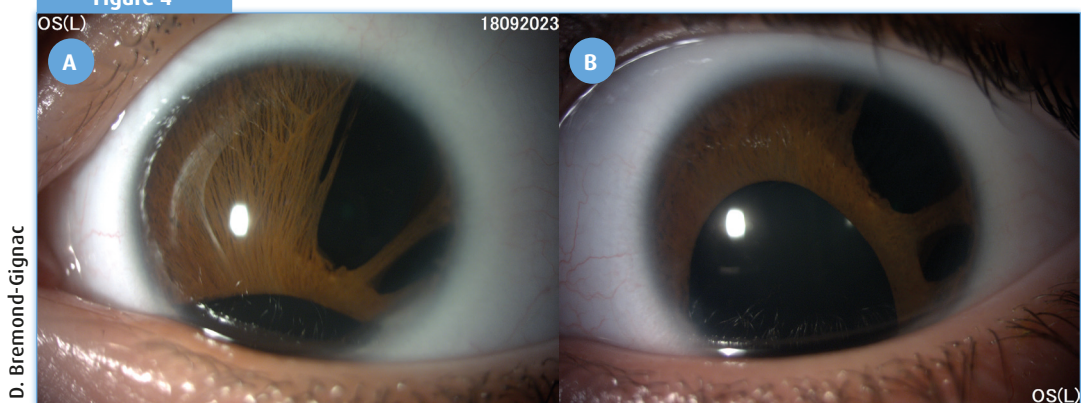
OD et OG : Polycorie, corectopie, embryotoxon, hypoplasie irienne et hétérochromie irienne.

Figure 3



Embryotoxon postérieur complet.

Figure 4



OD et OG : Polycorie, corectopie, embryotoxon, hypoplasie irienne.

Le syndrome d'Axenfeld-Rieger est d'origine génétique. Dans plus de 50 % des cas, il est dû à une anomalie du gène *PITX2* (situé en 4q25) ou du gène *FOXC1* (situé en 6p25), les gènes les plus fréquemment rencontrés. Il peut aussi être associé à plusieurs manifestations systémiques constituant alors un véritable syndrome d'Axenfeld-Rieger. Pour le diagnostic clinique de syndrome d'Axenfeld-Rieger, le patient doit présenter des anomalies oculaires associées à des anomalies extra-oculaires. Le syndrome d'Axenfeld-Rieger présente souvent des variations phénotypiques allant de simples anomalies modérées du segment antérieur à des anomalies sévères avec des manifestations systémiques marquées, rendant parfois le diagnostic difficile en cas d'anomalies légères. Ce syndrome doit être reconnu précocement pour rechercher les anomalies systémiques associées pouvant engager le pronostic vital de l'enfant.

3. Manifestations cliniques oculaires

Habituellement, le syndrome est caractérisé par une triade d'anomalies iriennes à type de corectopie, de polycorie ou d'hypoplasie irienne (**Figures 2A et 2B**). Il s'accompagne le plus souvent d'un embryotoxon postérieur partiel ou complet. L'embryotoxon peut facilement passer inaperçu si l'enfant est petit ou s'il n'est pas recherché systématiquement. L'embryotoxon est une proéminence de la ligne de Schwalbe avec déplacement antérieur et centripète (**Figure 3**). Il existe souvent une dysgénésie de l'angle irido-cornéen avec des spicules iriens et des synéchies irido-cornéennes. Le plus caractéristique sont la corectopie et la polycorie (**Figures 4A et 4B**) (4).

Cependant la corectopie modérée isolée peut être difficile à diagnostiquer alors que la polycorie est très spécifique et évolutive. L'iris peut présenter des zones d'hypoplasie avec visibilité du feuillet irien postérieur pigmentaire. À l'extrême, l'hypoplasie irienne peut être complète et se présenter sous forme d'une aniridie congénitale. Le diagnostic est souvent fait plus tardivement dans les formes peu bruyantes. Comme sont atteints, la cornée, l'iris, et l'angle irido-cornéen, le glaucome est fréquent. Il peut exister dans près de 75 % des cas (5). Le glaucome évolue avec le temps avec une apparition progressive dans la première ou deuxième décennie. Des formes plus rares peuvent être observées avec un glaucome congénital sévère. Deux cas d'agénésie d'un muscle oculo-moteur ont été observés.

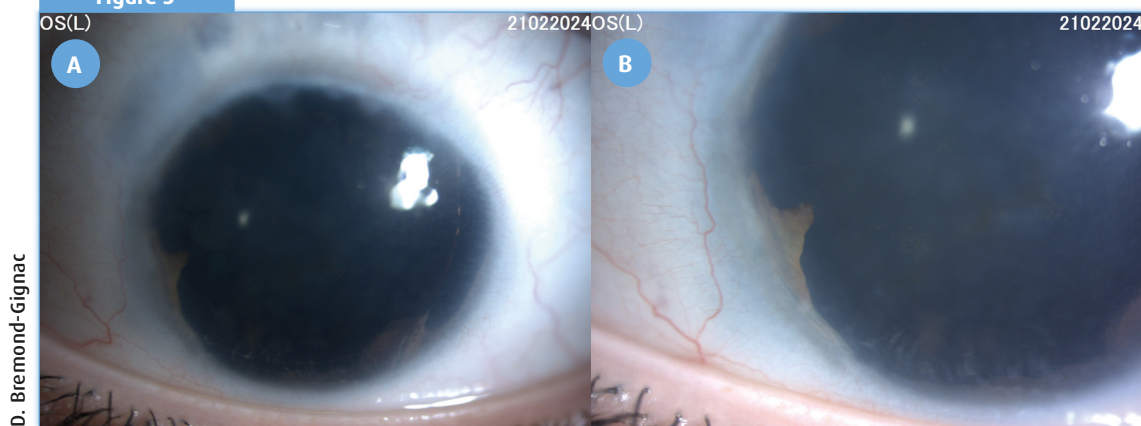
4. Diagnostic différentiel

Le syndrome d'Axenfeld-Rieger présente une hétérogénéité phénotypique majeure et il se recoupe avec plusieurs autres dysgénésies du segment antérieur (6). Parmi les diagnostics différentiels, l'aniridie congénitale qui elle aussi présente des variabilités cliniques importantes avec une hypoplasie irienne partielle ou complète peut simuler les anomalies iriennes du syndrome d'Axenfeld-Rieger (**Figure 4**). Dans les glaucomes congénitaux par anomalie génétique du gène *CYP11B1*, il peut aussi exister des anomalies iriennes compatibles avec le syndrome. Le syndrome de Peters peut lui aussi être une source d'erreur diagnostique, l'opacité congénitale de la cornée peut s'accompagner de synéchies irido-cornéennes variables et d'une absence de membrane de Descemet et de stroma postérieur de la cornée. Enfin, le syndrome SHORT, peut être confondu avec le syndrome d'Axenfeld-Rieger (7) car il est caractérisé par des anomalies ophtalmologiques apparentées aux anomalies d'Axenfeld et par un glaucome. Cependant, sur le plan systémique, les signes sont très différents, l'enfant présente une petite taille, une hyperlaxité articulaire, et un retard à l'éruption dentaire. L'analyse génétique retrouve des mutations du gène *PIK3R1* (*Phosphoinositide-3-Kinase Regulatory Subunit 1*) qui confirme le diagnostic.

5. Manifestations cliniques systémiques

Dans le syndrome d'Axenfeld Rieger, des anomalies systémiques sont à rechercher dès la naissance. À la naissance, l'atteinte ombilicale peut être détectée facilement à type d'excès cutané avec une peau périombilicale redondante (**Figure 6**). Il peut aussi s'agir d'une hernie ombilicale ou plus rarement, mais plus sévère, d'une malformation à type d'omphalocèle. Plus tardivement, la dysmorphie cranio-faciale est plus visible chez les enfants plus âgés comprenant un hypertélorisme, un télécanthus, une atteinte de l'étage moyen, une racine du nez plate et large, une hypoplasie zygomatique et un front proéminent. Les anomalies dento-faciales sont détectables plus tardivement mais caractéristiques (**Figures 7A et 7B**). Elles regroupent une classe III squelettique au niveau facial et des anomalies dentaires (anodontie, oligodontie, taurodontisme, malformations radiculaires). D'autres anomalies systémiques peuvent être présentes telles des anomalies auditives avec surdité.

Figure 5



D. Bremond-Gignac

Embryotoxon, aniridie, spicules et synéchies de l'angle irido-cornéen.

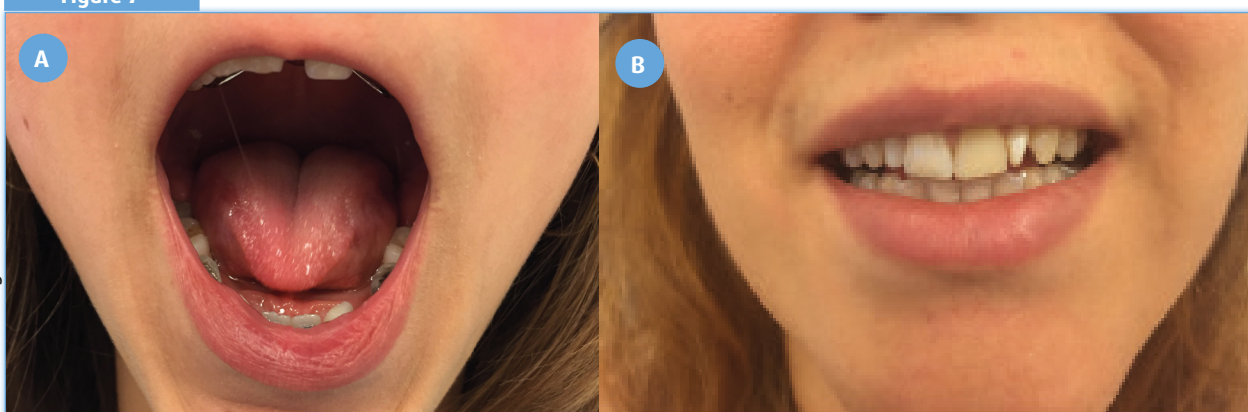
Figure 6



D. Bremond-Gignac

Anomalies ombilicales avec excès cutané péri-ombilical.

Figure 7



D. Bremond-Gignac

Anomalies dentaires avec anodonties.

Il peut co-exister des malformations cardiaques telles qu'une cardiopathie non congénitale ou une insuffisance mitrale. Plus rarement, des anomalies uro-génitales comme un hypospadias chez le garçon, des anomalies anales, telle une sténose anale, ou hypophysaires, telles des anomalies endocriniennes avec retard de croissance sont observées, secondaires à une anomalie hypophysaire.

De nombreuses anomalies neurologiques ont été décrites (8) comme un retard psychomoteur, une malformation de Dandy-Walker, une *mega cisterna magna*, un kyste de la fosse postérieure, une anomalie des citernes ventriculaires, une hypoplasie du vermis cérébelleux, une ventriculomégalie, une aprosencephalie, une atrophie cérébrale, une microcéphalie, des malformations artérioveineuses et autres anomalies cérébrales. Des malformations digitales (campodactylie) ont aussi été notées.

6. Anomalies génétiques

La transmission est le plus souvent autosomique récessive, mais les tous types de transmission ont été décrits. Les mutations les plus fréquentes sont dans deux

gènes majeurs (9), le gène *PITX2* (situé en 4q25) ou le gène *FOXC1* (situé en 6p25). Mais le syndrome d'Axenfeld Rieger peut aussi être associé à des variants dans les gènes *CYP1B1* (chromosome 2p22.2), *FOXO1A* (chromosome 13q14), *PAX6* (chromosome 11p13), *COL4A1*, *FOXE3*, *CPAMD8*, *PXDN*, *PIK3R1*, *BMP4*, *ADAMST17*, *FOXC2* et *PRDM5*. Le mode de transmission peut être autosomique dominant ou récessif, ce qui accentue l'hétérogénéité phénotypique. Il existe aussi une intervariabilité intrafamiliale. L'examen des parents et l'arbre généalogique seront systématiquement examinés pour détecter des anomalies discrètes comme par exemple un embryotoxon. L'identification en génétique moléculaire est indispensable pour le conseil génétique des familles.

À la naissance, c'est l'association caractéristique d'anomalies iriennes et ombilicales qui doit faire systématiquement évoquer le diagnostic et engager une analyse génétique (10). Plus tard, cette association complétée par les anomalies dentaires doit faire porter le diagnostic si celui-ci n'a pas encore été identifié du fait d'anomalies iriennes modérées ou discrètes.

Bibliographie

1. PNDS syndrome d'Axenfeld Rieger. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3476903/fr/le-syndrome-axenfeld-rieger
2. Zamora EA, Tripathy K, Salini B. Axenfeld-Rieger Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 12, 2024.
3. Seifi M, Walter MA. Axenfeld-Rieger syndrome. Clin Genet 2018;93(6):1123-30.
4. Michels K, Bohnsack BL. Ophthalmological Manifestations of Axenfeld-Rieger Syndrome: Current Perspectives. Clin Ophthalmol 2023;17:819-28.
5. Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, et al. Axenfeld-Rieger syndrome: more than meets the eye. J Med Genet 2023;60(4):368-79.
6. Song W, Hu X. The rare Axenfeld-Rieger syndrome with systemic anomalies: A case report and brief review of literature. Medicine (Baltimore) 2017;96(33):e7791.
7. Karadeniz NN, Kocak-Midillioglu I, Erdogan D, Bökesoy I. Is SHORT syndrome another phenotypic variation of PITX2? Am J Med Genet A 2004;130A(4):406-9.
8. Muzyka L, Winterhalter E, LoPresti MA, Scoville J, Bohnsack BL, Lam SK. Axenfeld-Rieger syndrome: A systematic review examining genetic, neurological, and neurovascular associations to inform screening. Heliyon 2023;9(7):e18225.
9. Zhou L, Wang X, An J, Zhang Y, He M, Tang L. Genotype-phenotype association of PITX2 and FOXC1 in Axenfeld-Rieger syndrome. Exp Eye Res 2023;226:109307.
10. Chrystal PW, Walter MA. Aniridia and Axenfeld-Rieger Syndrome: Clinical presentations, molecular genetics and current/emerging therapies. Exp Eye Res 2019;189:107815.

39.

Anomalie et syndrome de Peters

Pr Arnaud Sauer, Dr Lauriana Solecki

Service d'Ophtalmologie, CHU de Strasbourg

PLAN

1. Anomalie de Peters
2. Syndrome de Peters

L'anomalie de Peters et le syndrome de Peters sont deux affections oculaires congénitales qui résultent d'un développement anormal du segment antérieur de l'œil. **L'anomalie de Peters** est une malformation isolée de l'œil, caractérisée par une opacité centrale de la cornée et des anomalies de l'iris et de l'angle irido-cornéen. **Le syndrome de Peters**, quant à lui, est une maladie systémique qui associe l'anomalie oculaire à d'autres atteintes touchant différents organes.

1. Anomalie de Peters

Il s'agit d'une anomalie congénitale du développement de la cornée, de l'iris et de l'angle iridocornéen. Les causes sont principalement génétiques, liées à des mutations de différents gènes. Bien que les mécanismes précis ne soient pas toujours entièrement compris, les causes principales sont liées à des mutations génétiques. Ces gènes jouent un rôle crucial dans le développement embryonnaire de l'œil. Parmi les gènes les plus fréquemment mutés, on retrouve :

- **PAX6** : un des principaux gènes du développement de l'œil. Les mutations de **PAX6** sont impliquées dans de nombreuses malformations oculaires, dont l'aniridie et l'anomalie de Peters ;

- **FOXC1**, ce gène joue un rôle important dans la formation des tissus mésenchymateux, notamment ceux qui constituent le stroma cornéen ;
- **PITX2**, impliqué dans la latéralisation et la morphogénèse de nombreux organes, y compris l'œil ;
- **CYP11B1**, codant pour une enzyme impliquée dans le métabolisme des stéroïdes. Les mutations de **CYP11B1** sont associées à diverses malformations oculaires, dont le glaucome congénital et l'anomalie de Peters.

L'examen clinique permet généralement de retrouver une opacité cornéenne centrale (avec une anomalie stromale postérieure, de la Descemet et/ou endothéliale) et des synéchies irido-cornéennes ou lenticulo-cornéennes. 80 % des cas sont bilatéraux et plus de la moitié des patients ont un glaucome dès le diagnostic initial.

L'anomalie de Peters est souvent classifiée en trois stades de gravité :

- 1) défaut cornéen postérieur avec leucome isolé ;
- 2) leucome cornéen et adhérence irienne ;
- 3) leucome, adhérence irienne et adhérence lenticulo-cornéenne et/ou cataracte (**Figure 1**).

Des associations oculaires avec le syndrome d'Axenfeld-Rieger, une aniridie, une microphthalmie, une persistance du vitré primitif ou des dystrophies rétinienne sont décrites.

Figure 1



A. Sauer

Leucome cornéen dans le cadre d'une anomalie de Peters.

Le traitement est souvent chirurgical, malgré les difficultés techniques et le pronostic souvent réservé. Les indications dépendent de l'atteinte oculaire avec une prise en charge urgente du glaucome et rapide des opacités cornéennes (greffe ?) ou de la cataracte.

2. Syndrome de Peters

Le syndrome de Peters est une maladie génétique rare qui associe l'anomalie de Peters à d'autres atteintes systémiques :

- des anomalies cardiaques (défauts du septum ventriculaire, tétralogie de Fallot...);
- des anomalies rénales (hypoplasie rénale, malformations urétérales...);
- des anomalies squelettiques (polydactylie, brachydactylie...);
- un retard de croissance et de développement.

Un suivi multidisciplinaire s'impose en cas de syndrome de Peters.

Dysgénésie kérato-irido-cristallinienne ou anomalie de Peters¹ (Kerato-irido-lenticular dysgenesis) (KILD)

- a. Adhérences iridocornéennes
- b. Le cristallin ne réussit pas à se détacher de la cornée
- c. Le cristallin se sépare puis se réaccole à la cornée
- d. Le cristallin se sépare mais ensuite ne réussit pas à poursuivre sa formation
- e. Le cristallin ne se forme pas du tout

1. Classification d'après KK. Nischal

Bibliographie

1. Taylor and Hoyt's Pediatric ophthalmology and Strabismus, 6th edition. Elsevier 2022.
2. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/708>
3. Nischal KK. A new approach to the classification of neonatal corneal opacities. Curr Opin Ophthalmol. 2012;23(5):344-354.

40.

Nanophtalmie : aspects cliniques et complications spécifiques

Pr Dominique Bremond-Gignac

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

PLAN

1. Cas clinique
2. Présentation clinique et prise en charge
3. Diagnostic différentiel
4. Génétique

1. Cas clinique

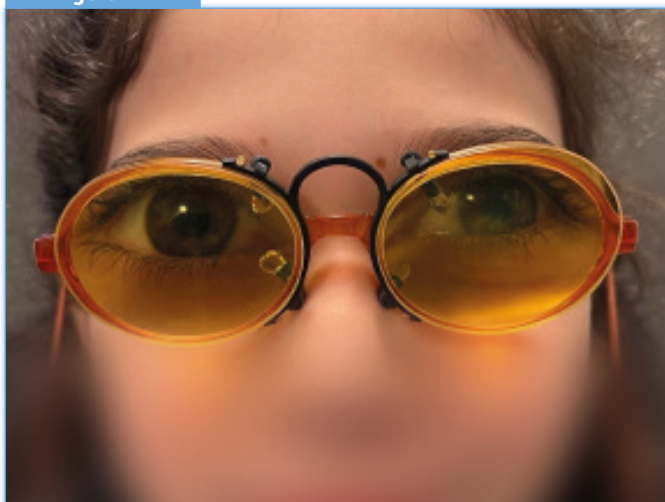
Une enfant de 5 ans est amenée à la consultation par ses parents pour une baisse de vision. Son acuité visuelle est à 6/10° R2 aux deux yeux. L'enfant est suivie depuis l'âge de 2 ans pour une hypermétropie majeure (**Figure 1A**). Elle porte +16D ODG. L'examen à la lampe à fente retrouve un segment antérieur de petite taille mais harmonieux (**Figure 1B**).

2. Présentation clinique et prise en charge

La nanophtalmie est une maladie oculaire rare congénitale définie chez l'adulte par une longueur axiale inférieure à 20 mm. Classiquement bilatérale, elle est d'origine génétique. Les caractéristiques typiques traditionnellement décrites dans ces yeux sont une longueur axiale courte, une sclère épaissie (avec un collagène anormal), une cornée de plus petit diamètre, une chambre antérieure étroite et un rapport volume cristallin/globe accru. Il s'agit d'une forme particulière de microphtalmie avec les segments antérieur et postérieur de l'œil équi-

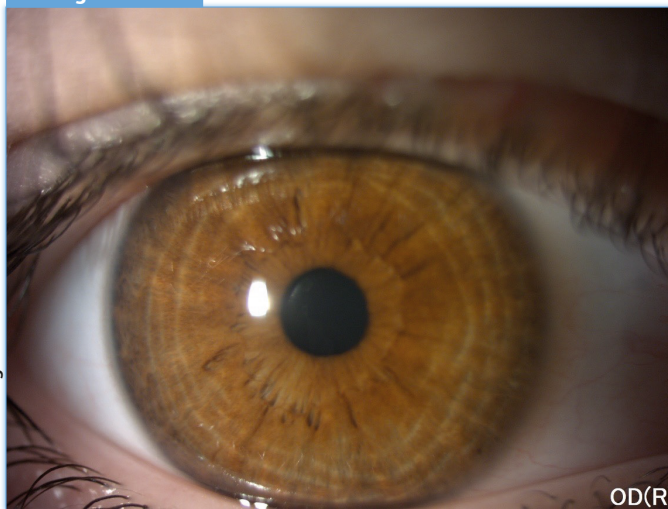
librés mais qui sont nettement diminués sans anomalie structurelle majeure. Dans cette atteinte, l'œil présente une hypermétropie majeure cependant il est visuellement fonctionnel. La forte hypermétropie est habituellement le premier signe détecté chez l'enfant, elle peut être corrigée par verres correcteurs ou lentilles de contact (**Figure 2**). Dans la nanophtalmie, la longueur axiale mesurée à l'échographie est significativement réduite. Un net épaissement des tissus scléaux avec des plis rétinienens sont caractéristiques à l'OCT (**Figure 3**). Une élévation de la fibronectine est observée. Cette pathologie nécessite d'être reconnue car en plus de la taille réduite du globe, des complications oculaires sont fréquemment associées. Le risque de glaucome par fermeture de l'angle est nettement accru et doit être recherché et prévenu. La complication majeure à redouter est l'effusion uvéale. Elle se manifeste soit spontanément soit le plus souvent après une chirurgie oculaire. Les décollements de rétine sont fréquents. En conséquence, il faut éviter et retarder le plus possible les chirurgies oculaires en particulier car les suites opératoires sont de mauvais pronostic et entraînent le plus souvent une perte visuelle majeure.

Figure 1A



Enfant atteinte de nanophthalmie avec hypermétropie forte.

Figure 1B



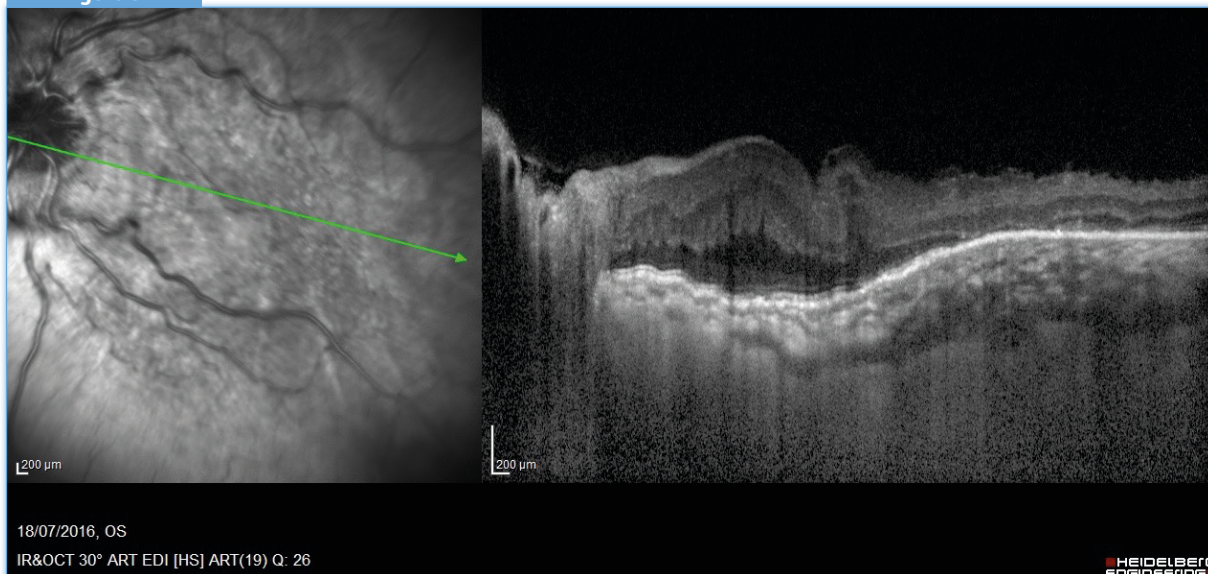
Examen à la lampe à fente, le segment antérieur est de petite taille mais harmonieux.

Figure 2



Correction hypermétropique par lentilles de contact rigides.

Figure 3



OCT maculaires avec plis rétiens caractéristiques et pseudo-oedème papillaire.

La nanophthalmie observée dès l'enfance en présente un relativement bon pronostic visuel mais les complications peuvent conduire à un handicap visuel sévère.

3. Diagnostic différentiel

La microphthalmie postérieure est aussi caractérisée par une longueur axiale courte et une forte hypermétropie. Le segment antérieur est normal ou presque en taille à l'opposé de la nanophthalmie.

4. Génétique

La nanophthalmie peut se présenter comme un trouble sporadique ou familial, avec une transmission autosomique dominante ou récessive. Une recherche génétique est recommandée. À ce jour, cinq gènes sont identifiés *MFRP*, *PRSS56* et *TMEM98*, *BEST1* et *CRB1* (3). Ils sont communs à la nanophthalmie et à la microphthalmie postérieure. *PRSS56* est exprimé dans la neuro-rétine, la cornée, la sclère et le nerf optique. Les mutations troncantes dans le gène *PRSS56* sont responsables de phénotypes plus sévères.

Bibliographie

1. Yang N, Jin S, Ma L, Liu J, Shan C, Zhao J. The Pathogenesis and Treatment of Complications in Nanophthalmos. *J Ophthalmol* 2020;2020:6578750.
2. He MY, Feng JR, Zhang L. Treatment of Nanophthalmos Cataracts: Surgery and Complications. *Semin Ophthalmol* 2022;37(7-8):849-55.
3. Carricondo PC, Andrade T, Prasov L, Ayres BM, Moroi SE. Nanophthalmos: A Review of the Clinical Spectrum and Genetics. *J Ophthalmol* 2018;2018:2735465.

41.

Albinisme

Maxence Rateaux¹, Pr Matthieu Robert²

1. Orthoptiste, maître de conférences en Sciences de la rééducation et de réadaptation, Service d'Ophtalmologie, Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Centre Borelli, UMR 9010, CNRS-SSA-ENS Paris Université Saclay-Paris Cité, Paris

2. Service d'Ophtalmologie, Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Centre Borelli, UMR 9010, CNRS-SSA-ENS Paris Université Saclay-Paris Cité, Paris

L'albinisme désigne en fait un groupe de maladies caractérisées par un défaut dans la chaîne de biosynthèse de la mélanine. Elles peuvent être classées en trois grandes catégories : l'albinisme oculo-cutané (AOC), l'albinisme oculaire pur (AO) et les formes syndromiques telles que les syndromes de Chediak-Higashi (SCH) et d'Hermansky-Pudlak (SHP). Sur le plan génétique, huit formes d'AOC sont décrites, ainsi qu'une forme d'AO, une forme de SCH et onze formes de SHP (1) (**Tableau 1**).

Cliniquement, l'albinisme – dont la prévalence est d'environ 1/17 000 naissances, mais qui présente de très fortes disparités en fonction des continents – est caractérisé par une hypopigmentation du derme et des phanères/ téguments ainsi qu'une atteinte ophtalmologique. En fonction des formes, le phénotype peut être plus ou moins important, allant d'une expression infra-clinique à une sévérité profonde sur le plan oculo-cutané ou ophtalmologique seul (1).

L'atteinte ophtalmologique est marquée par différents signes cliniques, dont certains permettent de caractériser la sévérité du phénotype.

Le premier signe – et généralement le signe d'appel – est le nystagmus. Il s'agit d'un nystagmus principalement horizontal de type syndrome de nystagmus précoce (*Infantile Nystagmus Syndrome* (INS)). Les caractéristiques de l'INS dans l'albinisme sont identiques à celles retrouvées dans les autres étiologies. Il est toutefois important de souligner la prévalence des formes apériodiques alternantes asymétriques (APAN), caractérisées par une fluc-

tuation des zones de calme au cours du temps (généralement vers la gauche et vers la droite), qui dans l'albinisme peut s'élever à près de 35 % (contre 10 % dans la population présentant un INS idiopathique) (2).

Les strabismes sont fréquents, avec une prévalence du strabisme comprise entre 27 et 71 % en fonction des études, avec une proportion à peu près égale d'ésotropies et d'exotropies (3). Leur étude est particulièrement difficile en raison du nystagmus et de l'angle lambda anormal (cf. infra) : elle doit être minutieuse et systématique grâce à un examen sous écran systématiquement complété par l'examen des reflets cornéens.

Les erreurs réfractives sont plus fréquentes que dans la population générale (jusqu'à près de 95 % de prévalence) : l'hypermétropie est plus fréquemment rencontrée (de 30 % à plus de 70 %) ainsi que l'astigmatisme (conforme à la règle ou oblique : de 50 à 97 %) (4).

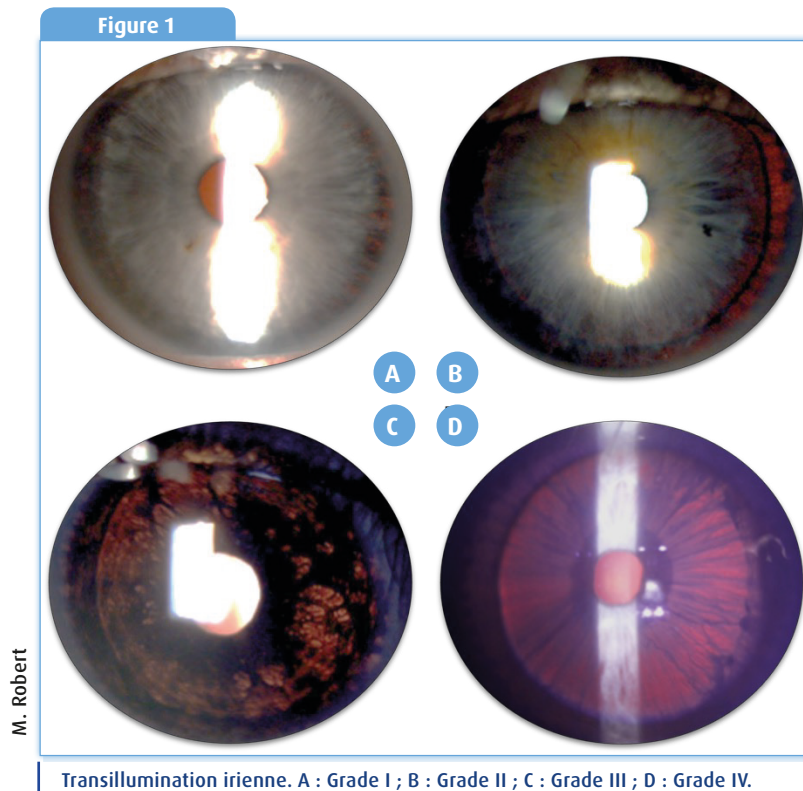
Malgré la présence du nystagmus et de signes fonctionnels associés tels que la photophobie, le dépistage d'un strabisme et d'une amétropie (ou anisométrie) est crucial afin de ne pas favoriser le développement d'une amblyopie fonctionnelle se surajoutant à la fonction visuelle déjà limitée par la pathologie (5).

L'albinisme est généralement marqué par une triade de signes ophtalmologiques : la transillumination irienne, l'hypopigmentation maculaire et l'hypoplasie fovéolaire. À cette triade s'associe une anomalie de décussation des voies visuelles au niveau du chiasma.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des formes cliniques de l'albinisme (adapté de Bakker *et al.* 2022).

Catégorie	Type	Gène impliqué	Phénotype oculo-cutané
AOC (AR)	OCA1	TYR	Hypopigmentation & atteinte oculaire importante
	OCA2	OCA2	Hypopigmentation modérée & atteinte oculaire importante
	OCA3	TYRP1	Phénotype plus modéré
	OCA4	SLC45A2	Phénotype variable ; généralement sévère
	OCA5	?	Phénotype plus modéré
	OCA6	SLC24A5	Phénotype variable ; généralement modéré
	OCA7	LRMDA	Phénotype plus modéré
	OCA8	DTC	Phénotype léger
AO (lié à l'X)	OA1	GRP143	Atteinte purement oculaire modérée
SCH (AR)	SHC	LYST	AOC généralement modéré associé à d'autres atteintes : <ul style="list-style-type: none"> • Immunodéficience • Troubles hémophiliques • Atteintes neurologiques
SHP (AR)	SHP1	BLOC3S1	AOC généralement modéré à sévère associé à des signes systémiques variables : <ul style="list-style-type: none"> • Diathèse hémorragique • Fibrose pulmonaire • Colite granulomateuse
	SHP2	AP3B1	
	SHP3	BLOC2S1	
	SHP4	BLOC3S2	
	SHP5	BLOC2S2	
	SHP6	BLOC2S3	
	SHP7	BLOC1S8	
	SHP8	BLOC1S3	
	SHP9	BLOC1S6	
	SHP10	AP3D1	
	SHP11	BLOC1S5	

AOC : Albinisme oculo-cutané ; AO : Albinisme oculaire ; SCH : Syndrome de Chediak-Higashi ; SHP : Syndrome d'Hermansky-Pudlak ; AR : Transmission autosomique récessive.



La transillumination irienne est un des signes illustrant le défaut de pigment et de migration au niveau irien. Elle est appréciée par l'examen en lampe à fente. Sa présence n'est toutefois pas pathognomonique de l'albinisme mais permet d'orienter généralement le diagnostic chez le tout-petit. La classification de la sévérité se fait sur des critères observés en lampe à fente selon un grade de 0 à IV proposé par Summers *et al.* et complété par Sjödell *et al.* (6,7) (**Figure 1**) :

- **Grade 0** : Iris parfaitement pigmenté (absence totale de transillumination) ;
- **Grade I** : Pigmentation presque complète - ponctuée de défauts minimes - souvent périphériques ;
- **Grade II** : Défauts modérés - équateur du cristallin non visible entièrement - transillumination peut être irrégulière par endroit ;
- **Grade III** : Défauts modérés - équateur du cristallin visible ;
- **Grade IV** : Défauts majeurs - équateur du cristallin visible - transillumination totale.

Pour les formes légères à modérées, il est possible de compléter la classification en indiquant le nombre de quadrants atteints (exemple : Grade III/2).

Outre la transillumination irienne, il est fréquent de retrouver une hypopigmentation maculaire. Une hypopigmentation périphérique est très fréquente. La classification de Summers se fait là aussi selon des critères subjectifs (8) (attention, pour l'hypopigmentation maculaire, la valeur du grade est inversement proportionnelle à la sévérité) (**Figure 2**).

- **Grade 3** : Pigmentation maculaire complète, vaisseaux choroïdiens non visibles ;
- **Grade 2** : Pigmentation maculaire incomplète, vaisseaux choroïdiens visibles ;
- **Grade 1** : Pigmentation maculaire absente, vaisseaux choroïdiens parfaitement visibles.

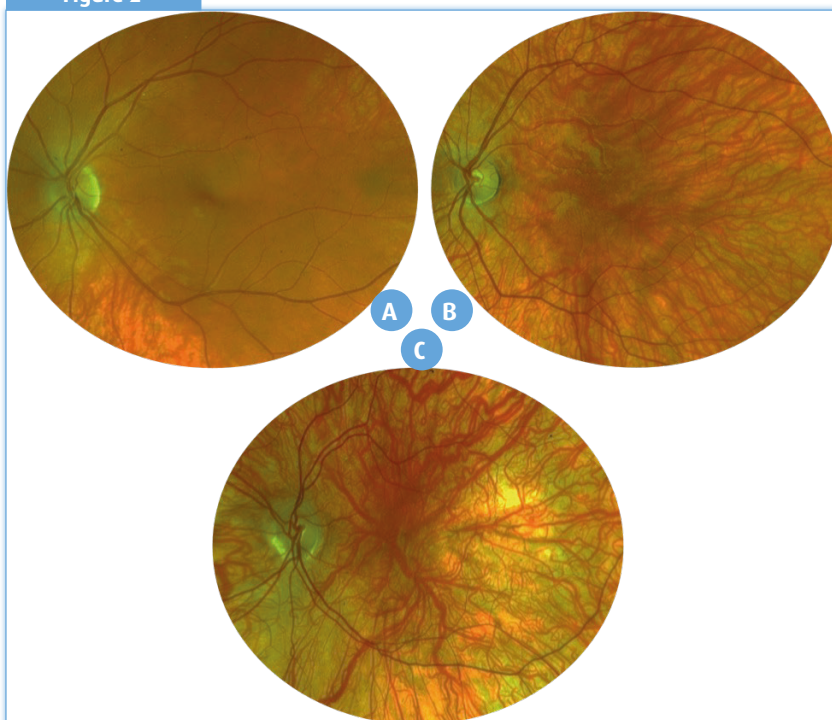
Enfin, le dernier signe de la triade correspond à l'hypoplasie fovéolaire. Gradée de 0 à IV selon la classification de Thomas en fonction des atteintes localisées au niveau des différentes couches rétinienne, sa quantification se réalise grâce à l'OCT (9). Toutefois, en présence d'un nystagmus et dans un contexte de dépistage chez le jeune enfant, la réalisation et surtout l'interprétation de ce dernier peuvent être limitées - il est en effet difficile d'être certain que la coupe passe par la fovéa. Récemment, un nouveau signe clinique en lien avec l'hypoplasie a été rapporté : les Ronds Maculaires Concentriques (RMC).

Visibles uniquement en rétinophotographie ultra-grand champ utilisant la technologie de polarimétrie à balayage laser, ils prennent la forme de « ronds dans l'eau » au niveau de la zone fovéale (**Figure 3**). Une corrélation entre le plus grand diamètre des RMC et le grade de l'hypoplasie a par ailleurs été rapportée (10). Les rétinophotographies ultra-grand champ sont plus faciles à obtenir qu'un OCT chez des jeunes enfants et dans notre pratique l'ont supplanté dans la détection des hypoplasies fovéales dans le cadre du bilan étiologique d'un syndrome du nystagmus précoce chez un nourrisson.

L'albinisme est également caractérisé par une anomalie de décussation de voies visuelles au niveau chiasmatique. Dans la population générale, le rapport entre les fibres issues de la rétine temporale (se projetant sur l'hémicortex homolatéral) et les fibres issues de la rétine nasale (se projetant sur l'hémicortex controlatéral par le chiasma) est de l'ordre de 45 %/55 %. Dans l'albinisme, la proportion de fibres décussant est anormalement élevée (jusqu'à 80 %) (**Figure 4**). Cette anomalie est associée à un déplacement temporal de la zone de séparation (*area centralis*) entre les deux hémirétines. Il est possible de la mettre en évidence grâce aux explorations électrophysiologiques par potentiels évoqués visuels (PEV) (11). Outre l'asymétrie aux PEV, le décalage temporal de l'*area centralis* aurait pour conséquence clinique la présence d'un angle lambda hyperpositif chez les patients atteints d'albinisme (**Figure 5**) (12). La présence de ce dernier doit alerter le praticien au même titre que le nystagmus. En cas d'albinisme confirmé, ce dernier sera recherché. En effet, sa présence peut modifier l'aspect esthétique d'un strabisme, retardant son dépistage (13) : l'aspect d'une exotropie sera majoré aux reflets, une absence de strabisme prendra l'aspect d'une exotropie, mais surtout une ésoptropie pourra passer pour une absence de strabisme aux reflets.

Le syndrome FHONDA associe Hypoplasie Fovéolaire, anomalie de Décussation du Nerf Optique et anomalie du segment Antérieur (1). Devant l'absence d'anomalie de pigmentation, sa classification dans la famille des pathologies albinotiques est encore sujet à discussion. Nous ne le classons cependant pas dans les albinismes. Hormis l'absence d'anomalie de pigmentation, les patients atteints de FHONDA présentent des signes cliniques similaires.

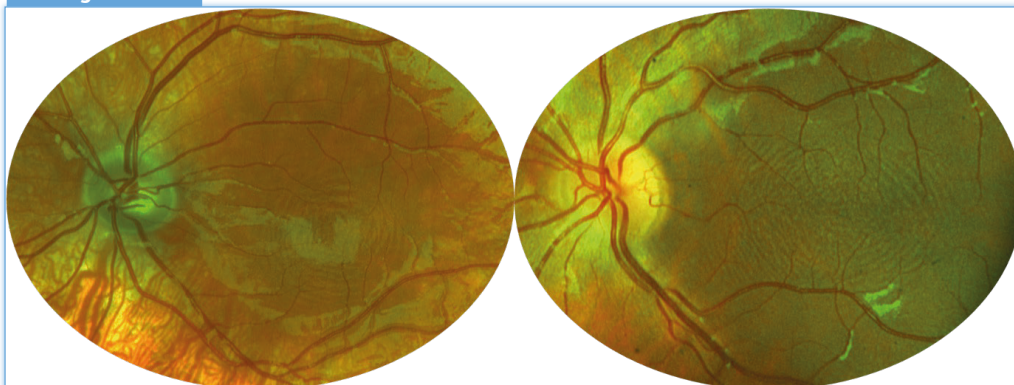
Figure 2



M. Robert

Hypopigmentation maculaire. A : Grade 3 ; B : Grade 2 ; C : Grade 1.

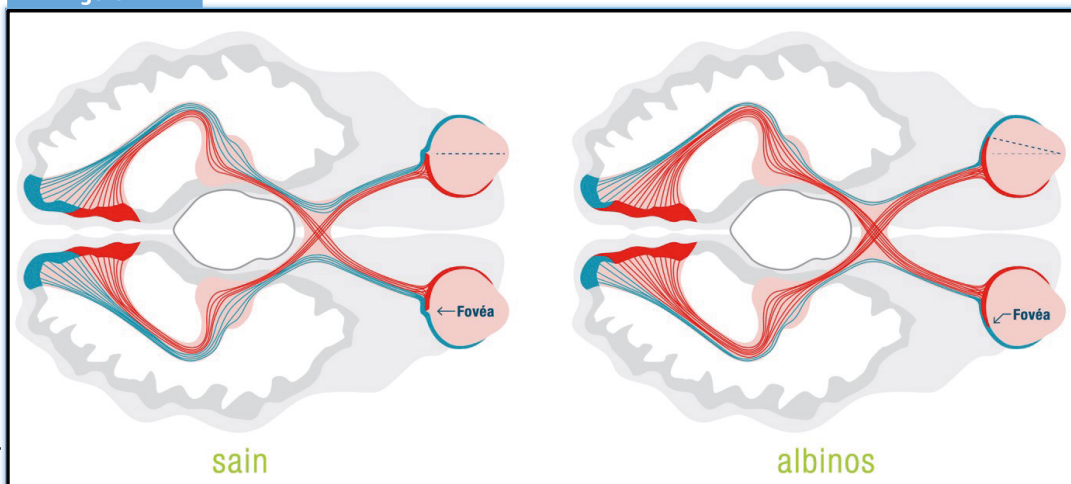
Figure 3



M. Robert

Ronds maculaires concentriques chez deux patients avec hypoplasie fovéolaire.

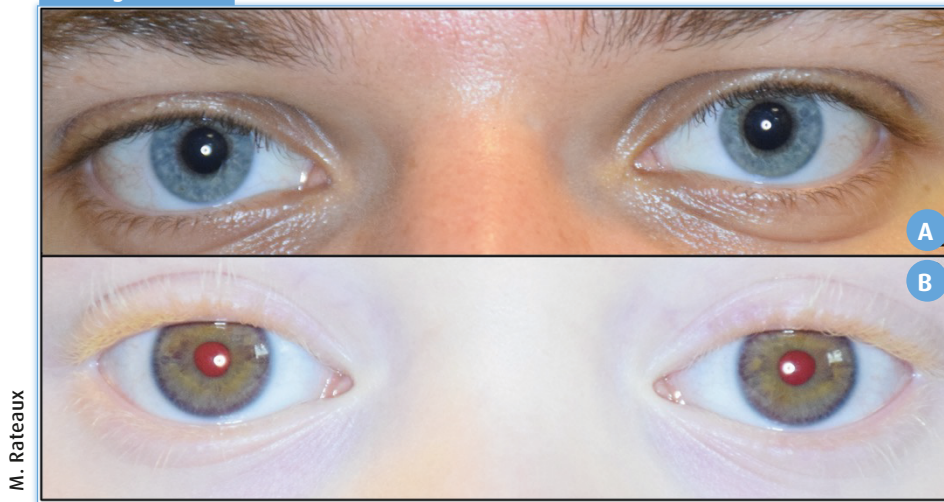
Figure 4



l'Hôpital Necker - Enfants malades, tous droits réservés.

Schéma représentant l'anomalie de décussation - Schéma issue du programme d'éducation thérapeutique de l'Hôpital Necker-Enfants malades.

Figure 5



M. Rateaux

Reflets pupillaires. A : Normaux chez un individu sain ; B : Présence d'un angle lambda hyperpositif chez un enfant avec albinisme oculo-cutané.

Bibliographie

1. Bakker R, Wagstaff EL, Kruijt CC, Emri E, Van Karnebeek CDM, Hoffmann MB, et al. The retinal pigmentation pathway in human albinism: Not so black and white. *Prog Retin Eye Res* 2022;91:101091.
2. Abadi RV, Pascal E. Periodic alternating nystagmus in humans with albinism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(12):4080-6.
3. Brodsky MC, Fray KJ. The prevalence of strabismus in congenital nystagmus: the influence of anterior visual pathway disease. *J AAPOS* 1997;1(1):16-9.
4. Sayed KM, Mahmoud Abdellah M, Gad Kamel A. Analysis of the Refractive Profile of Children with Oculocutaneous Albinism versus an Age-Matched Non-Albino Group. *Clin Ophthalmol* 2021;15:73-8.
5. Rateaux M, Batte E, Nicol C. *Précis clinique de strabologie*. Edimark. Paris; 2024. 259 p.
6. Summers CG, Knobloch WH, Witkop CJ, King RA. Hermansky-Pudlak syndrome. Ophthalmic findings. *Ophthalmology* 1988;95(4):545-54.
7. Sjödel L, Sjöström A, Abrahamsson M. Transillumination of iris and subnormal visual acuity--ocular albinism? *Br J Ophthalmol* 1996;80(7):617-23.
8. Summers CG. Vision in albinism. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996;94:1095-155.
9. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, Proudlock FA, Engle EC, Andrews C, et al. Structural grading of foveal hypoplasia using spectral-domain optical coherence tomography a predictor of visual acuity? *Ophthalmology* 2011;118(8):1653-60.
10. Ramtohul P, Comet A, Denis D. Multimodal Imaging Correlation of the Concentric Macular Rings Sign in Foveal Hypoplasia: A Distinctive Henle Fiber Layer Geometry. *Ophthalmol Retina* 2020;4(9):946-53.
11. Kruijt CC, de Wit GC, Talsma HE, Schalijs-Delfos NE, van Genderen MM. The Detection Of Misrouting In Albinism: Evaluation of Different VEP Procedures in a Heterogeneous Cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019 03;60(12):3963-9.
12. Brodsky MC, Fray KJ. Positive angle kappa: a sign of albinism in patients with congenital nystagmus. *Am J Ophthalmol* 2004;137(4):625-9.
13. Rateaux M, Espinasse-Berrod MA, Couret C, Bremond-Gignac D, Robert MP. Pseudo-Gaze Deviation Resulting From Positive Angle Kappa and Esotropia. *J Neuroophthalmol* 2021;41(2):e234-6.

42.

Syndrome FHONDA

Dr Hugo Bouvarel, Dr Nicolas Pianton

Service d'Ophtalmologie pédiatrique, Hôpital Édouard Herriot, Hôpital Lyon Sud

PLAN

1. Cas clinique
2. Tableau clinique

Le syndrome FHONDA (*Foveal hypoplasia, Optic Nerve Decussation defects, Anterior dysgenesis*), de transmission autosomique récessive, associe hypoplasie fovéolaire, syndrome du nystagmus précoce, anomalie de décussation des voies optiques et dysgénésie du segment antérieur de type syndrome d'Axenfeld Rieger (1).

En 2004, un nouveau phénotype oculaire associant acuité visuelle basse, nystagmus, dysgénésie du segment antérieur et hypoplasie fovéolaire est décrit chez les membres d'une famille consanguine pakistanaise (2). En 2006, un phénotype associant hypoplasie fovéolaire et anomalie de décussation est rapporté (3). Ces descriptions ont en commun de présenter des caractéristiques cliniques communes avec l'albinisme oculaire et oculocutané sans aucune anomalie pigmentaire rapportée par ailleurs. Le terme de syndrome FHONDA est introduit en 2013, pour décrire cette affection impliquant le chromosome 16q23.2–24.1 (1). La même année, le gène *SLC38A8* est identifié comme responsable de ce syndrome (4). Ce gène, exprimé dans l'œil et le cerveau, code pour le transporteur *SNAT8* de la famille des *SNAT* (*Sodium coupled Neutral Amino acid Transporter*), transportant les acides aminés L-glutamine, L-arginine, L-alanine, L-histidine

sous la dépendance du sodium. La physiopathologie de ce syndrome n'est pas connue. Pour le clinicien, l'enjeu est celui du diagnostic au regard des multiples diagnostics différentiels liés à ce syndrome (**Tableau 1**).

1. Cas clinique

Un enfant de 9 mois est amené par ses parents non consanguins pour un nystagmus horizontal, pendulaire, lent et ample en position primaire et à ressort dans les regards latéraux. L'enfant est en bonne santé par ailleurs sans anomalies systémiques. L'examen du segment antérieur à la lampe à fente retrouve des synéchies iridocornéennes et un embryotoxon avec absence de transillumination irienne. La PIO est normale à 15 à l'œil droit et à 12 à l'œil gauche. Le fond d'œil ne retrouve pas d'anomalies de pigmentation chorio-rétinienne mais le reflet maculaire n'est pas visible. À l'âge de 4 ans, un OCT maculaire est réalisé et retrouve une hypoplasie fovéolaire stade IV. Le diagnostic de Syndrome FHONDA est évoqué et un test génétique moléculaire confirme le diagnostic retrouvant une mutation du gène *SLC38A8*.

Tableau I : Syndrome FHONDA et diagnostics différentiels.

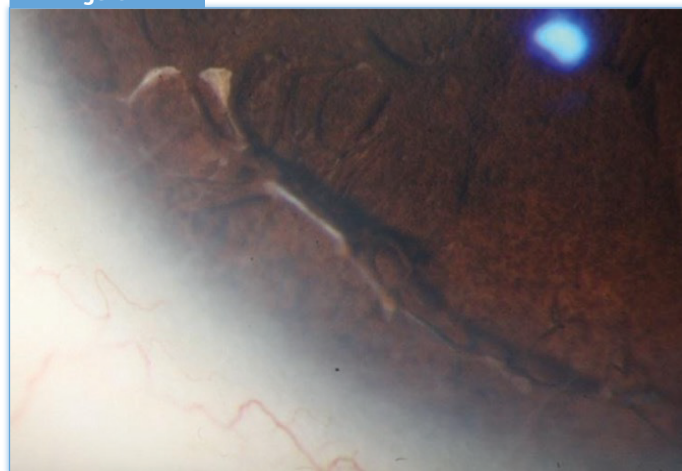
Pathologie	Mutation	Mode de transmission	Dysgénésie de segment antérieur	Anomalie de décussation	Hypoplasie fovéolaire	Syndrome du nystagmus précoce
FHONDA	SLC38A8	AR	+	+	+	+
Syndrome d'Axenfeld Rieger	PITX2 FOXC1	AD	+	-	-	+/-
Albinisme oculaire et oculocutané	TYR, OCA2	AR	-	+	+	+
Albinisme oculaire	GPR143	Lié à l'X	-	+	+	+
Aniridie	PAX6	AD	+	-	+	+
Syndrome du nystagmus précoce associé à FRMD7	FRMD7	Lié à l'X	-	-	+/-	+

AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant.

Figure 1



Figure 2



Synéchies irido-cornéennes dans le cadre d'une anomalie d'Axenfeld-Rieger sans transillumination irienne chez un patient présentant un syndrome FHONDA. (Figure 2 : même image en fort grossissement).

2. Tableau clinique du syndrome FHONDA

2.1. Acuité visuelle et erreurs réfractives

La majorité des patients atteints du syndrome FHONDA sont déficients visuels. La médiane des meilleures acuités visuelles corrigées recueillies à partir de séries distinctes est de 2/10° (1,4,5). L'astigmatisme est l'atteinte réfractive la plus fréquemment retrouvée et sa puissance peut varier d'une à 5 dioptries (1,4,6). Des hypermétropies modérées et des myopies fortes sont également décrites.

2.2. Dysgénésie du segment antérieur

Les atteintes du segment antérieur observées dans le syndrome FHONDA entrent dans le cadre du spectre des anomalies décrites par Axenfeld et Rieger. L'examen à la lampe à fente peut mettre en évidence un embryotoxon postérieur caractérisé par le déplacement de la ligne de Schwalbe vers le centre de la cornée. Parmi les anomalies iriennes, une hypoplasie de l'iris, une polycorie, une corectopie et des synéchies irido-cornéennes peuvent être observées. Aucun cas de glaucome dans le cadre d'une iridogoniodysgénésie n'a été rapporté.

Si la présence d'une dysgénésie du segment antérieur était initialement décrite chez 100 % des patients

atteints de syndrome FHONDA (1,2), elle ne concernerait en réalité que 25 % d'entre eux (1,2,5,6). Par ailleurs, Guardia *et al.* ont récemment généré un modèle murin de syndrome FHONDA et aucune anomalie du segment antérieur n'a été objectivée chez les souris *SLC38A8* mutées (7). La présence d'une dysgénésie du segment antérieur associée au syndrome FHONDA est à ce jour discutée.

Le syndrome d'Axenfeld-Rieger, essentiellement associé aux mutations des gènes *PITX2* et *FOXC1* constitue l'un des diagnostics différentiels (8). Le mode de transmission autosomique dominant et l'absence d'hypoplasie fovéolaire sont deux caractéristiques cliniques rendant le diagnostic différentiel aisé. La présence d'une dysgénésie du segment antérieur appartenant au spectre du syndrome d'Axenfeld-Rieger a déjà été décrite comme associée à une mutation du gène *PAX6* rendant la distinction avec un syndrome FHONDA plus complexe (9). La présence d'anomalies de surface oculaire (blépharite, kératopathie, insuffisance en cellules souches limbiques), d'une cataracte, d'un glaucome et l'absence d'anomalies de décussation permettent de suspecter une implication du gène *PAX6*. Enfin, de rares cas d'albinismes oculaires associés à un syndrome d'Axenfeld-Rieger ont été décrits (10). L'absence d'anomalie de pigmentation dans le syndrome FHONDA permet le diagnostic différentiel.

2.3. Hypoplasie fovéolaire et nystagmus

L'hypoplasie fovéolaire est constante dans le syndrome FHONDA. Elle se caractérise par l'absence totale ou partielle des éléments distinctifs de la fovéa : extrusion des couches plexiforme externe, nucléaire interne, plexiforme interne et des fibres optiques ; dépression fovéolaire ; épaississement des segments externes des cônes ; augmentation de l'épaisseur de la couche nucléaire externe (11). Quatre grades d'hypoplasie fovéolaire ont été définis à partir de l'étude du profil fovéolaire en tomographie à cohérence optique (12). Ces grades sont corrélés à l'acuité visuelle. L'hypoplasie fovéolaire dans le FHONDA est sévère, de grade 3 ou 4, associée à une absence de différenciation des photorécepteurs (densité de cônes diminuée) et corrélée à une acuité visuelle basse (6,13,14).

L'hypoplasie fovéolaire est également observée dans d'autres conditions telles que l'albinisme oculocutané, l'albinisme oculaire, l'aniridie (*PAX6*), l'achromatopsie, la prématurité, les mutations *FRMD7* et *AHR*. En cas de mutation du gène *FRMD7*, l'hypoplasie fovéolaire est inconstante et peu sévère (13). Dans le

cadre des mutations *PAX6* sans atteinte du segment antérieur, l'absence d'anomalie de décussation des voies visuelles orientera le diagnostic. Des hypoplasies fovéolaires de grade 1 à 4 témoignent d'un phénotype plus étendu dans les albinismes. Il s'y associe des anomalies de pigmentation cutanée et/ou oculaire non rapportées dans le syndrome FHONDA. Dans ce dernier, l'hypoplasie serait causée par un arrêt du développement fovéolaire indépendamment de la mélanine (15).

L'hypoplasie fovéolaire est associée au développement d'un syndrome du nystagmus précoce. Chez le nourrisson, ce nystagmus est horizontal, pendulaire, lent et ample en position primaire et à ressort dans les regards latéraux. Son amplitude diminue avec l'âge (16). L'hypoplasie fovéolaire étant constante dans le FHONDA, un nystagmus est toujours décrit chez les cas rapportés (2,4-6).

2.4. Anomalie de décussation

Les patients atteints du syndrome FHONDA par mutation *SLC38A8* présentent une anomalie de décussation des voies visuelles. Une partie des axones des cellules ganglionnaires issues de la rétine temporale se projettent de manière anormale vers l'hémisphère controlatéral à travers le chiasma optique. Cette décussation excessive, voire complète, a pour conséquence une superposition de la cartographie rétinotopique issue des deux hémichamps visuels opposés au sein d'un même hémisphère occipital. Cette anomalie d'organisation rétinotopique au sein du cortex occipital chez les patients atteints de syndrome FHONDA a été mise en évidence en IRM fonctionnelle (17). Cet excès de décussation est exploré à l'aide des potentiels évoqués visuels. L'ensemble de l'information visuelle d'un œil ne présentant pas de dépigmentation est alors traité par l'hémisphère cérébral controlatéral. Ces anomalies de décussation sont déjà bien décrites dans l'albinisme oculaire et oculocutané, soulignant le rôle de la mélanine dans la mise en place du système visuel. L'importance de la décussation des axones des cellules ganglionnaires de la rétine temporale, comme l'hypoplasie fovéolaire, est variable dans l'albinisme et semble corrélée au degré de pigmentation. Cet excès de décussation est plus marqué dans les descriptions des patients FHONDA (6). Ces données suggèrent un rôle important de *SLC38A8* dans la formation de la distribution des voies optiques, de manière indépendante du métabolisme de la mélanine.

Conclusion

Le syndrome FHONDA de description récente suscite de nombreuses questions. La présence d'une dysgénésie du segment antérieur est discutée au vu des dernières publications. La question de l'appartenance de ce syn-

drome à la famille des albinismes fait également débat. Au-delà de ces questions et de l'enjeu diagnostique qu'il constitue, il représente une opportunité de mieux comprendre le développement oculaire et du système visuel plus généralement.

Bibliographie

1. Al-Araimi M, Pal B, Poulter JA, van Genderen MM, Carr I, Cudrnak T, et al. A new recessively inherited disorder composed of foveal hypoplasia, optic nerve decussation defects and anterior segment dysgenesis maps to chromosome 16q23.3-24.1. *Mol Vis* 2013;19:2165-72.
2. Pal B, Mohamed MD, Keen TJ, Williams GA, Bradbury JA, Sheridan E, et al. A new phenotype of recessively inherited foveal hypoplasia and anterior segment dysgenesis maps to a locus on chromosome 16q23.2-24.2. *J Med Genet* 2004;41(10):772-7.
3. Van Genderen MM, Riemsdag FCC, Schuil J, Hoeven FP, Stilma JS, Meire FM. Chiasmal misrouting and foveal hypoplasia without albinism. *Br J Ophthalmol* 2006;90(9):1098-102.
4. Perez Y, Gradstein L, Flusser H, Markus B, Cohen I, Langer Y, et al. Isolated foveal hypoplasia with secondary nystagmus and low vision is associated with a homozygous SLC38A8 mutation. *Eur J Hum Genet* 2014;22(5):703-6.
5. Weiner C, Hecht I, Rotenstreich Y, Guttman S, Or L, Morad Y, et al. The pathogenicity of SLC38A8 in five families with foveal hypoplasia and congenital nystagmus. *Exp Eye Res* 2020;193:107958.
6. Kruijt CC, Gradstein L, Bergen AA, Florijn RJ, Arveiler B, Lasseaux E, et al. The Phenotypic and Mutational Spectrum of the FHONDA Syndrome and Oculocutaneous Albinism: Similarities and Differences. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2022;63(1):19.
7. Guardia A, Fernández A, Seruggia D, Chotard V, Sánchez-Castillo C, Kutsyr O, et al. A Slc38a8 Mouse Model of FHONDA Syndrome Faithfully Recapitulates the Visual Deficits of Albinism Without Pigmentation Defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2023;64(13):32.
8. Zamora EA, Tripathy K, Salini B. Axenfeld-Rieger Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
9. Hjalt TA, Semina EV. Current molecular understanding of Axenfeld-Rieger syndrome. *Expert Rev Mol Med* 2005;7(25):1-17.
10. Benson W. Oculocutaneous albinism with Axenfeld's anomaly. *Am J Ophthalmol* 1981;92(1):133-4.
11. Kuht HJ, Han J, Maconachie GDE, Park SE, Lee ST, McLean R, et al. SLC38A8 mutations result in arrested retinal development with loss of cone photoreceptor specialization. *Hum Mol Genet* 2020;29(18):2989-3002.
12. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, Proudlock FA, Engle EC, Andrews C, et al. Structural grading of foveal hypoplasia using spectral-domain optical coherence tomography a predictor of visual acuity? *Ophthalmology* 2011;118(8):1653-60.
13. Kuht HJ, Maconachie GDE, Han J, Kessel L, van Genderen MM, McLean RJ, et al. Genotypic and Phenotypic Spectrum of Foveal Hypoplasia: A Multicenter Study. *Ophthalmology* 2022;129(6):708-18.
14. Poulter JA, Al-Araimi M, Conte I, van Genderen MM, Sheridan E, Carr IM, et al. Recessive mutations in SLC38A8 cause foveal hypoplasia and optic nerve misrouting without albinism. *Am J Hum Genet* 2013;93(6):1143-50.
15. Bakker R, Wagstaff EL, Kruijt CC, Emri E, van Karnebeek CDM, Hoffmann MB, et al. The retinal pigmentation pathway in human albinism: Not so black and white. *Prog Retin Eye Res* 2022;91:101091.
16. Robert, M. Nystagmus et autres mouvements anormaux. In: *Rapport SFO 2017 ophtalmologie pédiatrique*. ELSEVIER-MASSON eds; 2017.
17. Ahmadi K, Fracasso A, van Dijk JA, Kruijt C, van Genderen M, Dumoulin SO, et al. Altered organization of the visual cortex in FHONDA syndrome. *Neuroimage* 2019;190:224-31.

PARTIE 11

ANOMALIES DES ANNEXES

43.

Pathologies de la conjonctive chez l'enfant

Pr Arnaud Sauer, Dr Lauriana Solecki
Service d'Ophtalmologie, CHU de Strasbourg

PLAN

1. Les atteintes de la conjonctive dans les maladies systémiques
2. Maladies rares
3. Diagnostics différentiels

Les pathologies conjonctivales sont très fréquentes chez l'enfant. La plupart sont acquises, soit secondaires à des infections, plus ou moins banales, inflammatoires, traumatiques ou tumorales. Cependant certaines entités congénitales ne doivent pas être méconnues.

1. Les atteintes de la conjonctive dans les maladies systémiques

1.1. Déficit en Vitamine A

Le déficit en vitamine A se manifeste à un âge variable dès la petite enfance par une symptomatologie de surface (sécheresse oculaire à un degré variable) ou rétinienne par déficit fonctionnel des bâtonnets (cécité nocturne). L'examen clinique retrouve une conjonctivite avec des taches de Bitot (on observe la disparition des cellules caliciformes et une kératinisation progressive), une kératite allant de la fine kératite ponctuée superficielle (KPS) à l'amincissement avec perforation cornéenne (**Figure 1**).

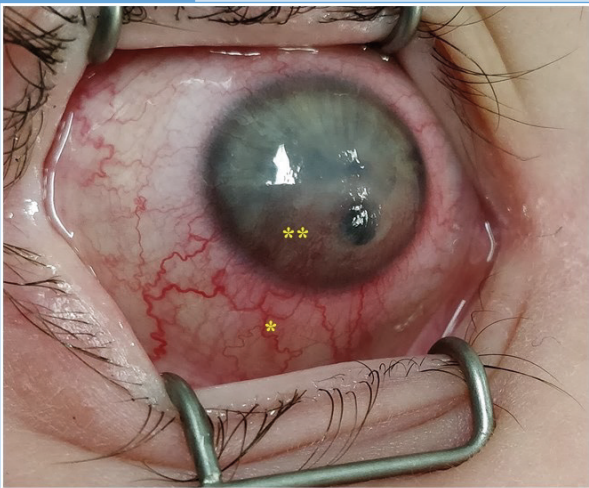
Dès le diagnostic suspecté, un traitement de supplémentation intraveineuse ou orale de vitamine A doit être

initié. Les complications sont prises en charges de manière aspécifique.

1.2. Xeroderma pigmentosum

Le xeroderma pigmentosum (XP) est une génodermatose rare caractérisée par une sensibilité extrême aux ultraviolets (UV) induisant des lésions cutanées et oculaires. Il est subdivisé en 8 groupes de complémentation selon le gène atteint : le XP classique (XP A à G) et le XP variant (XP-V). La prévalence est estimée à 1 / 1 000 000. Les premiers signes sont en général cutanés avec des coups de soleil dès la petite enfance. La maladie expose à un risque accru de cancers de la peau (10 à 20 000 fois plus fréquents que dans la population générale). Les atteintes oculaires surviennent presque intégralement dans la fente interpalpébrale avec une xérose conjonctivale, une congestion voire des télangiectasies, une pinguecula ou un ptérygion. Les cancers de surface sont plus fréquents avec une localisation préférentielle au limbe et une forme anatomopathologique de mélanome ou de carcinome épidermoïde. Les complications contiguës de la cornée ne sont pas rares.

Figure 1



A. Sauer

Déficit en Vitamine A. * Conjonctivite sèche avec taches de Bitot. ** Perforation cornéenne secondaire à une kératite et une kératomalacie.

Figure 2



A. Sauer

Distribution hémifaciale d'un angiome dans le cadre d'un syndrome de Sturge-Weber.

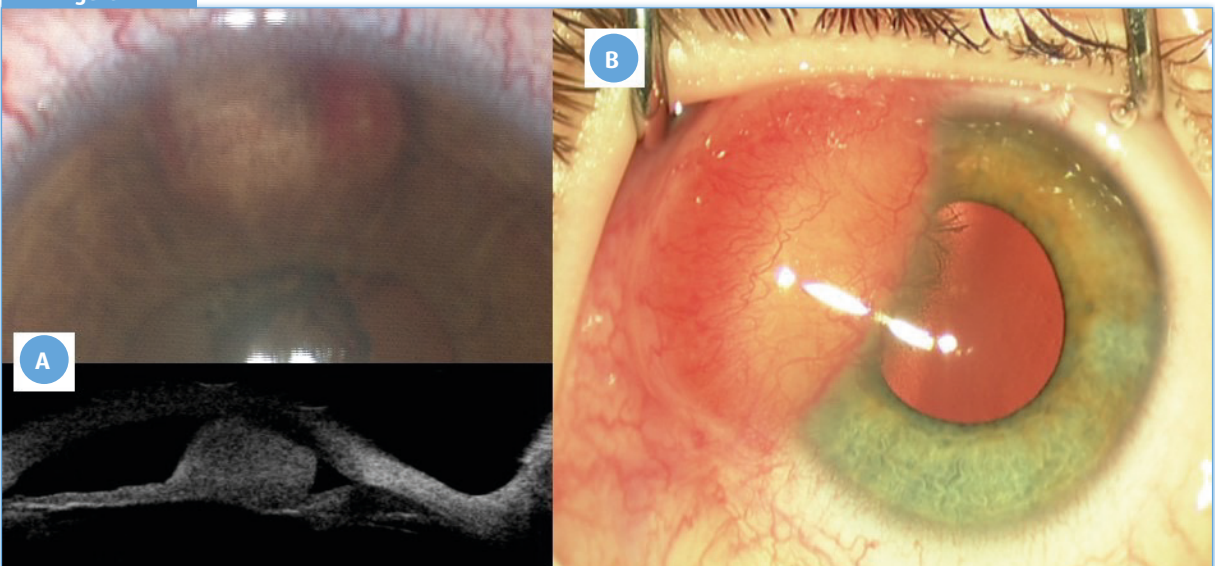
Figure 3



A. Sauer

Pseudo-membranes au cours d'une conjonctivite ligneuse.

Figure 4



A. Sauer

Xanthogranulome juvénile. A : Localisation irienne ; B : Localisation scléro-cornéenne.

1.3. Syndrome de Sturge-Weber

Le syndrome de Sturge-Weber associe la triade angiome cutané facial, angiome leptoméningé et angiome oculaire. L'angiome facial touche généralement la distribution du nerf trijumeau (**Figure 2**). L'atteinte oculaire, notamment en cas de dilatation des vaisseaux épiscléraux avec des anévrismes limbiques, s'associe très souvent à un glaucome, dont la prise en charge est particulièrement complexe.

1.4. Ichtyose

L'ichtyose est un groupe de maladie génétique rare hétérogène atteignant principalement la peau. Elle se caractérise par une peau extrêmement sèche, rugueuse et par la présence d'une quantité excessive de squames. La sévérité est variable. La conjonctive est très fréquemment atteinte de manière primitive ou secondaire par rétraction palpébrale ou ectropion. Le traitement repose sur les larmes artificielles.

1.5. Conjonctivite ligneuse (CL)

La CL est secondaire à un déficit congénital en plasminogène (prévalence 1/625 000). Du fait du déficit en plasminogène, la fibrine permettant la cicatrisation d'un microtraumatisme ou d'une infection de surface ne peut être lysée induisant la formation de pseudo-membranes fibreuses. Toutes les muqueuses (buccale, nasopharynx, arbre trachéobronchique, intestins, reins, appareil génital ou oreilles) peuvent être touchées, mais l'atteinte conjonctivale est la plus commune et la plus fréquemment diagnostiquée (**Figure 3**). Les troubles débutent en général dans la petite enfance et touchent les deux yeux dans 50 % des cas. Une atteinte cornéenne est présente dans environ un tiers des cas. Les approches thérapeutiques incluent des applications locales et sous-conjonctivales de plasma frais congelé, une administration d'héparine standard combinée à des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs topiques (ciclosporine A, azathioprine), voire à des collyres contenant du plasminogène. La résection chirurgicale des pseudo-membranes ou toute autre manipulation mécanique des yeux sont à éviter, car elles induisent des phénomènes cicatriciels difficiles à maîtriser. Le pronostic visuel dépend d'une éventuelle atteinte cornéenne et des complications secondaires à la corticothérapie topique.

1.6. Xanthogranulome juvénile

Des lésions oculaires surviennent dans 0,4 % à 10 % des xanthogranulomes juvéniles (XGJ), généralement observées chez les nourrissons de moins de 1 an. Les XGJ cutanés sont spontanément résolutifs et disparaissent spontanément en 1 à 5 ans. Les XGJ oculaires sont plus persistants et menacent la vue : ils se présentent généralement sous la forme d'un granulome solitaire de l'iris et peuvent entraîner un hyphéma, une uvéite, un glaucome et une cécité. Les XGJ peuvent plus rarement impliquer les paupières, la conjonctive, le limbe cornéo-scléral, la rétine, la choroïde et le nerf optique (**Figure 4**).

Il n'existe pas de traitement standard pour le XGJ oculaire. La prise en charge initiale consiste souvent en des corticostéroïdes locaux ou oraux et peut être suffisante. Le bevacizumab est parfois proposé. L'exérèse chirurgicale est réalisée pour les localisations épisclérales mais peut nécessiter une kératoplastie lamellaire en cas d'atteinte cornéenne profonde. La radiothérapie externe est discutée dans les cas menaçant le pronostic visuel mais n'est pas dénuée de complications.

2. Maladies rares

Certaines maladies rares peuvent aussi être responsables de manifestations conjonctivales. Des télangiectasies apparaissant vers l'âge de 10 ans sont observées dans le syndrome de Louis-Bar (maladie autosomique récessive caractérisée par une ataxie cérébelleuse, une apraxie oculo-motrice, une dysarthrie et un déficit immunitaire).

La maladie de Rendu-Osler, de transmission autosomique dominante, est causée par une dilatation vasculaire à l'origine de saignement majeur. Des télangiectasies conjonctivales sont classiquement observées.

Les atteintes conjonctivales de la drépanocytose sont quasi pathognomoniques sous la forme d'une visualisation de capillaires en forme de virgule et de microanévrismes conjonctivaux disparaissant à la chaleur de l'examen à la lampe à fente. Ces micro-anévrismes réapparaissent après instillation d'un collyre vasoconstricteur.

3. Diagnostics différentiels

Les granulomes pyogéniques sont fréquemment rencontrés. Leur appellation est erronée, s'agissant de lésions de fibroses conjonctivales non infectieuses et non granulomateuses, en général secondaire à un traumatisme. Un traitement par corticoïdes topiques à la phase précoce permet parfois de faire régresser la lésion, mais le traitement de choix est le plus souvent l'exérèse-biopsie. Ils sont fréquemment confondus avec les granu-

lomes conjonctivaux accompagnant les maladies inflammatoires (tuberculose, sarcoïdose, maladie de Wegener notamment) qui sont des petits nodules gris à chamois entourés d'une intense réaction vasculaire.

Des cicatrices de pemphigoïde ou de syndromes de Lyell ou Stevens-Johnson sont parfois observées. Des atteintes parasitaires variées peuvent aussi être diagnostiquées dès le plus jeune âge (tænia, myase, trématodes ...).

Bibliographie

1. Lyons RJ & Lambert SR. Taylor and Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 6th edition. Elsevier 2022.

44.

Anomalies des paupières chez l'enfant

Dr Lauriana Solecki, Pr Arnaud Sauer

Service d'Ophtalmologie, CHU de Strasbourg

PLAN

1. Anomalies congénitales de position des paupières
2. Anomalies congénitales de morphologie des paupières

Les paupières sont des structures mobiles et flexibles qui recouvrent le globe dans sa partie antérieure. Les paupières jouent un rôle essentiel et vital dans la protection du globe oculaire. Elles sont en contact direct avec la surface oculaire et contribuent à la formation (glandes de meibomius), la répartition (clignement), et à l'évacuation des larmes (muscle de Duverney-Horner). Toute anomalie des paupières peut non seulement affecter la vision, mais aussi nuire à la qualité de vie.

Les pathologies palpébrales de l'enfant sont peu fréquentes mais très variées : du bénin au gravissime. Elles peuvent être présentes dès la naissance et associées à une embryogenèse anormale, elles seront dites congénitales. Elles peuvent également se manifester à un stade ultérieur de la croissance, dans ce cas elles seront dites acquises. Il s'agit alors soit de lésions tumorales la plupart du temps bénignes ou de lésions traumatiques, infectieuses ou inflammatoires.

1. Anomalies congénitales de position des paupières

1.1. Ptosis de l'enfant

Le ptosis est une anomalie de position de la paupière supérieure. Il s'agit d'une chute du niveau de la paupière

supérieure (en position primaire) responsable selon son degré d'une amputation du champ de vision.

Chez l'enfant, dans 85 % des cas, il s'agit d'un ptosis congénital dystrophique : diminution et fibrose de fibres striées du muscle releveur de la paupière supérieure. Il est le plus souvent sporadique, isolé, unilatéral et reste stable dans le temps (1). Dans 15 % des cas, c'est un ptosis congénital non-dystrophique : aponévrotique ou une paralysie du III congénitale ou syndrome de Claude Bernard-Horner congénital ou syndrome de Marcus-Gunn ou un syndrome de blépharo-phimosis. Il peut être uni ou bilatéral ; isolé ou s'inscrire dans le cadre de syndromes polymalformatifs pour lesquels un bilan génétique sera nécessaire (**Figure 1**) (2).

Le ptosis de l'enfant peut également être plus rarement acquis et de causes variées (**Figure 2**).

Le diagnostic est le plus souvent posé par les parents et le pédiatre lors des premières semaines de vie. L'anamnèse et l'examen clinique sont essentiels pour définir un plan de prise en charge efficace (**Figure 3**). Il consiste en un examen clinique statique et dynamique. Même en cas de ptosis unilatéral, l'œil controlatéral doit être soigneusement évalué. En effet, le phénomène de Hering peut entraîner une hyper-rétraction de la paupière controlatérale et éventuellement masquer un ptosis sous-jacent (5).

Figure 1

Syndrome de Marcus Gunn

- 2 - 6 % des ptosis congénitaux
- Presque toujours unilatéral et sporadique
- Innervation anormale du releveur de la paupière supérieure par des fibres provenant du nerf trijumeau (V)
- Correction du ptosis lors de l'ouverture de la bouche, la mastication et les mouvements de diduction mandibulaire (synchronies mandibulo-palpébrales)
- Diagnostic clinique

**Paralysie congénitale du III**

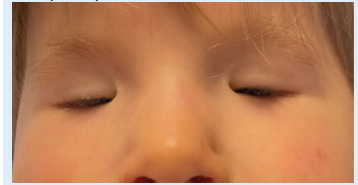
- Paralysie oculomotrice la plus fréquente
- Souvent dans le contexte d'un traumatisme obstétrical ou de complications périnatales
- Risque amblyogène élevé
- Mydriase +/- myosis
- Ptosis complet ou partiel
- Paralysie du droit inférieur, du droit médial, du droit supérieur et de l'oblique inférieur +/- complète
- Bilan neuro-pédiatrique et imagerie cérébrale

**Syndrome de Claude Bernard Horner congénital**

- 0,016 % de naissances
- Acquis
- Toute lésion de la voie sympathique
- Ptosis modéré
- Myosis
- Anhidrose
- Rougeur hémifaciale (signe Harlequin)
- Hétérochromie irienne
- Test à la cocaïne 2 - 10 % si doute diagnostic
- Éliminer un traumatisme obstétrical et un neuroblastome
- Examen pédiatrique, imagerie cérébro-thoracique, échographie abdominale et dosage des métabolites des catécholamines urinaires

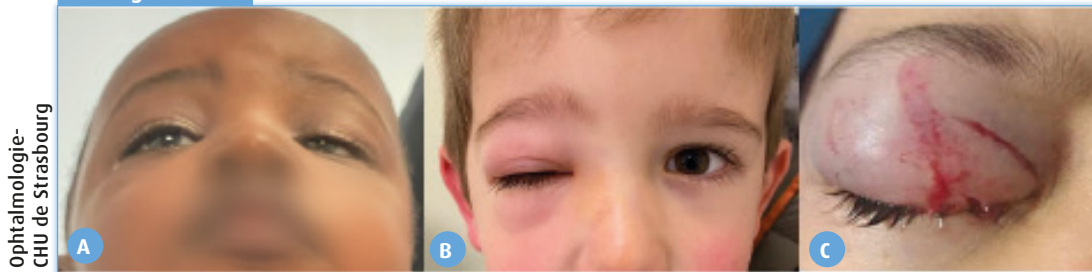
Syndrome de blépharo-phimosis

- Malformation cranio-faciale
- Souvent bilatéral et symétrique
- Transmission autosomique dominante ou cas sporadique par mutation du gène FOXL2
- 2 phénotypes : type 1 : associé à une insuffisance ovarienne primaire et type 2 : pas d'association systémique
- 4 signes cardinaux de dysplasie bilatérale des paupières : raccourcissement des fissures horizontales (blépharo-phimosis), paupières supérieures tombantes réduisant l'ouverture palpébrale verticale (ptosis), pli cutané bilatéral provenant de la paupière inférieure médiane et remontant sur la paupière supérieure (épicanthus inversus), et distance accrue entre les canthi médiaux (té-lécanthus)
- Bilan pédiatrique et conseil génétique à prévoir



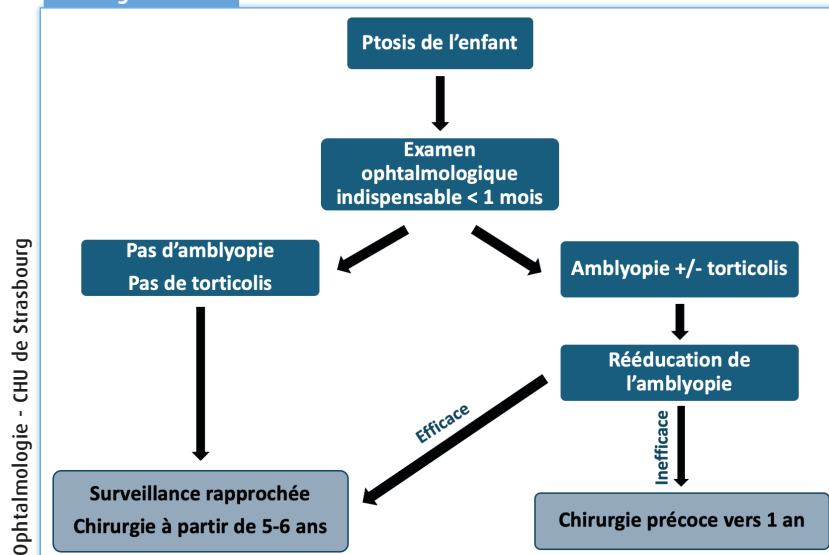
Description des principaux syndromes se traduisant par un ptosis congénital.

Figure 2



Exemples de différents types de ptosis chez l'enfant : A : Ptosis congénital bilatéral avec attitude compensatrice de tête. B : Ptosis droit mécanique sur éthmoïdite aiguë. C : Ptosis droit post traumatique.

Figure 3



Conduite à tenir devant un ptosis de l'enfant.

Les indications et principes thérapeutiques sont résumées dans les tableaux I et II.

Tableau I : Choix de la procédure chirurgicale dans la prise en charge du ptosis de l'enfant.

Sévérité du ptosis	Fonction du muscle releveur	Procédure opératoire
Minime (MDR 1 > 2 mm)	Bonne (course > 10 mm)	Abstention thérapeutique Résection trans-conjonctivale du muscle de Müller (si test à la néosynéphrine +)
Modérée (MDR 1 entre 0-2 mm)	Bonne (course > 10 mm) Moyenne (course 5 - 10 mm)	Plicature du muscle releveur ou Résection du muscle releveur
Sévère (MDR 1 = 0 mm)	Mauvaise (course < 5 mm)	Grande résection du muscle releveur Ou Suspension frontale

1.2. Entropion congénital

L'entropion congénital est une anomalie très rare des paupières chez l'enfant et peu rapportée dans la littérature. Il s'agit d'une bascule anormale en arrière du bord marginal de la paupière, les cils sont tournés vers le globe. Il peut exister une irritation conjonctivale et cornéenne mécanique par les frottements répétés des cils sur la cornée. Il atteint généralement la paupière inférieure mais la paupière supérieure peut aussi être touchée. Il n'y a pas de prédominance liée au sexe connue. Il peut être souvent à tort confondu avec un épiblépharon (4).

Les étiologies d'entropion sont résumées dans la figure suivante (Figure 4).

Il s'agit souvent d'un enfant présentant une irritation oculaire chronique, une photophobie et une absence d'ouverture palpébrale spontanée. L'examen clinique confirme la malposition palpébrale. Mais parfois cette dernière peut passer inaperçue et le tableau prédominant est souvent celui d'un ulcère cornéen sans étiologie retrouvée.

Les options de prise en charge de l'entropion congénital dépendent de la cause principale de l'entropion et de l'atteinte cornéenne associée. Plusieurs techniques opératoires existent : les sutures Quickert-Rathbun, la correction de la laxité horizontale des paupières, la fixation des rétracteurs de la paupière et l'injection de toxine botulique (5).

1.3. Épiblépharon

L'épiblépharon est dû à une anomalie du pli cutané palpébral pré tarsal (inférieur et/ou supérieur) qui chevauche le bord de la paupière principalement au niveau du tiers médian, ce qui entraîne la verticalisation des cils contre la cornée et une irritation cornéenne (6) (Figure 5). C'est une anomalie de la paupière que l'on rencontre plus fréquemment chez les enfants asiatiques.

Les facteurs-clés de la pathogenèse de l'épiblépharon sont le défaut de l'attachement des fibres du rétracteur de la paupière à la peau, l'hypertrophie du muscle orbiculaire et le pli épicanthal médian (7).

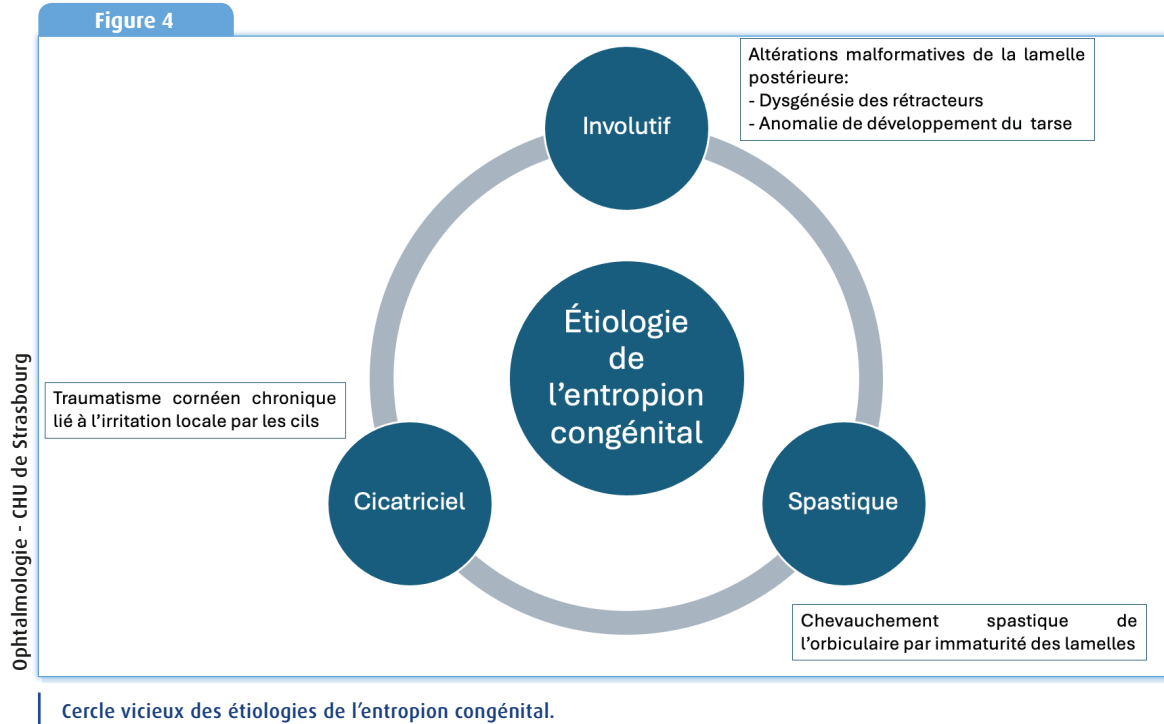
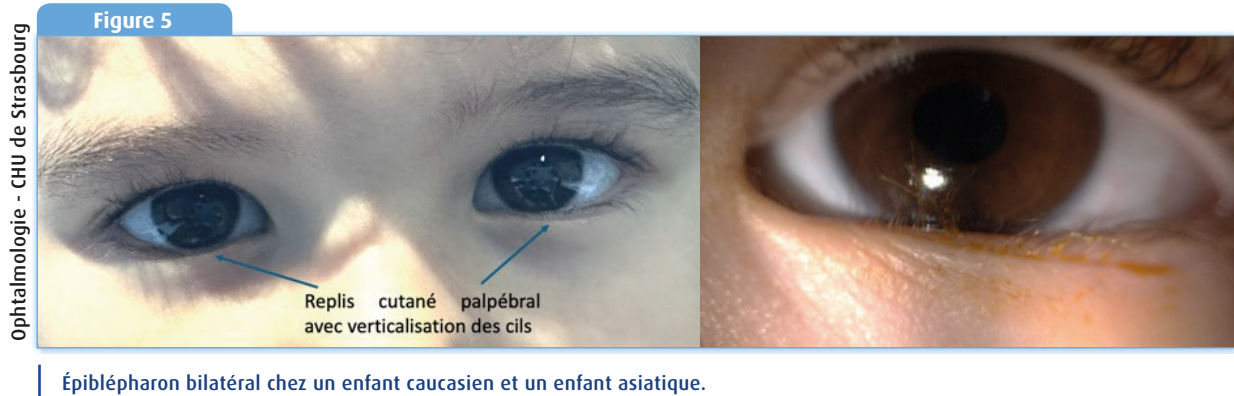
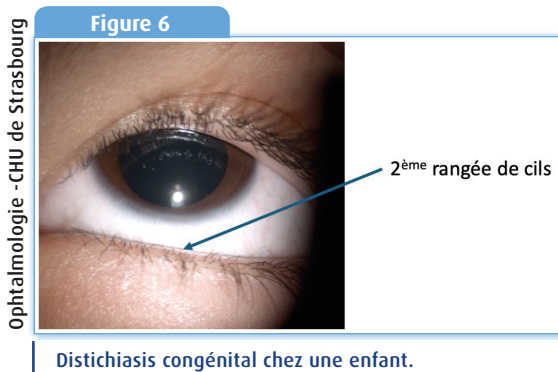
Le diagnostic d'épiblépharon est clinique. Les enfants sont habituellement asymptomatiques. L'atteinte cornéenne est rare. L'évolution se fait le plus souvent vers la résolution spontanée contrairement à l'entropion avec lequel il peut être confondu. La plupart du temps, des soins locaux de protection de la surface cornéenne (larmes artificielles, lubrification) suffisent pour traiter les symptômes. L'épiblépharon léger ou présent à un âge précoce peut être traité de manière conservatrice. Diverses procédures chirurgicales ont été utilisées pour la réparation de l'épiblépharon et sont à discuter au cas par cas.

1.4. Distichiasis congénital

Le distichiasis congénital est une affection rare. Il se caractérise par une rangée anormale de cils qui semble émerger des orifices des glandes de Meibomius et qui peut affecter une ou plusieurs paupières (Figure 6). Il doit être distingué du trichiasis (une mauvaise orientation des cils normalement positionnés), du tritichiasis (trois rangées de cils), du tétrastichiasis (quatre rangées de cils) et de la trichomégalie des cils (induite par les médicaments augmentant la longueur et la courbure des cils) (8).

La forme congénitale peut être liée à une anomalie de développement dans laquelle une ou plusieurs unités pilo-sébacées complètes (avec poils et structures glandulaires) sont présentes dans les lamelles postérieures. Les cellules germinales épithéliales ne se différencient pas sélectivement en glandes de Meibomius. Au lieu de cela, il se développe en une unité pilo-sébacée complète.

Le distichiasis congénital est souvent familial à transmission dominante avec une pénétrance complète et une variabilité d'expression. Dans la plupart des cas, il est associé au syndrome de lymphœdème-distichiasis, une maladie autosomique dominante résultant de mutations dans le gène *FOXC2*. De nombreuses autres affections ont été signalées en association avec le distichiasis, telles



que la blépharophimosis, les kystes arachnoïdiens héréditaires, la microphthalmie, l'hypoesthésie cornéenne, le bifida de la lèvre, la fente palatine et certains syndromes comme le syndrome oculo-cérébro-rénal et le syndrome de Pierre Robin.

La forme acquise est moins fréquente et serait liée à une inflammation chronique des paupières.

La présentation est généralement bilatérale. Elle peut toucher une ou les quatre paupières. Des symptômes secondaires aux frottements de la surface oculaire peuvent être présents tels que des larmolements, une photophobie, une sensation de corps étranger et une hyperhémie conjonctivale.

La prise en charge des cils distichiasiques est adaptée au cas par cas et dépend de l'étendue de l'atteinte du bord de la paupière et de la maladie de la surface oculaire. Un traitement est indiqué en cas d'atteinte cornéenne. Les tests et conseils génétiques doivent être conseillés aux patients atteints de distichiasis congénital (8).

1.5. Ectropion congénital

L'ectropion congénital est un retournement vers l'extérieur du bord de la paupière. Il s'agit d'une affection très rare. L'atteinte est généralement bilatérale qui peut avoir une présentation asymétrique et des cas unilatéraux ont été décrits. L'éversion complète des paupières supérieures se rencontre plus fréquemment chez les nourrissons noirs, les enfants atteints du syndrome de Down, le syndrome de blépharophimosis et les bébés collodion (ichtyose) (9, 10).

La physiopathologie de l'ectropion congénital reste encore mal connue. L'ectropion congénital peut provoquer une irritation oculaire chronique en raison de l'absence de protection du globe oculaire par la paupière, ce qui entraîne une kératite. La conjonctive chémosiée protège la cornée de l'exposition et, par conséquent, les complications cornéennes sont rares. La chronicisation de l'ectropion peut entraîner une kératinisation de la conjonctive palpébrale exposée.

Il est important de noter que cette pathologie se prête très bien à un traitement conservateur, s'il est entrepris tôt. L'objectif de la prise en charge est d'empêcher la dessiccation de la conjonctive exposée et de permettre l'inversion spontanée de la paupière. Dans les cas graves symptomatiques, qui ne se résolvent pas après traitement médical, une intervention chirurgicale peut être nécessaire (10).

1.6. Euryblépharon

L'euryblépharon se caractérise par un élargissement horizontal des fentes palpébrales avec des paupières plus grandes et un déplacement des canthus externes. Il s'agit d'une anomalie bilatérale et symétrique. L'euryblépharon peut être associé au syndrome de blépharophimosis, au syndrome de Kabuki ou à la trisomie 21 (**Figure 7**). Cette malposition congénitale palpébrale est souvent responsable d'une lagophtalmie et d'une irritation chronique locale du globe telle qu'une kératite voire un ulcère. Elle doit être différenciée d'autres causes d'ectropion ou de dystopie canthale latérale telles que les syndromes de fente (11).

Le traitement doit être orienté selon la position des paupières et leur retentissement sur le globe oculaire. Le traitement est principalement chirurgical, mais un traitement local topique de la surface oculaire peut être proposé pour les formes minimales.

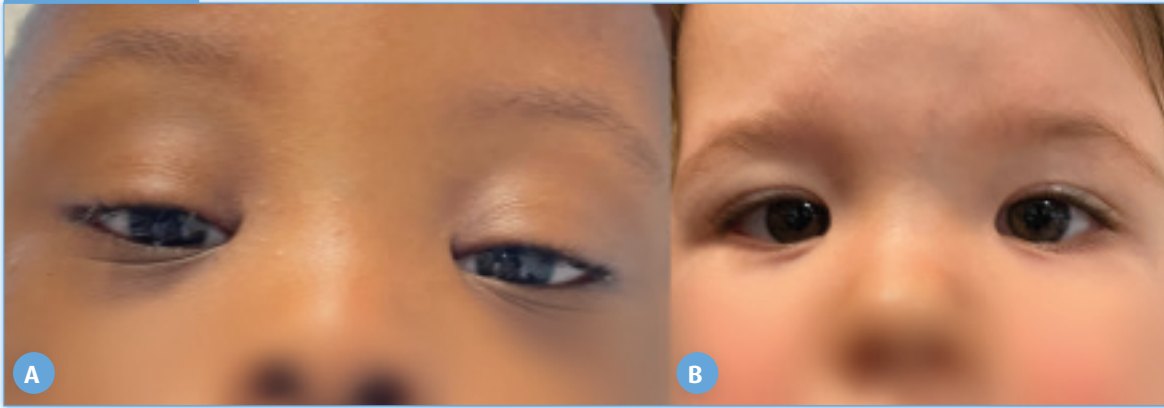
1.7. Épicanthus

L'épicanthus est un pli de peau congénital oblique ou vertical partant des paupières supérieures ou inférieures recouvrant de façon variable le canthus interne (**Figure 8**). Il est généralement bilatéral et peut concerner à la fois les paupières supérieures et inférieures (12).

Dans sa forme simple et idiopathique, l'épicanthus n'a pas de retentissement fonctionnel. Il disparaît le plus souvent dans les premières années de la vie, et se modifie avec la croissance de l'enfant et notamment le développement de la racine du nez. Il est souvent présent de façon physiologique chez le patient asiatique. Il peut être isolé ou associé à diverses autres pathologies telles que le blépharophimosis, le ptosis, le syndrome de Down, ou peut apparaître de manière isolée. Les enfants présentant des plis épicanthaux proéminents peuvent sembler ésoptropes en raison d'une diminution de l'exposition sclérale au niveau nasal, donnant lieu à un pseudo-strabisme (12).

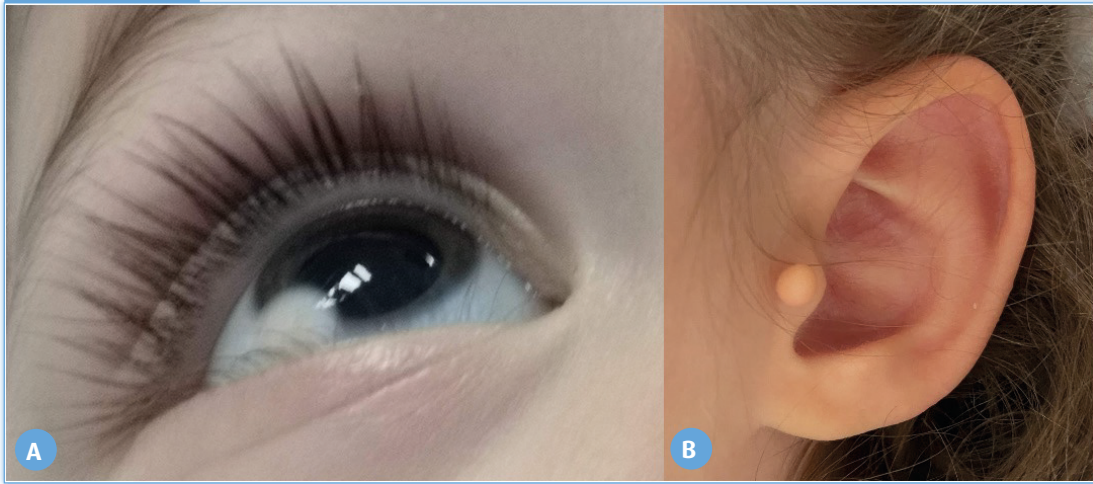
Dans la plupart des cas, l'épicanthus se résout spontanément avec la croissance de l'enfant et le développement du nez et des os du milieu de la face. La correction chirurgicale n'est qu'occasionnellement nécessaire et est principalement esthétique. Si un traitement chirurgical est envisagé, il doit donc idéalement être fait après l'adolescence (12).

Figure 8



A. Épicanthus chez un enfant atteint de trisomie 21. B. Épicanthus chez un enfant responsable d'un pseudo-strabisme

Figure 9



Exemples d'anomalies retrouvées dans le syndrome de Goldenhar (dysplasie facio-auriculo-vertébral comprenant des dermoïdes épibulbaires, des dermolipomes, des anomalies du développement de l'oreille, une hypoplasie mandibulaire et des anomalies vertébrales). A : Dermoïde épibulbaire du limbe. B : Appendice cutané pré-auriculaire (« skin tag »).

Figure 10



Ankyloglossie filiforme *adnatum* isolé chez un nourrisson.

2. Anomalies congénitales de morphologie des paupières

2.1. Colobome palpébral

Le mot colobome traduit du grec signifie incomplet ou réduit. Il implique une structure mutilée, réduite, un trou ou un défaut dans un tissu, et est un terme presque exclusivement utilisé en ophtalmologie. Le colobome oculaire peut concerner n'importe quelle couche de l'œil. Concernant le colobome palpébral, il a l'apparence d'une paupière qui ne s'est pas formée complètement. Il peut être unilatéral (73 % des cas) ou bilatéral, symétrique ou asymétrique et peut être associé ou non à d'autres malformations oculaires ou faciales. Le défaut peut aller d'une simple encoche sur le bord de la paupière à l'absence totale d'un segment de paupière. Il se produit le plus souvent à la jonction du tiers moyen et du tiers interne de la paupière supérieure (93 % des cas) (13).

D'autres malformations oculaires (62 % des cas) ou cranio-faciales (50 % des cas) ou des syndromes peuvent être associés notamment le syndrome de Goldenhar, le syndrome de Fraser, le syndrome de Treacher Collins et le syndrome CHARGE... (13) (Tableau II).

Tableau II : Liste des syndromes génétiques les plus fréquemment associés à un colobome palpébral.

Syndromes génétiques associés aux colobomes palpébraux

- Syndrome de CHARGE
- Syndrome de Fraser
- Trisomie 13 et 18
- Syndrome de Cat Eye
- Syndrome de Jacobsen
- Syndrome de Goldenhar
- Syndrome de Meckel
- Syndrome de Morning Glory
- Syndrome de Rubinstein-Taybi
- Syndrome de Warburg
- Troubles oculaires liés à SOX2
- Syndrome de Joubert

L'évaluation initiale des patients présentant des colobomes des paupières doit viser à protéger la cornée du patient et à rechercher la présence de malformations du globe associées et de symblépharon. L'orientation vers un ophtalmologiste spécialisé, souvent en collaboration avec un conseiller en génétique, est cruciale pour déterminer le diagnostic. Un bilan pédiatrique général est également indispensable afin de rechercher des signes de dysostose mandibulo-faciale (syndrome de Treacher-Collins), de microsomies hémifaciales et des anomalies de

développement dans le spectre oculo-auriculo-vertébral (syndrome de Goldenhar) (14) (Figure 9).

Le colobome de la paupière peut représenter l'une des rares urgences oculoplastiques rencontrées à un très jeune âge. Dans le cas de défauts palpébraux de petite taille ou incomplets, la lubrification est souvent acceptable dans un premier temps pour retarder la réparation jusqu'à l'âge de 6 mois. Cela minimise les risques d'anesthésie et permet une certaine croissance des paupières et des autres structures faciales de l'enfant, facilitant ainsi la réparation chirurgicale. Cependant, les défauts importants constituent une menace importante pour l'intégrité oculaire et comportent un risque de perte de vision en raison de l'exposition de la cornée. Dans de tels cas, il convient de réaliser une reconstruction chirurgicale immédiate.

2.2. Ankyloblépharon

L'ankyloblépharon est la fusion congénitale totale ou partielle des paupières supérieure et inférieure. Lorsqu'il y a une ou plusieurs petites bandes de tissu élastique entre les deux paupières, le défaut est appelé ankyloblépharon filiforme *adnatum*. L'ankyloblépharon filiforme *adnatum* doit être distingué de l'ankyloblépharon simple, où les bords libres des paupières sont directement attachés. C'est une maladie congénitale bénigne de faible incidence (4,4/100 000 naissances) (15,16) (Figure 10).

Le diagnostic est clinique devant la fusion plus ou moins complète des paupières. Bien que rare, le principal risque est celui de l'amblyopie induite par l'occlusion palpébrale. L'examen ophtalmologique complet est indispensable car il peut être associé à des anomalies oculaires telles que le glaucome infantile et l'iridodysgénèse (16).

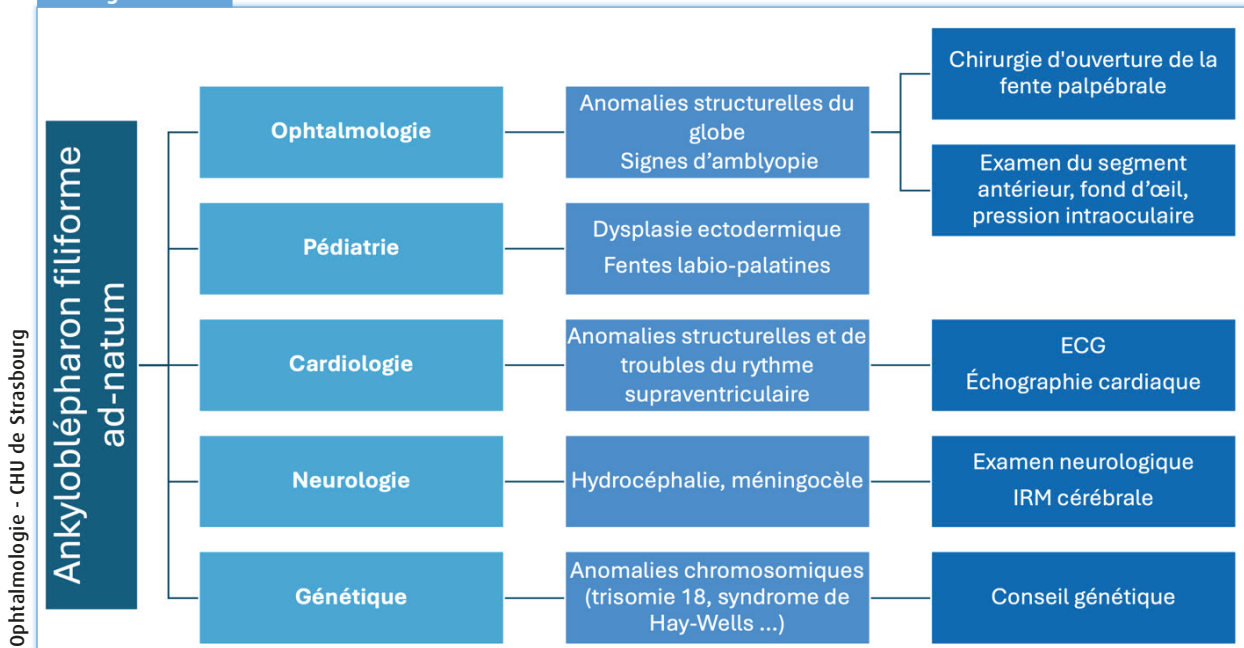
L'ankyloblépharon filiforme est le plus souvent isolé, ou accompagne des maladies systémiques qu'il faudra rechercher par un bilan pédiatrique (Figure 11).

Le traitement est très simple et consiste à ouvrir la fente palpébrale en coupant les bandes adhérentes à l'aide d'un ciseau, sans anesthésie locale ni sédation. Comme il existe un risque d'amblyopie, l'opération doit être réalisée le plus tôt possible (16).

2.3. Ablépharie et microblépharie

La micro et l'ablépharie sont des affections rares au cours desquelles les paupières sont normalement formées, mais présentent un raccourcissement vertical des lamelles antérieures des paupières voire l'absence de paupière dans l'ablépharie. Contrairement à la cryptophtalmie, le globe sous-jacent est normal. Il s'agit de malformations des paupières lors de l'embryogénèse liées à

Figure 11



Prise en charge multidisciplinaire d'un ankyloblépharon filiforme *adnatum*.

Figure 12

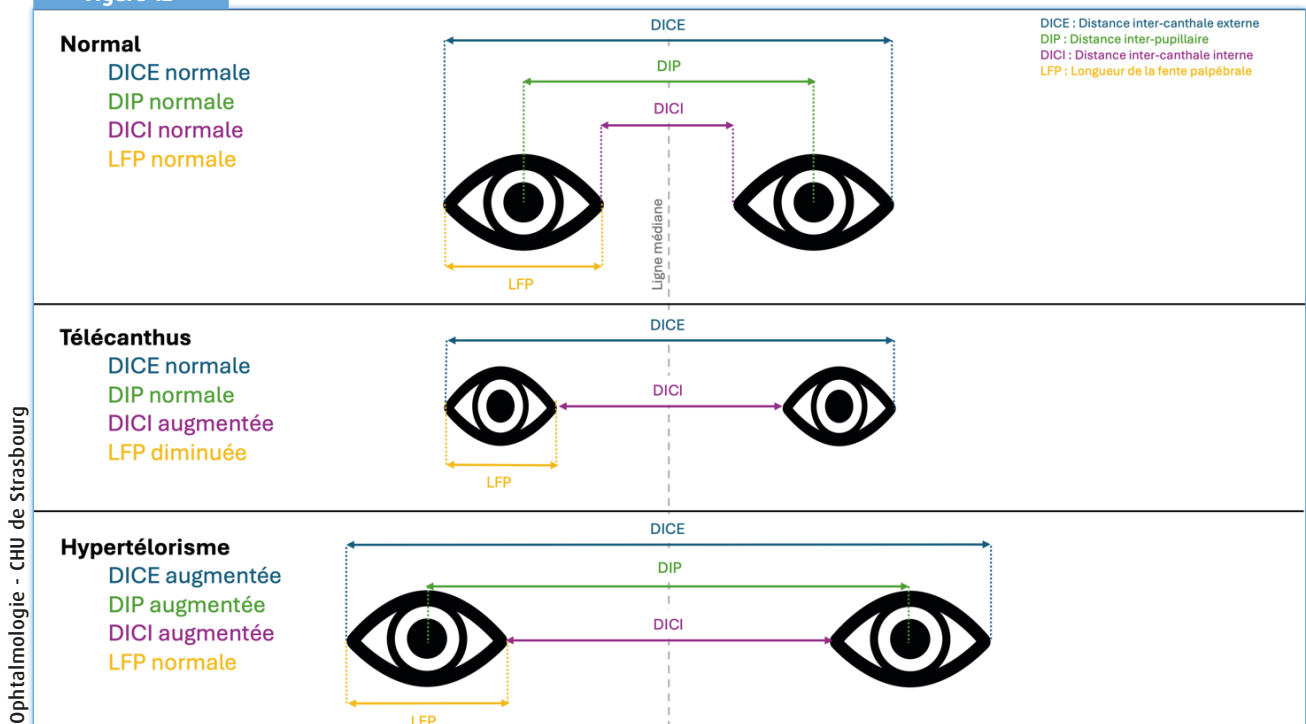


Schéma représentant les définitions de télécanthus et d'hypertélorisme.

une déficience du mésenchyme dérivé de la crête neurale. La micro et l'ablépharie peuvent être associées à une ichtyose ou à la trisomie 21 ou au syndrome d'ablépharie macrosomie.

La microblépharie peut se présenter avec un éventail de manifestations cliniques allant d'une légère lagophthalmie avec/sans larmoiement et photophobie associées à une forme plus sévère avec ectropion et lagophthalmie sévère, conduisant à la fermeture incomplète des paupières. Dans le cas de l'ablépharie, une opacification de la cornée en raison d'une exposition sévère de la cornée est systématique.

Tout traitement doit être envisagé en fonction de la gravité de l'affection. Il s'agit souvent d'une urgence chirurgicale dont l'objectif premier est la protection précoce de la cornée (14,17).

2.4. Hypertélorisme et télécanthus

L'hypertélorisme est une augmentation de la distance entre les deux globes oculaires. Il correspond à une augmentation de la distance inter-canthale interne et externe et de la distance inter-pupillaire.

Le télécanthus ou pseudo-hypertélorisme est une augmentation de la distance entre les deux canthi médiaux associée à une réduction de la longueur de la fente palpébrale. Une augmentation seule de la distance inter-

pupillaire, telle qu'observée dans les exophories, n'est pas indicative d'un hypertélorisme (18) (Figure 12).

L'hypertélorisme peut être observé dans diverses pathologies telles que les fentes craniofaciales, les dysplasies craniofaciales, les syndromes de craniosynostose tels qu'Apert et Crouzon ou le syndrome d'Aarskog-Scott (avec des anomalies des membres et des organes génitaux). Il peut être bilatéral ou n'être présent que d'un seul côté. Il peut également être associé à des dystopies orbitaires. Il s'agit d'anomalies développementales survenues pendant l'embryogénèse. Le télécanthus peut être congénital, post traumatique voire plus rarement tumoral.

L'imagerie faciale osseuse par scanner permet d'apprécier les anomalies craniofaciales et de les modéliser en 3 dimensions. Le bilan pédiatrique et génétique est systématique dans ce contexte. Les études recommandent d'opérer le plus tôt possible afin d'éviter les moqueries et les séquelles émotionnelles. L'intervention chirurgicale consiste en des ostéotomies intracrâniennes ou subcrâniennes (18).

2.5. Anomalies palpébrales syndromiques

Le tableau suivant présente les syndromes dans lesquels les malformations palpébrales sont un signe d'appel fréquent (14).

Syndromes	Anomalies palpébrales	Anomalies oculaires	Anomalies extra-oculaires	Génétique
Syndrome de Treacher-Collins	Fente anti-mongoloïde bilatérale et symétrique Colobome palpébral Absence de cils en médial Défaut des canaux lacrymaux		Dysostose mandibulo-faciale bilatérale (aspect facial de 'fish-like') avec hypoplasie zygomatique et mandibulaire (micrognathie et rétrognathie) Anomalies de l'oreille externe et moyenne, y compris microtie ou aplasie complète avec surdité de transmission Difficultés d'alimentation et de respiration.	4 variants pathogéniques : • Gène <i>TCOF1</i> • Gène <i>POLR1D</i> • Gène <i>POLR1C</i> • Gène <i>POLR1B</i> Autosomique dominant ou récessif à pénétrance variable selon le type Sexe ratio 1 :1 Incidence augmente avec l'âge paternel
Syndrome de CHARGE	Colobome palpébral			Gène <i>CHD7</i>
Syndrome de Goldenhar	Colobome palpébral			
Syndrome de Fraser	Colobome palpébral Cryptophtalmie	Anomalies du développement oculaire Cryptophtalmie		Transmission autosomique récessive, mutation du gène <i>FRAS1</i> sur le chromosome 4
Syndrome de Pierre Robin				
Syndrome de Gorlin				Gène <i>PTCH</i>

Trisomie 21 ou syndrome de Down				
Trisomie 18 ou syndrome d'Edward				
BPES	Ptosis, epicanthus inversus, telecanthus Limitation de l'ouverture palpébrale	Microphthalmie et anomalies des voies lacrymales	Microcephalie, anomalies articulaires, atrophie utérus et ovaires, retard de croissance et déficience intellectuelle	Gène <i>FOXL2</i> Autosomique dominant. (Anomalie 3q21-24 dans 50 % des cas).
Syndrome de Crouzon	Rétraction palpébrale supérieure	Exophtalmie variable	Anomalies osseuses crâniennes	Mutations variées principalement sur les gènes <i>FGFR2</i>
Syndrome de Pfeiffer's	Exophtalmie sévère		Synostose crânienne majeure	Mutations <i>FGFR2</i>
Dysplasia cranio-fronto-nasale	Hypertélorisme		Synostose coronale, nez court, anomalie palatin, anomalies des phanères et des os	Mutation gène <i>EFNB1</i> sur le chromosome X
Syndrome de Saethre-Chatzen	Ptosis		Stenose uni ou bi-coronale, syndactylie, anomalies cartilagineuses	Mutation ou délétion <i>TWIST1</i> sur le chromosome 7
Syndrome PHACE	Hémangiome segmentaire des paupières	Anomalies oculaires	Anomalies de la fosse postérieure Hémangiome segmentaire de la face Anomalies artérielles Anomalies cardiaques et coarctation de l'aorte Aplasie sternale	
Syndrome de Fraser	Cryptophtalmie +/- Microphthalmie	Kystes dermoïdes controlatéraux Colobomes des structures oculaires	Syndactylie Anomalies génitales Fentes faciale et palatine Anomalies des oreilles Anomalies du larynx Retard mental Agénésie rénale	Autosomique récessif (15 %)
Syndrome de Larsen	Entropion congénital		Fente palatine Face aplatie	
Syndrome de Kabuki				
Syndrome de Aicardi				
Maladie de Kearns-Sayre	Ptosis	Rétinite pigmentaire		
Syndrome de Sturge-Weber Krabb	Angiomes (tache de vin) de l'hémiface et des paupières dans le territoire du V1 (branche ophtalmique)	Glaucome secondaire homolatéral Hémangiome choroïdien homolatéral (40 %)	Calcifications, angiome des leptoméniges et anomalies vasculaires cérébrales avec épilepsie et retard mental	

Bibliographie

1. Skaat A, Fabian D, Spierer A, Rosen N, Rosner M, Ben Simon GJ. Congenital ptosis repair-surgical, cosmetic, and functional outcome: a report of 162 cases. *Can J Ophthalmol* 2013;48(2):93-8.
2. Gazzola R, Piozzi E, Vaienti L, Wilhelm Baruffaldi Preis F. Therapeutic Algorithm for Congenital Ptosis Repair with Levator Resection and Frontalis Suspension: Results and Literature Review. *Semin Ophthalmol* 2018;33(4):454-60.
3. Chen AD, Lai YW, Lai HT, Huang SH, Lee SS, Chang KP, et al. The Impact of Hering's Law in Blepharoptosis: Literature Review. *Ann Plast Surg* 2016;76 Suppl 1:S96-100.
4. Maman DY, Taub PJ. Congenital entropion. *Ann Plast Surg* 2011;66(4):351-3.
5. Christiansen G, Mohny BG, Baratz KH, Bradley EA. Botulinum toxin for the treatment of congenital entropion. *Am J Ophthalmol* 2004;138(1):153-5.
6. Woo KI, Kim YD. Management of epiblepharon: state of the art. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27(5):433-8.
7. Youn HC, Lee S, Lee JH. Modified Epiblepharon Repair Preserving Orbicularis Oculi Muscle. *J Ophthalmol* 2022;2022:8469812.
8. Singh S. Distichiasis: An update on etiology, treatment and outcomes. *Indian J Ophthalmol* 2022;70(4):1100-6.
9. Maheshwari R, Maheshwari S. Congenital eversion of upper eyelids: case report and management. *Indian J Ophthalmol* 2006;54(3):203-4.
10. Dhirga D, Singh M. Congenital ectropion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019;104(5):F550.
11. Fountain TR, Goldberger S. A case of bilateral cryptophthalmia and euryblepharon with two-stage reconstruction. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2001;17(1):53-5.
12. Park JW, Hwang K. Anatomy and Histology of an Epicanthal Fold. *J Craniofac Surg* 2016;27(4):1101-3.
13. Tawfik HA, Abdulhafez MH, Fouad YA. Congenital upper eyelid coloboma: embryologic, nomenclatorial, nosologic, etiologic, pathogenetic, epidemiologic, clinical, and management perspectives. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2015;31(1):1-12.
14. Katowitz WR, Katowitz JA. Congenital and developmental eyelid abnormalities. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(1 Suppl):93e-105e.
15. Heitz A, Sauer A. [Ankyloblepharon filiforme adnatum]. *J Fr Ophtalmol* 2015;38(2):174.
16. Armes H, Williams SA, Dunne J, Eccles SJ. Multidisciplinary management of ankyloblepharon filiforme adnatum. *BMJ Case Reports CP* 2020;13(7):e234249.
17. Meel R, Devi S, Ganger A, S M, Pushker N. Isolated severe microblepharon in a neonate: a rare case. *Int Ophthalmol* 2018;38(5):2175-8.
18. Sharma RK. Hypertelorism. *Indian J Plast Surg* 2014;47(3):284-92.

45.

Pathologies congénitales des voies lacrymales

Pr Arnaud Sauer, Dr Lauriana Solecki
Service d'Ophtalmologie, CHU de Strasbourg

PLAN

1. Anomalies congénitales de la glande lacrymale
2. Anomalies du système de drainage

Le système lacrymal est formé d'une portion sécrétrice et d'un système de drainage. La portion sécrétrice associe la glande lacrymale, les glandes lacrymales accessoires, les glandes de Meibomius et les cellules caliciformes de la conjonctive, responsables de la formation du film lacrymal. Le système de drainage comprend les points lacrymaux, les canalicules, le sac lacrymal et le canal naso-lacrymal. Ce système de drainage actif pompe les larmes des culs-de-sac conjonctivaux jusqu'au méat moyen dans le nez.

1. Anomalies congénitales de la glande lacrymale

La glande lacrymale est un dérivé ectodermique qui continue sa croissance pendant 3 à 4 ans après la naissance. La sécrétion lacrymale basale est présente dès la naissance et le réflexe de larmoiement apparaît dans les premières semaines de vie. Anatomiquement, la glande est située dans la partie antérieure et supéro-temporale de l'orbite dans la fossette osseuse lacrymale. La corne latérale de la glande est accessible dans le cul-de-sac conjonctival supéro-externe. Les canaux d'excré-

tion passent à travers le lobe palpébral de la glande et s'ouvrent sur la conjonctive dans le cul-de-sac supérieur. L'innervation afférente est assurée par le nerf facial, l'innervation efférente par le nerf trijumeau.

L'absence congénitale de glande lacrymale est rare et intervient essentiellement dans les conditions d'une conjonctive très réduite (anophtalmie, cryptophtalmie...), les origines embryologiques de la conjonctive et de la glande lacrymale étant très intriquées. L'alacrymie congénitale peut aussi s'observer dans des pathologies systémiques comme le syndrome de Riley-Day (dysautonomie familiale), la dysplasie ectodermique anhydrotique ou dans le syndrome d'Allgrove (1).

Les diagnostics différentiels de ces insuffisances lacrymales congénitales sont toutes les causes acquises induisant une obstruction des canaux excréteurs (infections à EBV ou trachome, syndrome du greffon contre l'hôte, syndrome de Stevens-Johnson, traumatismes, traitement par isotrétinoïne chez les adolescents, rares dacryo-adénites ou tumeurs...). Le syndrome de Sjögren est très rare chez l'enfant. Les blépharites sont une cause fréquente de larmoiement.

Figure 1



A. Sauer

Dacryocystite aiguë.

Figure 2



A. Sauer

Dacryocèle.

La présence de petits canalicules sécrétant les larmes à la peau est décrite, notamment proche du canthus externe ou dans la région pré-auriculaire. L'exérèse chirurgicale de ces canalicules surnuméraires est recommandée. La présence de reliquats ectopiques de glande lacrymale est aussi possible. Ces reliquats sont en général dépourvus de canalicule d'excrétion et vont aboutir très rapidement à des masses orbitaires croissantes, dont l'exérèse est indiquée (2). Les « larmes de crocodile » surviennent dans les cas d'une innervation congénitale aberrante entre le V et le VII, entraînant un larmolement lors des mâchonnements et de la succion.

2. Anomalies du système de drainage

Le système de drainage lacrymal se développe entre le maxillaire et le processus nasal latéral à partir de l'ectoderme de surface. Il se canalise dès le premier trimestre

de la grossesse. Les points lacrymaux s'ouvrent en général en même temps que les paupières vers le 6^e mois de gestation. L'ouverture nasale au niveau du méat moyen apparaît autour de la naissance ou dans les semaines qui suivent. Des anomalies de perméabilité peuvent survenir sur tout le parcours du système de drainage, mais les atteintes du tiers distal sont les plus fréquentes.

Les anomalies congénitales les plus fréquentes incluent les sténoses, l'atrésie, l'agénésie ou la duplication (3,4). L'anomalie la plus commune reste l'obstruction membraneuse distale, à l'origine de la sténose congénitale des voies lacrymales, même si toutes les portions anatomiques du système de drainage peuvent être atteintes. Le diagnostic est en général posé sur un larmolement chronique apparaissant dans les premières semaines de vie, le plus souvent unilatéral, mais possiblement bilatéral. La présence de sécrétions muco-purulentes est fréquente dans les formes chroniques. Il n'y a pas de photophobie associée. La peau autour du sac lacrymal

peut s'excorier voire être le siège d'une inflammation. La sténose des voies lacrymales est plus fréquente dans certaines conditions comme les malformations faciales avec des fentes, le syndrome de Down, le syndrome CHARGE ou le syndrome de Goldenhar. Le traitement habituellement recommandé est une simple surveillance, la majorité des sténoses se résolvant au cours de la première année de vie. En cas de complications (conjonctivites fréquentes, dacryocystite aiguë (**Figure 1**)), un sondage ou une intubation des voies lacrymales peuvent être proposés. En cas d'échec, une dacryocystorhinostomie sera discutée (5,6).

Le dacryocystocèle (ou dacryocèle) est une autre anomalie congénitale des voies lacrymales. Il s'agit d'une inclusion liquidienne dans le sac lacrymal et le canal lacrymo-nasal avec une impossibilité de drainage proximal ou distal. La masse est située en dessous du canthus interne et apparaît tendue mais dépressible,

non pulsatile, bleutée (**Figure 2**). La partie inférieure du dacryocèle se projette dans le nez et peut rarement être responsable d'une détresse respiratoire. Dans les cas atypiques, une imagerie peut être indiquée en cas de doute avec un méningo-encéphalocèle, un méningocèle, un kyste dermoïde ou un hémangiome. De nombreux dacryocèles évoluent spontanément en 1 à 3 semaines après la naissance. Une surinfection, sous la forme d'une dacryocystite aiguë, est possible et nécessite un traitement antibiotique. En cas de difficultés respiratoires, le drainage par voie endoscopique nasale est indiqué (4).

Les causes d'obstruction acquise des voies lacrymales de l'enfant sont les canaliculites (principalement herpétiques ou bactériennes) et la dacryocystite aiguë (notamment dans le cas des dacryocèles). Enfin des obstructions du canal lacrymo-nasal ont été décrites dans les allergies chroniques ou des tumeurs.

Bibliographie

1. Taylor and Hoyt's Pediatric ophthalmology and Strabismus, 6th edition. Elsevier 2022.
2. Cogen MS, Lewis AR, Kelly AG. Anomalous lacrimal ductule: case report and review. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1994 31(5):327-9.
3. Dantas RR. Lacrimal drainage system obstruction. Semin Ophthalmol. 2010 May;25(3):98-103.
4. Schnall BM. Pediatric nasolacrimal duct obstruction. Curr Opin Ophthalmol 2013;24(5):421-4.
5. Heichel J. Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction - Early Diagnosis and Graded Therapeutic Approach as Key Points for Successful Management. Semin Ophthalmol 2024 24:1-11.
6. Ali MJ. Pediatric Acute Dacryocystitis. Ophthalmic Plast Reconstr Surg 2015 31(5):341-7.

46.

Lésions kystiques et ectopiques de l'orbite

Pr Arnaud Sauer, Dr Lauriana Solecki
Service d'Ophtalmologie, CHU de Strasbourg

PLAN

1. Kystes dermoïdes
2. Les autres kystes
3. Les ectopies tissulaires

Toute une série de lésions kystiques peuvent être observées dans la région orbitaire des enfants. Le plus commun est le kyste dermoïde, mais d'autres choristomes (inclusion hétérotopique de tissus normaux) peuvent être observés dans et autour de l'orbite comme des kystes entourés de tissus conjonctival ou respiratoire, mais aussi des microphthalmies avec des kystes colobomateux, des mucocèles d'origine sinusienne, des méningocèles, des encéphalocèles ou encore des tératomes. Le diagnostic différentiel est surtout représenté par des lésions acquises principalement parasitaires (échinococcoses ou cysticercoses) et certaines tumeurs vasculaires, osseuses ou lympho-prolifératives.

1. Kystes dermoïdes

Les kystes dermoïdes sont de loin les tumeurs orbitaires ou péri-orbitaires les plus fréquentes chez l'enfant, entre 20 à 40 % selon les séries. Ce sont des choristomes cystiques, avec des résidus d'origine ectodermique ou

mésenchymateuse. Il s'agit de masses entourées d'un épithélium kératinisé et contenant majoritairement des follicules pileux ou sébacés.

Ces kystes sont le plus souvent superficiels et se présentent alors comme une masse mobile, indolore, relativement ferme, le plus souvent au niveau de la queue du sourcil (quadrant temporal-externe) (**Figure 1**) ou plus rarement au niveau du quadrant nasal-supérieur. Les extensions intra-orbitaires de ces kystes sont relativement rares et doivent être suspectées devant les masses peu mobiles ou en cas d'impossibilité à palper aisément le rebord orbitaire sous toute la surface du kyste. Un bilan d'imagerie en scanner ou en IRM peut être indiqué pour préciser les extensions orbitaires. L'unique complication des kystes dermoïdes est la rupture spontanée à l'origine d'une réaction inflammatoire. Le traitement est chirurgical, consistant en une excision en bloc du kyste. Les indications sont fonctionnelles en cas de ptosis induit ou esthétiques, en général avant l'âge de 5 ans pour limiter le risque de rupture spontanée.

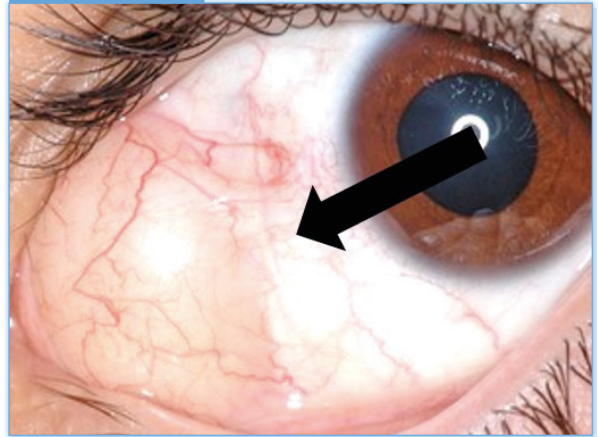
Figure 1



A. Sauer

Kyste de la queue du sourcil.

Figure 2



A. Sauer

Kyste conjonctival.

Figure 3



A. Sauer

Kyste colobomateux orbitaire droit.

Les kystes profonds sont plus rares et se manifestent à l'adolescence ou chez l'adulte jeune par une exophtalmie progressive. Le diagnostic repose sur les caractéristiques en imagerie de la lésion. L'exérèse chirurgicale est indiquée devant les masses compressives ou à l'origine d'une exophtalmie marquée.

2. Les autres kystes

Les kystes conjonctivaux sont entourés par un épithélium conjonctival avec un contenu mucineux ou mixte. Ils sont habituellement découverts à l'adolescence devant une masse située dans la partie médiane de l'orbite. Il s'agit de lésions mobiles sans contact osseux. Le traitement est chirurgical (**Figure 2**). Ils ne doivent pas être confondus avec les kystes d'inclusion conjonctivale, secondaires à un traumatisme ou une chirurgie (strabisme ou abord-vitré-rétinien) ayant entraîné le passage de cellules conjonctivales entre le plan scléral et la membrane de Tenon.

Les méningocèles (hernie durale isolée) ou encéphalocèles (hernie de tissu cérébral) sont observés en cas de malformations des structures osseuses adjacentes laissant un espace vers l'orbite, en lien avec un défaut de séparation de l'ectoderme de surface et du neur ectoderme. Ces kystes peuvent être associés à des anomalies papillaires, notamment en cas de syndrome Morning Glory. Le diagnostic est posé sur les imageries crânielles et orbitaires.

Les mucocèles sinusiens sont relativement rares chez le petit enfant car ils apparaissent souvent en réaction à des inflammations des muqueuses sinusiennes après aération des sinus. L'atteinte congénitale la plus fréquente est d'origine ethmoïdale, mais reste exceptionnelle.

Les lésions kystiques colobomateuses en rapport avec une anophtalmie ou une microphtalmie sont relativement rares. Ces kystes apparaissent le plus souvent sur une microphtalmie entre 7 et 14 mm. Des

mutations génétiques sont fréquemment observées (*SOX2*, *OTX2*, *PAX2*, *PAX6* et *CHD7* notamment) et ces lésions peuvent s'intégrer dans des pathologies syndromiques imposant un bilan génétique. La présentation la plus fréquente est une masse transilluminable du cul-de-sac inférieur refoulant un œil de petite taille avec des structures reconnaissables (cornée, iris, cristallin, corps ciliaire, rétine, choroïde). L'extension du kyste est précisée en échographie B, ou plus précisément au scanner ou en IRM. La plupart des kystes colobomateux ne nécessitent pas de traitement urgent car ils contribuent à la bonne croissance osseuse de l'orbite (**Figure 3**).

Les tératomes orbitaires sont des tumeurs rares dérivant de cellules souches embryonnaires pluripotentes. Ils se manifestent chez le nouveau-né par une masse orbitaire refoulant un globe oculaire normal, associée à une intense réaction conjonctivale (rougeur, chemosis). La croissance tumorale est rapide induisant des complications précoces du fait de l'exposition cornéenne. L'échographie, le scanner et l'IRM contribuent au diagnostic et au bilan d'extension locale. Le traitement de choix est l'ablation chirurgicale du tératome en préservant le globe oculaire.

3. Les ectopies tissulaires

Parmi les autres lésions orbitaires, des choristomes solides peuvent être observés comme des dermoliomes. La présentation typique est une masse mal circonscrite, rosée dans le canthus externe ou moins fréquemment dans la portion médiane de l'orbite. Des épisodes inflammatoires de surface sont fréquemment observés. Ces lésions sont souvent mal délimitées et leur exérèse chirurgicale est complexe.

Des glandes lacrymales ectopiques sont décrites plus fréquemment en position palpébrale ou conjonctivale. La présence orbitaire de tissu cérébral ectopique est aussi rapportée.

Bibliographie

1. Shields JA, Shields CL. Orbital cysts of childhood--classification, clinical features, and management. *Surv Ophthalmol* 2004;49(3):281-99.

PARTIE 12

PRINCIPE THÉRAPEUTIQUE DES DYSGÉNÉSIES DU SEGMENT ANTÉRIEUR

47.

Intérêt des lentilles sclérales dans les dysgénésies du segment antérieur

Thierry Caillat^{1,2}, Pr Dominique Bremond-Gignac^{1,3}

1. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

2. Opticien, expert lentilles sclérales, Lyon

3. Centre de Référence de Maladies Rares en ophtalmologie, CRMR OPHTARA, Paris

PLAN

1. Cas clinique d'aniridie congénitale
2. Lentilles sclérales dans les dysgénésies du segment antérieur
3. Conclusion

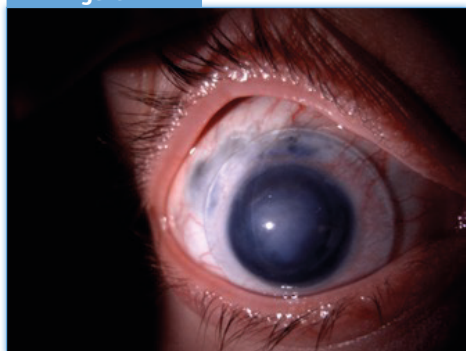
Les dysgénésies du segment antérieur peuvent s'accompagner de déficit en cellules souches et/ou nécessiter une correction optique sur une surface oculaire dégradée (astigmatisme irrégulier, kératite, microcornée...). Les lentilles de contact rigides et perméables aux gaz de grand diamètre, également appelées « lentilles sclérales », « lentilles cornéo-sclérales » ont toute leur place dans le traitement des anomalies de la surface oculaire (1). Elles sont utilisées pour la correction réfractive des irrégularités cornéennes (kératocône, astigmatisme irrégulier, microcornée) (2,3), après une kératoplastie ou un traumatisme pénétrant, et pour la gestion des troubles de la surface oculaire en particulier l'insuffisance limbique (4), le syndrome de Sjögren (5) et la maladie du greffon contre l'hôte. Il s'agit de lentilles de grand diamètre, rigides à appui scléral. Elles ne reposent que sur la sclère sans aucun contact cornéen ni limbique. Leur diamètre est compris entre (15 mm et 23 mm). Il existe donc un espace liquidien qui participe de fait au gommage des astigmatismes irréguliers et à l'absence de frottement sur la cornée.

Cet espace liquidien permet aussi de constituer un réservoir pour améliorer l'hydratation cornéenne.

1. Cas clinique d'aniridie congénitale

Une patiente de 38 ans se présente à la consultation pour une photophobie importante, des douleurs oculaires provoquées par des kératites récidivantes, avec épisodes d'ulcérations, liées à une surface oculaire dégradée. Elle est suivie pour aniridie congénitale bilatérale avec glaucome bilatéral sévère mal contrôlé suite à la pose intempestive d'implants iriens. Plusieurs trabéculotomies ont été effectuées sur les deux yeux. Son acuité visuelle est à 1/10° OD et CLD à 50 cm OG. Elle présente aussi une myopie forte. À l'examen à la lampe à fente l'insuffisance limbique est de grade III avec opacité centrale cornéenne et aniridie complète sans racine irienne visible. La PIO est à 30 mm Hg ODG. La mise en place d'une tri-thérapie permet de contrôler la PIO.

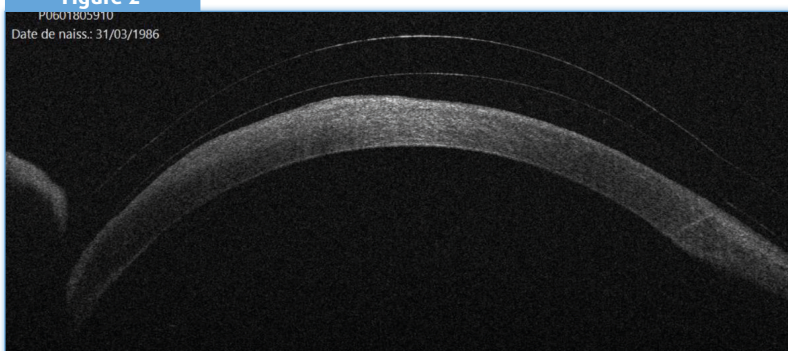
Figure 1



D. Bremond-Gignac

Aniridie congénitale adaptée par verre.

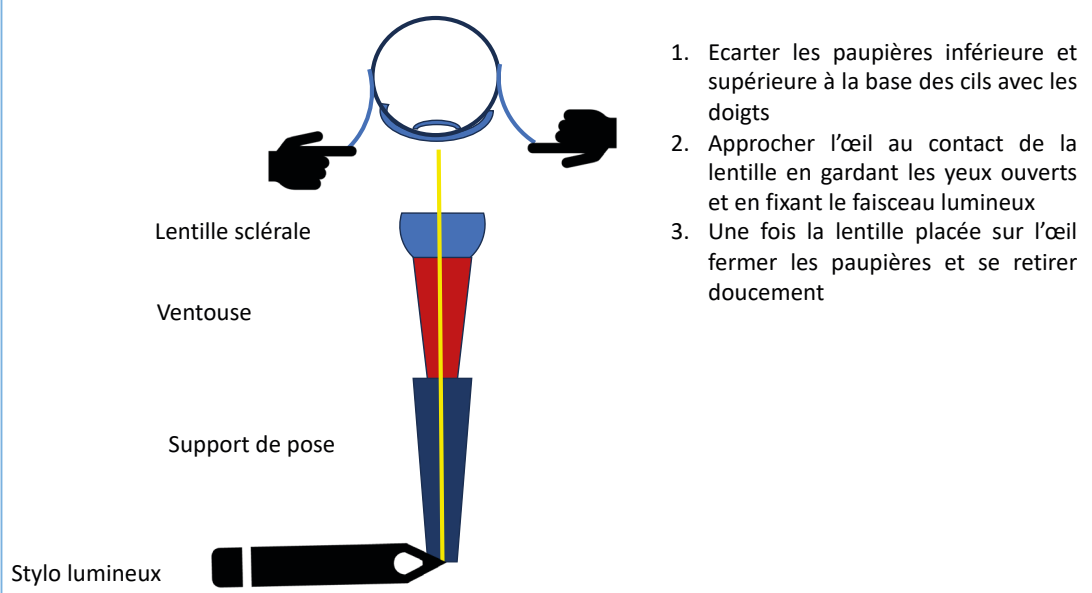
Figure 2



D. Bremond-Gignac

Imagerie en OCT du segment antérieur de la patiente aniridique. Lentille Spot M3 Hat A200 Q(+1.00/+0.40/+0.80/+0.60).

Figure 3



T. Caillat, D. Bremond-Gignac

Technique de pose de lentille sclérale.

Figure 4



T. Caillat

Technique de pose de lentille sclérale.

Pour pallier les douleurs et la kératite récidivante, il est proposé l'adaptation en lentilles sclérales pour améliorer la qualité de vie de cette patiente fortement impactée par sa photophobie, et ses douleurs oculaires. L'adaptation de lentilles sclérales prend en compte dans son cas, une approche particulière du fait de la déformation de sa sclère, due à une taille du globe oculaire (myopie forte) et des chirurgies anciennes de bulles filtrantes (Figure 1).

2. Lentilles sclérales dans les dysgénésies du segment antérieur

2.1. Technique de pose des verres scléraux

L'adaptation des verres scléraux se réalise en 3 étapes (Figures 3 et 4) :

- La première étape consiste en une mise à disposition d'un verre d'essai posé dans la limite d'une heure. Les verres d'essai sont réutilisables après décontamination mais sont détruits en cas de suspicion d'un risque de contamination par une encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible ou tout autre agent infectieux conventionnel (VIH, herpès, adénovirus...).
- La deuxième étape réalise la fabrication d'un verre scléral transitoire destiné à être porté 2 à 4 heures par jour pendant 1 mois. Cet essai a pour objectif de vérifier la réfraction de l'œil, de valider la tolérance du patient au verre scléral et de se familiariser avec la manipulation du verre.
- Enfin, la dernière étape comporte la fabrication définitive du verre scléral avec adaptation personnalisée. Les personnalisations proposées concernent la création de canaux pour favoriser les échanges lacrymaux, de cycloïdes pour diminuer l'appui de la lentille sur les insertions des muscles droits, de perforations pour aider au retrait du verre scléral.

Le volume du réservoir lacrymal doit parfois être adapté et être réduit pour diminuer la pression hydrostatique de la lentille. Ce point est important pour une bonne sécurité de manipulation de la lentille particulièrement lors du retrait de celle-ci. La lentille sclérale SPOT® LAO à appui scléral est la seule avec une prise en charge sécurité sociale pour les pathologies sévères.

2.2. Contrôle des verres scléraux

- Un contrôle est réalisé à la lampe à fente après la pose mais aussi avec une imagerie en haute défini-

nition du segment antérieur par OCT pour évaluer l'adaptation de la lentille sclérale sur la surface oculaire (Figure 2). Une topographie cornéenne peut être réalisée si la cornée n'est pas trop irrégulière et si le nystagmus n'est pas trop important.

- Les contrôles sont effectués tous les 6 mois avec un changement des verres scléraux qui est réalisé après 2 ans maximum.

2.3. Indications des verres scléraux dans les dysgénésies du segment antérieur

Le port des verres scléraux apporte plusieurs avantages pour les patients atteints de dysgénésies du segment antérieur selon la pathologie.

2.3.1. Régularisation de la surface oculaire avec effet réservoir

Les irrégularités de la surface oculaire, engendrées par les anomalies cornéennes congénitales, l'insuffisance limbique, les cicatrices post-chirurgicales, les séquelles de kératites et ulcères cornéens, l'œil sec séquentaire bénéficient de la lentille par son appui scléral et son réservoir lacrymal régularisant ainsi la surface en apportant un film lacrymal épais et constant.

Les indications sont essentiellement l'aniridie congénitale, le kératoglobule, la microcornée, le syndrome de Peters et les dysgénésies avec insuffisance limbique.

2.3.2. Correction des anomalies réfractives

Les dysgénésies du segment antérieur peuvent s'accompagner de cataracte congénitale ou de glaucome congénital. Une chirurgie est souvent requise. Dans les cataractes congénitales avec malformation du globe oculaire, la mise en place d'un implant peut être fortement compromise par une microphthalmie ou une microcornée. Dans les glaucomes congénitaux ou même secondaires, la myopie forte et les cicatrices de chirurgie filtrante peuvent bénéficier d'une correction optique grâce à la lentille sclérale.

3. Conclusion

Dans les dysgénésies sévères du segment antérieur avec altération de la surface oculaire handicapantes, la protection cornéenne peut être insuffisante malgré les traitements par collyres mouillants à forte dose. Pour ces cas difficiles, le verre scléral peut être une bonne option thérapeutique pour améliorer l'acuité visuelle et diminuer la douleur. Il permet souvent

aussi de réduire le nombre d'instillations des collyres de substitution lacrymale du fait de l'effet réservoir. Il existe malheureusement trop souvent, peu d'alternative à proposer aux patients et la lentille sclérale a toute sa place bien que l'adaptation ne soit pas toujours aisée pour les

patients malvoyants. La qualité de vie quotidienne peut ainsi être favorablement améliorée. La difficulté d'adaptation nécessite un praticien expert pour aider le patient à savoir s'adapter et manipuler les verres scléraux.

Bibliographie

1. Agranat J, Kitos N, Jacobs D. Prosthetic replacement of the ocular surface ecosystem: impact at 5 years. *Br J Ophthalmol* 2016;100(9):1171-5.
2. Bézé S, Benoist D'azy C, Lambert C, Chiambaretta F. Efficacité de la réhabilitation visuelle de patients atteints de dégénérescence marginale pellucide adaptés en lentilles sclérales SPOT. *J Fr Ophtalmol* 2020;43(1):e1-e5.
3. Bachir Y, Daruich A, Marie C, Robert MP, Bremond-Gignac D. Eye Involvement and Management in Inherited Epidermolysis Bullosa. *Drugs* 2022;82(12):1277-85.
4. Daruich A, Duncan M, Robert MP, et al. Congenital aniridia beyond black eyes: From phenotype and novel genetic mechanisms to innovative therapeutic approaches. *Prog Retin Eye Res* 2023;95:101133.
5. Allen RC. Controversies in periocular reconstruction for facial nerve palsy. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29(5):423-7.

48.

Kératoplasties pédiatriques

Pr Vincent Daien, Dr Marion Serrand

Service d'Ophtalmologie, CHU Gui de Chauliac Montpellier

PLAN

1. Cas clinique
2. Introduction
3. Les indications
4. Techniques chirurgicales
5. Spécificités postopératoires et suivi
6. Pronostic des kératoplasties transfixiantes pédiatriques
7. Quel tissu donneur ?

1. Cas clinique

Un nouveau-né présente une opacification cornéenne bilatérale congénitale (**Figure 1**).

Il s'agit d'un nouveau-né prématuré de 34 semaines d'aménorrhée avec une grossesse marquée par un hydramnios et un syndrome polymalformatif de diagnostic anténatal.

Dans le bilan malformatif, on retrouve une tubulopathie rénale, une cryptorchidie, une anomalie de segmentation du rachis dorsal, une oligodactylie des 5^e rayons des deux mains, et une moëlle basse avec une anomalie du cône terminal. Sur le plan cérébral, il existe une ventriculomégalie sur sténose de l'aqueduc, qui nécessitera une ventriculocisternostomie à l'âge de 5 mois puis une dérivation ventriculo-péritonéale.

L'examen ophtalmologique à la naissance retrouve de manière bilatérale une opacité cornéenne centrale avec une dépression ombiliquée paracentrale inférieure sans prise de fluorescéine. La périphérie cornéenne est claire sur 360°. La pression intra-oculaire est mesurée à

16 mmHg à droite et 18 mmHg à gauche. La chambre antérieure est mal visualisée ainsi que le fond d'oeil où la rétine périphérique est seulement perceptible et d'allure saine (**Figure 1**).

Dans ce contexte une échographie mode B est réalisée. Le vitré ne présente pas d'anomalie d'échogénicité et la rétine est à plat pour les deux yeux (**Figures 2 et 3**).

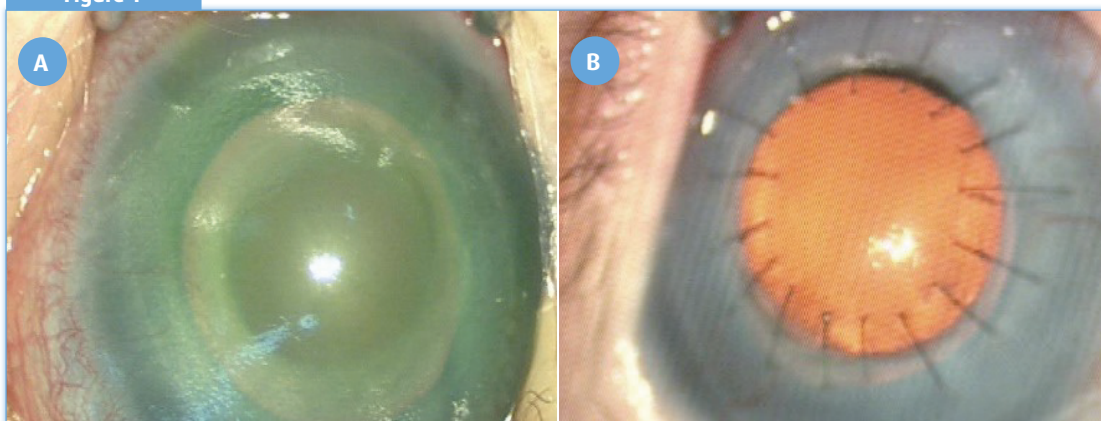
L'échographie UBM retrouve aux deux yeux des accollements irido-cornéens, notamment en marge des opacités. Il n'existe pas d'atteinte du cristallin (**Figures 4 et 5**).

Au total, le nouveau-né présente une dysgénésie de segment antérieur bilatérale avec des atteintes systémiques compatibles avec un syndrome de Peters plus.

Devant une pression intra-oculaire élevée pour l'âge, il est débuté un traitement hypotonisant local par collyre à base de prostaglandines, une goutte le soir.

Il est proposé aux parents devant cette opacité cornéenne centrale obturant complètement l'axe visuel, présente de manière bilatérale, de réaliser une greffe de cornée. La kératoplastie transfixiante est proposée dans

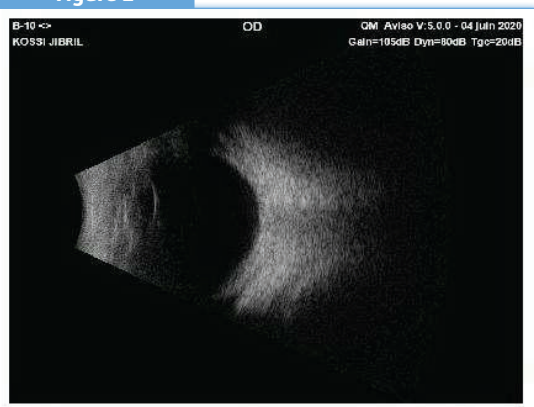
Figure 1



V. Daien et M. Serrand

Anomalie de Peters Plus. 1A. Avant greffe, 1B. après kératoplastie transfixiante.

Figure 2



V. Daien, M. Serrand

Échographie mode B. Vitrés d'échogénicité normale. Rétines à plat.

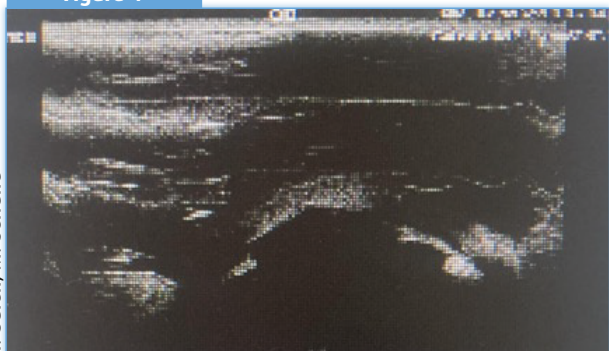
Figure 3



V. Daien, M. Serrand

Échographie mode B. Vitrés d'échogénicité normale. Rétines à plat.

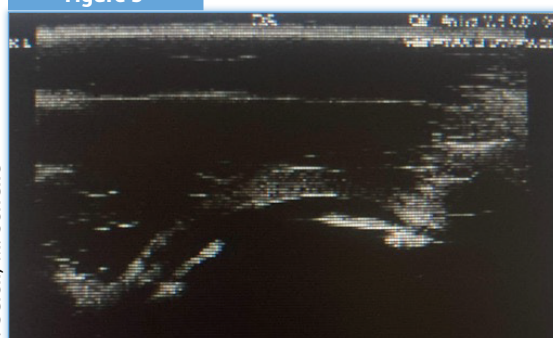
Figure 4



V. Daien, M. Serrand

Échographie UBM. Synéchies irido-cornéennes. Absence d'atteinte cristallinienne.

Figure 5



V. Daien, M. Serrand

Échographie UBM. Synéchies irido-cornéennes. Absence d'atteinte cristallinienne.

un premier temps de manière unilatérale étant donné les suites postopératoires lourdes à cet âge ainsi que le risque très important de rejet. Une information sur l'importance de l'amblyothérapie dans les suites est donnée.

Une kératoplastie transfixiante (KT) de l'œil gauche est réalisée à 5 mois de vie. Le traitement postopératoire immédiat comprend un collyre antibiotique-corticoïde à instiller huit fois par jour, une pommade antibiotique-corticoïde au coucher, des mouillants, et des corticoïdes *per os*.

Les points de cornée sont retirés en deux temps sous anesthésie générale, six et douze semaines après la greffe. Le pôle postérieur du fond d'œil est visualisé sain et l'OCT maculaire est normal.

Devant l'absence de complication postopératoire notable, on réalise 9 mois plus tard une kératoplastie transfixiante associée à une phakoexérèse sans implantation et une pupilloplastie de l'œil droit. L'évolution sur cet œil est marquée par un début de rejet du greffon de l'œil droit à 18 mois de la greffe et conduit à une majoration de la corticothérapie locale. Le développement d'un abcès du greffon de cet œil à plus de deux ans de la greffe conduira à une hospitalisation pour introduction de collyres antibiotiques fortifiés. L'évolution sera favorable sous traitement avec une maîtrise du processus infectieux rapidement.

L'enjeu de l'amblyothérapie chez cet enfant est le renouvellement régulier de la correction optique totale et l'adaptation des temps d'occlusion. Elle est compliquée du fait d'une amblyopie multifactorielle de l'œil droit et d'une observance difficile à la maison. Une amblyopie profonde s'est développée sur l'œil droit pour plusieurs raisons : ce côté ayant été opéré quelques mois après l'autre œil en pleine période sensible de développement visuel, une aphaquie avec une anisométrie consécutive, et enfin des complications de cet œil sur le plan local (rejet de greffon, abcès de greffon).

Du côté de l'œil gauche, premier œil ayant bénéficié de la kératoplastie transfixiante, le comportement visuel reste bon malgré une myopisation, une cataracte débutante et une hypertonie traitée ; ces deux dernières complications étant cortico-induites et nécessitent une surveillance régulière.

2. Introduction

La cécité cornéenne reste une des principales causes de déficience visuelle chez l'enfant, en particulier dans les pays en développement (1,2).

Un axe visuel clair pendant la période critique de maturation du système visuel est essentiel pour éviter l'amblyopie. La kératoplastie reste le traitement de choix pour un groupe soigneusement sélectionné de nourrissons et d'enfants ayant des opacités cornéennes.

Les résultats péjoratifs des greffes chez les enfants par rapport aux adultes proviennent de problèmes spécifiques en pré- per- et postopératoire. La fréquence d'une pathologie oculaire associée nécessite souvent une approche chirurgicale plus complexe. L'amblyopie se développe souvent, en dépit d'un axe visuel clair, en raison d'une rééducation visuelle rendue difficile par l'anisométrie induite (3,4). La rééducation intensive de l'amblyopie est le facteur pronostic le plus important de la réhabilitation visuelle (5).

Cependant, en dépit de ces obstacles, les résultats parfois encourageants concernant la survie des greffes et la restauration visuelle ont été rapportés (3,4). Les progrès liés aux greffes lamellaires chez l'adulte devraient bénéficier à la prise en charge des greffes pédiatriques (6). Les kératoplasties lamellaires antérieures profondes (KLAP) (7) et les kératoplasties endothéliales (KE) (8-10) sont de plus en plus pratiquées chez l'enfant et améliorent le pronostic visuel et la survie des greffons chez l'enfant. Des résultats au long cours des greffes lamellaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats prometteurs.

3. Les indications

Il existe des larges variations sur les indications chirurgicales des kératoplasties dans la littérature. Le résultat de la greffe est étroitement lié à la pertinence de l'indication.

• En cas d'atteinte bilatérale

Une greffe même tardive peut donner de bons résultats (11). Certains auteurs suggèrent que la greffe sur le 2^e œil n'est pas indispensable si la cornée n'est pas totalement opaque ou si l'acuité est supérieure à 1/10^e (12).

• En cas d'atteinte unilatérale

Le fort risque amblyogène et la lourdeur du suivi postopératoire nécessitent de bien mesurer le ratio bénéfice-risque et d'informer les parents des procédures chirurgicales, du pronostic et du suivi. Certains auteurs recommandent de s'abstenir en cas d'atteinte unilatérale, d'autres sont plus interventionnistes avançant l'argument d'une épargne en cas de maladie de l'œil controlatéral ultérieure (13-17). Une acuité visuelle très faible, la probabilité d'amblyopie et le potentiel de récupération selon l'âge de l'enfant seront à prendre en compte.

Nous pouvons classer les indications en 3 grandes catégories : opacités cornéennes congénitales, opacités cornéennes acquises non traumatiques et opacités cornéennes acquises traumatiques.

3.1. Opacifications cornéennes congénitales

Les opacifications cornéennes peuvent résulter d'anomalies du développement embryologique que l'on regroupe sous le terme de dysgénésies du segment antérieur, de dystrophies cornéennes ou de pathologies de surcharge.

3.1.1. Dysgénésies du segment antérieur

• Le syndrome de Peters

Il est lié à une anomalie de migration du mésenchyme secondaire provenant des crêtes neurales. L'atteinte est le plus souvent bilatérale. Selon le type et la sévérité de l'atteinte, on observe une opacité cornéenne, des synéchies irido-cornéennes, une cataracte, voire un contact cornée-cristallin. On note souvent un glaucome congénital associé, car la dysgénésie de l'angle irido-cornéen (trabéculodysgénésie) accompagne fréquemment l'opacité cornéenne.

L'indication chirurgicale est dépendante du caractère unilatéral ou bilatéral de l'atteinte. En effet, en cas d'opacité unilatérale, le risque très élevé d'amblyopie mixte nécessite de bien informer du rapport bénéfice-risque de l'intervention et de la nécessité d'un suivi au long cours (18). La KT reste la technique de choix dans le syndrome de Peters. Le pronostic est péjoratif avec un échec d'environ 50 % des greffons (19). Le taux de réussite de la kératoplastie est meilleur en cas de syndrome de Peters de type I (87,5 %) que de syndrome de Peters de type II (avec anomalie du cristallin, 14,2 %) (20).

• La sclérocornée

C'est une affection congénitale généralement bilatérale non évolutive, non inflammatoire, périphérique, centrale ou sectorielle. On retrouve une cornée blanche, avec des anses vasculaires radiaires à départ limbique gagnant progressivement la moyenne périphérie en surface de la cornée. On note également la présence fréquente d'un glaucome congénital associé.

Une KT est parfois réalisée mais le pronostic reste péjoratif (19).

• Le staphylome antérieur congénital

C'est une affection unilatérale où l'on retrouve une cornée mince, protruse à travers les paupières, et dont la surface postérieure est couverte d'iris atrophié. Il s'agit d'une affection rare, le plus souvent unilatérale.

Une KT est parfois réalisée mais le pronostic visuel est

le plus souvent nul du fait d'anomalies importantes du segment antérieur associées (21).

• Les séquelles d'un glaucome congénital

En cas de décompensation cornéenne secondaire à un glaucome congénital, des résultats prometteurs ont été obtenus avec une Kératoplastie endothéliale par le stripping de Descemet (KESD) (22) ou une Kératoplastie endothéliale de la membrane de Descemet (KEMD) (23).

3.1.2. Dystrophies cornéennes

Nous détaillerons uniquement les dystrophies pouvant justifier une kératoplastie pendant l'enfance.

3.1.2.1. La Dystrophie Héréditaire Endothéliale Congénitale (DHEC)

La DHEC est la plus fréquente des dystrophies congénitales. Elle se caractérise par un œdème stromal et épithélial. Le diagnostic différentiel principal est le glaucome congénital auquel la DHEC peut également être associée. Le diagnostic en est alors délicat, du fait de l'épaississement cornéen et de l'allongement du globe secondaire à la déprivation visuelle, communs aux deux pathologies :

- **la DHEC 1** est de transmission autosomique dominante. Elle débute dans les deux premières années de vie par une photophobie et un larmolement, puis évolue vers une opacification totale de toute la cornée dans la première décennie mais la sévérité de la maladie est variable ;
- **la DHEC 2** est de transmission autosomique récessive et l'opacification est souvent plus précoce, parfois dès la naissance. S'y ajoute un nystagmus. Une surdité est possible, s'intégrant alors dans le syndrome de Harboyan (24).

L'acuité visuelle peut être bien meilleure que ne le laisserait supposer l'aspect clinique de la cornée. Le comportement visuel peut être étonnamment bon pendant quelques temps, permettant de différer la chirurgie jusqu'à l'âge de 3 ou 4 ans.

La KESD s'impose à présent comme la technique de choix en cas d'atteinte visuelle sévère liée à une DHEC (25-27). Cependant, la réalisation d'une KESD chez un enfant avec DHEC est délicate : la visualisation peut être médiocre du fait d'un œdème cornéen, le stripping de la membrane de Descemet (MD) peut s'avérer difficile et entraîner un traumatisme involontaire du cristallin ou altérer les fibres stromales postérieures. Des modifications dans la procédure chirurgicale ont été suggérées tel qu'effectuer la KESD sans stripping de la membrane de Descemet (28).

3.1.2.2. La Dystrophie postérieure polymorphe (DPP)

La DPP est une dystrophie endothéliale de transmission autosomique dominante à expression très variable, aussi bien au sein d'une même famille que d'un oeil à l'autre d'un même individu avec des atteintes parfois très asymétriques. Elle se caractérise par des kystes transparents entourés d'un halo gris situés au niveau de la MD. Elle peut s'accompagner de synéchies périphériques qui rendent le pronostic d'une greffe de cornée plus péjoratif. Elle est habituellement asymptomatique, et évolue rarement vers l'œdème cornéen. Elle se manifeste généralement vers la 2^e ou 3^e décennie. Cependant, elle a également été décrite chez de très jeunes bébés (29). Un glaucome peut y être associé, ainsi qu'un syndrome d'Alport.

La KT était la règle en cas de DPP sévère avec œdème cornéen décompensé. Dans la plus grande série de cas de DPP signalés (120 patients), 13 ont eu besoin de KT (30). 50 % des patients atteignaient une vision supérieure à 5/10^e et 55 % des patients maintenaient des greffes transparentes au long cours (30). Récemment, plusieurs cas avec des résultats positifs de KE ont été rapportés dans des DPP sans opacification stromale significative : KESD chez un patient de 8 mois (31), KESD chez un patient de 12 ans (32) et KEMD chez un patient de 20 ans (33).

3.1.3. Pathologies de surcharge

Dans les pathologie de surcharge, nous abordons dans ce chapitre uniquement celles électives à une kératoplasie : les mucopolysaccharidoses. Les sphingolipidose, mucolipidose et la cystinose ne seront pas abordées.

• Les mucopolysaccharidoses

Elles sont de transmission récessive, elles entraînent une accumulation de glycosaminoglycanes dans les lysosomes. Sept types ont été décrits dont certains avec atteinte cornéenne. S'y associent des atteintes systémiques variables affectant souvent l'intelligence, la croissance et l'espérance de vie des patients.

Un haze cornéen peut être présent au début de la vie. Si le produit s'accumule dans la cornée, l'opacification peut concerner toute la cornée. Si le niveau du produit est élevé dans le sang, la cornée périphérique seule peut être impliquée.

Les options thérapeutiques en cas d'opacités significatives comprennent la KT et KLAP (34,35). L'indica-

tion sera discutée au cas par cas, en tenant compte du syndrome général, de l'espérance de vie et des autres atteintes ophtalmologiques qui conditionnent le pronostic visuel comme la neuropathie ou la rétinopathie pigmentaire et un possible glaucome congénital. Une exploration par Electrorétinogramme (ERG) et potentiels évoqués visuels (PEV) est souhaitable avant la chirurgie. Une opacification secondaire du greffon est possible. Les traitements systémiques des mucopolysaccharidoses comme la transplantation de moëlle osseuse et les substituts enzymatiques sont plutôt décevants sur l'opacité cornéenne.

3.1.4. Tumeurs cornéennes : le dermoïde du limbe

Le dermoïde du limbe (Figure 6) est une dysembryoplasie fréquente de l'œil, classée dans les choristomes. Cette tumeur congénitale peut s'associer à d'autres anomalies pour définir le syndrome de Goldenhar caractérisé par une hypoplasie mandibulaire conduisant à une asymétrie faciale, des malformations auriculaires et des anomalies vertébrales.

Figure 6



V. Daien, M. Serrand

Dermoïde du limbe.

Outre le désordre esthétique qu'elle engendre, elle peut paraître très inquiétante aux parents, mais sa parfaite bénignité permet de les rassurer. Il est légitime d'être attentif à la demande des parents, mais il est aussi justifié de leur prodiguer un discours rassurant, puisqu'il n'existe presque aucune menace liée à cette tumeur, sauf dans en cas de formes centro-cornéennes ou d'un astigmatisme important à risque d'amblyopie (36,37). La chirurgie pourra permettre l'équipement en lentilles de contact.

En fonction de la localisation et de la profondeur du dermoïde, il pourra s'agir d'une exérèse simple de la lésion, d'une exérèse avec greffe de membrane amniotique multicouche (38) ou d'une KLAP (7). La KT sera évitée autant que possible.

3.2. Opacifications cornéennes acquises non traumatiques

3.2.1. Le kératocône de l'enfant

La prise en charge du kératocône de l'enfant est difficile, ils sont plus sévères et l'évolution est plus rapide que chez l'adulte (39). L'atteinte peut débuter tôt. Chez l'enfant, le kératocône peut être associé à un terrain atopique à un frottement chronique des yeux (40) ou à une atteinte syndromique (41) : Amaurose congénitale de Leber (42), Syndrome de Marfan, trisomie 21, Syndrome d'Ehlers-Danlos (43), Syndrome de Duane (44), Syndrome de Turner (45), Syndrome d'hyperimmunoglobuline (46), Syndrome de Möbius (47).

La greffe de cornée doit être un maximum différée du fait de la nécessité d'une médicalisation chronique, des résultats réfractifs parfois incertains et de la gestion difficile de l'amblyopie. Les lentilles de contact rigides perméables aux gaz (LRPG) sont, devant une acuité inaméliorable par verres de lunettes, incontournables. La décision d'adaptation ne doit pas occulter une possibilité de *cross-linking* du collagène cornéen, compatible avec le port de lentilles.

En cas d'évolutivité confirmée, un *cross-linking* du collagène à la Riboflavine peut être proposé. Une méta-analyse publiée en 2016 a retrouvé en cas de kératocône pédiatrique, une amélioration de l'acuité visuelle non corrigée, une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée et une stabilité de la kératométrie à 12 mois. Les résultats à 24 mois retrouvaient une acuité visuelle non corrigée stable, une amélioration de meilleure acuité visuelle corrigée et une amélioration de la kératométrie (48).

Les anneaux intracornéens trouvent leur place dans la stratégie thérapeutique entre l'échec de l'adaptation en lentilles et le recours à la greffe de cornée. Si le résultat visuel est insuffisant, la technique est réversible et permet la réalisation ultérieure d'une greffe de cornée. Cependant, devant des opacités cornéennes centrales, une kératométrie centrale excessive, un hydrops, cette technique ne doit pas être proposée. Cette technique chirurgicale peut donc être proposée chez l'adolescent avant l'option greffe de cornée.

Si une opacité ou une déformation trop importante entrave l'acuité visuelle malgré un équipement optique bien conduit, l'attitude classique était d'attendre 16-18 ans pour proposer une KT. Cependant, on peut à présent proposer une KLAP plus précocement avant que la situation n'évolue vers une atteinte descemetique. En effet, la KLAP s'impose à présent comme la technique de choix

en cas d'indication de kératoplastie chez l'enfant (49,50). Parmi les bénéfices de la KLAP *versus* KT, nous soulignons l'absence de risque de rejet endothélial et une gestion des fils et de l'astigmatisme plus simple chez l'enfant.

On notera qu'un nodule épithélial ou sous-épithélial, ainsi que les classiques stries de Vogt (disparaissant à la pression du globe) ne sont pas à considérer comme une indication anatomique à une greffe.

3.2.2. Kératocône postérieur central

Le kératocône postérieur central est une atteinte postérieure discrète. La surface de la cornée postérieure très convexe est visible avec l'examen à la lampe à fente. Des dépôts pigmentaires apparaissent parfois sur les bords postérieurs. La courbure antérieure de la cornée est normale.

Il existe souvent un astigmatisme irrégulier qui peut entraîner une amblyopie. Une KESD peut être envisagée après échec des mesures optiques (lunettes ou LRPG)

3.2.3. Ulcères cornéens

La présence d'un ulcère cornéen à la naissance fera évoquer une infection par herpès simplex ou une infection bactérienne. La rubéole congénitale est un diagnostic différentiel rare.

Une greffe de cornée peut s'avérer nécessaire en cas de cicatrice cornéenne faisant suite à un ulcère de cornée. Celle-ci sera proposée uniquement après échec d'une adaptation par LRPG (51).

4. Techniques chirurgicales

4.1. KLAP, rotation de cornée, KE, KT, kératoprothèse

Comme nous l'avons détaillé en fonction des indications, une KLAP sera à préférer à une KT autant que possible du fait d'un plus faible risque de rejet et d'une récupération plus rapide diminuant potentiellement le risque d'amblyopie.

La rotation de cornée ipsilatérale peut être une option intéressante à considérer dans des cas d'opacité cornéenne localisée (52).

Les KESD ou KEMD sont pour l'instant réservées aux CEHD, DPP, kératocône postérieur et séquelles de glaucome congénital.

Dans le cas des yeux présentant des échecs de greffe, une kératoprothèse peut être considérée, car le risque de rejet et d'échec du greffon augmente avec la chirurgie répétée (53,54).

4.2. Bilan pré-opératoire

Un contrôle de la pression intraoculaire strict est indispensable avant d'envisager une greffe de cornée chez l'enfant. Celle-ci devra être particulièrement recherchée en cas de dysgénésies du segment antérieur où un glaucome congénital est plus souvent associé.

Une évaluation des paupières est importante afin d'assurer la viabilité du greffon. On recherchera spécifiquement une malposition ou un colobome associé. On évaluera soigneusement la surface cornéenne.

L'évaluation du segment postérieur clinique et/ou échographique est indispensable. On documentera le diamètre cornéen (entre 9,0 et 10,5 mm chez le nouveau-né) et la longueur axiale (entre 15 et 18 mm chez le nouveau-né) pour rechercher une microphthalmie ou inversement une buphtalmie dans le cadre d'un glaucome congénital.

Une échographie UBM peut parfois s'avérer utile (55). Elle permettra de préciser les lésions associées avant d'envisager une greffe.

Un électrorétinogramme et des potentiels évoqués visuels pourront être utiles pour évaluer le potentiel visuel (56).

Un examen général est également indispensable afin de rechercher une pathologie associée.

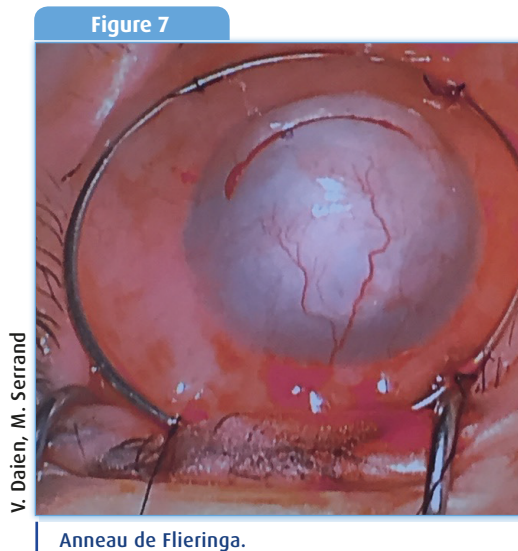
4.3. Spécificités peropératoires des KT pédiatriques

La principale difficulté chirurgicale chez le nourrisson est l'absence de rigidité sclérale conduisant à une « poussée » vitrénne importante et donc à un risque accru d'hémorragie supra choroïdienne ou d'extrusion cristallinienne.

Sur le plan anesthésique, la poussée vitrénne pourra être réduite par l'utilisation de curare (qui inhibe les muscles extraoculaires), une position proclive, une hyperventilation. Le manitol peut également être utilisé à dose de 0,5 – 1,5 g/kg (57). L'utilisation de succinylcholine est à éviter.

Une canthotomie latérale peut être réalisée en cas de fente palpébrale très étroite. Celle-ci permettra également de diminuer la pression intraoculaire (58).

Afin d'éviter le collapsus scléral, un anneau de Flieringa (Figure 7) suturé à la sclère et « suspendu » au blépharostat permet de tracter le globe vers le haut (59). Il doit être fixé à l'épisclère par 4 sutures au Vicryl® 6-0, en prenant soin d'éviter de perforer la sclère mince. Il faut veiller à ce que le spéculum, le chirurgien et l'assistant n'appliquent aucune pression sur l'œil.



Il n'est pas toujours possible d'utiliser un trépan de Hannah en raison de la petite taille de la fente palpébrale. Un trépan à usage unique peut être utilisé en veillant à la régularité de l'incision sur 360°. Dès que la perforation est obtenue (issue d'humeur aqueuse), un myotique peut être injecté dans la chambre antérieure pour limiter la poussée du plan irido-cristallinien. Puis pour éviter les synéchies irido-cornéennes ultérieures plus fréquentes chez l'enfant, un agent viscoélastique peut être injecté dans la chambre antérieure dès que celle-ci est ouverte, sans pression excessive qui pourrait provoquer une hernie de l'iris. Les agents viscoélastiques peuvent également aider à libérer des adhérences irido-cornéennes préexistantes.

La plupart des greffes pédiatriques varient en taille entre 6 et 7,5 mm. Le greffon doit être d'une taille supérieure à la trépanation pour faciliter la reformation de la chambre antérieure et la croissance du globe. Cette différence de taille doit être de 0,5 mm à 1 mm supérieur. Mais certains chirurgiens estiment que surdimensionner le greffon de plus de 0,75 mm augmente le risque de sécheresse et la pente de la cornée (60). Des points séparés profonds et fortement serrés sont préférables à un surjet.

Une petite greffe peut être optiquement suboptimale en raison de la taille d'une pupille plus grande chez les enfants. Le plus faible nombre de cellules endothéliales viables transplantées dans une petite greffe est un autre inconvénient.

L'ablation du cristallin dans le même temps est rarement indispensable, et augmente le risque de complications liées à la poussée vitréenne peropératoire.

Une iridectomie peut approfondir la chambre antérieure, réduisant ainsi le risque de formation de synéchies antérieures ; cependant, celle-ci peut également causer des saignements ou une cataracte. Réaliser une iridectomie peut s'avérer utile sur les yeux préalablement inflammatoires plus à risque de synéchies.

En fin d'intervention, il conviendra de vérifier l'absence de synéchie irido-cornéenne. Une injection sous conjonctivale de corticoïdes est classiquement réalisée.

5. Spécificités postopératoires et suivi

Chez l'enfant, la greffe de cornée provoque une inflammation postopératoire importante. Une libération de fibrine importante et des synéchies irido-cornéennes sont possibles. La cicatrisation rapide peut provoquer une contraction sur 360° entre le greffon et la cornée hôte. Celle-ci peut conduire à un relâchement des sutures associé à un risque accru de néovascularisation, d'infection et de rejet.

Les parents peuvent être impliqués dans la surveillance des cornées de leurs enfants et signaler des sutures lâches ou de nouveaux infiltrats.

Le suivi postopératoire devra être très fréquent : un premier contrôle à 24-48h est indispensable, puis par exemple une fois par semaine le premier mois, puis une fois par mois la 1^{re} année.

Un complément d'examen sous anesthésie générale sera réalisé au moindre doute. Il conviendra de vérifier que la cicatrice de kératotomie est étanche, surveiller l'épithélialisation du greffon, évaluer l'inflammation postopératoire et la pression intraoculaire. La recherche d'une cataracte, d'un glaucome ou d'un décollement de rétine sera particulièrement importante.

5.1. Traitement postopératoire

Le traitement postopératoire associe une brève corticothérapie générale à une corticothérapie topique (collyre et pommade) prolongée à forte dose pendant un mois (8 à 10 gouttes par jour) puis lentement dégressive sur une année. Une pommade antibio-corticoïde est associée le soir.

Une corticothérapie très faiblement dosée par rimexolone peut être poursuivie plusieurs années afin de diminuer le risque de rejet.

On associera systématiquement un collyre à la ciclosporine à 2 %, 2 gouttes par jour, qui diminue le risque de rejet et peut être poursuivi au long cours (61).

Le risque infectieux est accru chez l'enfant, notamment du fait de la corticothérapie prolongée et on associera un antibiotique topique jusqu'à ré-épithélialisation du greffon ou une association corticoïdes-antibiotiques.

Un traitement hypotonisant sera prescrit en cas d'hypertonie observée lors du suivi postopératoire.

On prescrira également une protection oculaire par verres en polycarbonate afin de minimiser le risque de traumatisme.

5.2. Ablation des fils

La cicatrisation cornéenne est beaucoup plus rapide chez l'enfant. Il en résulte un relâchement des sutures source de prurit, de grattage, de néovascularisation et d'infection et donc de rejet. On s'attachera à traquer les fils trop lâches au cours de la surveillance postopératoire.

L'ablation des fils sous anesthésie générale est à réaliser précocement. Chez le petit enfant avant 5 ans, un fil sur deux est généralement enlevé après un mois, le reste à 3 mois. La cicatrisation cornéenne, beaucoup plus rapide que chez l'adulte, est déjà suffisante après ce délai. La correction de l'erreur réfractive et la rééducation d'amblyopie sont entreprises dès que possible.

5.3. Amblyopie et timing de la chirurgie

La greffe de cornée n'est que la première étape de la réhabilitation cornéenne chez l'enfant. Un traitement intensif de l'amblyopie la première année et d'entretien les suivantes est indispensable. Il s'agit du facteur prédictif le plus important de la vision au long cours (5).

En cas d'opacité cornéenne congénitale, la greffe de cornée doit donc être faite le plus rapidement possible. Cependant, le *timing* de la chirurgie reste controversé. Certains auteurs recommandent de réaliser la greffe dès le 3^e mois d'âge pour limiter le risque de développement d'une amblyopie (12) même si en pratique, celle-ci est rarement envisagée avant 6 - 8 mois.

En cas d'atteinte bilatérale, le 2^e œil pourra être envisagé dans les 6 mois suivant la première procédure, même si certains auteurs recommandent une prise en charge beaucoup plus rapprochée (60).

On considère que la greffe est fonctionnelle après ablation des sutures et à partir de 6 mois postopératoire.

Chez les patients ayant une opacification cornéenne acquise et qui sont encore à risque d'amblyopie, la chirurgie doit idéalement être effectuée dans les 3 mois suivant l'apparition des opacités (12).

Une occlusion de l'œil sain sera réalisée dès que possible, dès que la greffe est fonctionnelle après ablation des points.

Faire une réfraction adéquate en postopératoire est difficile mais important afin de corriger l'anisométrie. L'usage de l'atropine comporte un risque de survenue d'un syndrome d'Urrets-Zavalía, correspondant à une mydriase parétique définitive. L'usage du cyclopentolate n'exclut pas la survenue d'un tel syndrome.

5.4. Complications postopératoires

Le rejet de greffe est plus important chez l'enfant que chez l'adulte (3), il survient généralement la première année mais parfois plusieurs années après la greffe. Si le rejet survient pendant la période sensible d'amblyopie, une nouvelle greffe est possible (12).

La survenue d'un glaucome est fréquente, favorisée par la corticothérapie intensive et d'éventuelles anomalies de segment antérieur associées. Elle peut compromettre la survie du greffon et altérer le nerf optique.

La survenue d'une kératite infectieuse est également redoutée. Plus rarement peuvent survenir : une endophthalmie, une hémorragie choroïdienne, une cataracte, un décollement de la rétine voire une phtyسة.

6. Pronostic des KT pédiatriques

Le pronostic est moins bon que chez l'adulte avec un risque de rejet plus élevé. Il dépend fortement de l'étiologie et des anomalies associées du segment antérieur. Il sera meilleur en cas de DPP ou DHCE qu'en cas de sclérocornée ou Peters de type 2.

7. Quel tissu donneur ?

La sélection optimale des tissus donneurs est controversée. Certains auteurs suggèrent de sélectionner des jeunes donneurs âgés de 4 à 30 ans (58). L'utilisation de cornées de donneurs de moins de 3 ans peut conduire à une augmentation de la courbure du greffon final (58). Une cornée jeune d'un donneur âgé de 0 à 5 ans peut entraîner une erreur de réfraction plus imprévisible et peut être plus enclin au rejet chez les adultes ; on pourrait anticiper des difficultés similaires avec les patients pédiatriques (62). Bien que le nombre de cellules endothéliales des donneurs n'ait pas été signalé comme affectant la survie du greffon, un nombre minimal de cellules doit être d'environ 3000 cellules par mm² ou plus (12).

ABRÉVIATIONS :

KT : kératoplastie transfixiante

KE : kératoplastie endothéliale

KLAP : kératoplastie lamellaire antérieure profonde

KESD : kératoplastie endothéliale par le stripping de Descemet

KEMD : kératoplastie endothéliale de la MD

KELF : kératoplastie endothéliale assistée par laser femtoseconde

DHEC : Dystrophie Hériditaire Endothéliale Congénitale

DPP : Dystrophie postérieure polymorphe

LRPG : lentilles de contact rigides perméables aux gaz

MD : Membrane de Descemet

Bibliographie

1. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2013:e339-49.
2. Stevens GA, White RA, Flaxman SR, Price H, Jonas JB, Keeffe J, et al. Global prevalence of vision impairment and blindness: magnitude and temporal trends, 1990-2010. *Ophthalmology* 2013;120:2377-84.
3. Al-Ghamdi A, Al-Rajhi A, Wagoner MD. Primary pediatric keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome. *J AAPOS* 2007;11:41-7.
4. Huang C, O'Hara M, Mannis MJ. Primary pediatric keratoplasty: indications and outcomes. *Cornea* 2009;28:1003-8.
5. Dana MR, Moyes AL, Gomes JA, Rosheim KM, Schaumberg DA, Laibson PR, et al. The indications for and outcome in pediatric keratoplasty. A multicenter study. *Ophthalmology* 1995;102:1129-38.
6. Colby K. Changing times for pediatric keratoplasty. *J AAPOS* 2008;12:223-4.
7. Ashar JN, Pahuja S, Ramappa M, Vaddavalli PK, Chaurasia S, Garg P. Deep anterior lamellar keratoplasty in children. *Am J Ophthalmol* 2013;155:570-4.
8. Ashar JN, Madhavi Latha K, Vaddavalli PK. Descemet's stripping endothelial keratoplasty (DSEK) for children with congenital hereditary endothelial dystrophy: surgical challenges and 1-year outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1341-5.
9. Anwar HM, El Danasoury A, Hashem A. Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty for congenital hereditary endothelial dystrophy. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2012;6:159-63.
10. Panahi-Bazaz M, Sharifipour F, Malekahmadi M. Modified Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty for Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy. *J Ophthalmic Vis Res* 2014;9:522-5.
11. Huang PT. Penetrating keratoplasty in infants and children. *J AAPOS* 2007 Feb;11:5-6.
12. Gloor P. Pediatric Penetrating Keratoplasty. In: *Cornea: surgery of the cornea and conjunctiva*. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (Eds). Elsevier Mosby Publishers, St Louis, MO, USA (2005).
13. Dana MR, Moyes AL, Gomes JA, Rosheim KM, Schaumberg DA, Laibson PR, et al. The indications for and outcome in pediatric keratoplasty. A multicenter study. *Ophthalmology* 1995;102:1129-38.
14. Shi W, Jin H, Li S, Liu M, Xie L. Indications of paediatric keratoplasty in north China. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:724-727.
15. Patel HY, Ormonde S, Brookes NH, Moffatt LS, McGhee CNJ. The indications and outcome of paediatric corneal transplantation in New Zealand: 1991-2003. *Br J Ophthalmol* 2005;89:404-8.
16. Aasuri MK, Garg P, Gokhle N, Gupta S. Penetrating keratoplasty in children. *Cornea* 2000;19:140-4.
17. Sharma N, Prakash G, Sinha R, Tandon R, Titiyal JS, Vajpayee RB. Indications and outcomes of phototherapeutic keratectomy in the developing world. *Cornea* 2008;27:44-9.
18. Basdekidou C, Dureau P, Edelson C, De Laage De Meux P, Caputo G. Should unilateral congenital corneal opacities in Peters' anomaly be grafted? *Eur J Ophthalmol* 2011;21:695-9.
19. Lowe MT, Keane MC, Coster DJ, Williams KA. The outcome of corneal transplantation in infants, children, and adolescents. *Ophthalmology* 2011;118:492-7.
20. Bhandari R, Ferri S, Whittaker B, Liu M, Lazzaro DR. Peters anomaly: review of the literature. *Cornea* 2011;30:939-44.
21. Miller MM, Butrus S, Hidayat A, Wei LL, Pontigo M. Corneoscleral transplantation in congenital corneal staphyloma and Peters' anomaly. *Ophthalmic Genet* 2003;24:59-63.
22. Beltz J, Madi S, Santorum P, Scorgia V, Busin M. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty for endothelial decompensation in buphthalmos. *Am J Ophthalmol* 2013;156:608-15.e1.
23. Quilendrino R, Yeh R-Y, Dapena I, Ham L, Dirisamer M, van Niekerk J, et al. Large diameter descemet membrane endothelial keratoplasty in buphthalmic eyes. *Cornea* 2013;32:e74-8.
24. Desir J, Abramowicz M. Congenital hereditary endothelial dystrophy with progressive sensorineural deafness (Harbayan syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2008 15;3:28.
25. Mittal V, Mittal R, Sangwan VS. Successful Descemet stripping endothelial keratoplasty in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Cornea* 2011;30:354-6.
26. Busin M, Beltz J, Scorgia V. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty for congenital hereditary endothelial dystrophy. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1140-6.
27. Ashar JN, Ramappa M, Vaddavalli PK. Paired-eye comparison of Descemet's stripping endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty in children with congenital hereditary endothelial dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1247-9.
28. Ashar JN, Ramappa M, Chaurasia S. Endothelial keratoplasty without Descemet's stripping in congenital hereditary endothelial dystrophy. *J AAPOS* 2013;17:22-4.
29. Levy SG, Moss J, Noble BA, McCartney AC. Early-onset posterior polymorphous dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1265-8.
30. Krachmer JH. Posterior polymorphous corneal dystrophy: a disease characterized by epithelial-like endothelial cells which influence management and prognosis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1985;83:413-75.
31. Sella R, Rootman D, Bahar I. Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty for posterior polymorphous corneal dystrophy in an 8-month-old boy. *J AAPOS* 2013;17:94-6.

32. Belliveau MJ, Rocha G, Manchur A, Brownstein S. Bilateral Descemet's stripping with endothelial keratoplasty for posterior polymorphous corneal dystrophy in a young phakic patient. *Can J Ophthalmol* 2010;45:180-1.
33. Studeny P, Jirsova K, Kuchynka P, Liskova P. Descemet membrane endothelial keratoplasty with a stromal rim in the treatment of posterior polymorphous corneal dystrophy. *Indian J Ophthalmol* 2012;60:59-60.
34. da Silva Ricardo JR, Medhi J, Pineda R. Indications for and outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty in mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2013;50:376-81.
35. Sati A, Ramappa M, Chaurasia S, Prasad SM. Deep anterior lamellar keratoplasty in case of Hurler-Scheie syndrome. *BMJ Case Rep*;2014. DOI: 10.1136/bcr-2013-202730.
36. Robb RM. Astigmatic refractive errors associated with limbal dermoids. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996;33:241-3.
37. Lang SJ, Böhringer D, Reinhard T. Surgical management of corneal limbal dermoids: retrospective study of different techniques and use of Mitomycin C. *Eye* 2014;28:857-62.
38. Pirouzian A, Ly H, Holz H, Sudesh RS, Chuck RS. Fibrin-glue assisted multilayered amniotic membrane transplantation in surgical management of pediatric corneal limbal dermoid: a novel approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:261-5.
39. Naderan M, Rajabi MT, Zarrinbakhsh P, Farjadnia M. Is keratoconus more severe in pediatric population? *Int Ophthalmol* 2017;37:1169-73.
40. Galvis V, Tello A, Carreño NI, Berrospi RD, Niño CA. Risk Factors for Keratoconus: Atopy and Eye Rubbing. *Cornea* 2017;36:e1.
41. Bykhovskaya Y, Margines B, Rabinowitz YS. Genetics in Keratoconus: where are we? *Eye Vis (Lond)* 2016;3:16.
42. McMahon TT, Kim LS, Fishman GA, Stone EM, Zhao XC, Yee RW, et al. CRB1 gene mutations are associated with keratoconus in patients with leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3185-7.
43. Behrens-Baumann W. Corneal abnormalities in Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Cornea* 1996;15:437.
44. Khan AO, Aldahmesh M. Bilateral Duane syndrome and bilateral aniridia. *J AAPOS* 2006;10:273-4.
45. Macsai M, Maguen E, Nucci P. Keratoconus and Turner's syndrome. *Cornea* 1997;16:534-6.
46. Kim J, Netto MV. Keratoconus associated with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Cornea* 2004;23:93-6.
47. Gusek-Schneider GC, Langenbucher A, Seitz B. Association of keratoconus and Möbius' syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001;38:47-8.
48. Coster DJ, Lowe MT, Keane MC, Williams KA, Australian Corneal Graft Registry Contributors. A comparison of lamellar and penetrating keratoplasty outcomes: a registry study. *Ophthalmology* 2014;121:979-87.
49. Han DCY, Mehta JS, Por YM, Htoon HM, Tan DTH. Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2009;148:744-51.e1.
50. Buzzonetti L, Ardia R, Petroni S, Petrocelli G, Valente P, Parrilla R, et al. Four years of corneal keratoplasty in Italian paediatric patients: indications and clinical outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:2239-45.
51. Smiddy WE, Hamburg TR, Kracher GP, Gottsch JD, Stark WJ. Contact lenses for visual rehabilitation after corneal laceration repair. *Ophthalmology* 1989;96:293-8.
52. Murthy S, Bansal AK, Sridhar MS, Rao GN. Ipsilateral rotational autokeratoplasty: an alternative to penetrating keratoplasty in nonprogressive central corneal scars. *Cornea* 2001;20:455-7.
53. Botelho PJ, Congdon NG, Handa JT, Akpek EK. Keratoprosthesis in high-risk pediatric corneal transplantation: first 2 cases. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1356-7.
54. Aquavella JV, Gearinger MD, Akpek EK, McCormick GJ. Pediatric keratoprosthesis. *Ophthalmology* 2007;114:989-94.
55. Nischal KK, Naor J, Jay V, MacKeen LD, Rootman DS. Clinicopathological correlation of congenital corneal opacification using ultrasound biomicroscopy. *Br J Ophthalmol* 2002;86:62-9.
56. Binder PS, Ayazuddin M, Hintze R. Visual prognosis for corneal transplantation based on preoperative visual evoked potential and electroretinogram. *Ophthalmology* 1982;89:661-7.
57. Comer RM, Daya SM, O'Keefe M. Penetrating keratoplasty in infants. *J AAPOS* 2001;5:285-90.
58. Lekhanont K, Srikumaran D, Karamursel Akpek E. Pediatric Keratoplasty. *Expert Rev Ophthalmol* 2008;3:655-63.
59. Young AL, Leung GYS, Cheng LL, Cheng ACK, Lam DSC. Modification of Flieringa ring fixation. *Eye (Lond)* 2005;19:608.
60. Zaidman GW, Flanagan JK, Furey CC. Long-term visual prognosis in children after corneal transplant surgery for Peters anomaly type I. *Am J Ophthalmol* 2007;144:104-8.
61. Cosar CB, Laibson PR, Cohen EJ, Rapuano CJ. Topical cyclosporine in pediatric keratoplasty. *Eye Contact Lens* 2003;29:103-7.
62. Palay DA, Kangas TA, Stulting RD, Winchester K, Litoff D, Krachmer JH. The effects of donor age on the outcome of penetrating keratoplasty in adults. *Ophthalmology* 1997;104:1576-9.

49.

Intelligence Artificielle et anomalie congénitale de l'œil

Dr Munirah Alafaleq^{1,2}, Pr Dominique Bremond-Gignac¹

1. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Université Paris Cité, Paris

2. Ophthalmology department, Imam Abdulrahman Bin Faisal University, King Fahd Hospital of the University, Dammam, Arabie Saoudite

PLAN

1. Chirurgie robotique
2. Les malformations congénitales de l'œil
3. Analyse génétique

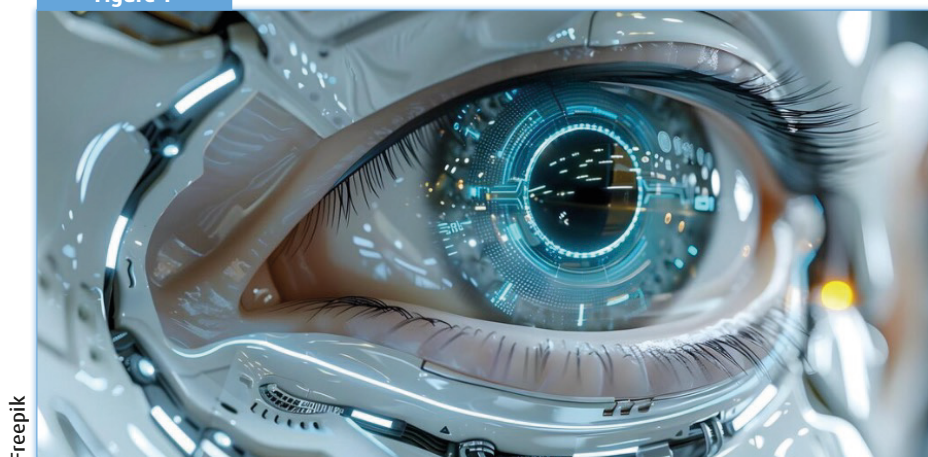
L'Intelligence Artificielle (IA) est apparue récemment dans les domaines médical et chirurgical (1). L'ophtalmologie est l'un des domaines les plus riches qui ont permis au domaine de l'IA de faire partie de son point d'intérêt dans la recherche scientifique (2-7). De nombreuses applications utilisant l'IA ont permis de diagnostiquer de nombreuses pathologies grâce à la reconnaissance d'images et au *deep learning* (DL) (1). L'IA, l'apprentissage automatique (ML) et le DL ont été utilisés dans un contexte ophtalmique pour valider le diagnostic de maladies, lire des images et effectuer une cartographie topographique cornéenne et des calculs des implants intraoculaires. La rétinopathie diabétique (RD), la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et le glaucome sont les trois causes les plus courantes de cécité irréversible à l'échelle mondiale (8). Le COVID-19 a affecté les systèmes de santé. Des applications de l'IA ont émergé en ophtalmologie (**Figure 1**) et seront davantage utilisées dans la recherche clinique, l'éducation et les soins de santé des patients (9). En matière d'IA, le domaine chirurgical en ophtalmologie en est à ses balbutiements (1).

1. Chirurgie robotique

L'ophtalmologie est un domaine en évolution rapide. Ce domaine regroupe des spécialités médicales et chirurgicales avec des exigences distinctes. Les interventions oculaires peuvent être divisées en chirurgie extra-oculaire, intra-oculaire du segment antérieur ou intra-oculaire du segment postérieur (1). De plus, la chirurgie oculaire nécessite des systèmes de visualisation et des paramètres spécifiques, ce qui rend difficile l'intégration de la robotique en chirurgie oculaire (1). L'assistance facilitée par les robots chirurgicaux améliore le contrôle des mouvements, annule les tremblements et améliore la visualisation et la détection de distance. La technologie robotique n'en est qu'à ses débuts en chirurgie oculaire (1, 10).

Les plateformes robotiques et les prototypes spécialisés en ophtalmologie ne sont pas encore réunis. La vitesse et la vélocité sont nécessaires lors de la chirurgie oculaire. Le seuil de retard doit être acceptable en adoptant des stratégies qui préservent la précision du suivi de trajectoire (1).

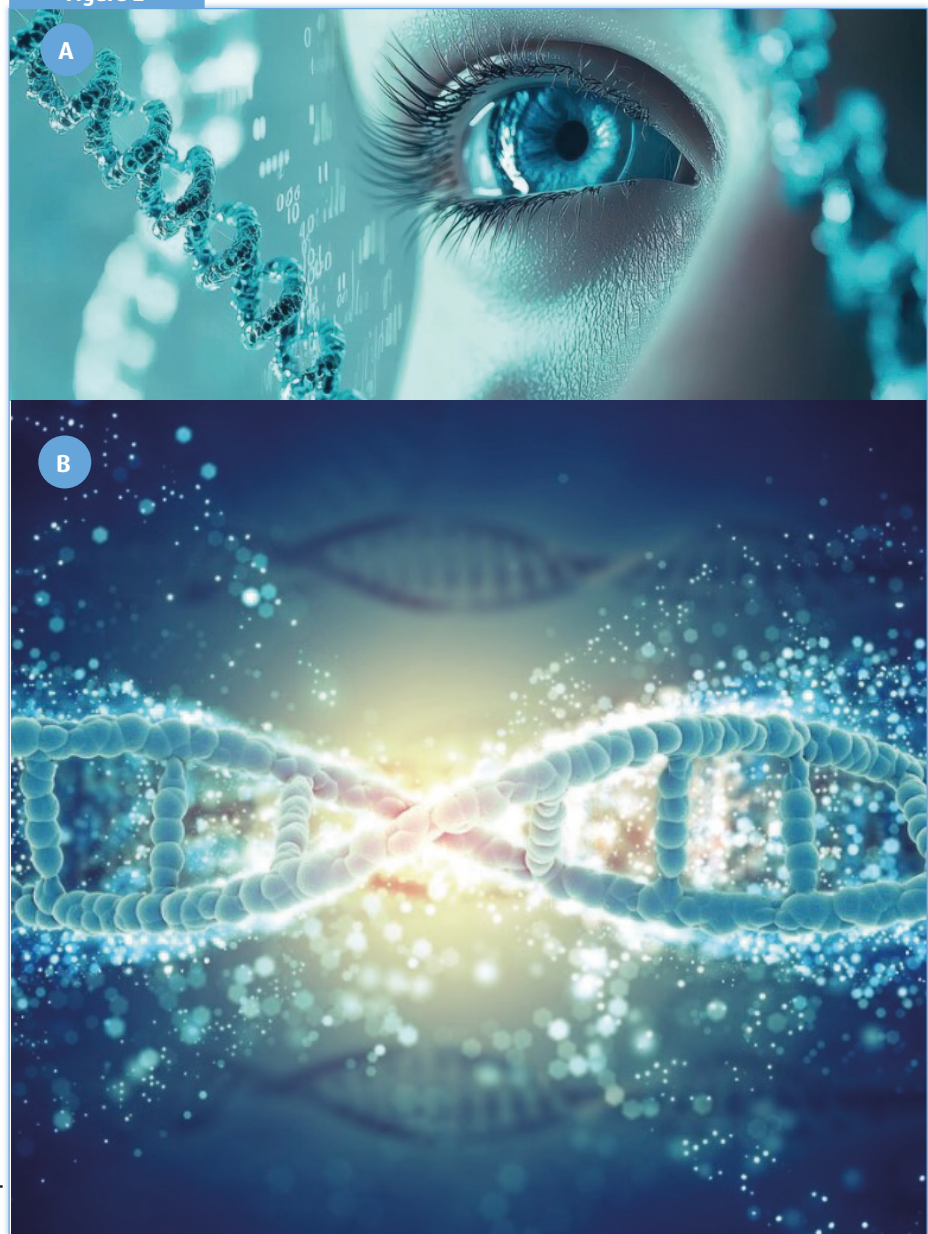
Figure 1



Freepik

Globe oculaire créé par IA.

Figure 2



Freepik

L'intelligence artificielle dans l'étude des malformations congénitales de l'œil.

2. Les malformations congénitales de l'œil

Les anomalies congénitales de l'œil pourraient être les pathologies les plus difficiles pour les ophtalmologistes en termes de diagnostic et de suivi de ces pathologies car elles sont rares avec des phénotypes variables. Celles-ci pourraient être liées à des dystrophies cornéennes héréditaires et asymptomatiques (11) ou des pathologies oculaires aux caractéristiques inhabituelles chroniques sous-diagnostiquées (12-14). L'IA à partir d'images de lampe à fente peut permettre de mieux appréhender les maladies de la surface oculaire et de la cornée (15). Des études complémentaires sont encore nécessaires pour comprendre ces pathologies (14).

3. Analyse génétique

L'analyse génétique (Figure 2A et 2B), comprenant le séquençage ciblé de nouvelle génération (NGS) et le sé-

quençage du génome entier (WGS), aide au diagnostic de ces anomalies congénitales (12-14).

L'intelligence artificielle intégrée dans l'étude des malformations congénitales de l'œil pourrait aider au diagnostic en se reposant sur de solides bases de données disponibles. Ces données précieuses sont souvent rares et pas toujours disponibles.

Les méthodes de *deep learning* sont prometteuses dans le diagnostic basé sur les images. L'analyse des données de diverses caractéristiques oculaires doit être nettoyée en traitant des valeurs manquantes et en codant des variables catégorielles pour préparer les applications d'apprentissage automatique.

L'apprentissage automatique basé sur plusieurs algorithmes, dont la régression logistique, l'arbre de décision et la forêt aléatoire, pourrait être utile dans la prédiction des maladies rares.

Bibliographie

- Alafaleq M. Robotique et cyberchirurgie en ophtalmologie : une perspective actuelle. *J Robot Surg* 2023;17:1159-70.
- Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, Campbell JP, Lee AY, et al. Intelligence artificielle et apprentissage profond en ophtalmologie. *Br J Ophthalmol* 2019;103:167-75.
- Reid JE, Eaton E. Intelligence artificielle pour l'ophtalmologie pédiatrique. *Curr Opin Ophthalmol* 2019;30:337-46.
- Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Intelligence artificielle dans la rétine. Résolution oculaire. *Prog Retin* 2018;67:1-29.
- Gunasekaran DV, Ting DSW, Tan GSW, Wong TY. Intelligence artificielle pour le dépistage, la prédiction et la gestion de la rétinopathie diabétique. *Curr Opin Ophthalmol* 2020;31:357-65.
- Devalla SK, Liang Z, Pham TH, Boote C, Strouthidis NG, Thiéry AH, Girard MJA. La gestion du glaucome à l'ère de l'intelligence artificielle. *Br J Ophthalmol* 2020;104:301-11.
- Kapoor R, Whigham BT, Al-Aswad LA. Intelligence artificielle et imagerie par tomographie par cohérence optique. *Asia Pac J Ophthalmol* 2019;8:187-94.
- Balyen L, Peto T. Intelligence artificielle prometteuse-apprentissage automatique-algorithmes d'apprentissage profond en ophtalmologie. *Asia Pac J Ophthalmol* 2019;8:264-72.
- Hallak JA, Scanzera AC, Azar DT, Chan VPR. Intelligence artificielle en ophtalmologie pendant la COVID-19 et après la COVID-19. *Curr Opin Ophthalmol* 2020;31:447-53.
- Pandey SK, Sharma V. Robotique et ophtalmologie : y sommes-nous déjà ? *Indian J Ophthalmol* 2019;67:988-94.
- Alafaleq M, Georgeon C, Grieve K, Borderie VM. Imagerie multimodale de la dystrophie cornéenne pré-Descemet. *Eur J Ophthalmol* 2020;30:908-16.
- Fardeau C, Alafaleq M, Dhaenens CM, Dollfus H, Koné-Paut I, et al. Syndrome de ROSAH imitant une uvéite chronique. *Clin Genet* 2023;103:453-8.
- Fardeau C, Alafaleq M, Ferchaud MA, Hié M, Besnard C, et al. Lymphome Casitas de la lignée B Phénotype oculaire de mutation génétique. *Int J Mol Sci* 2022;23:7868.
- Kumar SVM, Gunasundari R. Computational intelligence in eye disease diagnosis: a comparative study. *Med Biol Eng Comput* 2023;61:593-615.
- Gurnani B, Kaur K, Lalgudi VG, Kundu G, Mimouni M, et al. Role of artificial intelligence, machine learning and deep learning models in corneal disorders - A narrative review. *J Fr Ophthalmol* 2024;47:104242.
- Alafaleq M, Sordello L, Bremond-Gignac D. Aniridie congénitale et motilité oculaire. *Am J Ophthalmol* 2023;247:145-51.

50.

Thérapie génique dans les dysgénésies du segment antérieur

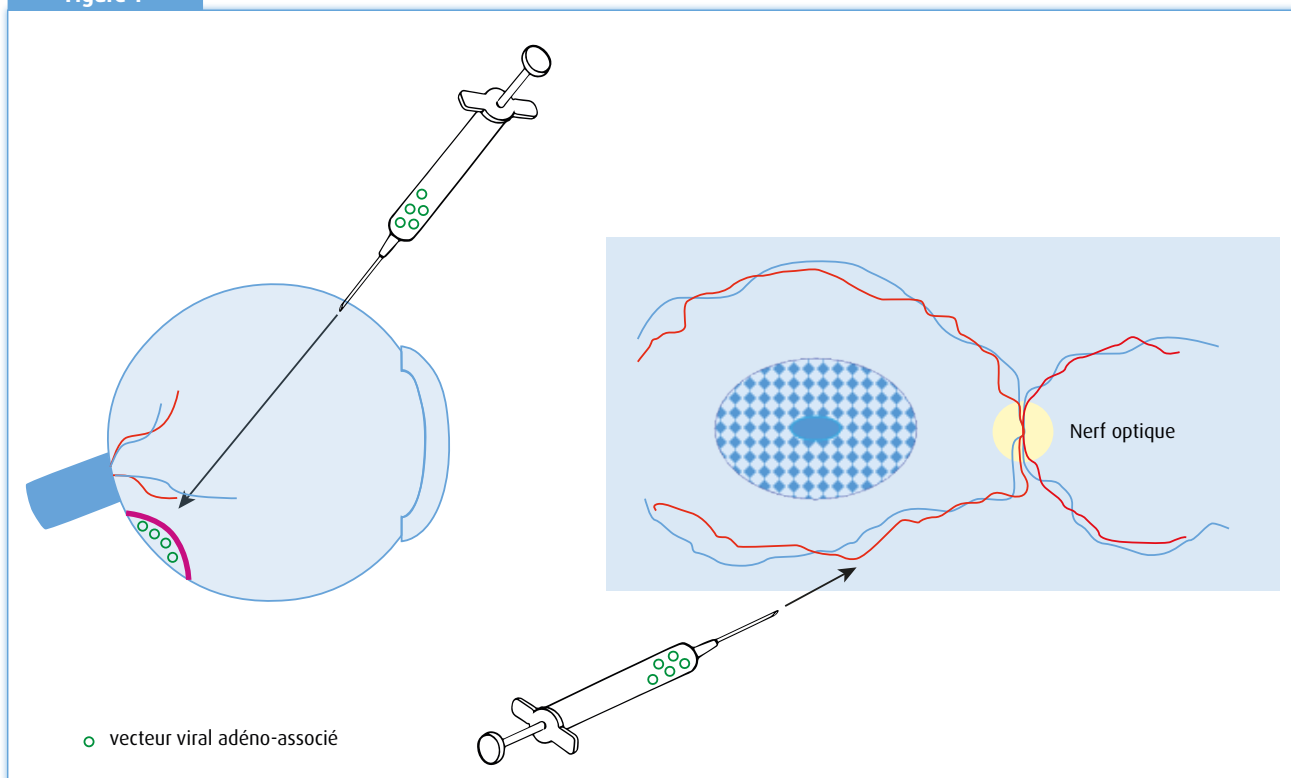
Pr Dominique Bremond-Gignac

Service d'Ophthalmologie, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Cité, Paris

Les maladies oculaires génétiques pédiatriques entraînent souvent une déficience visuelle sévère ou une cécité. L'amaurose congénitale de Leber, dystrophie rétinienne héréditaire (IRD) due à une anomalie du gène *RPE65* a bénéficié de la première thérapie génique approuvée par la FDA et l'EMA, le voretigène neparvovec (VN). Le voretigène neparvovec, administré par injection sous-rétinienne après une vitrectomie de calibre 25 (**Figure 1**), utilise un virus adéno-associé (AAV) non répliquatif comme vecteur pour transférer une copie fonctionnelle du gène *RPE65* dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien. Le VN s'est avéré bien toléré et sûr chez l'homme, avec des résultats encourageants en termes d'efficacité, principalement lorsqu'il est administré tôt dans l'enfance. D'autres thérapies géniques sont en cours de développement pour les dystrophies rétiniennes. Dans les anomalies congénitales du segment antérieur ou de la surface oculaire (insuffisance limbique), la thérapie génique en est à ses débuts. Dans l'aniridie congénitale, l'ataluren, une thérapie de suppression des mutations non-sens, permet une lecture ribosomique des codons de terminai-

son prématurée contenant de l'ARNm, ce qui entraîne la production d'une protéine pleine longueur. L'administration postnatale de gouttes ophtalmiques d'ataluren inverse les défauts de malformation tissulaire congénitale chez les souris Pax6Sey+/- . Cependant, un essai clinique de phase II évaluant l'ataluren par voie orale, qui a déjà été approuvé pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, n'a pas atteint son critère d'évaluation principal. Une formulation d'ataluren en collyre a été récemment évaluée (3) et d'autres molécules sont à l'étude pour les anomalies de la surface oculaire d'origine génétique. Ces études ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques dans l'aniridie congénitale et dans les dysgénésies du segment antérieur. Même si, pour la plupart des maladies du segment antérieur, les études portent encore sur le stade préclinique, pour les maladies héréditaires de la rétine, la traduction a été atteinte, conduisant à l'introduction des premières thérapies géniques dans la pratique clinique. La préservation de la vue des enfants est un enjeu capital car il représente la lutte contre le handicap visuel de l'adulte.

Figure 1



Technique d'injection sous rétinienne de thérapie génique.

Bibliographie

1. Daruich A, Robert MP, Bremond-Gignac D. Gene therapies in pediatric ophthalmology. *Front Ophthalmol (Lausanne)* 2023;3:1188522.
2. Amador C, Shah R, Ghiam S, Kramerov AA, Ljubimov AV. Gene Therapy in the Anterior Eye Segment. *Curr Gene Ther* 2022;22(2):104-131.
3. Djayet C, Bremond-Gignac D, Touchard J, Secretan PH, Vidal F, Robert MP, Daruich A, Cisternino S, Schlatter J. Formulation and Stability of Ataluren Eye Drop Oily Solution for Aniridia. *Pharmaceutics* 2020;13(1):7.

LES QUIZ

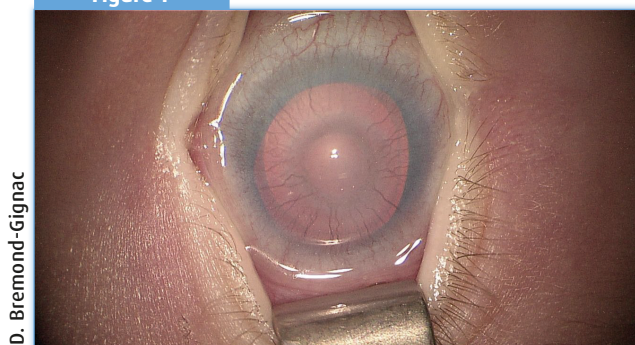
Les quiz

➤ Quiz N° 1

Pr Dominique Bremond-Gignac, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Nourrisson de 1 mois amené par ses parents pour malvoyance et œil « trouble ». L'examen retrouve une aniridie partielle, une anomalie de Peters, et une PIO à 40 témoignant d'un glaucome congénital. Que recherchez vous à l'interrogatoire des parents pour orienter le diagnostic ?

Figure 1



Aniridie partielle, Anomalies de Peters, Glaucome congénital.

➤ Quiz N° 3

Pr Alejandra Daruich, Pr Dominique Bremond-Gignac
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Vous recevez en consultation une patiente de 10 ans pour évaluation d'un « colobome irien unilatéral ». Voici la photographie du segment antérieur.

L'examen du FO ne montrait pas d'anomalie rétinienne, mis à part un reflet maculaire altéré. Quel examen est indispensable à réaliser chez cette patiente pour orienter le diagnostic ?

Figure 3



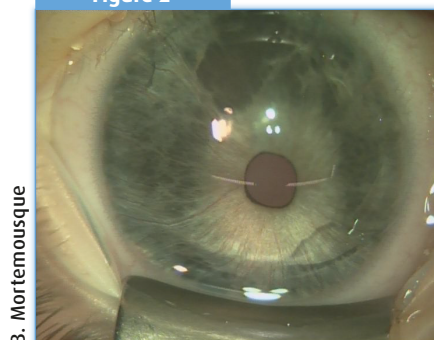
Aspect de colobome irien.

➤ Quiz N° 2

Pr Bruno Mortemousque, Cabinet d'ophtalmologie Foch, Bordeaux

Nourrisson de 1 mois, de sexe masculin, amené par le père en raison de « gros yeux ». Il sait que son épouse a la même chose associée à des pupilles décentrées et qu'elle est traitée pour glaucome. À l'examen de l'enfant on note un diamètre cornéen horizontal de 13 mm des 2 yeux, un aspect du tissu irien irrégulier et une pression intra-oculaire à 9 mmHg. Quel diagnostic évoquez-vous ?

Figure 2



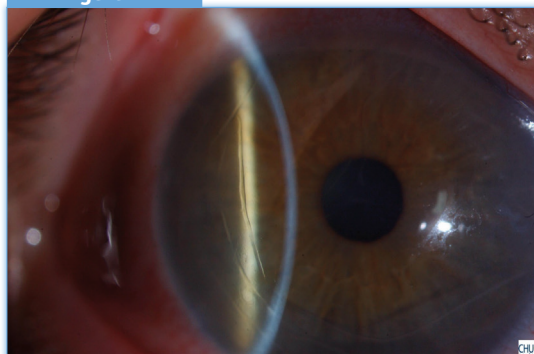
Diamètre cornéen horizontal 13 mm des 2 yeux, aspect du tissu irien irrégulier, corectopie sans hypertension lors de l'examen. Angle pathologique avec trabeculo-irido-cornéodysgénésie périphérique.

➤ Quiz N° 4

Pr Frédéric Chiambaretta, Service d'Ophtalmologie,
CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand

Nourrisson de 1 mois amené par ses parents pour reflets oculaires anormaux. L'enfant est né à terme par voie basse avec forceps. Il n'y a pas d'antécédents familiaux. À la lampe à fente portable, il est observé des stries cornéennes. Quel est le diagnostic et pourquoi ?

Figure 4



Stries cornéennes.

RÉPONSES

➤ Quiz N° 1

L'enfant présentait à la naissance un nombril proéminent. La mère a été examinée et présentait une corectopie. Il s'agit donc d'un Syndrome d'Axenfeld Rieger avec mutation du gène *PITX2*.

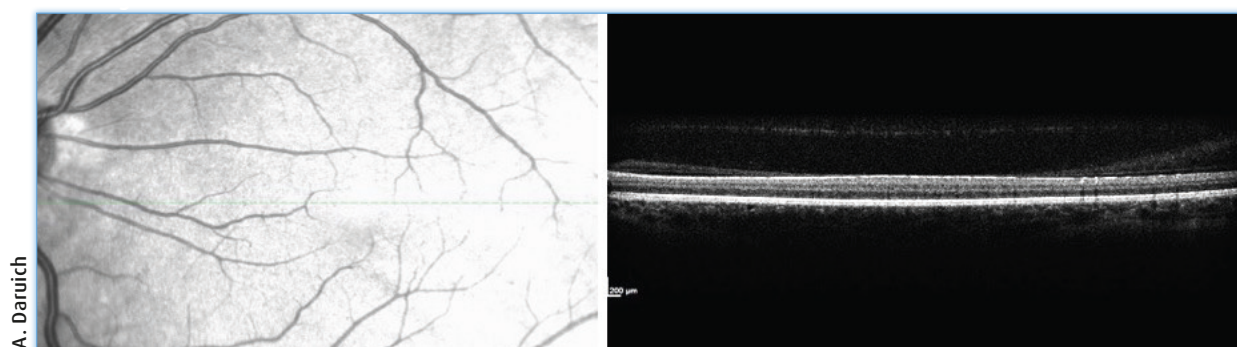
➤ Quiz N° 2

À l'interrogatoire de la mère, celle-ci révèle qu'elle est porteuse d'une mutation *FOXC1* identifiée chez dix membres de sa famille répartie sur 4 générations. L'enfant ne présente pas d'anomalie générale associée.

Le bébé présente un syndrome d'Axenfeld-Rieger avec mutation *FOXC1* touchant 5 générations, avec probables pics d'hypertonie (mégalo cornée) non mis en évidence lors de l'examen sous AG.

➤ Quiz N° 3

Un SD-OCT maculaire. Le SD-OCT montrait une hypoplasie fovéolaire de grade IV, orientant le diagnostic vers une aniridie congénitale et écartant ainsi le diagnostic de colobome irien isolé. Une analyse génétique a confirmé la mutation du gène *PAX6*.



➤ Quiz N° 4

Ruptures strictement verticales de la membrane de Descemet par traumatisme obstétrical par forceps (les stries verticales sont différentes des stries de Haab horizontales des glaucomes congénitaux). Le diagnostic est confirmé par une PIO normale.

