

GLAUCOMES CONGENITAUX CLASSIFICATION, EXAMEN CLINIQUE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

J.L DUFIER
Hôpital NECKER ENFANTS MALADES
Université René Descartes

Comme le strabisme et le nystagmus, le glaucome congénital est à la fois une maladie et un symptôme.

Il constitue à lui seul une maladie dans ce qu'il est convenu d'appeler le glaucome congénital primitif classique, mais devient un symptôme pour tout un ensemble malformatif dénommé dysgénésies du segment antérieur de l'œil, responsables de glaucomes secondaires.

Tous ont en commun une hypertonie oculaire plus ou moins précoce, des dysfonctionnements de l'horloge embryologique et une forte connotation héréditaire.

D'autant plus graves que plus précoces, rapidement cécitants, ils ont vu leur pronostic transformé par une prise en charge chirurgicale immédiate dès le diagnostic porté, suivi d'une surveillance attentive et de la prévention des séquelles fonctionnelles.

- La date de survenue de l'hypertonie oculaire dans la vie de l'enfant détermine l'aspect clinique et permet de distinguer :

- le *glaucome congénital* par sa buphtalmie liée à la distension rapide d'une sclère encore extensible chez le nouveau-né et le nourrisson.

- du *glaucome juvénile*, plus tardif, qui fait le lien avec le glaucome chronique de l'adulte et évolue à bas bruit sans modifier l'aspect extérieur de l'œil.

L'âge de trois ans est le critère admis pour séparer ces deux formes cliniques puisque, dès lors, la sclère n'est plus extensible et le globe a pratiquement acquis sa taille adulte.

- Les dysfonctionnements de l'horloge embryologique impliquant les cellules des crêtes neurales céphaliques font, à juste titre, entrer le glaucome congénital dans le cadre des *neuro-cristopathies*. Leurs potentialités multiples et leur présence en deux cordons cellulaires tout au long du tube neural rendent compte des nombreuses associations pathologiques extra-oculaires constituant autant de glaucomes syndromiques polymalformatifs

- Le caractère héréditaire du glaucome n'est plus à démontrer du fait de la fréquence des cas familiaux, dans la fratrie avec un fort taux de consanguinité pour le glaucome congénital primitif classique récessif autosomique, ou dans la lignée pour les glaucomes secondaires dysgénésiques transmis le plus souvent sur le mode dominant autosomique.

L'examen ophtalmologique de l'entourage du proposant à la recherche d'anomalies, même a minima s'avère donc fondamental afin d'établir d'un *arbre généalogique* exploitable pour le conseil génétique et la recherche des gènes en cause.

Actuellement de nombreuses mutations ont été élucidées affectant des gènes exprimés dans la trabéculum ou impliqués dans le programme du développement de l'œil. L'altération de *gènes modulateurs* interférant avec plusieurs autres gènes pourrait expliquer la grande variabilité phénotypique intra- familiale ou entre les deux yeux d'un même patient.

EMBRYOLOGIE

La démonstration du rôle des cellules des crêtes neurales prosencéphaliques dans la formation de l'œil, et plus particulièrement de son segment antérieur, constitue un apport essentiel dans la compréhension du glaucome congénital. Qui plus est, ces cellules participent non seulement à la genèse d'autres structures oculaires (sclérotique, choroïde, muscle ciliaire, tissu conjonctif de la musculature oculo-motrice, squelette ostéo-membraneux orbitaire) mais aussi à l'induction des arcs branchiaux d'origine ectodermique: bourgeons maxillaires et mandibulaires, structures branchiales des 2^e, 3^e, 4^e arcs viscéraux.

Pour certains auteurs, (Bach, Seefelder, Ida Mann, Barber), la résorption incomplète du mésenchyme comblant la future chambre antérieure aboutirait à la formation de la membrane de Barkan, assimilée à un reliquat mésodermique dans l'angle de la chambre antérieure. Cependant la matérialité de cette membrane n'a jamais été prouvée chirurgicalement, ni retrouvée sur des examens histologiques. Ceux--ci suggèrent plutôt un obstacle trabéculaire lié à une plus grande densité de la maille dont les fibres plus épaisses et comprimées ne laissent voir aucun espace inter-trabéculaire, surtout à proximité du canal de Schlemm, dont la paroi externe apparaît tapissée par un matériel amorphe et imperméable Ces constatations sont en accord avec l'efficacité de la trabéculectomie externe qui emporte toute la paroi externe du canal de Schlemm et son plancher sans ouvrir la chambre antérieure.

Le rôle des cellules de la crête neurale est connu et démontré dans la formation de l'angle irido-cornéen grâce aux travaux de Coulombre, Le Douarin et Lelièvre utilisant les chimères caille-poulet, et de Johnston faisant appel aux cellules marquées par la thymidine tritiée.

Dès la 8^e semaine de vie embryonnaire, les cellules de la crête neurale prosencéphalique colonisent en trois vagues successives le mésenchyme primaire situé entre l'ectoblaste de surface et la vésicule cristallinienne. La première vague contribue à la formation de l'endothélium cornéen et du trabéculum. La seconde forme le stroma cornéen et la dernière fournit l'iris antérieur. Excepté l'épithélium cornéen - d'origine ectoblastique comme le cristallin - et l'épithélium pigmenté de l'iris - d'origine neurectoblastique comme la rétine - la totalité de la chambre antérieure dérive des cellules de la crête neurale céphalique, qui constituent une couche ecto-mésenchymateuse continue depuis l'endothélium cornéen jusqu'à la face antérieure de l'iris, en passant par le trabéculum.

Au 5^e mois de gestation, l'angle irido-cornéen est donc formé mais on l'imagine facilement encore peu perméable car l'iris, dont l'insertion se trouve très antérieure sur le trabéculum primaire, est tapissé par la couche des cellules endothéliales cornéennes et la région trabéculaire reste peu développée, l'angle étant comblé par du tissu uvéal. Par ailleurs, l'épithélium ciliaire bi-stratifié sécrète l'humeur aqueuse, la fente colobomique est déjà fermée depuis la 5^{ème} semaine et la sclère fœtale, plus riche en fibres élastiques que collagènes, s'avère particulièrement extensible. Tous les facteurs sont donc réunis pour assurer la croissance du globe sous l'effet de la pression intra-oculaire. En pathologie et par analogie, on serait tenté de penser que le glaucome congénital constitue « l'hydrocéphalie de l'œil ».

Au cours des trois derniers mois de la gestation se produisent des événements très importants :

- disparition progressive de la couche endothéliale irienne à partir du bord pupillaire de l'iris
- formation de l'éperon scléral où s'insèrent les fibres longitudinales du muscle ciliaire
- recul de l'insertion irienne au niveau de l'éperon scléral
- formation du canal de Schlemm et de la ligne de Schwalbe avec développement du trabéculum.

Comme pour d'autres structures oculaires, en particulier la macula, la maturation de l'angle ne va s'achever que pendant la première année de la vie. Il acquiert alors sa configuration normale avec l'apparition des fibres circulaires du muscle ciliaire, une

insertion irienne en arrière de l'éperon scléral, un trabéculum et un canal de Schlemm bien développés et fonctionnels.

Cette notion capitale rend compte des cas de glaucomes congénitaux spontanément résolutifs et de l'évolution post opératoire habituellement favorable de ceux qui ont pu passer le cap d'une année .

Pathologie et génétique

Une cascade d'évènements aussi sophistiqués ne doit rien au hasard et ne peut être que le résultat d'une orchestration rigoureuse par des gènes présidant à des phénomènes de croissance ou d'apoptose .

Contrairement à ce qui est observé dans les dystrophies héréditaires de la cornée et de la rétine, les données de la génétique moléculaire n'ont pas fondamentalement bouleversé mais plutôt conforté la nosologie des glaucomes congénitaux et leur classification clinique reste toujours de mise:

- Glaucome congénital primitif classique.
- Glaucomes secondaires dysgénésiques.
- Glaucome juvénile
- Glaucomes syndromiques

GLAUCOME CONGENITAL PRIMITIF CLASSIQUE

Le glaucome congénital primitif est une affection grave frappant 8 à 15 % des jeunes aveugles selon les centres, rare 5/100000 naissances, bilatérale dans 80% des cas et héréditaire transmis selon le mode récessif autosomique.

Présent dès la naissance dans un tiers des cas, ou apparaissant au cours de la première année de la vie, il impose, sitôt le diagnostic établi, un traitement chirurgical, seul à même d'éviter la cécité.

▪ CLINIQUE

La photophobie avec larmolement clair et blépharospasme constitue le premier signe d'appel. Il est très vite suivi d'une buphtalmie par augmentation du diamètre cornéen, d'un approfondissement de la chambre antérieure et de ruptures descémétiques horizontales du fait de la distension limbique sous l'effet de l'hypertonie oculaire. La cornée oedémateuse, d'abord dépolie, devient alors irrémédiablement opaque.

L'écoute des antécédents familiaux, des conditions de la grossesse et de la naissance, l'examen des deux parents, la recherche de lésions associées

éventuelles (malformation, hémangiome, névrome plexiforme, taches cutanées) et l'examen pré-anesthésique précèdent immédiatement l'examen sous anesthésie générale et le geste chirurgical.

Examen sous anesthésie générale

Avec le concours d'une équipe anesthésique rompue à la prise en charge de polymalformés ou de nouveau-nés de quelques heures, l'examen est conduit de façon méthodique à l'aide d'un blépharostat colibri, tous les résultats étant consignés sur la fiche pré-établie.

- L'auto-réfractomètre portable, lorsque l'état cornéen l'autorise, peut mesurer une myopie axiale déjà anormale à cet âge et parfois un fort astigmatisme.
- Le diamètre cornéen mesuré au compas de Sourdille, sur le méridien horizontal, de « blanc à blanc » est normalement de : 9,5 mm à la naissance, 10,5 mm à 6 mois, 11,5 mm à 1 an, 12-12,5 mm à trois ans. Un diamètre cornéen dépassant ces valeurs de 1 à 2 mm est anormal.
- L'examen sous microscope opératoire retrouve les aspects caractéristiques du glaucome congénital :
 - Les vergetures de la cornée, pathognomoniques lorsqu'elles sont associées à une mégalocornée, résultent de ruptures de la membrane de Descemet, créées par sa distension sous l'effet de l'hypertonie oculaire. Elles apparaissent sous forme de stries sinueuses, horizontales au centre et parallèles au limbe en périphérie. Elles ne sauraient se confondre avec les ruptures descémétiques isolées, verticales et linéaires dues à l'application de forceps.
 - L'œdème de la cornée, diffus ou parfois localisé au voisinage des vergetures, épithélial au début, puis associé à une infiltration stromale, lui confère cet aspect terne et trouble, voire bleuté empêchant l'examen de l'angle et du fond d'œil.
 - La distension du limbe se traduit par un anneau blanc et large, modifiant les repères anatomiques de l'angle irido-cornéen.
 - La chambre antérieure apparaît anormalement profonde. La base de l'iris étirée et amincie semble s'insérer en arrière des arcades vasculaires du limbe. Il peut exister un ectropion de l'épithélium pigmenté.
 - La microphakie relative et l'étirement des fibres zonulaires ne sont visibles qu'après dilatation pupillaire.
- L'examen du fond d'œil

La papille optique déjà bien excavée et le rapport C/D (cup/disc) constituent un élément précieux de la surveillance post- opératoire : en effet, la normalisation tensionnelle induit une stabilisation de l'allongement du globe avec comblement de cette excavation.

Chez le nourrisson normal, il n'y a pratiquement pas d'excavation papillaire. Les grandes excavations (0,2 à 0,5) rondes ou ovalaires à grand axe horizontal définitivement stables correspondent à des colobomes d'entrée du nerf optique.

L'hypertonie oculaire provoque un recul de la lame criblée sans altération des fibres visuelles au début, celles-ci étant simplement rejetées sur le côté. Puis l'excavation progresse d'abord en profondeur avec maintien d'un anneau neuro rétinien épais et rosé, avant de s'élargir. La verticalisation de l'excavation, moins fréquente que chez l'adulte, est un signe de gravité traduisant la souffrance irréversible du nerf optique. Lorsque le glaucome existe dès la naissance, l'excavation peut devenir totale en quelques jours.

Enfin, l'asymétrie papillaire reste très suspecte car présente dans 88 % des glaucomes congénitaux alors que seulement 3 % des enfants normaux ont des disques optiques asymétriques

- La mesure de la pression intraoculaire (PIO) est un temps essentiel de l'examen. Seule la mesure à l'aplanation est fiable, soit avec le tonomètre de Perkins ou de Draeger, soit avec le tonographe et à condition d'être couplée à une pachymétrie cornéenne.

Le chiffre normal de PIO chez l'enfant éveillé est de 10 mmHg avant un an et de 10 à 15 mmHg entre un an et cinq ans. Sous anesthésie générale utilisant des dérivés de l'halothane qui abaissent la pression intraoculaire de 6 mmHg en moyenne par relâchement de la musculature extrinsèque de l'œil et en tenant compte de la déshydratation du jeune pré-anesthésique, la PIO normale est de l'ordre de 4 mmHg avant un an et inférieure à 10 mmHg entre un an et cinq ans. Des valeurs supérieures à 15 mmHg sous anesthésie générale sont pathologiques.

- L'examen de l'angle irido-cornéen a pour but de localiser les structures anormales de l'angle et de repérer les zones chirurgicales possibles. Son étude à la lampe à fente du microscope opératoire, soit avec le verre de Goldmann en gonioscopie indirecte, ou avec les verres de Köppe, Barkan ou Swann en gonioscopie directe, est d'interprétation délicate en raison de la modification des rapports anatomiques entre les diverses structures angulaires et parce que tous les aspects sont possibles dans les gonio-dysgénésies.

Néanmoins, les anomalies généralement retrouvées évoquent un angle immature et inachevé, manifestation de type fœtal:

- L'échographie

- En mode A , l'augmentation du diamètre antéro-postérieur portant à la fois sur le segment antérieur et sur la cavité vitréenne est responsable d'une myopie axile régressant partiellement après normalisation tensionnelle. Cette mesure a un intérêt pratique pour la correction optique de ces jeunes enfants dont le tiers d'entre eux se trouve porteur d'une myopie supérieure à -3 dioptries.
- En mode B, la biométrie s'avère encore plus précise et la profondeur de l'excavation papillaire quantifiable, mais l'intérêt majeur réside dans l'exploration du segment postérieur lorsque l'œdème cornéen interdit l'accès au fond d'œil et que la stricte unilatéralité de la buphtalmie fait craindre un rétinoblastome.
- L'ultra-biomicroscopie (UBM) constitue l'examen de choix pour une exploration fine du segment antérieur de l'œil en particulier pour le bilan et le typage des dysgénésies trabéculo- irido- cornéennes à cornée opaque.

Au terme de l'examen sous anesthésie générale et après avoir recueilli le consentement éclairé des parents, le traitement chirurgical, bilatéral si nécessaire, est réalisé dans le même temps afin de prévenir les complications cécitantes inéluctables: cornées porcelaine, luxation du cristallin par étirement de la zonule, décollement de la rétine, hémorragie intra-oculaire, rupture traumatique du limbe, atrophie optique.

Diagnostic différentiel

- Le *larmolement avec photophobie* amène à éliminer aisément une kératite par l'épreuve à la fluorescéine et l'imperméabilité congénitale des voies lacrymales où le larmolement n'est jamais clair.
- La *buphtalmie* avec ou sans opacité de la cornée pose essentiellement le problème des glaucomes secondaires dysgénésiques, car la fausse buphtalmie de la myopie forte ne résiste pas à la mesure de la réfraction et à l'examen du fond d'œil en ophtalmoscopie directe. Quant aux glaucomes secondaires à une maladie infectieuse (embryo-foetopathie de la rubéole ou de la toxoplasmose), à une maladie inflammatoire (arthrite chronique juvénile) ou tumorale (rétinoblastome, naevo-xantho-endothéliome de l'iris, diktyome du corps ciliaire), le contexte est bien différent et la buphtalmie pratiquement toujours unilatérale.
- Les *ruptures descémétiques verticales* sont quasiment pathognomoniques de séquelles d'une application de forceps et, dans certaines circonstances, constituent un argument médico-légal irréfutable .
- L'*excavation papillaire* du colobome d'entrée du nerf optique est plutôt à grand axe vertical, stable et sans hypertension associée.

ETUDE GENETIQUE

• ***Hérédité du glaucome congénital***

Elle a été extrêmement controversée au cours des années 1960-1980, puisque plusieurs publications discordantes ont tantôt considéré ce type de glaucome comme répondant à un mode de transmission récessif autosomique avec une pénétrance plus ou moins complète selon les séries, Waardenburg 1950 Beiguelman 1963, tantôt au contraire considéré le glaucome congénital comme exemple d'hérédité multifactorielle et polygénique à seuil, Démenais. Les partisans de l'hérédité récessive autosomique s'appuyaient sur la fréquence de la consanguinité d'une part et sur la ségrégation du caractère dans environ 25% des germains d'une même fratrie d'autre part. Quant aux défenseurs de l'hérédité polygénique et multifactorielle, il est probable que leurs analyses avaient été gênées dans leur interprétation par la confusion nosologique existant à cette date pour le glaucome congénital, les patients atteints de glaucome primitif et de glaucome dysgénésique ayant été mixés dans les mêmes échantillons de patients].

Aujourd'hui, à la lumière des premières études de liaison génétique effectuées dans des cohortes de patients dont le glaucome avait été rigoureusement classifié et grâce à l'identification des premiers gènes responsables, il est possible d'affirmer que dans la grande majorité des cas, le glaucome congénital primitif classique tel qu'il correspond à une immaturité de l'angle irido-cornéen, obéit à une hérédité récessive autosomique à pénétrance complète tandis que le glaucome congénital secondaire dysgénésique obéit à une hérédité dominante autosomique avec une très large variabilité d'expression même intra-familiale.

GLAUCOMES SECONDAIRES DYSGENESIQUES

Les cornéo-irido-gonio dysgénésies sont considérées comme résultant d'une anomalie de migration ou de différenciation des cellules de la crête neurale céphalique.

- *Anomalies de migration des cellules de la crête neurale:*

Un premier groupe d'affections considéré comme résultant d'une anomalie de la migration des cellules de la crête neurale prosencéphalique constitue une suite cohérente de malformations de gravité croissante qui peuvent d'ailleurs s'associer entre elles chez un même patient ou dans une même famille. Elles ont toutes pour dénominateur commun la survenue plus ou moins précoce d'un glaucome et sont le plus souvent transmises sur le mode dominant autosomique (DA).

. *Gonio- dysgénésies*

1 – Embryotoxon postérieur (DA)

Cette anomalie, uni ou bilatérale, s'observe dans 10 % de la population. Elle correspond à l'épaississement de la ligne de Schwalbe, qui apparaît très antérieure et visible à la lampe à fente en rétro-illumination, sous forme d'une ligne blanc-grisâtre disposée en anneau rétro-cornéen plus ou moins complet et parallèle au limbe.

Habituellement isolé et longtemps muet, il fait cependant partie de l'hypoplasie ductulaire syndromatique du syndrome d'Alagille., et peut se compliquer d'hypertonie oculaire, surtout lorsqu'il est étendu, justifiant la surveillance annuelle systématique du tonus oculaire.

2 - Anomalie d'Axenfeld (DA)

En 1920, Axenfeld décrit une anomalie héréditaire, bilatérale associant un embryotoxon postérieur à des adhérences irido-cornéennes formant des ponts de tissu irien entre la base de l'iris et l'embryotoxon postérieur. Le glaucome, présent dans 50 % des cas, se manifeste le plus souvent dans l'enfance ou l'adolescence et se présente donc comme un glaucome juvénile.

.Irido- gonio dysgénésies

3- Anomalie de Rieger (DA)

En 1934, Rieger retrouve les anomalies décrites par Axenfeld, mais associées à des déformations pupillaires : correctopie en regard des goniosynéchies, polycorie par déhiscences au sein des zones d'atrophie irienne.

Le glaucome, bilatéral, est présent dans 50 % des cas, souvent dès la naissance. Il est difficile à traiter en raison de l'importance des anomalies de l'angle. D'autres anomalies oculaires sont possibles : cataracte, dégénérescence maculaire, hypoplasie du nerf optique, décollement de la rétine. Lorsque l'anomalie de Rieger s'associe à des anomalies dentaires, faciales, osseuses ou cardiaques, on parle alors de syndrome de Rieger (voir plus loin glaucomes syndromiques).

4 - Aniridie (DA)

L'aniridie est un désordre complexe du développement oculaire touchant à un degré variable toutes les structures de l'œil, mais cette malformation tire son nom de son signe majeur qui est une aplasie ou une hypoplasie de l'iris.

D'une fréquence estimée à 0,01%, l'aniridie constitue une malformation congénitale bilatérale sévère définie, dans sa forme habituelle de type I, par une absence subtotale de l'iris qui se trouve réduit à une mince collerette périphérique. Dès la

naissance, elle entraîne photophobie, nystagmus de fixation, comportement visuel anormal et parfois buphtalmie.

Toutes les structures oculaires sont impliquées, faisant suspecter l'altération d'un gène maître dans le développement de l'œil :

- La dystrophie cornéenne limbique par incompetence des cellules souches est constante, entraînant un voile opaque superficiel lentement centripète et parfois des ulcérations.

- Le glaucome présent dans 50 à 75 % des cas peut être de type congénital avec buphtalmie, ou tardif juvénile justifiant la surveillance annuelle du tonus oculaire de ces patients tout au long de leur vie.

- Une cataracte congénitale totale ou partielle, avec reliquats de membrane de Wachendorf, n'est pas rare.

- L'aplasie maculaire bilatérale, quasi constante, rend compte du nystagmus et de la profonde amblyopie.

Une forme partielle moins sévère, dite de type II, laisse un plan irien plus ou moins régulier et surtout épargne la macula entraînant de ce fait un handicap visuel moins prononcé.

Les types III et IV entrent dans le cadre des glaucomes syndromiques. Le syndrome de Gillespie, ou type III, associe aniridie, ataxie cérébelleuse et retard mental. Le syndrome WAGR, ou type IV, est l'acronyme de tumeur de **W**ilms, **A**niridie, anomalies des organes **G**énitaux externes, **R**etard des acquisitions.

En absence de complications, la prise en charge se limite à la prescription de verres correcteurs teintés, à la surveillance annuelle du tonus oculaire et à l'intégration scolaire la mieux adaptée au handicap. Le glaucome relève du traitement médico-chirurgical où la trabéculéctomie externe a naturellement sa place en raison de son efficacité et du moindre risque opératoire par rapport à la chirurgie perforante. En cas d'opacification cornéenne bilatérale et après normalisation tensionnelle, la greffe de cornée se discute mais son pronostic reste réservé en raison de la dystrophie épithéliale d'origine limbique et malgré l'allogreffe de limbe préalable et l'instillation de cyclosporine. La cataracte ne relève d'une intervention avec implantation intra-sacculaire que dans le cas d'un retentissement visuel majeur prenant en compte l'aplasie maculaire.

ETUDE GENETIQUE

L'aniridie peut être d'origine chromosomique ou génétique :

. Devant un cas isolé, il faut disposer d'une étude par FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) à la recherche de la délétion chromosomique 11p1-3 responsable du syndrome W.A.G.R dit « de gènes contigus ». Elle expose au néphroblastome ou au gonadoblastome et justifie de maintenir chez ces enfants une surveillance régulière clinique et par échographie abdominale. Dans le cas contraire il s'agit d'une mutation de novo inaugurant une nouvelle lignée.

. Dans sa forme génétique, familiale, l'aniridie se transmet toujours comme un caractère dominant autosomique.

Le gène PAX6 fut clone par Ton et al en 1991. Les travaux de cette équipe reposèrent sur la localisation chromosomique du locus de l'aniridie et les premières mutations furent retrouvées par l'équipe de van Heyningen en 1993.

Depuis de très nombreuses études confirmèrent l'implication de ce gène dans l'aniridie isolée d'une part mais également dans d'autres tableaux cliniques et de multiples anomalies du développement de l'œil.

5 - Ectropion congénital de l'épithélium pigmenté de l'iris

C'est une anomalie rare, généralement unilatérale, caractérisée par la présence d'épithélium pigmenté irien sur tout ou partie de la face antérieure du bord pupillaire. Le glaucome, très fréquent, se présente sous une forme congénitale avec buphtalmie ou tardive juvénile. La surveillance du tonus oculaire se doit d'être systématique devant tout ectropion congénital de l'uvée.

Son association, très fréquente avec la neuro-fibromatose de von Recklinghausen, est possible avec l'anomalie d'Axenfeld- Rieger et les autres dysgénésies du segment antérieur.

6- Microcorie congénitale (DA)

L'anomalie, bilatérale, rapportée à un trouble du développement du muscle dilatateur de l'iris est définie par une pupille d'un diamètre inférieur à deux millimètres dans le regard au loin. Presque virtuelle, la pupille peut se réduire à une pointe d'épingle. Le glaucome associé dans plus de 30% des cas, apparu dès la naissance ou dans la première enfance, se caractérise par des pressions oculaires très élevées relevant d'une chirurgie combinant une coréopraxie à l'intervention anti-glaucomeuse. La myopie forte, fréquente, et parfois une cataracte viennent encore compliquer la situation.

. Cornéo-gonio dysgénésies

7 - Mégalocornée congénitale (RLX, DA, RA)

La mégalocornée congénitale ou mégalophtalmie antérieure congénitale désigne une augmentation de taille du segment antérieur isolée, bilatérale et symétrique, parfois considérable, le diamètre cornéen pouvant atteindre 15 à 16 mm et ne manque jamais d'évoquer « l'enfant du Docteur Roulin » par V. Van Gogh.. Elle se distingue du glaucome congénital par l'absence de dégradation de la fonction visuelle, de trouble cornéen, de vergetures de la membrane de Descemet, de distension du limbe, d'excavation papillaire et bien entendu d'hypertonie oculaire.

Son pronostic est, a priori, favorable à condition de surveiller annuellement et à vie, le tonus oculaire car l'apparition insidieuse d'une hypertonie chronique est possible. Des complications cristalliniennes, ectopie, cataracte précoce, ont été observées.

8 - Sclérocornée congénitale (RA-DA)

Dysgénésie majeure du segment antérieur, presque toujours bilatérale, elle est bien reconnaissable par l'aspect d'une microcornée plus ou moins accusée, blanche comme la sclère et sillonnée d'anses vasculaires radiaires à départ limbique qui en font d'emblée un terrain moins favorable pour la kératoplastie. La perte de la transparence cornéenne est due à l'absence de la totalité du plan endothélio- descemétique bien visible en UBM et à l'inorganisation des fibrilles collagènes. Le bilan lésionnel par l'ultra-biomicroscope est indispensable car la sclérocornée congénitale s'accompagne très souvent d'anomalies de l'iris, d'adhérences irido-cornéennes qui établissent une transition avec l'anomalie de Peters, d'adhérence cristallinienne, de cataracte, parfois de microphthalmie sévère et toujours d'une dysgénésie de l'angle responsable d'un glaucome plus ou moins précoce .

.Cornéo- irido- gonio dysgénésies

9 – Anomalie de Peters (DA, RA)

Découverte par von Hippel en 1887, puis décrite par Peters en 1906, cette malformation apparaît comme une forme partielle de sclérocornée congénitale qui épargnerait une plus ou moins grande partie de la cornée périphérique en fonction de l'étendue plus ou moins large du déficit endothélial.

Contrairement à la précédente, elle laisse voir à la lampe à fente les adhérences irido-cornéennes caractéristiques partant de la collerette irienne pour s'insérer à la face postérieure de la cornée au bord du déficit endothélio- descemétique. Le plus souvent bilatérale, l'anomalie de Peters peut être aussi asymétrique ou unilatérale associée à une autre forme de dysgénésie. Compliquée d'anomalies extra-oculaires, elle devient le syndrome de Peters.

Meilleur que pour la sclérocornée congénitale, le pronostic de la kératoplastie transfixiante est fonction de l'importance de l'opacité centrale, des lésions associées et du glaucome plus ou moins précoce. L'examen attentif des apparentés à la recherche d'anomalies minimales de la périphérie de la cornée est une donnée précieuse apportée au généticien pour son conseil génétique.

10 - Anomalie de von Hippel (DA, RA,)

Parfois improprement appelée kératecône postérieur ou staphylome postérieur de la cornée, n'ayant strictement rien à voir avec l'angiomatose de von Hippel- Lindau, elle réalise un degré malformatif supérieur par rapport au syndrome de Peters, puisque, en plus du déficit endothélio-descémétique, le stroma fait défaut au centre cornéen fermé par le seul épithélium dont l'origine embryologique n'est pas neuro-ectoblastique comme le reste de la cornée mais exclusivement épiblastique comme le cristallin. Il peut d'ailleurs arriver que ce dernier reste enchâssé dans le chaton cornéen dont il s'est mal dissocié. L'oeil est constamment buphtalme, à la merci d'un frottement digital un peu appuyé qui va fissurer le bouton épithélial et décompresser transitoirement le globe voire précipiter son atrophie.

Le traitement est extrêmement difficile et le pronostic très péjoratif. Fort heureusement la malformation reste habituellement unilatérale, l'oeil adelphe présentant un autre type de dysgénésie comme, par exemple, un syndrome de Peters ou une anomalie d'Axenfeld ou un simple embryotoxon. Des malformations extra-oculaires sont fréquemment associées constituant le syndrome de Meckel.

- Anomalies de prolifération et de différenciation

Un second groupe d'affections est rattaché à des anomalies de la *prolifération* des cellules de la crête neurale prosencéphalique, comme le syndrome irido-cornéo-endothélial considéré comme sporadique, ou de leur *différenciation*, comme la dystrophie polymorphe postérieure de la cornée transmise sur le mode dominant autosomique. L'atteinte de l'endothélium cornéen est prédominante et le glaucome inéluctable.

1-Syndrome irido-cornéo-endothélial (Sporadique)

Ce syndrome, très hétérogène, presque toujours unilatéral regroupe l'*atrophie essentielle et progressive de l'iris* associant correctopie et ectropion uvéal, le *syndrome de Chandler*, forme très atténuée de la précédente mais avec un œdème cornéen constant, le *syndrome de Cogan-Reese* défini par un nodule pigmenté bénin de l'iris avec des éléments identiques au syndrome de Chandler, et le *syndrome*

naevique irien lorsqu'on est en présence, non pas d'un nodule irien, mais de naevi diffus.

Il débute chez l'adulte jeune, mais des cas ont été décrits chez l'enfant. Il est dû à une atteinte primitive de l'endothélium cornéen avec prolifération puis migration dans l'angle irido-cornéen de cellules endothéliales anormales qui sécrètent une substance collagène. L'hypertonie oculaire qui en résulte peut être très importante car la membrane fibro-cellulaire forme des gonio-synéchies et participe, en se contractant, à la constitution de la corréctopie et des trous iriens. Le diagnostic de syndrome ICE peut être facilité par la microscopie spéculaire, quand elle est possible, qui montre une diminution de la densité cellulaire et un pléïomorphisme en taille et en forme des cellules endothéliales.

2- Dystrophie polymorphe postérieure (DA)

Bilatérale, débutant dans l'enfance, elle résulte d'une différenciation incomplète des cellules endothéliales cornéennes. Un dépôt collagène, sécrété par cet endothélium anormal, recouvre une membrane de Descemet de type fœtal et envahit l'angle et l'iris avec pour conséquences une perte progressive de la transparence de la cornée et un glaucome. Là encore, en microscopie spéculaire, on observe un pléïomorphisme des cellules endothéliales. La surveillance ophtalmologique annuelle permet, à temps, le traitement médical du glaucome et conduit à la greffe de cornée transfixiante lorsque l'altération de l'acuité visuelle n'est plus compatible avec les activités scolaires de l'adolescent. La maladie est transmise sur le mode dominant autosomique.

GLAUCOME JUVENILE

Cette terminologie déjà ancienne a le mérite de situer la date de survenue du glaucome mais ne préjuge pas de sa cause : ou glaucome dysgénésique d'expression retardée ou bien glaucome primitif à angle ouvert de survenue très précoce. Il s'agit d'un glaucome ***toujours grave*** car de diagnostic tardif. En effet, il évolue à bas bruit comme un glaucome chronique sans distension du globe puisque la sclère n'est plus extensible au-delà de l'âge de trois ans.

Très souvent secondaire à une anomalie minime de l'angle, embryotoxon ou anomalie d'Axenfeld de transmission dominante autosomique, il sera dépisté par l'examen biomicroscopique et la mesure systématique du tonus oculaire de tout enfant dont l'un des parents est porteur d'une dysgénésie du segment antérieur.

Sinon, c'est l'observation d'une fatigue visuelle, de maladresses, d'un fléchissement scolaire, en rapport avec un déficit campimétrique témoignant d'un glaucome déjà très

évolué avec une large excavation papillaire qui fera porter le diagnostic au cours de l'examen oculaire. Ceci souligne la nécessité d'un examen ophtalmologique complet chaque fois qu'un enfant vient consulter pour un trouble visuel qu'il serait hâtif de mettre sur le compte d'une simple amétropie.

Le traitement initial fait appel aux collyres hypotonisants mais il faut bien souvent avoir recours à la chirurgie, en raison de l'échec du traitement médical.

GLAUCOMES SYNDROMIQUES

L'implication des cellules des crêtes neurales dans la formation de l'œil, mais aussi des structures dérivées des arcs branchiaux rend compte des nombreuses associations malformatives crânio-faciales et viscérales.

1- Le syndrome de Rieger (DA) associe à l'anomalie de Rieger des malformations dentaires, faciales, ombilicales, osseuses et cardiaques. Les lésions dentaires prédominent sur les incisives supérieures qui sont absentes ou de petite taille (microdontie). La dysmorphie faciale consiste en une hypoplasie de la branche montante du maxillaire inférieur, un aplatissement de la base du nez et un hypertélorisme. Le défaut de régression du tissu péri-ombilical pourrait en imposer pour une véritable hernie .

2- Le syndrome de Peters ou Peters plus (RA), outre l'anomalie oculaire, comporte de façon variable : retard mental et statural, brachymorphisme en particulier brachydactylie, visage rond avec parfois fente palatine, malformations cardiaques, cérébrales, auriculaires. Il se transmet comme un caractère récessif autosomique .

3- Le syndrome de Meckel est défini par l'association d'une anomalie de von Hippel ou plus rarement d'une dysgénésie apparentée, à une fente labio-vélo-palatine et à une méningo-encéphalocèle par non fermeture du neuropore antérieur bien visible et palpable en région occipital. Il peut coexister avec une malformation de Dandy-Walker, une dysplasie rénale multikystique, une fibrose hépatique et une polydactylie post- axiale.

4- Le syndrome de Marfan (DA) est caractérisé par la triade clinique : anomalies oculaires, cardio-vasculaires et ostéo-articulaires .

L'ectopie bilatérale des cristallins, due à une pathologie des fibres zonulaires, est présente dans 50 % des yeux dès l'âge de cinq ans. Le glaucome n'est retrouvé que chez 8 % des patients, en observant que, dans un tiers des cas, il s'agit d'un glaucome phacogène par blocage pupillaire causé par la subluxation du cristallin. L'exérèse de ce cristallin subluxé s'avère impérative pour mettre à l'abri de complications ultérieures à type de luxation vraie, antérieure ou postérieure. Les anomalies extra-oculaires sont de deux ordres : cardiovasculaires, anévrisme disséquant ou coarctation

de l'aorte, et ostéoarticulaires, arachnodactylie, hyperlaxitéligamentaire, cyphoscoliose.

5-Le syndrome de Weil-Marchesani (RA- DA)

Il se présente comme l'image en contre-type du précédent : petite taille, mains et pieds courts. Le cristallin petit et rond dénommé microsphérophaque, est la conséquence du relâchement circonférentiel de sa zonule. Il peut s'enclaver dans l'aire pupillaire réalisant le tableau d'un glaucome aigu par blocage pupillaire. Les mydriatiques, comme les myotiques, sont contre- indiqués et le traitement est essentiellement chirurgical, iridectomie périphérique ou ablation du cristallin migrateur.

6- L'homocystinurie (RA)

L'homocystinurie est une maladie métabolique due à un déficit en cystathionine-beta-synthase. Elle est en tous points proche du syndrome de Marfan tant dans ses anomalies oculaires, avant tout cristalliniennes, que squelettiques. Il s'y ajoute un retard mental toujours accentué et surtout des thromboses artérielles et veineuses particulièrement à redouter lors d'interventions sous anesthésie générale si l'on n'a pas pris soin de préparer l'enfant par un régime pauvre en méthionine et riche en agents de reméthylation, bêtaïne, vitamine B12, acide folique .

7-Les phacomatoses

Ce groupe d'affections neuro-glioblastiques ou angiomateuses à manifestations poly-viscérales constitue, par excellence, un modèle de neurocristopathies.

.La maladie de von Recklinghausen ou neurofibromatose de type I (DA)

Les patients atteints associent en proportion variable des taches cutanées de couleur café au lait, multiples et disséminées sur tout le corps, des neuro-fibromes des nerfs périphériques et/ou du système nerveux central, une dysplasie osseuse, une héli- hypertrophie faciale. Sur le plan oculaire, névrome plexiforme de la paupière supérieure, corps de Lisch iriens pathognomoniques, et gliome du nerf optique sont les manifestations les plus habituelles. Le glaucome est uni ou bilatéral, habituellement précoce, de type congénital avec buphtalmie. Il s'associe dans 50% des cas à l'hyperplasie de l'épithélium pigmenté de l'iris et à un névrome plexiforme. Il semble résulter, comme lui, d'un processus tumoral : infiltration de la gaine de Schwann des nerfs ciliaires qui viendraient bloquer l'angle. Le traitement médical local hypotonisant est rarement longtemps suffisant et doit être relayé par la chirurgie.

.La maladie de Sturge-Weber-Krabbe (Sporadique, DA)

L'angiomatose encéphalo-trigémينية comporte : un angiome cutané facial en général plan, unilatéral et limité au territoire de l'ophtalmique de Willis, parfois plus étendu, intéressant les autres branches du nerf trijumeau, exceptionnellement bilatéral, des calcifications intracrâniennes, un angiome méningé responsable de signes neurologiques à type de crises convulsives ou de signes déficitaires spontanément régressifs et enfin un angiome choroïdien objectivé par l'angiographie, parfois associé à un angiome rétinien ou conjonctival. Le glaucome, homolatéral par rapport à l'angiome cutané, apparaît précocement et peut entraîner une buphtalmie. Il est dû au lacis capillaire qui infiltre tous les tissus oculaires, en particulier l'angle, et à l'inflation liquidienne qui en résulte, a fortiori lorsque l'angiome choroïdien est présent. Le rôle de l'élévation de la pression veineuse épisclérale paraît probable mais discuté. La trabéculéctomie externe, ou perforante d'évidence hémorragique, est efficace mais requiert souvent un traitement médical d'appoint.

.La maladie de Leber- Coats (Sporadique)

. La maladie de von Hippel- Lindau (DA)

L'angiomatose miliaire de Leber-Coats et l'angiomatose rétino-cérébelleuse de von Hippel-Lindau peuvent se compliquer d'un glaucome ayant les mêmes caractères cliniques et obéissant aux mêmes mécanismes physio-pathogéniques que la maladie de Sturge-Weber-Krabbe. En revanche leurs angiomes, du fait de leur localisation rétinienne sont efficacement traités par la photo-coagulation au laser et par la cryothérapie afin d'éviter ou de retarder l'apparition du glaucome.

8-Le syndrome de Pierre Robin (Sporadique)

Décrit en 1923, il désigne une neurocristopathie constituée en proportion variable d'une rétrognathie avec division vélopalatine, glossoptose et détresse respiratoire, permettant de distinguer trois types de gravité croissante. La myopie forte y est très fréquente mais exceptionnellement l'aspect de gros œil peut être en rapport avec un authentique glaucome congénital. Le traitement chirurgical doit tenir compte des problèmes anesthésiques liés à la glossoptose et aux troubles cardiorespiratoires.

9- Le syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe (LX)

Décrit en 1952, ce syndrome est dû à une anomalie du métabolisme des acides aminés. Il se caractérise par une dysmorphie faciale très caractéristique, un sévère retard psychomoteur et staturo-pondéral, un rachitisme vitamino-résistant, une insuffisance rénale avec protéinurie, une hyper-aminoacidurie et un déséquilibre phosphocalcique. La cataracte congénitale partielle ou totale quasi constante

s'associe dans 40% des cas à un glaucome infantile par anomalie de l'angle. Les femmes conductrices peuvent être expressives et présenter des opacités cristalliniennes congénitales minimales.

10- Le syndrome SHORT

Cet acronyme désignant **S** pour « Stature », **H** pour « Hyperextensibility of joints », **O** pour « Ocular depression », **R** pour « Rieger anomaly », **T** pour « Teething delay ».a été décrit pour la première fois par Gorlin en 1975. Les signes caractéristiques ont été réévalués par Toriello en 1985 qui note que le glaucome peut être observé dès la naissance ou très peu de temps après. Une forte hypermétropie est possible. Actuellement, on le considère comme une lipodystrophie partielle avec anomalie de Rieger et retard statural.

Sa transmission est dominante autosomique à manifestation variable .

14- Les mucopolysaccharidoses (RA)

Ce groupe de maladies métaboliques est dû à des anomalies du métabolisme des mucopolysaccharides (MPS) et, selon l'enzyme déficiente, on en décrit six types : I- Hurler), II- Hunter, III- San Filippo, IV- Morquio, V- Scheie, VI- Maroteaux et Lamy. .L'accumulation du mucopolysaccharide intéresse tous les tissus, squelette, foie, rate, cerveau et l'œil. Les signes oculaires comportent de fines opacités cornéennes punctiformes grises, épithéliales et stromales, initialement asymptomatiques puis ultérieurement responsables de photophobie et d'une profonde chute de l'acuité visuelle pouvant justifier une kératoplastie, un glaucome tardif par surcharge mucopolysaccharidique des structures trabéculaires et parfois une dégénérescence rétinienne et une atrophie optique.

11-Le syndrome de Rubinstein-Taybi

Décrit en 1963, il est caractérisé par un retard mental, un élargissement en spatule de la phalange terminale du pouce et du gros orteil et une dysmorphie faite de nanisme, microcéphalie, épicanthus, fentes palpébrales anti-mongoloïdes, micrognathie. Quelques cas de glaucomes congénitaux dysgénésiques ont été rapportés.

12-Des syndromes plus rares peuvent s'accompagner de glaucome congénital

- Le syndrome oculo-facio- cardio- dental

- Le syndrome de Stickler (RA)

- Le syndrome de Marshall

-Le syndrome de Lowry-Mac Lean (DA) Retard mental, crâniosténose, fente palatine, glaucome.

-Le syndrome de Melnick-Needles (RA) Brachycéphalie, hypertélorbitisme, cyphose, anomalies des extrémités, glaucome.

TRAITEMENT

Le glaucome congénital est une urgence chirurgicale.

La goniotomie introduite par Barkan en 1936, a longtemps été, entre des mains expérimentées, l'intervention de choix à condition que son indication ait été bien posée. Elle s'adressait aux glaucomes congénitaux primitifs dont les cornées étaient encore parfaitement claires, ce qui témoignait d'une forme peu évoluée et modérément sévère. Son but était, ab interno, d'inciser le trabéculum et de repousser l'insertion trop antérieure de l'iris.

La trabéculectomie perforante, initialement dévolue au traitement du glaucome chronique de l'adulte, reste une excellente intervention pour les glaucomes congénitaux, surtout dans les formes sévères et dysgénésiques avec perte partielle de la transparence cornéenne. Cependant, deux conditions sont indispensables à sa réussite : en raison de la distension limbique, la dissection sclérale doit être poussée très en avant jusque dans les premières lames cornéennes et du fait de la forte pression intraoculaire, il convient de décompresser lentement le globe lors de l'incision trabéculaire, puis de pratiquer l'iridectomie périphérique sans qu'aucune pression ne vienne provoquer une issue de vitré qui serait catastrophique sur de tels yeux.

La trabéculotomie a la préférence de certains opérateurs lorsque la cornée est insuffisamment transparente. Elle consiste à introduire une sonde dans le canal de Schlemm et à lui imprimer un mouvement de rotation dans la chambre antérieure afin d'en ouvrir l'angle, réalisant en fait une goniotomie ab externo.

La trabéculectomie externe, plus sûre que la trabéculectomie perforante et tout aussi efficace à la condition d'emporter la paroi externe du canal de Schlemm est actuellement l'intervention de choix dans la majorité des cas. Elle apporte un argument supplémentaire en faveur de l'existence d'un obstacle juxta-canalair plutôt qu'angulaire.

Les systèmes de drainage

Les indications des valves de Krupin], de Shocket, d'Ahmed, l'implant de drainage de Molteno naissent des échecs répétés des interventions précédentes. Cependant, ces systèmes ne sont pas dénués de graves complications : l'hypotonie persistante, source de décollement choroïdien, d'hémorragies récidivantes, de cataracte, peut mettre en danger la trophicité même de l'œil, a contrario, l'arrêt de la filtration par obturation du tube par

l'iris ou par la formation d'un tissu cicatriciel à son orifice scléral, son déplacement ou son expulsion, le contact avec la cornée source de prolifération endothéliale et de dystrophie sont des écueils redoutables. C'est pourquoi les recherches thérapeutiques se sont tournées vers d'autres méthodes : chimiothérapie, ultrasons, laser.

La chimiothérapie : Le 5 fluoro-uracile (*5-FU*) est un antimitotique cytostatique, inhibiteur de la croissance fibroblastique, utilisé dans les suites immédiates de certaines interventions filtrantes antiglaucomateuses depuis 1984. En effet, l'échec de ces interventions est dû à une cicatrisation conjonctivale excessive dans la région limbique, qui colmate la bulle de filtration et empêche le drainage de l'humeur aqueuse vers les espaces sous-conjonctivaux. D'autres produits antimétabolites ont été proposés (daunorubicine, doxorubicine, colchicine...). Cependant des complications cornéo-sclérales ont été rapportées, kératite ponctuée superficielle, ulcère cornéen, amincissement scléral particulièrement dangereux sur de tels yeux].

La greffe de cornée, après normalisation tensionnelle, s'impose lorsque les deux cornées sont totalement opaques.

Les agents physiques : la goniotomie au laser Nd-YAG pulsé a pu être proposée en cas de glaucome congénital primitif et la cyclo-destruction au laser diode comme traitement de dernière intention des glaucomes réfractaires multi-opérés

Le traitement médical par des collyres hypotonisants est un précieux adjuvant de la chirurgie.

La prévention de l'amblyopie repose sur la précocité du diagnostic et du traitement chirurgical, sur une correction optique exacte après examen sous atropine et sur la rééducation.

La vie de l'enfant glaucornateux opéré et guéri doit être la plus normale possible, en fonction du handicap visuel résiduel, tout en sachant que la fragilité de ses globes oculaires contre-indique certains jeux et sports violents. Plus tard, l'orientation professionnelle évitera les métiers exposés aux traumatismes oculaires. Si leur pronostic a été transformé par une prise en charge immédiate et une chirurgie à l'échelle histologique, les glaucomes congénitaux n'en demeurent pas moins des affections graves potentiellement cécitantes pouvant conduire à l'apprentissage du braille et à une scolarité en institut spécialisé.

1. Bechetoille A. Glaucome. Japperenard. Angers. 1967 ; pp 373-391
2. Couly G, Jacquier A, Andre JM. Schmitt J. Crêtes neurales oéphaliques et troubles de la morphogenèse cranio-faciale.Rev.Stomatol Maxillofac 1980;6:332-348
3. Dufier J.L. Kaplan J.Oeil et Génétique 1Vol -60Op Masson Edit 2005
4. Dufier JL, PhucLeHoang, Schmeilck, Fekete C, de Grouchy J, Turleau C, Haye C. Intercalary deletion of the short arm of chromosome 11: aniridia, glaucoma, staturoponderal and mental retardation, sexual ambiguity, gonadoblastoma and catalase deficiency. Bull Soc Ophtalmo Fr 1981;81:747-9
5. DufierJ.L.et Tiret A; Glaucomes congénitaux -Editions techniques,Encycl ; Med. Chir (Paris- France) Ophtalmologie 21-280-C-10 ; 1994, 9p
6. Johnston MC, Noden DM, Hazelton RD and al. Origines of avian ocular and peri-ocular tissues. Exp Eye Res 1979; 29 : 17-43
7. .Tixier J, Dureau P, Becquet F, Dufier JL, (Deep sclerectomy in congenital glaucoma. Preliminary results). J Fr Ophtalmol 1999;22:545-8