

COMMUNICATION

Conception actuelle du glaucome congénital et déductions cliniques, génétiques, et thérapeutiques

MOTS-CLÉS : GLAUCOME CONGÉNITAL. DYSGÉNÉSIES DU SEGMENT ANTÉRIEUR DE L'ŒIL. CRÊTES NEURALES. APOPTOSE

Current conception of congenital glaucoma and clinical, genetic and therapeutic deductions

KEY-WORDS: CONGENITAL GLAUCOMA. EYE'S ANTERIOR CHAMBER DYSGENESIS. NEURAL CRESTS. APOPTOSIS

Jean-Louis DUFIER *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

On connaît bien, chez l'adulte, le glaucome chronique par l'altération insidieuse qu'il entraîne au niveau du champ visuel de même que le glaucome aigu par fermeture de l'angle du fait de sa brutalité, de ses douleurs insupportables et parfois ses signes digestifs qui peuvent en imposer pour une urgence abdominale. En revanche on connaît moins, chez l'enfant, le glaucome congénital, beaucoup moins fréquent, au point d'appartenir à la grande famille des maladies rares. Et cependant il est extrêmement grave et constitue une urgence chirurgicale seule susceptible d'éviter une cécité définitive chez le nouveau-né ou le nourrisson. Comme la plupart des maladies oculaires, il est génétiquement déterminé et les altérations de plusieurs gènes ont été reconnues responsables de sa survenue. Ces gènes altérés peuvent s'exprimer plus ou moins tôt dans l'existence laissant présager le rôle de gènes modulateurs. Il apparaît extrêmement intéressant par les études embryologiques, génétiques et thérapeutiques qu'il a suscitées.

* Membre de l'Académie nationale de médecine. Clinique Roosevelt, 9 rue Jean Goujon 75008 Paris

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

Article reçu et accepté le 28 mars 2017

SUMMARY

Chronic glaucoma is well known in adults due to the insidious alteration in the visual field as well as acute glaucoma due to its brutality, unbearable pain and sometimes digestive signs which can impose for an abdominal emergency. On the other hand, congenital glaucoma, less frequent, is less known in children, to the point of belonging to the large family of rare diseases. And yet it is extremely serious and constitutes a surgical emergency alone capable of avoiding definitive blindness in the newborn or infant. Like most ocular diseases, it is genetically determined and alterations of several genes have been recognized as responsible for its occurrence. These altered genes can express themselves more or less early in life suggesting the role of modulating genes. It appears to be extremely interesting in the embryological, genetic and therapeutic studies it has provoked.

INTRODUCTION

Le glaucome congénital, véritable hydrocéphalie de l'œil, est défini par une hyperpression oculaire se manifestant par une buphtalmie, la plus souvent bilatérale, chez l'enfant jusqu'à l'âge de trois ans.

Il est facilement reconnaissable chez un nouveau-né ou un nourrisson buphtalme, photophobe et larmoyant. L'enfant du Docteur Roulin par Vincent Van Gogh en est une parfaite illustration.

DESCRIPTION

Il est buphtalme car jusqu'à l'âge de trois ans, la paroi sclérale plus riche en fibres élastiques qu'en fibres collagènes est extensible ce qui permet d'ailleurs la croissance du globe oculaire.

Il est larmoyant et esquive la lumière du fait de l'œdème qui infiltre ses cornées.

Cet œdème est lié aux ruptures (vergétures appelées stries de Haab) de la membrane de Descemet cornéenne sous l'effet de l'extrême hyperpression oculaire 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 que l'hyperpression intra-oculaire n'entraîne la cécité par l'opacification définitive de la cornée et par l'atrophie du nerf optique d'origine ischémique.

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.

DISCUSSION

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** 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. Il n'y a pas de membrane de Barkan qui n'a d'ailleurs jamais été retrouvée chirurgicalement ni prouvée histologiquement.

Ceci explique la grande efficacité de la chirurgie par 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** résultent d'une anomalie de la migration des cellules de la crête neurale. Ce sont donc des neuro-cristopathies.

On sait que dès la 8^e 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 1^{re} vague contribue à la formation du trabéculum et de l'endothélium cornéen.

Une 2^e vague va donner le stroma cornéen

Une 3^e vague va donner 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 oculocutanés) 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 déno-

minateur commun un glaucome secondaire plus ou moins précoce voire congénital. 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 ajoute 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 du syndrome des gènes contigus W.A.G. R (Wilm's tumor, Aniridia, Gonadoblastoma, mental Retardation).

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 des adhérences iriennes antérieures.

Enfin l'anomalie de von Hippel constitue l'extrémité du spectre de gravité. Elle résulte d'une absence totale d'endothélium et de stroma cornéen surtout à la partie centrale de la cornée qui n'est plus fermée que par l'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 syndromiques** sont aussi des neuro-cristopathies.

Les cellules de la crête neurale constituent deux cordons de part et d'autre et 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 très nombreuses associations malformatives constituant autant de glaucomes syndromiques glaucome congénital avec microtie, syndrome de Pierre Robin, syndrome de Meckel, syndrome d'Axenfeld-Rieger.

De nombreuses altérations de gènes sont responsables des différents types de glaucomes congénitaux. On note la prépondérance de CYP1B1 (GLC3A en 2p2.2) qui code le cytochrome P450 pour le glaucome primitif classique.

Les gènes PITX2 (4q25-2.6) FOXC1 (6p2.5) PAX6 (11p1.3) LOXL1 (15q2.2) sont impliqués dans le développement oculaire et leurs altérations responsables de glaucomes secondaires dysgénésiques.

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

RÉSULTATS

L'embryologie ayant montré l'origine malformative du glaucome congénital, et la clinique l'urgence de sa prise en charge, le traitement chirurgical (trabéculectomie externe ou perforante) est seul susceptible d'obtenir la décompression oculaire immédiate et durable. Cependant, au cours de la surveillance ophtalmologique qui devra durer toute la vie, un traitement médical adjuvant par l'instillation de collyre hypotonisant, l'utilisation du laser ou une réintervention peuvent être nécessités par la réascension de la pression oculaire. Enfin, en cas d'opacification de la cornée, une kératoplastie selon la technique à ciel fermé sera indispensable pour restaurer la fonction visuelle.

CONCLUSION

Le glaucome congénital, revisité par la génétique et l'embryologie, bénéficie d'un profond remembrement de sa nosologie. Il en découle deux conséquences : une prise en charge chirurgicale mieux ciblée, la possibilité d'un dépistage des sujets génétiquement prédisposés, et peut-être une approche moléculaire en vue de la recherche de nouvelles perspectives thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

- [1] Dufier JL, Kaplan J. Oeil et Génétique. 1^{re} édit. Paris : Masson, 2005, disponible sur retinavi-sionet.retinaaudition.fr
- [2] Bechetoille A. Les glaucomes. 1^{re} édit. Paris : Japperenard, 1997.
- [3] François J. L'hérédité en ophtalmologie. 1^{re} édit. Paris : Masson, 1958.

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN

Cet exposé a bien montré que le glaucome congénital isolé ou associé à une anomalie de la ligne médiane est une neurocristallopathie. Les glaucomes retardés de l'adulte auraient-ils un continuum de formes dominantes ? L'opération d'iridectomie initiée par l'ophtalmologiste bordelais Félix Lagrange (1857-1938) qu'il l'avait fait titulariser à l'Académie était-elle efficace ?

Dans sa forme dominante autosomique, le glaucome congénital est dû à une dysgénésie plus ou moins sévère du segment antérieur de l'œil lié à un trouble de la migration des cellules de la crête neurale prosencéphalique. Il peut être d'expression très retardée, chez l'adulte, lorsque la malformation est minime, comme dans l'embryotoxon postérieur, par exemple.

La forme récessive autosomique, par retard de maturation de l'angle irido-cornéen resté de type fœtal à la naissance par retard d'apoptose des cellules entourant le canal de Schlemm est liée à la mutation du gène *CYP11B1* situé au locus *GLC3A* et codant le cytochrome P 450 du type 11B1. Effectivement, nous avons pu observer dans une même fratrie, deux cas de glaucome congénital et deux cas de glaucome chronique de l'adulte, tous mutés dans le gène *CYP11B1*.

Félix LAGRANGE publia en 1905 dans les compte-rendus de la Société de Médecine de Bordeaux, la description d'une nouvelle intervention anti-glaucomeuse appelée *sclérecto-iridectomie*.

Cette opération géniale est devenue l'archétype des interventions fistulisantes associant l'excision d'un fragment de la paroi sclérale (*sclérectomie*) destinée à créer une soupape tout en évitant le prolapsus de l'iris grâce à une résection irienne (*iridectomie*).

Elle fut améliorée par l'apport de la suture du volet conjonctival, puis par la création d'un volet scléral suturé (*trabéculectomie perforante*). De nos jours les progrès de la microchirurgie ont ouvert la voie à la *trabéculectomie externe non perforante* qui, grâce à une chirurgie véritablement histologique, obtient les mêmes résultats que la chirurgie perforante sans en avoir les inconvénients.

M. Jacques MILLIEZ

Existe-t-il un diagnostic anténatal du glaucome congénital ?

Le diagnostic anténatal pourrait être porté en échographie pendant la grossesse devant une croissance anormale d'un ou des deux globes oculaires. Cette surveillance est particulièrement indiquée dans les familles à risque, dont un membre a été atteint de glaucome congénital.

M. Pierre BRISSOT

Dans le cadre du conseil génétique, quelle est la performance des tests génétiques pour évaluer le risque des apparentés, prenant notamment en compte la fréquente variabilité d'expression phénotypique de cette affection ?

Le conseil génétique est extrêmement important pour un jeune couple dont un enfant est atteint de glaucome congénital ou lorsque l'un des Parents a été lui-même atteint dans l'enfance.

Ce conseil repose sur l'établissement de l'arbre généalogique et sur un typage précis du glaucome par l'examen très attentif au bio-microscope du segment antérieur des yeux de tous les membres de la famille, proches de l'enfant atteint.

Ou bien l'un des parents est porteur d'une malformation gonio-irido-cornéenne même minime, parfois méconnue, véritable marqueur clinique génétique, évocatrice d'un glau-

come secondaire dysgénésique. Le risque est de 50 % pour chaque nouvelle naissance, comme pour toutes les maladies à transmission dominante autosomique. Par un phénomène d'anticipation, il est fréquent d'observer une aggravation du phénotype au fil des générations.

Ou bien les parents sont indemnes, mais fréquemment consanguins, le risque est alors de 25 % pour toute nouvelle naissance dans une fratrie dont l'un des membres est atteint d'un glaucome congénital primitif classique transmis selon le mode récessif autosomique.

Reste enfin le cas de parents indemnes chez lesquels un enfant est atteint d'un glaucome congénital par mutation de novo généralement favorisée par un âge paternel élevé.

