

COMMUNICATION

Du glaucome congénital au glaucome chronique de l'adulte : un continuum clinique et génétique

MOTS CLÉS : GLAUCOME/GÉNÉTIQUE. GLAUCOME À ANGLE OUVERT

From congenital glaucoma to chronic open angle glaucoma in adulthood: a clinical and genetic continuum

KEY-WORDS (Index medicus): GLAUCOMA/GENETICS. GLAUCOMA, OPEN-ANGLE.

Jean-Louis DUFIER *, Jean-Michel ROZET **, Josseline KAPLAN **, Olivier ROCHE **

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Le glaucome congénital, véritable hydrocéphalie de l'œil, est défini par une hyperpression oculaire se manifestant par une buphtalmie chez l'enfant jusqu'à l'âge de trois ans du fait de l'élasticité de la paroi oculaire permettant sa croissance. Plus tard, le glaucome juvénile chez l'adolescent, puis le glaucome chronique chez l'adulte, ne modifient pas l'aspect extérieur de l'œil car la coque oculaire a perdu son élasticité. Cependant l'hyperpression oculaire chronique entraîne une excavation d'origine ischémique de la tête du nerf optique responsable d'une amputation progressive et insidieuse du champ visuel qui en fait toute la gravité car pouvant conduire à la cécité. Comme la plupart des maladies oculaires, les différents types de glaucome sont génétiquement déterminés et les altérations de plusieurs gènes ont été reconnues responsables de leur survenue. Ces gènes altérés peuvent s'exprimer plus ou moins tôt dans l'existence laissant présager le rôle de gènes modulateurs. On connaît le rôle prépondérant des altérations du gène CYP1B1 dans le glaucome congénital primitif classique, celles des gènes PITX2, FOXC1, PAX6 et LOXC1 dans les glaucomes congénitaux secondaires dysgénésiques et celles du gène MYOC dans la genèse du glaucome chronique de l'adulte. L'observation d'une famille non consanguine mutée dans CYP1B1 montre dans une même fratrie deux cas de glaucome congénital primitif classique de l'enfant et deux cas de glaucome chronique de l'adulte.

* Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : jean-louis.dufier@nck.aphp.fr

** Services d'Ophtalmologie et de Génétique médicale, Hôpital universitaire Necker enfants malades APHP — Université Paris Descartes

Tirés à part : Professeur Jean-Louis DUFIER, même adresse

Article reçu le 4 juillet 2012, accepté le 8 octobre 2012

SUMMARY

Congenital glaucoma, a true hydrocephalus of the eye, is defined by ocular hypertension resulting in buphthalmos in children up to three years old, the elasticity of the eye wall allowing its expansion. Juvenile glaucoma in teenagers and chronic glaucoma in adults do not alter the external aspect of the eye, as the eyeball has lost its elasticity. However, chronic ocular hypertension always causes ischemic excavation of the optic nerve head, leading to insidious amputation of the visual field and, potentially, blindness. Like most ophthalmological disorders, the different types of glaucoma have been shown to be genetically determined, and alterations in several genes have been identified. These altered genes can be expressed more or less early in life, suggesting a role of modifier genes. The role of CYP11B1 alterations in classic primary congenital glaucoma is well known, as is the role of PITX2, FOXC1, PAX6 and LOXC1 alterations in secondary congenital glaucoma due to iridodysgenesis, and of MYOC alterations in the genesis of chronic glaucoma in adulthood. An outbred family carrying CYP11B1 mutations in the compound heterozygous state includes two sibs with primary congenital glaucoma and two others who developed chronic glaucoma in adulthood.

INTRODUCTION

Le glaucome qui affecte environ 2 % de la population française est classiquement défini par la triade hypertension oculaire, amputation du champ visuel, altération de la tête du nerf optique par atrophie de ses fibres. Ce terme générique recouvre en fait de très nombreuses formes cliniques, aiguës ou chroniques, précoces ou tardives, primitives ou secondaires, malformatives, dégénératives, tumorales, etc. Revisitée par la génétique, cette apparente hétérogénéité clinique semble pouvoir être remembrée tout au moins dans plusieurs de ses aspects. Il en est ainsi des glaucomes congénitaux, juvéniles et chroniques de l'adulte reliés en un continuum clinique et génétique dans certaines familles.

GLAUCOME CONGÉNITAL

Le **glaucome congénital** est facilement reconnaissable chez un nourrisson buphtalme, photophobe et larmoyant. L'enfant du Docteur Roulin par Vincent Van Gogh en est une parfaite illustration. Il est buphtalme car jusqu'à l'âge de trois ans, la sclère plus riche en fibres élastiques qu'en fibres collagènes est extensible ce qui permet d'ailleurs la croissance du globe oculaire. L'œdème de cornée est lié aux vergetures de la membrane de Descemet comme le montrent particulièrement bien l'ultrabiomicroscopie et l'anatomo-pathologie.

Le glaucome congénital est une urgence chirurgicale, il doit être opéré dès le diagnostic posé. Si le diagnostic est posé dès la naissance, le nouveau-né doit être opéré le jour de la naissance, seul moyen d'éviter la cécité.

Son caractère héréditaire est incontestable mais le mode de transmission a été extrêmement controversé au cours des années 1960-1980 : tantôt considéré comme récessif autosomique, tantôt comme dominant autosomique, tantôt comme dépendant d'une hérédité polygénique multifactorielle.

Il est probable que différents types de glaucomes congénitaux ont été mélangés dans les échantillons de patients, ce qui souligne la nécessité d'un typage précis de la malformation et d'un examen soigneux de tous les apparentés.

En effet, comme le strabisme et le nystagmus, le glaucome congénital est à la fois une maladie et un symptôme. Il est une maladie dans ce qu'il est convenu d'appeler le glaucome congénital primitif classique et devient un symptôme pour tout un ensemble malformatif dénommé dysgénésies du segment antérieur responsables de glaucomes secondaires.

Le glaucome congénital primitif classique

Il est dû à un retard d'apoptose. À la naissance, l'angle est encore de type fœtal et l'on voit en coupe histologique l'insertion trop antérieure de l'iris, la grande densité de la maille trabéculaire au voisinage du canal de Schlemm qui est de ce fait imperméable. La présence d'une « d'une membrane de Barkan » faisant écran devant le canal de Schlemm dans l'angle irido-cornéen n'a jamais été retrouvée chirurgicalement ni prouvée histologiquement. Ceci explique la grande efficacité de la trabéculotomie externe dans ce type de glaucome. La transmission est de type récessif autosomique favorisée par la consanguinité fréquente dans ces familles, alors que les glaucomes secondaires dysgénésiques sont transmis selon le mode dominant autosomique.

Les glaucomes congénitaux secondaires dysgénésiques

Ils résultent d'une anomalie de la migration des cellules de la crête neurale. Ce sont donc des neuro-cristopathies.

Dès la huitième semaine de la vie embryonnaire, les cellules de la crête neurale prosencéphalique colonisent en trois vagues successives le mésenchyme primaire situé entre l'ectoblaste de surface et le cristallin. Une première vague contribue à la formation du trabéculum et de l'endothélium cornéen. Une deuxième vague va donner le stroma cornéen, une troisième l'iris antérieur. De sorte que, si l'on excepte l'épithélium cornéen et le cristallin qui sont tous les deux d'origine épiblastique comme la peau (d'où de nombreux syndromes oculo-cutanés) et l'épithélium pigmenté de l'iris qui est d'origine neurectoblastique comme la rétine, la totalité de la chambre antérieure est dérivée de la crête neurale.

Ces dysgénésies du segment antérieur constituent une suite cohérente qui part de l'embryotoxon postérieur jusqu'aux malformations les plus graves avec pour dénominateur commun un glaucome secondaire plus ou moins précoce. Elles doivent donc être surveillées toute la vie.

L'ultrabiomicroscopie est un examen complémentaire essentiel pour le typage des malformations : l'embryotoxon postérieur, à un stade de plus l'anomalie d'Axenfeld avec sa synéchie irido-cornéenne, à un stade de plus l'anomalie de Rieger qui s'adjoint une correctopie et une polycorie.

Au maximum est réalisée l'aniridie par altération du gène Pax6 soit génique de transmission dominante autosomique soit chromosomique (del 11p1.3) dans le cadre d'un syndrome des gènes contigus WAGR (Tumeur de Wilms, Aniridie, Anomalies des organes Génitaux externes, Retard mental).

L'absence totale d'endothélium cornéen est responsable de la sclérocornée congénitale où l'examen en ultrabiomicroscopie est indispensable avant toute décision opératoire car on a parfois la désagréable surprise de voir que le cristallin ne s'est pas disjoint de la cornée.

L'absence partielle d'endothélium cornéen, généralement dans sa partie centrale est responsable de l'anomalie de Peters bien reconnaissable par les adhérences iriennes antérieures.

Enfin l'anomalie de von Hippel résulte d'une absence totale d'endothélium et de stroma cornéens surtout à la partie centrale de la cornée qui n'est fermée que par le mince épithélium d'origine épiblastique. Là encore l'examen en ultrabiomicroscopie peut mettre en évidence un cristallin serti dans le chaton cornéen.

Sur le plan génétique, certains arbres généalogiques de transmission dominante autosomique illustrent particulièrement bien la très large variabilité d'expression, non seulement intra-familiale mais aussi chez un même patient, puisqu'elles rassemblent tous ces phénotypes dans une même famille ou chez un même individu, suggérant le rôle de gènes modulateurs.

Les glaucomes congénitaux syndromiques

Ils sont aussi des neuro-cristopathies. En effet, les cellules de la crête neurale constituent deux cordons de part et d'autre tout le long du tube neural. Ils sont donc impliqués non seulement dans la formation de l'œil mais aussi dans la formation des arcs branchiaux.

D'où de multiples associations malformatives constituant autant de glaucomes syndromiques : glaucome congénital avec microtie (Figure 1), syndrome de Pierre Robin, syndrome de Meckel, syndrome d'Axenfeld- Rieger.

Les altérations de nombreux gènes sont responsables des différents types de glaucomes congénitaux :

- Le gène CYP1B1 (GLC3A 2p2.2) qui code le cytochrome P 450 est prépondérant pour le glaucome congénital primitif classique ;
- Les gènes PITX2 (4q 25-2.6) FOXC1 (6p2.5) PAX6 (11p1.3) LOXL1 (15q2.2) sont impliqués dans le développement oculaire et leurs altérations responsables de glaucomes congénitaux secondaires dysgénésiques.



FIGURE 1. — Glaucome congénital syndromique avec microtie

Beaucoup restent à découvrir en sachant que tous les gènes programmeurs du développement de l'œil sont des gènes candidats.

GLAUCOME JUVÉNILE

Le glaucome juvénile fait le lien entre le glaucome congénital et le glaucome chronique de l'adulte Sa terminologie a le mérite de dater la survenue du glaucome au-delà de trois ou quatre ans lorsque la sclère qui a perdu ses fibres élastiques n'est pratiquement plus extensible, mais ne préjuge pas de sa cause, ou glaucome congénital d'expression retardée, ou glaucome primitif à angle ouvert de survenue très précoce.

C'est donc un glaucome toujours grave car le diagnostic risque d'être méconnu puisqu'il ne modifie pas l'aspect extérieur de l'œil.

Le diagnostic sera porté par la mesure systématique du tonus oculaire et l'examen du fond d'œil chaque fois qu'un antécédent d'hypertonie oculaire ou de dysgénésie du segment antérieur est découvert chez l'un des parents. Sinon, ce sont quelques signes fonctionnels comme une fatigue visuelle ou un fléchissement scolaire qui conduiront à poser le diagnostic.

Ce qui souligne la nécessité d'un examen par un médecin ophtalmologiste chaque fois qu'un enfant est amené pour un trouble visuel qu'il serait un peu léger d'attribuer à un simple trouble de la vision relevant d'une prescription de lunettes.

Sinon, le glaucome juvénile va évoluer à bas bruit de façon défavorable comme le glaucome chronique à angle ouvert de l'adulte.

GLAUCOME PRIMITIF À ANGLE OUVERT

Le glaucome primitif à angle ouvert est, avec le diabète, la cause la plus fréquente de perte de la vision à l'âge adulte. Il évolue insidieusement sans douleur ni rougeur oculaire, sans altération de l'acuité visuelle sauf à son stade terminal d'atrophie du nerf optique, lorsque le champ visuel agonique ne laisse plus qu'un vague îlot de vision temporale.

Seule la mesure systématique de la pression oculaire et l'examen du fond d'œil à l'âge de la presbytie permettent d'en poser le diagnostic et d'entreprendre un traitement adapté sous surveillance du champ visuel et de la pression oculaire.

Cette surveillance doit s'exercer plus tôt lorsqu'on a la notion d'antécédents glaucomateux dans la famille. En effet, ce type de glaucome est transmis sur le mode dominant autosomique avec un risque de 50 % à chaque génération. De nombreuses altérations de gènes sont responsables du glaucome chronique de l'adulte, mais avec une nette prépondérance du gène MYOC (GLC1A 1q2.3) codant la protéine TIGR (Trabecular meshwork Induced Glucocortoid Response).

GÈNES EN CAUSE

L'altération de tous ces gènes constitue des pièges pour le généticien car les causes des glaucomes sont multiples, tout particulièrement le glaucome juvénile.

Ils peuvent relever de l'expression tardive d'une mutation dominante dans un gène de glaucome secondaire par trabéculo-dysgénésie (PITX2) ou de l'expression tardive et inattendue d'une mutation récessive dans le gène prépondérant du glaucome congénital primitif classique (CYP1B1).

À contrario, ils peuvent dépendre de l'expression précoce d'une mutation dominante du gène responsable du glaucome primitif à angle ouvert de l'adulte (MYOC).

L'étude des corrélations phénotype-génotype d'une famille non consanguine porteuse d'une mutation hétérozygote dans le gène CYPB1 illustre parfaitement ce

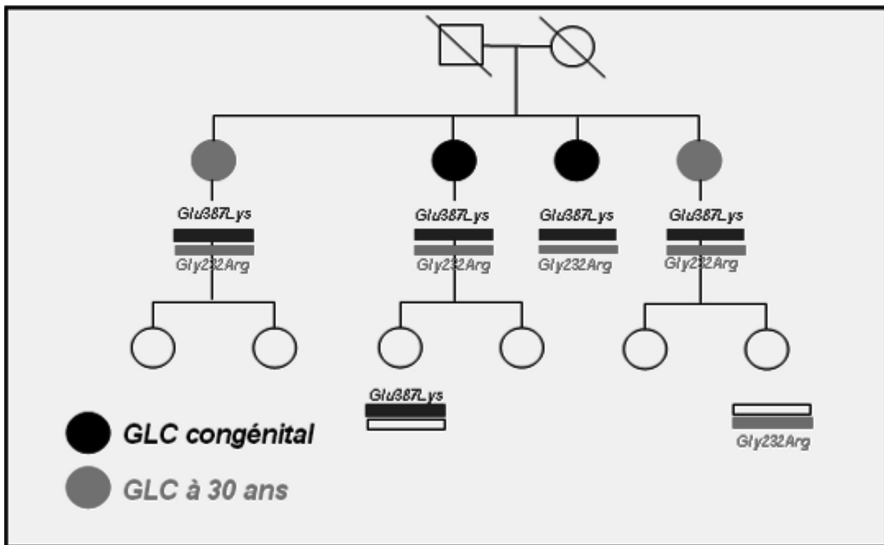


FIGURE 2. — Glaucome congénital primitif et chronique de l'adulte dans une même fratrie (mutée dans CYP1B1 (2p22) — GLC3A — Cytochrome P 450)

continuum clinique et génétique puisque dans une même fratrie on retrouve deux enfants atteints de glaucome congénital primitif classique et deux adultes ayant un glaucome chronique apparu à l'âge de trente ans (Figure 2).

CONCLUSION

Alors qu'ils étaient considérés jusqu'alors comme des entités indépendantes, les différents types de glaucome, congénital, juvénile et chronique de l'adulte constituent une unité dans un continuum clinique et génétique. La même mutation d'un même gène peut conduire à des phénotypes différents de glaucome en fonction de l'âge d'apparition, ce qui suggère le rôle de gènes modulateurs. Cette constatation s'avère d'une importance considérable pour le conseil génétique et le dépistage précoce dans les familles à risque de glaucome quelle que soit sa survenue précoce ou tardive.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] DUFIER J.L., KAPLAN J. — Œil et Génétique, Masson Édit. 2005, 1 vol. 600 p.

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN

La Commission nationale de l'informatique et des libertés a été hostile à l'information des familles concernées par une affection telle que le glaucome, or il est impératif de faire un dépistage pour traiter sans retard comme vous l'avez bien dit. Comment sortir de ce dilemme ?

Comme vous voulez bien le souligner, le dépistage précoce d'une affection d'évolution aussi insidieuse et muette que le glaucome chronique ne peut être assuré que par une large diffusion des connaissances auprès des patients potentiels et de leurs familles.

Le rôle des Associations de malades s'avère fondamental dans la prise de conscience du risque sans pour autant déroger au principe absolu du secret médical.

M. Henry HAMARD

Comment peut-on expliquer que le même gène altéré puisse s'exprimer à des âges différents de la vie ?

Il est effectivement tout à fait intéressant de constater qu'un même gène peut avoir une action inductrice au cours de l'organogénèse et protectrice d'un organe ou d'une fonction à l'âge adulte.

Ceci montre le rôle primordial de gènes modulateurs qui régulent la fonction d'autres gènes induisant ou inhibant dans le temps leur rôle tout au long de l'existence soulignant, s'il en était besoin, la nécessité de surveiller la pression oculaire tout au long de la vie chez les personnes atteintes de glaucome congénital et chez les adultes de leur entourage.

M. Jean DUBOUSSET

Vous avez insisté sur l'extrême urgence du traitement chirurgical du glaucome congénital. Y a-t-il un manque de détection anténatal en particulier dans les familles à risque ?

Le dépistage anténatal du glaucome congénital est particulièrement délicat et nécessite le concours d'échographistes très pointus disposant d'un matériel de haute résolution permettant la détection d'une inégalité de taille entre les deux yeux ou une croissance oculaire excessive dans les derniers mois de grossesse.

M. François LEGENT

Se tiennent parfois des campagnes de dépistage de glaucome dans les villes. Quelle est l'efficacité de telles campagnes ? Qui les finance ?

Effectivement, des campagnes de dépistage du glaucome ont pu être organisées par des unités mobiles dans certaines villes avec le soutien de Sociétés Savantes et le concours de Laboratoires ophtalmologiques.

M. Jean-Yves LE GALL

Connaît-on les mécanismes physiopathologiques responsables des glaucomes dus à des mutations du cytochrome P450 ?

Le gène CYP1B1 code un des cytochromes P450 et constitue le gène prédominant dont l'altération est responsable du glaucome congénital.

La famille des cytochromes P450 est très étendue et leur action catalytique intervient dans de très nombreux phénomènes biologiques.

On peut, peut-être rapprocher leur rôle dans le métabolisme des hormones stéroïdes puisque l'on sait que la pression intra-oculaire varie au cours du nycthémère et suit très fidèlement le cycle du cortisol.

M. Pierre RONCO

Les mutations mises en évidence dans le gène CYP450 sont-elles isolées ou associées à des mutations/polymorphismes d'autres gènes qui pourraient rendre compte de l'expression phénotypique variable ? Quels sont les résultats du séquençage complet de l'exome chez ces patients ? Quels polymorphismes ce séquençage complet a-t-il mis en évidence ?

Les mutations mises en évidence dans le gène CYP450 sont habituellement isolées.

M. François-Bernard MICHEL

Tous les pédiatres sont-ils informés de l'urgence nécessaire du traitement du glaucome néonatal ? Des campagnes médiatiques onéreuses sont réalisées pour le diagnostic de la DMLA. Quel est le rapport fréquence/gravité, santé publique de la première par rapport au glaucome ?

Le premier examen ophtalmologique fait dès la naissance par la sage-femme, le médecin obstétricien ou le pédiatre font que la buphtalmie caractéristique du glaucome congénital ne peut guère échapper à leur connaissance.

Peu après, le comportement visuel anormal du nourrisson attirera l'attention des parents qui ne manqueront pas d'alerter leur pédiatre et leur ophtalmologiste bien informés en France de l'urgence d'une prise en charge chirurgicale.

