

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1621

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Charlotte DUBUCS née GAUTIER

Le 19 octobre 2018

Apports de l'examen oculaire fœtal en fœtopathologie

Directeurs de thèse : Dr. Chassaing Nicolas & Dr. Aziza Jacqueline

JURY

| | |
|---|---------------|
| Monsieur le Professeur Patrick CALVAS | Président |
| Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE | Assesseur |
| Madame le Docteur Jacqueline AZIZA | Assesseur |
| Monsieur le Docteur Nicolas CHASSAING | Assesseur |
| Monsieur le Professeur Pierre BROUSSET | Suppléant |
| Madame le Docteur Julie PLAISANCIE | Membre invité |

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

| | | | |
|------------------------------|----------------------------|----------------------|------------------------------|
| Doyen Honoraire | M. ROUGE Daniel | Professeur Honoraire | M. VIRENQUE Christian |
| Doyen Honoraire | M. LAZORTHES Yves | Professeur Honoraire | M. CARLES Pierre |
| Doyen Honoraire | M. CHAP Hugues | Professeur Honoraire | M. BONAFÉ Jean-Louis |
| Doyen Honoraire | M. GUIRAUD-CHAUMEL Bernard | Professeur Honoraire | M. VAYSSE Philippe |
| Doyen Honoraire | M. FUEL Pierre | Professeur Honoraire | M. ESCUERRE J.P. |
| Professeur Honoraire | M. ESCHAPASSE Henri | Professeur Honoraire | M. GUIARD Jacques |
| Professeur Honoraire | M. GEDEON André | Professeur Honoraire | M. LAZORTHES Franck |
| Professeur Honoraire | M. PASQUIE M. | Professeur Honoraire | M. ROCQUE-LATRILLE Christian |
| Professeur Honoraire | M. RIBAUT Louis | Professeur Honoraire | M. CERENE Alain |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Jacques | Professeur Honoraire | M. FOURNIAL Gérard |
| Professeur Honoraire | M. RIBET André | Professeur Honoraire | M. HOFF Jean |
| Professeur Honoraire | M. MONROZIES M. | Professeur Honoraire | M. REME Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. DALOUS Antoine | Professeur Honoraire | M. FAUVEL Jean-Marie |
| Professeur Honoraire | M. DUPRE M. | Professeur Honoraire | M. FREXINOS Jacques |
| Professeur Honoraire | M. FABRE Jean | Professeur Honoraire | M. CARRIERE Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | M. DUCOS Jean | Professeur Honoraire | M. MANSAT Michel |
| Professeur Honoraire | M. LACOMME Yves | Professeur Honoraire | M. BARRET André |
| Professeur Honoraire | M. COTONAT Jean | Professeur Honoraire | M. ROLLAND |
| Professeur Honoraire | M. DAVID Jean-Frédéric | Professeur Honoraire | M. THOUVENOT Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | Mme DIDIER Jacqueline | Professeur Honoraire | M. CAHLZAC Jean-Philippe |
| Professeur Honoraire | Mme LARENG Marie-Blanche | Professeur Honoraire | M. DELSOL Georges |
| Professeur Honoraire | M. BERNADET | Professeur Honoraire | M. ABBAL Michel |
| Professeur Honoraire | M. REGNIER Claude | Professeur Honoraire | M. DURAND Dominique |
| Professeur Honoraire | M. COMBELLES | Professeur Honoraire | M. DALY-SCHWEITZER Nicolas |
| Professeur Honoraire | M. REGIS Henri | Professeur Honoraire | M. RAILHAC |
| Professeur Honoraire | M. ARBUS Louis | Professeur Honoraire | M. POURRAT Jacques |
| Professeur Honoraire | M. FUJOL Michel | Professeur Honoraire | M. QUERLEU Denis |
| Professeur Honoraire | M. ROCHICCIOLI Pierre | Professeur Honoraire | M. ARNE Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. RUMEAU Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. ESCOURROU Jean |
| Professeur Honoraire | M. BESOMBES Jean-Paul | Professeur Honoraire | M. FOURTANIER Gilles |
| Professeur Honoraire | M. SUC Jean-Michel | Professeur Honoraire | M. LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur Honoraire | M. VALDIGUIE Pierre | Professeur Honoraire | M. PESSEY Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. BOUNHOURE Jean-Paul | Professeur Honoraire | M. CHAVON Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CARTON Michel | Professeur Honoraire | M. GERAUD Gilles |
| Professeur Honoraire | Mme PUEL Jacqueline | Professeur Honoraire | M. PLANTE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. GOUZI Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur Honoraire associé | M. DUTAU Guy | Professeur Honoraire | M. MONROZIES Xavier |
| Professeur Honoraire | M. PASCAL J.P. | Professeur Honoraire | M. MOSCOVICI Jacques |
| Professeur Honoraire | M. SALVADOR Michel | Professeur Honoraire | Mme GENESTAL Michèle |
| Professeur Honoraire | M. BAYARD Francis | Professeur Honoraire | M. CHAMONTIN Bernard |
| Professeur Honoraire | M. LEOPONTE Paul | Professeur Honoraire | M. SALVAYRE Robert |
| Professeur Honoraire | M. FABIE Michel | Professeur Honoraire | M. FRAYSSE Bernard |
| Professeur Honoraire | M. BARTHE Philippe | Professeur Honoraire | M. BUGAT Roland |
| Professeur Honoraire | M. CABARROT Etienne | Professeur Honoraire | M. PRADERE Bernard |
| Professeur Honoraire | M. DUFFAUT Michel | Professeur Honoraire | M. CHAP Hugues |
| Professeur Honoraire | M. ESCANDE Michel | Professeur Honoraire | M. LAURENT Guy |
| Professeur Honoraire | M. PRIS Jacques | Professeur Honoraire | M. ARLET Philippe |
| Professeur Honoraire | M. CATHALA Bernard | Professeur Honoraire | Mme MARTY Nicole |
| Professeur Honoraire | M. BAZEX Jacques | Professeur Honoraire | M. MASSIP Patrice |
| | | Professeur Honoraire | M. CLANET Michel |

Professeurs Émérites

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Professeur ALBAREDE Jean-Louis | Professeur MAZIERES Bernard |
| Professeur CONTÉ Jean | Professeur ARLET-SUAU Elisabeth |
| Professeur MURAT | Professeur SIMON Jacques |
| Professeur MANELFE Claude | Professeur FRAYSSE Bernard |
| Professeur LOUVET P. | Professeur ARBUS Louis |
| Professeur SARRAMON Jean-Pierre | Professeur CHAMONTIN Bernard |
| Professeur CARATERO Claude | Professeur SALVAYRE Robert |
| Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | Professeur MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur COSTAGLIOLA Michel | Professeur ROCQUE-LATRILLE Christian |
| Professeur ADER Jean-Louis | Professeur MOSCOVICI Jacques |
| Professeur LAZORTHES Yves | Professeur LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur LARENG Louis | Professeur CHAP Hugues |
| Professeur JOFFRE Francis | Professeur LAURENT Guy |
| Professeur BONEU Bernard | Professeur MASSIP Patrice |
| Professeur BOCCALON Henri | Professeur DABERNAT Henri |

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

| | | | |
|--------------------------------|--|---|---|
| M. ADOUE Daniel (C.E) | Médecine Interne, Gériatrie | Mme BONGARD Vanina | Epidémiologie |
| M. AMAR Jacques | Thérapeutique | M. BONNEVILLE Nicolas | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| M. ATTAL Michel (C.E) | Hématologie | M. BUREAU Christophe | Hépat-Gastro-Entéro |
| M. AVET-LOISEAU Hervé | Hématologie, transfusion | M. CALVAS Patrick | Génétique |
| Mme BEYNE-RAUZY Odile | Médecine Interne | M. CARRERE Nicolas | Chirurgie Générale |
| M. BIRMES Philippe | Psychiatrie | Mme CASPER Charlotte | Pédiatrie |
| M. BLANCHER Antoine | Immunologie (option Biologique) | M. CHAIX Yves | Pédiatrie |
| M. BONNEVILLE Paul | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie. | Mme CHARPENTIER Sandrine | Thérapeutique, méd. d'urgence, addict |
| M. BOSSAVY Jean-Pierre | Chirurgie Vasculaire | M. COGNARD Christophe | Neuroradiologie |
| M. BRASSAT David | Neurologie | M. FOURNE Bernard | Rhumatologie |
| M. BROUCHET Laurent | Chirurgie thoracique et cardio-vascul | M. FOURNÉ Pierre | Ophthalmologie |
| M. BROUSSET Pierre (C.E) | Anatomie pathologique | M. GAME Xavier | Urologie |
| M. CARRIE Didier (C.E) | Cardiologie | M. LAROCHE Michel | Rhumatologie |
| M. CHAUMEAU Dominique | Méthyrologie | M. LEOBON Bertrand | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| M. CHOLLET François (C.E) | Neurologie | M. LOPEZ Raphaël | Anatomie |
| M. DAHAN Marcel (C.E) | Chirurgie Thoracique et Cardiaque | M. MARX Mathieu | Oto-rhino-laryngologie |
| M. DE BOISSEZON Xavier | Médecine Physique et Réadapt Fonct. | M. MAS Emmanuel | Pédiatrie |
| M. DEGLINE Olivier | Oto-rhino-laryngologie | M. OLIVOT Jean-Marc | Neurologie |
| M. DUCCOMMUN Bernard | Cancérologie | M. PARANT Olivier | Gynécologie Obstétrique |
| M. FERRIERES Jean | Epidémiologie, Santé Publique | M. PAYRASTRE Bernard | Hématologie |
| M. FOURCADE Olivier | Anesthésiologie | M. PERON Jean-Marie | Hépat-Gastro-Entérologie |
| M. GEERAERTS Thomas | Anesthésiologie et réanimation | M. PORTIER Guillaume | Chirurgie Digestive |
| M. IZOPET Jacques (C.E) | Bactériologie-Virologie | M. RONCALLI Jérôme | Cardiologie |
| Mme LAMANT Laurence | Anatomie Pathologique | Mme SAVAGNER Frédérique | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. LANG Thierry (C.E) | Biostatistiques et Informatique Médicale | M. SCL Jean-Christophe | Neurochirurgie |
| M. LANGIN Dominique | Nutrition | | |
| M. LAUQUE Dominique (C.E) | Médecine Interne | | |
| M. LAUMERS Frédéric | Anatomie | | |
| M. LIBLAU Roland (C.E) | Immunologie | | |
| M. MALAVALD Bernard | Urologie | | |
| M. MANSAT Pierre | Chirurgie Orthopédique | | |
| M. MARCHOU Bruno (C.E) | Maladies Infectieuses | | |
| M. MAZIERES Julien | Pneumologie | | |
| M. MOLINER Laurent | Epidémiologie, Santé Publique | | |
| M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) | Pharmacologie Mme MOYAL Elisabeth | Cancérologie Mme NOURHASHEM Fatemeh (C.E) | Gériatrie |
| M. OLIVES Jean-Pierre (C.E) | Pédiatrie | | |
| M. OSWALD Eric | Bactériologie-Virologie | | |
| M. PARIENTE Jérémie | Neurologie | | |
| M. PARNAUD Jean (C.E) | Biol. Du Dévelop. et de la Reprod. | | |
| M. PAUL Carle | Dermatologie | | |
| M. PAYOLX Pierre | Biophysique | | |
| M. FERRER Bertrand (C.E) | Biochimie | | |
| M. RASCOL Olivier (C.E) | Pharmacologie | | |
| M. RECHER Christian | Hématologie | | |
| M. RISCHMANN Pascal | Urologie | | |
| M. RIVIERE Daniel (C.E) | Physiologie | | |
| M. SALES DE GAUZY Jérôme | Chirurgie Infantile | | |
| M. SALLES Jean-Pierre | Pédiatrie | | |
| M. SANS Nicolas | Radiologie | | |
| Mme SELVES Janick | Anatomie et cytologie pathologiques | | |
| M. SERRE Guy (C.E) | Biologie Cellulaire | | |
| M. TELMON Norbert | Médecine Légale | | |
| M. VINEL Jean-Pierre (C.E) | Hépat-Gastro-Entérologie | | |
| P.U. Médecine générale | | P.U. Médecine générale | |
| M. OUSTRIC Stéphane | Médecine Générale | M. MESTHÉ Pierre | Médecine Générale |
| | | P.A Médecine générale | |
| | | FOUTRAIN Jean-Christophe | Médecine Générale |

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

2ème classe

| | | | |
|------------------------------------|---|--------------------------------|--|
| M. ACAR Philippe | Pédiatrie | M. ACCADBLED Franck | Chirurgie Infantile |
| M. ALRIC Laurent | Médecine Interne | M. ARBUS Christophe | Psychiatrie |
| Mme ANDRIEU Sandrine | Epidémiologie | M. BERRY Antoine | Parasitologie |
| M. ARNAL Jean-François | Physiologie | M. BONNEVILLE Fabrice | Radiologie |
| Mme BERRY Isabelle (C.E) | Biophysique | M. BOUNES Vincent | Médecine d'urgence |
| M. BOUTAULT Franck (C.E) | Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie | Mme BOURNET Barbara | Gastro-entérologie |
| M. BUJAN Louis (C. E) | Urologie-Andrologie | M. CHAUFOUR Xavier | Chirurgie Vasculaire |
| Mme BURAVIERE Alessandra | Médecine Vasculaire | M. CHAYNES Patrick | Anatomie |
| M. BUSCAL Louis (C.E) | Hépatogastro-Entérologie | Mme DALENC Florence | Cancérologie |
| M. CANTAGREL Alain (C.E) | Rhumatologie | M. DECRAMER Stéphane | Pédiatrie |
| M. CARON Philippe (C.E) | Endocrinologie | M. DELOBEL Pierre | Maladies Infectieuses |
| M. CHIRON Philippe (C.E) | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie | M. FRANCHITTO Nicolas | Addictologie |
| M. CONSTANTIN Amaud | Rhumatologie | M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio | Chirurgie Plastique |
| M. COURBON Frédéric | Biophysique | Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel | Anatomie Pathologique |
| Mme COURTADE SAIDI Monique | Histologie Embryologie | M. HUYGHE Eric | Urologie |
| M. DAMBRIN Camille | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire | Mme LAFRIE Anne | Radiothérapie |
| M. DELABESSE Eric | Hématologie | M. MARCHEIX Bertrand | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E) | Anatomie Pathologie | M. MAURY Jean-Philippe | Cardiologie |
| M. DELORD Jean-Pierre | Cancérologie | M. MEYER Nicolas | Dermatologie |
| M. DIDIER Alain (C.E) | Pneumologie | M. MUSCARI Fabrice | Chirurgie Digestive |
| Mme DULY-BOUHANCK Béatrice | Thérapeutique | M. OTAL Philippe | Radiologie |
| M. ELBAZ Meyer | Cardiologie | M. SOLER Vincent | Ophthalmologie |
| M. GALINIER Michel | Cardiologie | Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| M. GALINIER Philippe | Chirurgie Infantile | M. TACK Ivan | Physiologie |
| M. GLOCK Yves (C.E) | Chirurgie Cardio-Vasculaire | M. VERGEZ Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| M. SCURDY Pierre | Endocrinologie | M. YSEBAERT Loïc | Hématologie |
| M. GRAND Alain (C.E) | Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention | | |
| M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis | Chirurgie plastique | | |
| Mme GUMBALD Rosine | Cancérologie | P.U. Médecine générale | |
| Mme HANAVRE Héliène (C.E) | Endocrinologie | Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve | Médecine Générale |
| M. KAMAR Nassim | Néphrologie | | |
| M. LARRUE Vincent | Neurologie | | |
| M. LEVADE Thierry (C.E) | Biochimie | | |
| M. MALEGAZE François (C.E) | Ophthalmologie | | |
| M. MARQUE Philippe | Médecine Physique et Réadaptation | | |
| Mme MAZEREEUW Juliette | Dermatologie | | |
| M. MINVILLE Vincent | Anesthésiologie Réanimation | | |
| M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) | Psychiatrie Infantile | | |
| M. RITZ Patrick | Nutrition | | |
| M. ROCHE Henri (C.E) | Cancérologie | | |
| M. ROLLAND Yves (C.E) | Gériatrie | | |
| M. ROUGE Daniel (C.E) | Médecine Légale | | |
| M. ROUSSEAU Hervé (C.E) | Radiologie | | |
| M. ROUX Franck-Emmanuel | Neurochirurgie | | |
| M. SAILLER Laurent | Médecine Interne | | |
| M. SCHMITT Laurent (C.E) | Psychiatrie | | |
| M. SENARD Jean-Michel (C.E) | Pharmacologie | | |
| M. SERRANO Elie (C.E) | Oto-rhino-laryngologie | | |
| M. SOULAT Jean-Marc | Médecine du Travail | | |
| M. SOULIE Michel (C.E) | Urologie | | |
| M. SUC Bertrand | Chirurgie Digestive | | |
| Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E) | Pédiatrie | | |
| Mme URO-COSTE Emmanuelle | Anatomie Pathologique | | |
| M. WAYSSIERE Christophe | Gynécologie Obstétrique | | |
| M. VELLAS Bruno (C.E) | Gériatrie | | |

M.C.U. - P.H.

| | |
|-----------------------------|---|
| M. ABBO Olivier | Chirurgie infantile |
| M. APOIL Pol Andre | Immunologie |
| Mme ARNAUD Catherine | Epidémiologie |
| M. BIETH Eric | Génétique |
| Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie | Nutrition |
| Mme CASSAING Sophie | Parasitologie |
| M. CAVAINAC Etienne | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| M. CONGY Nicolas | Immunologie |
| Mme COURBON Christine | Pharmacologie |
| Mme DAMASE Christine | Pharmacologie |
| Mme de GLISEZENSKY Isabelle | Physiologie |
| Mme DE MAS Véronique | Hématologie |
| Mme DELMAS Catherine | Bactériologie Virologie Hygiène |
| M. DUBOIS Damien | Bactériologie Virologie Hygiène |
| M. DUPUI Philippe | Physiologie |
| M. FAGUER Stanislas | Néphrologie |
| Mme FILLAUX Judith | Parasitologie |
| M. GANTET Pierre | Biophysique |
| Mme GENNERO Isabelle | Biochimie |
| Mme GENOUX Annelise | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. HAMDJ Saïbouane | Biochimie |
| Mme HITZEL Anne | Biophysique |
| M. IRIART Xavier | Parasitologie et mycologie |
| Mme JONCA Nathalie | Biologie cellulaire |
| M. KIRZIN Sylvain | Chirurgie générale |
| Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse | Pharmacologie |
| M. LAURENT Camille | Anatomie Pathologique |
| M. LHERMUSIER Thibault | Cardiologie |
| M. LHOMME Sébastien | Bactériologie-virologie |
| Mme MONTASTIER Emile | Nutrition |
| Mme MOREAU Marion | Physiologie |
| Mme NOGUEIRA M.L. | Biologie Cellulaire |
| M. PILLARD Fabien | Physiologie |
| Mme PUISSANT Bénédicte | Immunologie |
| Mme RAYMOND Stéphanie | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme SABOURDY Frédérique | Biochimie |
| Mme SAUNE Karine | Bactériologie Virologie |
| M. SILVA SIFONTES Stein | Réanimation |
| M. TAFANI Jean-André | Biophysique |
| M. TREINER Emmanuel | Immunologie |
| Mme TREMOLLIERES Florence | Biologie du développement |
| Mme VAYSSE Charlotte | Cancérologie |
| M. VIDAL Fabien | Gynécologie obstétrique |

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

| | |
|-----------------------------|--|
| Mme ABRAVANEL Florence | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme BASSET Céline | Cytologie et histologie |
| Mme CAMARE Caroline | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. CAMBUS Jean-Pierre | Hématologie |
| Mme CANTERO Anne-Valérie | Biochimie |
| Mme CARFAGNA Luana | Pédiatrie |
| Mme CASSOL Emmanuelle | Biophysique |
| Mme CAUSSE Elizabeth | Biochimie |
| M. CHAPUT Benoit | Chirurgie plastique et des brûlés |
| M. CHASSAING Nicolas | Génétique |
| M. CLAVEL Cyril | Biologie Cellulaire |
| Mme COLLIN Laetitia | Cytologie |
| Mme COLOMBAT Magali | Anatomie et cytologie pathologiques |
| M. CORRE JII | Hématologie |
| M. DE BONNECAZE Guillaume | Anatomie |
| M. DEDOUT Fabrice | Médecine Légale |
| M. DELFLA Pierre-André | Médecine Légale |
| M. DESPAS Fabien | Pharmacologie |
| M. EDOUARD Thomas | Pédiatrie |
| Mme ESQUIROL Yolande | Médecine du travail |
| Mme EVRARD Soïène | Histologie, embryologie et cytologie |
| Mme GALINIER Anne | Nutrition |
| Mme GARDETTE Virginie | Epidémiologie |
| M. GASQ David | Physiologie |
| Mme GRARE Marion | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline | Anatomie Pathologique |
| M. GUILLEMINAULT Laurent | Pneumologie |
| Mme GUYONNET Sophie | Nutrition |
| M. HERIN Fabrice | Médecine et santé au travail |
| Mme INGUENEAU Cécile | Biochimie |
| M. LAIREZ Olivier | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. LEANDRI Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| M. LEPAGE Benoit | Biostatistiques et Informatique médicale |
| Mme MAUPAS Françoise | Biochimie |
| M. MIEUSSET Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| Mme NASR Nathalie | Neurologie |
| Mme PRADDAUDE Françoise | Physiologie |
| M. RIMAILHO Jacques | Anatomie et Chirurgie Générale |
| M. RONGIERES Michel | Anatomie - Chirurgie orthopédique |
| Mme SOMMET Agnès | Pharmacologie |
| Mme VALLET Marion | Physiologie |
| M. VERGEZ François | Hématologie |
| Mme VEZZOSI Delphine | Endocrinologie |

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Au Professeur Patrick Calvas,
Président du jury
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Chef de service de génétique médicale, hôpital Purpan

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse après m'avoir guidé et enseigné votre savoir pendant toutes ces années. Merci pour l'ensemble de vos conseils et de votre soutien dans la réalisation de mon parcours. Merci de la confiance que vous m'accordez et du temps que vous m'avez consacré. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma gratitude.

Au Professeur Pierre Brousset,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Chef de service du laboratoire d'Anatomie Cytologie Pathologiques, IUC-T

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury. J'espère que ce travail sera à la hauteur de votre expertise. Merci de m'avoir accueillie dans votre service au sein duquel j'ai apprécié la qualité de l'enseignement. Merci de votre confiance et de votre soutien pour les projets à venir. J'espère que le travail prochain au sein de votre équipe sera l'occasion de nouer une relation privilégiée et durable.

Au Professeur Christophe Vayssière,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Chef du service d'échographie et de diagnostic prénatal
Pôle femme mère couple, Hôpital Paule de Viguier

Merci pour votre chaleureux accueil au sein de votre service, pour votre accessibilité et l'apprentissage de votre expertise. Je suis honorée de votre participation à ce jury de thèse. A travers le jugement de ce travail, veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance.

Au Dr. Nicolas Chassaing,

Directeur de thèse

Maitre de conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Service de génétique médicale, hôpital Purpan

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail de thèse. Merci pour tout, de m'avoir accompagné jusque-là dans de nombreux travaux, le master 1, le master 2, et maintenant la thèse. Merci pour la qualité de ton encadrement scientifique et de m'avoir guidé avec sympathie et bienveillance tout au long de ces années. Merci pour tous tes conseils, du temps que tu me consacres et de ton enthousiasme. J'espère que ce travail sera à la hauteur de la confiance que tu m'as accordée. Ton aide était précieuse dans les moments les plus délicats.

Au Dr. Jacqueline Aziza,

Directrice de thèse

Praticien hospitalier,

Service d'Anatomie Cytologie Pathologiques, IUC-T-Oncopôle

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail de thèse. Tu as été la première à m'accueillir et à me guider au sein de ta spécialité à Toulouse. Nos différents entretiens et tes conseils toujours bienveillants m'ont permis d'élaborer les prémices de mon projet professionnel. Merci de m'accueillir les bras ouverts et de m'avoir fait partager ta discipline en me transmettant ton savoir. Merci pour l'aide à la rédaction de cette thèse. J'espère que ce travail sera à la hauteur de la confiance que tu m'as accordée.

Au Dr. Julie Plaisancié et amie,

Assistante hospitalo-universitaire,

Service de génétique médicale, Hôpital Purpan

Merci pour tous tes précieux conseils et de ton temps que tu ne comptes pas pour moi. Merci du partage de ton expertise au quotidien et de toutes ces soirées bien arrosées. A travers le jugement de ce travail, trouves-y l'expression de ma reconnaissance et de mon admiration.

A mon mari, **Xavier** et ma fille chérie, **Malou**

A mes **parents** et mes **frérot**s (Alexis, Thibault et, Baptiste)

A mes **belles-sœurs** Dédé et Dodo

A **toute ma famille** et **belle famille**

A **tous mes amis** qui me sont chers et qui m'ont soutenu à travers ces nombreuses années,
avec un petit clin d'œil aux **copines** !

A toute **l'équipe de génétique**, les techniciens (super team !), les ingénieurs Véronique et Laurence, les internes et les secrétaires qui m'ont accompagné et formé tout au long de mon internat, merci de votre bonne humeur et de votre soutien sans oublier le célèbre Dr. Patat, toujours présent même dans les périodes difficiles. Merci à Eliane pour ta patience et ta disponibilité surtout dans les moments critiques.

A toute **l'équipe du centre de diagnostic prénatal**, Dr. Sartor, Dr. Groussolles, Dr. Conan et les sages-femmes, Sandra, Aline et Sébastien, merci de la qualité de votre enseignement. Sans oublier Sylvie, merci pour ta contribution essentielle à la rédaction de cette thèse. Je remercie également l'ensemble des échographistes des Carmes.

A toute **l'équipe d'anatomopathologie de l'IUCT**, les médecins, les internes et les techniciens, merci pour votre accueil et votre soutien. C'est avec enthousiasme que je m'apprête à rejoindre l'équipe aux côtés du Pr. Monique Courtade. Merci également au Dr. Danjoux pour la qualité de son enseignement.

C'est avec beaucoup de joie et de sérieux que je me prépare à adhérer au clan des **Nanapath's**, avec mes futures co-assistantes et co-triathlètes de haut niveau ; Julie, Gwendo, Oriane et Sarah

A tous les **collègues fœtopathologistes**, amis et collaborateurs à travers la SOFFOET : Dr. Khung, Dr. Allias, Dr. Marcorelles, Dr. Tessier, Dr. Wells, Pr. Attié, Dr. Lefebvre...

Table des matières

Apports de l'examen oculaire fœtal en fœtopathologie

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 12 |
| CHAPITRE 1 | 15 |
| Développement oculaire. Rappels embryologiques | |
| 1-Cupule optique et vésicule cristallinienne..... | 16 |
| 2-Rétine, Iris et corps ciliaire | 17 |
| 3-Cristallin..... | 19 |
| 4-Choroïde, sclérotique et cornée..... | 20 |
| 5-Vitré | 20 |
| 6-Nerf optique | 20 |
| CHAPITRE 2 | 22 |
| Histologie de l'œil normal | |
| 1-La cornée : | 24 |
| 2- La sclère | 26 |
| 3- Le limbe | 27 |
| 4- L'uvéa | 28 |
| 5- Le cristallin | 32 |
| 7- Le nerf optique | 34 |
| CHAPITRE 3 | 36 |
| Collection d'œil & Abaques..... | |
| CHAPITRE 4 | 39 |
| Spécificités histologiques chez le fœtus | |
| 1-Modifications histologiques au cours du développement oculaire fœtal | 40 |
| La taille..... | 40 |
| Apport vasculaire transitoire | 40 |
| Cornée | 41 |
| Hématopoïèse extra médullaire dans la choroïde | 42 |
| Angle irido-cornéen..... | 44 |
| Rétine..... | 44 |
| 2 -Artéfacts en histologie oculaire fœtale..... | 45 |
| L'artefact mécanique | 45 |
| Les lésions autolytiques..... | 45 |
| Les lésions secondaires à la fixation | 45 |

| | |
|--|----|
| La cause du décès | 45 |
| Artefacts de coupe | 46 |
| Spécificité des lésions d'artefact par tissu : | 46 |
| CHAPITRE 5 | 52 |
| Cas cliniques | |
| 1- Anomalies oculaires visualisées à l'échographie | 53 |
| 2- Anomalies oculaires notées à l'examen fœtopathologique | 63 |
| CHAPITRE 6 | 69 |
| Classification des malformations congénitales de l'œil détectables en période prénatale | |
| 1- Anomalie de croissance de l'œil | 71 |
| 2- Cyclopie | 74 |
| 3- Anomalies du segment antérieur de l'œil | 75 |
| 4- Anomalies du segment postérieur de l'œil | 82 |
| CHAPITRE 7 | 90 |
| Arbre diagnostique décisionnel face à une découverte anténatale d'anomalie oculaire syndromique et non syndromique | |
| CONCLUSION | 93 |
| ABREVIATIONS | 95 |
| REFERENCES | 96 |

Apports de l'examen oculaire fœtal en fœtopathologie

INTRODUCTION

L'autopsie fœtale a depuis longtemps montré son utilité et est actuellement pratiquée de manière systématique dans la plupart des hôpitaux rattachés à un centre de diagnostic prénatal. Un article relativement récent va dans ce sens. Les auteurs ont réalisé une étude rétrospective sur 206 fœtus (138 IMG sur anomalies échographiques, 68 MFIU) référés dans le département de génétique à Lucknow (Sanjay Gandhi Post Graduate Institute of Medical Sciences) en Inde sur une période de 5 ans [1]. L'autopsie fœtale (examen radiologique, macroscopique et histologique) a permis d'apporter un diagnostic final dans 59% des cas (122/296). De plus, elle a apporté des éléments complémentaires non retrouvés aux examens prénataux pour 77 cas dont 24 pour lesquels le diagnostic final a modifié le risque de récurrence initialement estimé.

Parallèlement, les performances échographiques en ce qui concerne le diagnostic prénatal sont de plus en plus importantes permettant la recherche de malformations de plus en plus fines, imposant ainsi aux spécialistes des pathologies fœtales d'acquérir des compétences qui doivent sans cesse être mises à jour avec les connaissances grandissantes (nouveaux gènes, nouvelles présentations prénatales de certaines maladies génétiques etc...). Les anomalies du développement oculaire en particulier commencent à connaître une avancée dans ce domaine bien que l'œil ne fasse pas partie de l'examen systématique recommandé par le collègue d'échographie lors des trois échographies prénatales [2]. Dans un article très récent de Searle A et al., les auteurs démontrent l'intérêt de la réalisation d'une surveillance oculaire en anténatal, et il est possible que d'ici peu de temps, des clichés de l'œil viennent compléter les images échographiques actuelles [3]. En attendant, peu de choses sont décrites et connues sur les anomalies précises du développement oculaire qu'il s'agisse des images prénatales (échographies, IRM), ou des analyses macroscopiques et histologiques à l'autopsie fœtale.

Lorsque l'on s'intéresse à l'histologie de l'œil fœtal, l'autopsie a pour objectifs d'une part de confirmer et spécifier les anomalies oculaires suspectées en prénatal, et d'autre part d'apporter des éléments supplémentaires indispensables au diagnostic final afin d'orienter les analyses génétiques et de délivrer un conseil génétique adapté au couple. Cependant l'examen oculaire fœtal est délicat et difficile avec peu d'experts et de littérature sur le sujet. Il existe de nombreuses lésions d'artefact qu'il ne faut pas prendre à tort pour des lésions pathologiques faisant ainsi de l'examen histologique oculaire un véritable challenge.

L'objectif de cette thèse est, d'une part d'énoncer et d'illustrer à partir de cas cliniques, les pathologies oculaires rencontrées en anténatal, diagnostiquées à l'examen radiologique ou sur l'examen fœtopathologique. D'autre part, d'initier une banque d'images histologiques d'œil de fœtus normaux et pathologiques en vue de constituer des données biométriques et la mise en place des référentiels utiles en fœtopathologie. L'intention étant également de pouvoir à terme envisager une corrélation images échographiques/histologiques/génotypiques et d'améliorer ainsi les pistes diagnostiques face à la découverte d'une anomalie du développement oculaire en anténatal.

Dans un premier temps, nous faisons un rappel sur le développement et l'histologie de l'œil normal, et décrivons en suivant, les spécificités histologiques chez le fœtus et ses inévitables artefacts.

Nous illustrons ensuite à partir de cas cliniques, l'intérêt et l'importance de l'examen oculaire fœtal en fœtopathologie et, des conséquences qui en découlent sur le conseil génétique.

Puis, nous rappelons les différentes malformations que l'on peut observer en période prénatale.

Enfin, nous proposons la réalisation d'un arbre diagnostique décisionnel face à la découverte anténatale d'une anomalie oculaire fœtale à la lumière de ce travail.

CHAPITRE 1

Développement oculaire

Rappels embryologiques

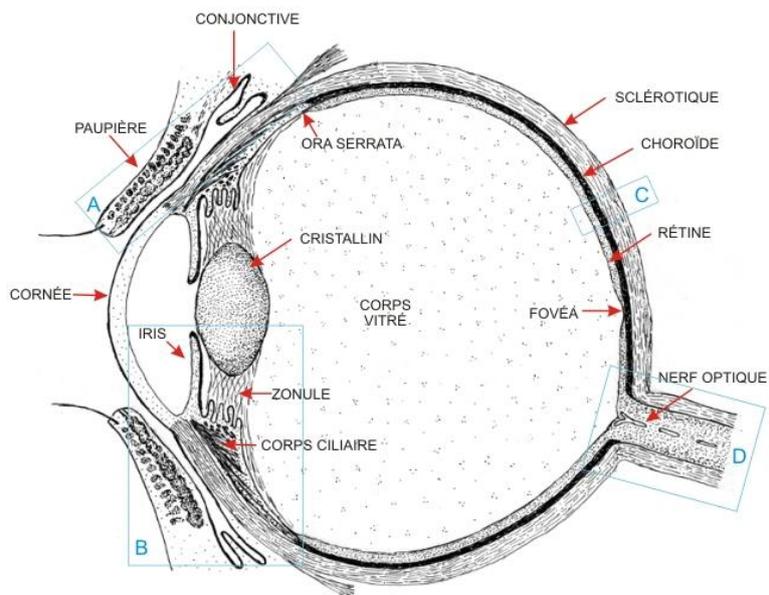


Figure n°1 Anatomie de l'œil normal

L'œil des vertébrés se développe grâce à un enchaînement d'induction de signaux minutieusement contrôlés génétiquement. Ces inductions de signaux sont rigoureusement liées les unes aux autres car d'une part, les différents composants de l'œil (le cristallin, la cornée et la rétine) sont en étroite relation et d'autre part, les différentes étapes du développement sont ordonnées selon une chronologie précise et dépendante des structures environnante. Ainsi, l'œil apparait comme un système global où chaque structure qui le compose ne peut se développer de manière indépendante.

1-Cupule optique et vésicule cristallinienne

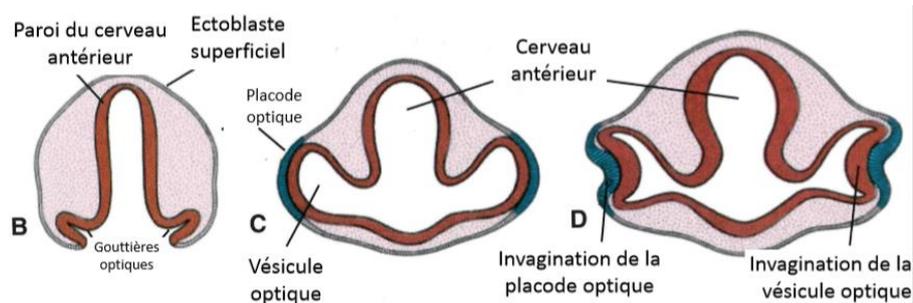


Figure n°2 : Gouttière et vésicules optiques. B) Coupe transversale passant par le cerveau antérieur d'un embryon de 18 jours (environ 7 somites) et montrant les gouttières optiques. Le tube neural est largement ouvert à l'extérieur. C) Coupe transversale passant par le cerveau antérieur d'un embryon de 4 semaines, montrant les vésicules optiques au contact de l'ectoblaste superficiel. Remarquez l'épaississement de l'ectoblaste (placode optique). D) Coupe transversale passant par le cerveau antérieur d'un embryon de 5mm, montrant l'invagination de la vésicule optique et la placode optique. (T.W. Sadle, Jan Langman. Embryologie médicale, 2006)

Le développement de l'œil commence au 22^e jour du développement embryonnaire, sous forme d'une gouttière qui apparait de chaque côté du cerveau antérieur (Figure n°2). Après la fermeture du tube neural, ces gouttières forment deux évaginations du cerveau antérieur, les vésicules optiques, qui parviendront au contact de l'ectoblaste superficiel. La vésicule optique exerce son induction qui aboutira au cristallin aux dépens de cellules ectoblastiques. La vésicule optique s'invagine ensuite et forme une cupule optique à double paroi. Initialement, les deux couches de la cupule optique sont séparées par un espace rétinien qui disparaît rapidement par accolement des deux couches entre elles. L'invagination intéresse tous les bords de la cupule avec formation au niveau de sa partie ventrale d'une fente colobomique qui se poursuit à la face inférieure du pédicule optique. Cette fente permettra la pénétration de l'artère hyaloïde dans la chambre antérieure de l'œil (Figure n°3).

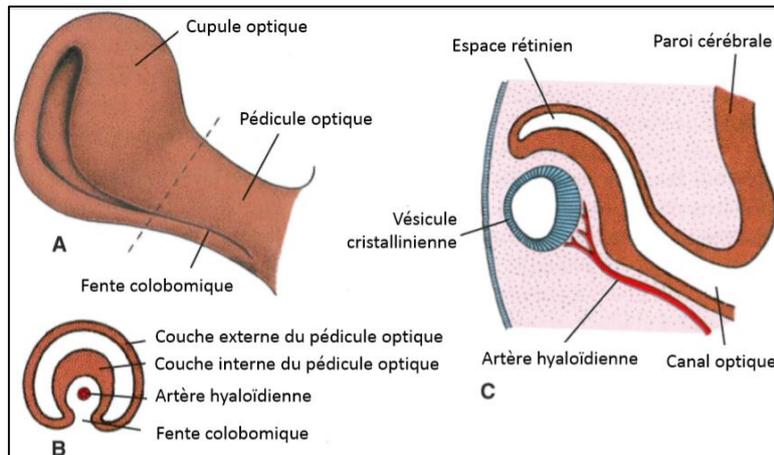


Figure n°3 : A) Vue ventrolatérale de la cupule optique et du pédicule optique d'un embryon de 6 semaines. La fente colobomique de la face inférieure du pédicule optique s'amincit progressivement. B) Coupe transversale du pédicule optique selon le pointillé de la figure (A) montrant l'artère hyaloïdienne dans la fente colobomique. C) Coupe transversale de la vésicule cristalliniennne, la cupule optique et le pédicule optique dans le plan de la fente colobomique. (T.W. Sadle, Jan Langman. Embryologie médicale, 2006)

Au cours de la 7e semaine, les berges de la fente colobomique fusionnent et la cupule optique s'ouvre par un orifice arrondi, la future pupille.

Pendant ce temps, les cellules ectoblastiques superficielles, qui se trouvaient au contact de la vésicule optique, s'épaississent pour former la placode cristalinienne, qui s'invaginera ensuite pour donner la vésicule cristalliniennne (Figure n°2D). Au cours de la 5^e semaine, la vésicule cristalliniennne perd contact avec l'ectoblaste superficiel et se retrouve au niveau de l'orifice de la cupule optique (Figure n°4).

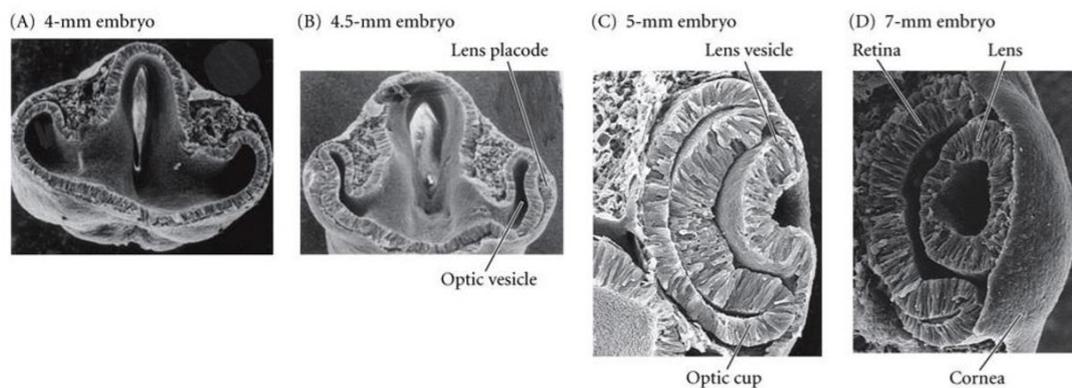


Figure n°4 : Microphotographie au microscope électronique à balayage de l'œil d'un embryon à différents âges gestationnels. A) et B) en coupe transversale passant par le cerveau antérieur d'un embryon de 4 et 4.5mm respectivement, montrant l'invagination de la vésicule optique. C) et D) coupes sagittales d'un embryon de 5 et 7 mm respectivement passant par la vésicule cristalliniennne, la cupule optique et le pédicule optique montrant le détachement du cristallin de l'ectoblaste. Les deux couches de la cupule optique sont apparues. (T.W. Sadle, Jan Langman. Embryologie médicale, 2006)

2-Rétine, Iris et corps ciliaire

Le développement de la couche externe de la cupule optique est caractérisé par l'apparition, au sein des cellules épithéliales, de petits granules pigmentaires pour devenir la couche pigmentaire de la rétine.

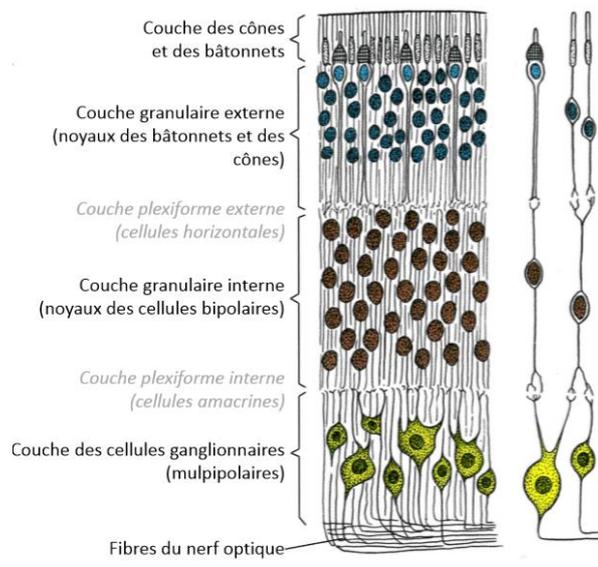


Figure n°5 : Couches de la rétine optique d'un fœtus d'environ 25 semaines. (T.W. Sadle, Jan Langman. Embryologie médicale, 2006)

Le développement de la couche interne est plus complexe (Figure n°5) :

-Les 4/5^e postérieurs constituent la rétine optique. En bordure de l'espace rétinien, les cellules se différencient en éléments sensoriels visuels, les cônes et les bâtonnets. En dedans de la couche réceptrice sensorielle se trouve la zone du manteau qui, comme au niveau du cerveau, donne naissance à des neurones et des cellules de soutien. Elle se différencie en deux couches granulaires externe et interne et, une couche de cellules multipolaires, visibles chez l'adulte. A la surface du manteau se trouve la zone du voile marginal, qui contient les axones des cellules nerveuses des couches sous-jacentes. Ces fibres convergent vers le pédicule optique, qui va progressivement se transformer en nerf optique. Ainsi, les impulsions lumineuses traversent les diverses couches de la rétine avant d'atteindre la zone des cônes et des bâtonnets.

-Dans son 1/5^e antérieur, la couche interne de la cupule optique, ou rétine aveugle subit peu de modifications et reste unicellulaire. Elle se divise ensuite en rétine irienne, qui donne le feuillet postérieur de l'iris, et rétine ciliaire, qui participe à la formation du corps ciliaire (Figure n°6).

Pendant ce temps, la région située entre la cupule optique et l'épithélium superficiel se remplit d'un mésenchyme lâche dans lequel vont se former les muscles constricteur et dilatateur iriens. Ces fibres musculaires se développent à partir de l'ectoblaste adjacent à la cupule optique et par des migrations cellulaires issues de la crête neurale. Chez l'adulte, l'iris est constituée par les couches pigmentaires interne et externe de la cupule optique, ainsi que par du tissu conjonctif richement vasculaire qui contient les muscles iriens.

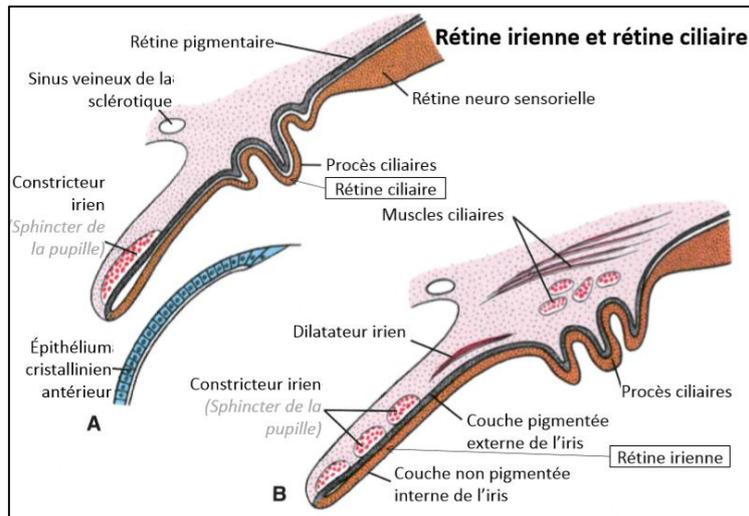


Figure n°6: Développement de l'iris et du corps ciliaire. Les bords de la cupule optique sont recouverts de mésenchyme dans lequel se développent le sphincter et le dilateur de la pupille à partir de l'ectoblaste sous-jacent. (T.W. Sadle, Jan Langman. Embryologie médicale, 2006)

La rétine ciliaire est facilement reconnaissable par des replis nettement individualisés. Extérieurement, elle est recouverte d'une couche de mésenchyme qui va constituer le muscle ciliaire ; intérieurement elle est rattachée au cristallin par un mésenchyme lâche qui va former le ligament suspenseur du cristallin. La contraction du muscle ciliaire modifie la tension du ligament et règle la convergence du cristallin.

3-Cristallin

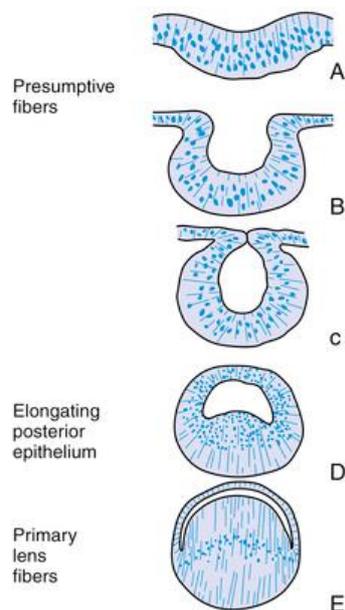


Figure n°7 : A) Développement de la placode cristalliniennne. B) Invagination formant la vésicule cristalliniennne. C-E) Développement du cristallin ; C) Fermeture de la vésicule cristalliniennne creuse, D) Les cellules de la paroi postérieure de la vésicule s'allongent en direction antérieure et deviennent des fibres cristalliniennes primaires, E) Les fibres cristalliniennes primaires remplissent la lumière formant alors le noyau central (<https://clinicalgate.com/ocular-embryology/>).

Peu après la formation de la vésicule cristalliniennne, les cellules de la paroi postérieure de la vésicule s'allongent en direction antérieure et forment de longues fibres qui vont

progressivement remplir la lumière de la vésicule. Vers la fin de la 7^e semaine, ces fibres cristalliniennes primaires atteignent l'épithélium de la paroi antérieure de la vésicule cristallinienne. La croissance du cristallin se poursuit avec de nouvelles fibres (secondaires) qui continuent à s'ajouter au noyau central.

4-Choroïde, sclérotique et cornée

A la fin de la 5^e semaine, après la formation de la cupule optique et de la vésicule cristallinienne, le globe oculaire primitif est totalement entouré par un mésenchyme lâche. Ce tissu se différencie en une couche interne identique à la pie-mère, couche pigmentée hautement vasculaire, appelée choroïde. La couche externe donne la sclérotique qui se continue avec la dure-mère entourant le nerf optique.

A la face antérieure, les cellules se disposent de telle manière qu'un espace, la chambre antérieure de l'œil, divise le mésenchyme en une mince couche interne, située immédiatement en avant du cristallin et de l'iris, la membrane pupillaire et une couche externe épaisse qui se continue avec la sclérotique et la cornée. La chambre antérieure de l'œil est elle-même tapissée d'une assise de cellules mésenchymateuses aplaties appartenant à la cornée. La membrane pupillaire, située en avant du cristallin disparaît complètement ouvrant ainsi la communication entre la chambre antérieure et la chambre postérieure de l'œil.

5-Vitré

Le mésenchyme ne se limite pas à entourer le globe oculaire primitif ; il pénètre également à l'intérieur de la cupule optique par la fente colobomique. Là, il participe à la formation des vaisseaux hyaloïdiens qui, pendant la vie intra-utérine, irriguent le cristallin et constituent la couche vasculaire située à la face interne de la rétine (Figure n°8). De plus, il forme un réseau de fibres entre le cristallin et la rétine. Ultérieurement, les espaces interstitiels de ce réseau se rempliront d'une substance gélatineuse transparente, le vitré. Les vaisseaux hyaloïdiens s'oblitérent au cours de la vie fœtale.

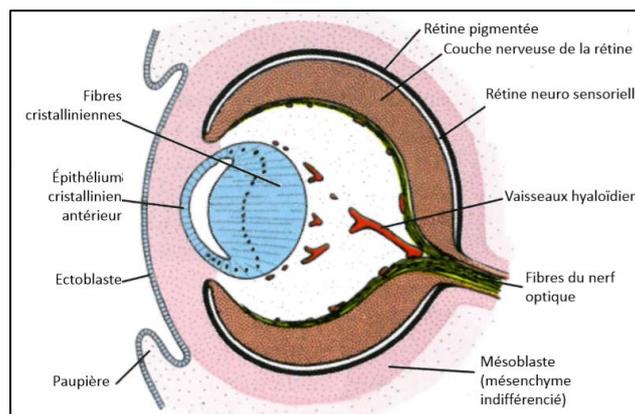


Figure n°8: Coupe d'œil d'un embryon de 7 semaines. L'ébauche de l'œil est complètement entourée de mésenchyme. Les fibres de la rétine neurosensorielle convergent vers le nerf optique. (T.W. Sadle, Jan Langman. Embryologie médicale, 2006)

6-Nerf optique

La cupule optique est reliée au cerveau par le pédicule optique, qui présente à sa face ventrale la fente colobomique, contenant les vaisseaux hyaloïdiens et les fibres nerveuses de la rétine qui se rendent au cerveau. A la 7^e semaine, la fente colobomique se ferme et il se constitue

ainsi un canal à l'intérieur du pédicule optique. Les parois interne et externe du pédicule optique s'accolent et fournissent un réseau de cellules névrogliales, qui servent de support aux fibres du nerf optique. Le pédicule optique se transforme alors en nerf optique. Il contient en son centre, l'artère hyaloïdienne que l'on appellera plus tard l'artère centrale de la rétine. Extérieurement, le nerf optique est entouré de prolongements de la choroïde et de la sclérotique, qui constituent ses gaines arachnoïdienne et durale.

CHAPITRE 2

Histologie de l'œil normal

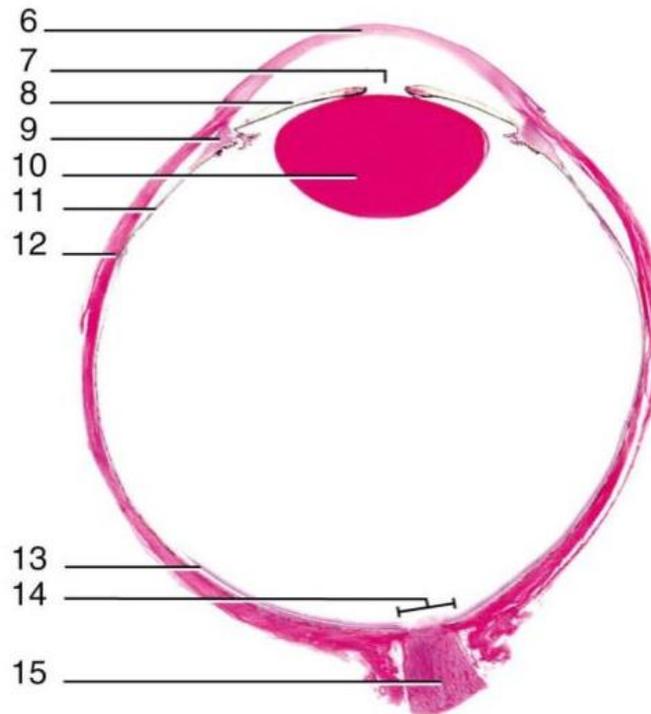


Figure n°9 : Photomicrographie d'une coupe histologique d'œil faible à grossissement (x5). 6) cornée, 7) pupille, 8) iris, 9) corps ciliaires, 10) cristallin, 11) vitré, 12) sclère, 13) rétine, 14) disque optique, 15) nerf optique. (Courtesy Michael Ross, University of Florida).

L'œil est concerné par une grande variété de maladies congénitales localisées au globe oculaire ou associées dans des formes syndromiques. La bonne compréhension de l'anatomie de l'œil permettra d'apprécier les anomalies morphologiques et de faciliter ainsi le diagnostic d'un grand nombre de pathologies qui affecte ses structures. Macroscopiquement, cet organe doit être manipulé avec une attention particulière et de manière protocolaire afin d'éviter au maximum les nombreux artefacts rendant l'analyse histopathologique difficile, pouvant parfois masquer une anomalie ou au contraire en mimer une.

Afin de détecter les spécificités chez le fœtus et le nouveau-né, il nous a semblé incontournable de consacrer ce chapitre à une description fine de l'histologie normale de l'œil adulte qui contrairement à l'œil fœtal est relativement bien décrit dans la littérature [4].

L'œil est grossièrement sphérique et ses mesures de routine en pratique ophtalmologique sont réalisées en trois dimensions. Chez l'adulte, le diamètre antéro-postérieur de l'œil mesure 24mm, alors que les dimensions verticales et horizontales sont respectivement 23 et 23,5mm. L'équateur du globe est localisé à mi-chemin entre les pôles antérieurs et postérieurs de l'œil.

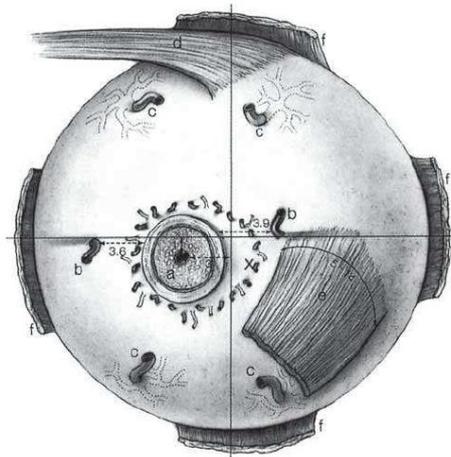


Figure n°10 : Schéma d'un œil droit vu de derrière.(Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. *Histology of the Human Eye*. Philadelphia, PA ; WB Saunders ; 1971)

Chez l'adulte ; plusieurs petits signes permettent à l'anatomopathologiste de déterminer si un œil est droit ou gauche. En établissant le côté nasal (médiane) ou temporal (latérale) du globe et, la partie supérieure de l'œil, il est facile de déduire de quel côté (droit ou gauche) l'œil provient. Les six muscles extra oculaires (quatre droits et deux obliques) qui proviennent de la partie postérieure de l'orbite et s'arriment à différents niveaux du globe sur la sclère sont une aide importante. L'insertion tendineuse du muscle oblique supérieur derrière le muscle droit supérieur indique la partie supérieure de l'œil. Le muscle oblique inférieur quant à lui s'insère sur la sclère au niveau temporal dans le méridien horizontal, et ses fibres partent selon une orientation inférieure en arrière de l'orbite. Le nerf optique est également un bon indicateur de l'orientation de l'œil puisqu'il sort du globe légèrement médialement sur la face postérieure de l'œil. Ainsi, sur le schéma de l'œil, figure n°10, il s'agit d'un œil droit. Adjacent au nerf optique, les artères ciliaires postérieures longues passent à travers la sclère superficielle et partent dans des directions opposées selon un plan horizontal. Sur la face antérieure, les dimensions de la cornée aident également à l'orientation topographique. En effet, chez l'adulte, la cornée est de forme elliptique avec un diamètre horizontal légèrement plus grand

que la hauteur verticale. Ce qui n'est malheureusement pas le cas chez le jeune enfant et le fœtus où, la cornée est de forme bien circulaire.

L'œil est classiquement décrit avec trois couches de tissus qui entourent le vitrée, le cristallin et, les espaces des chambres antérieure et postérieure. La couche la plus externe de l'œil comprend la cornée transparente et la sclère opaque. La couche moyenne de l'œil comprend l'iris, les corps ciliaires et la choroïde. Enfin, la couche la plus interne est la rétine en contact directe avec le vitrée.

1-La cornée :

La cornée transparente occupe 1/6^e de la surface antérieure du globe et réfracte la totalité de la lumière. Bien qu'il existe des variations inter individus, la cornée mesure en moyenne 11.7mm dans son plan horizontal et 10.6mm dans son plan vertical. Au centre, la cornée mesure 0,5mm d'épaisseur, mais en périphérie elle s'épaissit légèrement jusqu'à 0,67mm environ. C'est un des très rares tissus à ne pas être vascularisé par des capillaires sanguins puisque la cornée doit conserver sa transparence. L'absence de vaisseaux sanguins et lymphatiques ne lui permettant pas de se nourrir ou de se protéger des infections, elle trouve l'oxygène dans les larmes et les nutriments dans l'humeur aqueuse de la chambre antérieure qui se trouve derrière elle. Histologiquement, la cornée comprend 7 couches :

- L'épithélium de surface.
- La lame basale de l'épithélium
- La membrane de Bowman
- Le stroma
- La couche de Dua
- La membrane de Descemet
- L'endothélium

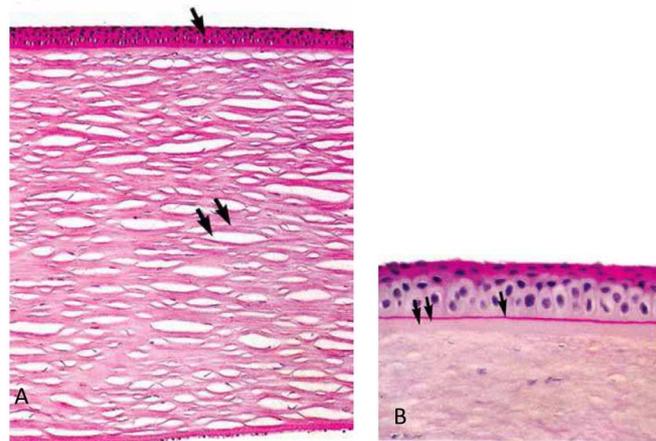


Figure n°11 : A) L'épithélium cornéen (flèche) repose sur une lame basale et la membrane de Bowman. Les « fentes » au sein du stroma cornéen (double flèches) représentent un artefact. On repère juste sous le stroma la membrane de Descemet et l'endothélium cornéen. B) L'épithélium cornéen repose sur la lame basale (flèche). La petite bande acellulaire directement sous-jacente est la membrane de Bowman (double flèches). (Cummings, histology for pathologists. Vol. 13. 2012: Lippincott).

L'épithélium cornéen

L'épithélium cornéen est composé de cellules squameuses stratifié non kératinisé. Son renouvellement est assuré par deux mécanismes qui se produisent en permanence. Le premier

est centripète, de la périphérie vers le centre de la cornée, assuré par des cellules souches situées dans le limbe. Un second mécanisme de renouvellement prend le relais, de la base de l'épithélium vers le haut. Il faut compter un an pour que l'épithélium cornéen se renouvelle totalement.

La lame basale de l'épithélium

L'épithélium cornéen repose sur une lame basale difficilement repérable avec la coloration standard H&E (Hématoxyline et Eosine). Elle est plus facilement visualisable avec la coloration PAS (Périodique Acid Schiff). Dans certaines pathologies, la lame basale se retrouve localisée en intra-épithéliale à l'origine de dystrophie de la cornée [5-9].

La membrane de Bowman

La membrane de Bowman est une structure acellulaire située entre la lame basale épithéliale et le stroma. Elle est synthétisée au quatrième mois de la vie embryonnaire, probablement produite par les cellules basales de l'épithélium. Il s'agit d'une couche de fibres collagènes réparties au hasard au sein d'une substance fondamentale. Elle ne se renouvelle jamais et par conséquent une lésion de celle-ci est définitive et va entraîner la constitution d'un tissu cicatriciel générant des opacités définitives.

Le stroma cornéen

Le stroma représente la majeure partie de l'épaisseur de la cornée (90% de son épaisseur total). Il est composé de cellules, les kératocytes, et d'une matrice extracellulaire contenant des protéoglycannes et des fibres de collagènes ayant un diamètre et un espacement constant, groupées en lamelles parallèles permettant à la cornée de garder sa transparence. Les images histologiques de cornée obtenues par des processus de fixation de routine (figure n°11), retrouvent systématiquement des fentes entre les lamelles de collagènes et correspondent à des artefacts de fixation.

La couche de Dua

La couche de Dua est une région de la cornée humaine nouvellement découverte, décrite par Dua et al. située entre le stroma cornéen et la membrane de Descemet [10]. Son rôle n'est pas clairement établi à ce jour.

La membrane de Descemet

La membrane de Descemet, très élastique et solide à la fois tout en étant perméable à l'eau est, la véritable lame basale de l'endothélium. Elle est synthétisée par les cellules endothéliales et s'épaissit avec l'âge. Elle débute sa formation durant la période embryonnaire. A la naissance son épaisseur est d'environ 3 à 4 µm. Les éléments de cette lame basale sont produits en continu au cours de la vie, ce qui fait qu'à l'âge adulte cette membrane atteint une épaisseur de 10 µm à 12 µm. La membrane de Descemet est une membrane collagénique acellulaire en continuité avec le réseau trabéculaire en périphérie de la cornée, la limite entre les deux étant constituée par la ligne de Schwalbe.

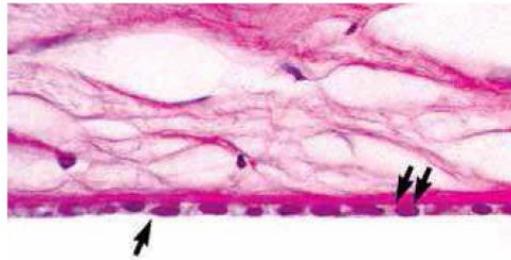


Figure n°12 : Couche monocellulaire endothéliale de la cornée (flèche) juste sous-jacente à la membrane de Descemet (double flèche) et en contact direct avec l'humeur aqueuse de la chambre antérieure. (Cummings, *histology for pathologists*. Vol. 13. 2012: Lippincott)

L'endothélium cornéen

L'endothélium cornéen est une mono-couche cellulaire directement exposée à l'humeur aqueuse de la chambre antérieure. Ces cellules ont un rôle de pompe osmotique en régulant l'état d'hydratation du stroma et préservant ainsi la transparence de la cornée. En effet, la richesse en protéoglycannes du stroma cornéen provoque un appel d'eau de l'humeur aqueuse vers le stroma qui tend à augmenter son épaisseur, modifiant la courbure et la transparence de la cornée à l'origine d'un œdème stromal. Le rôle principal des cellules endothéliales cornéennes est de pomper par transport actif cet excès d'eau du stroma vers l'humeur aqueuse afin de maintenir une hydratation constante du stroma compatible avec le rôle physiologique principal de la cornée : la transmission de la lumière. En immunohistochimie, cet endothélium est positif à la protéine S-100, suggérant son origine embryologique dérivant des crêtes neurales [11]. De plus, il réagit à l'anticorps monoclonal 2B4.14.1, qui reconnaît l'antigène de la glycoprotéine rénale Tamm-Horsfall (GPTH) soulevant l'hypothèse que la cornée exprime une molécule comportant des propriétés homéostatiques similaires à celles de la GPTH [12]. Les cellules de l'endothélium cornéen forment une seule couche de cellules aplaties et ne se régénèrent jamais. Certaines pathologies génétiques telle que la dystrophie cornéenne de Fuchs, sont liées à des anomalies de l'endothélium cornéen responsable d'un amincissement de la membrane de Descemet avec perte de l'endothélium cornéen [13].

2- La sclère

La sclère, ou sclérotique, est une membrane blanche et opaque, très résistante, de structure tendineuse qui forme le « blanc » de l'œil. Elle constitue environ 5/6e de la surface du globe oculaire et, est formée d'un tissu conjonctif dense et peu vascularisé. Sa structure rigide lui permet de contenir la pression interne de l'œil et de protéger celui-ci contre les agressions mécaniques et traumatiques. La sclère se compose de 3 structures :

-L'épiscière

L'épiscière est la partie la plus superficielle, elle est composée d'un mélange de fibres de collagènes et de fibroblastes enchâssés au sein d'une matrice extra-cellulaire

-Le stroma

Le plus gros composant de la sclère est le stroma qui est constitué de bandes fibreuses de collagènes, de rares fibres élastiques et des fibroblastes épars. Le stroma de la cornée et de la sclère apparaissent identique au microscope à lampe standard. La différence est visualisée au microscope électronique, où le diamètre des fibres de collagène de la sclère varient et sont organisées en désordres tandis que les fibres de collagènes de la cornée sont ordonnées et

possèdent toutes le même diamètre. Ceci explique la nature opaque de la sclère et transparente de la cornée.

-La lamina fusca

La couche la plus interne de la sclère, la *lamina fusca* contient, des fibres de collagènes, des fibroblastes et, des mélanocytes épars. Il s'agit d'une zone transitionnelle entre la sclère et la choroïde sous-jacente à laquelle elle adhère avec de fines fibres de collagènes.

3- Le limbe

La jonction cornée-sclère, ou limbe, n'est pas une zone anatomique à part entière mais un véritable point de repère clinique pour la plupart des procédures chirurgicales de la chambre antérieure de l'œil. Est inclus dans cette région le canal de Schlemm ainsi que le trabeculum. Le limbe sépare les couches de la cornée entremêlées avec les différents composants de la sclère ou de la conjonctive. Au niveau du limbe, le stroma de la cornée et de la sclère deviennent continus. La membrane de Descemet s'arrête brutalement dans la région limbique et donne l'anneau de Schwalbe. Dans la population générale, jusqu'à 15% des yeux présentent un important épaissement à cet endroit visible en histologie et au biomicroscope en rétro-illumination, appelé embryotoxon postérieur [14]. Cet aspect ne doit pas être considéré à tort comme une anomalie du segment antérieur s'il est isolé [15]. Lorsqu'un glaucome avéré accompagne cette anomalie, le syndrome d'Axenfeld est réalisé. Il peut également accompagner certains syndromes génétiques tel que le syndrome d'Alagille justifiant la recherche systématique d'anomalies extraoculaires lors de sa découverte [16].

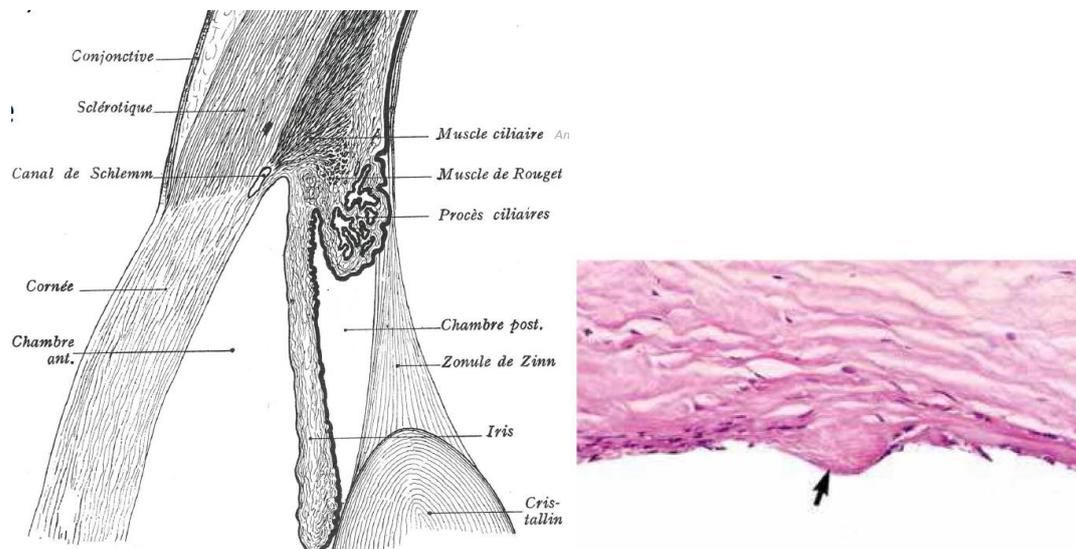


Figure n°13 : Image de gauche ; Coupe schématique montrant les corps ciliaires, l'iris, la zonule et le limbe scléro-cornéen. Image de droite ; L'anneau de Schwalbe (flèche) représente la fin de la membrane de Descemet et constitue un point de repère clinique au niveau du limbe. (Cummings, histology for pathologists. Vol. 13. 2012: Lippincott)

Juste à proximité de l'anneau de Schwalbe, se trouve la partie antérieure du trabeculum. Ce réseau trabéculaire ainsi que le canal de Schlemm constituent ensemble l'appareil de renouvellement de l'humeur aqueuse de l'œil. A l'histologie, le trabeculum est un ensemble de fibres de collagènes disposées en petites bandes de tissus conjonctifs pigmentés et finement ramifiés. Les cellules qui délimitent ce réseau trabéculaire sont en continuités avec l'endothélium cornéen. Dans sa partie postérieure, le réseau trabéculaire s'étend sous forme

de projections triangulaires constituées de tissu conjonctif scléral connu sous le nom d'éperon scléral. Le canal de Schlemm est une structure annulaire ressemblant à un vaisseau lymphatique qui entoure complètement de limbe. Son blocage augmente la tension oculaire, et provoque donc un glaucome.

4- L'uvéa

L'uvéa est la partie intermédiaire pigmentaire de l'œil. Elle est la tunique vasculaire qui comprend l'iris, les corps ciliaire et la choroïde.

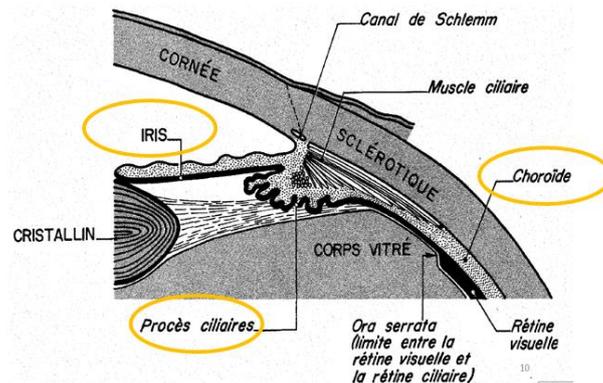


Figure n°14 : Schéma d'une coupe de l'uvéa comprenant l'iris, les corps ciliaires et, la choroïde.

L'iris :

L'iris forme un fin diaphragme ouvert au centre par la pupille qui fonctionne comme un régulateur de quantité de lumières qui pourra atteindre la rétine. Les muscles de l'iris dilatent ou contractent la pupille en réponse à des signaux nerveux sympathiques ou parasympathiques. L'iris repose sur le cristallin, « moulée » sur celui-ci et, est composée de 4 couches : la couche limitante antérieure, le stroma, la couche du muscle dilatateur et l'épithélium postérieur.

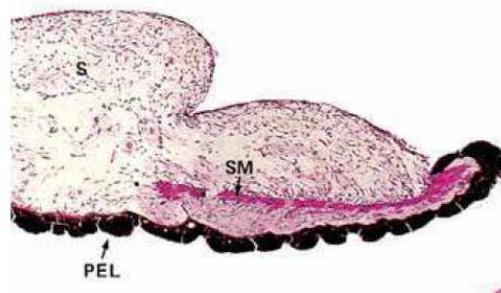


Figure n°15 : L'iris est constituée par la couche limitante antérieure, son stroma (S) et un épithélium pigmenté postérieur(PEL). Le muscle sphinctérien (SM) de l'iris est bien visible dans le stroma. (Cummings, histology for pathologists. Vol. 13. 2012: Lippincott)

-**La couche limitante antérieure** est une couche fenêtrée, formée de cellules fibroblastiques et mélanocytes étoilés.

-**Le stroma** est un tissu de soutien lâche contenant des fibroblastes fusiformes, des vaisseaux sanguins, des nerfs et des macrophages contenant des vacuoles de phagocytose de mélanine. Un collet épais de fibres de collagènes borde normalement les vaisseaux sanguins au niveau du stroma irien. Cet aspect peut mimer à tort des lésions d'athérosclérose. En revanche, dans

les anomalies de néovascularisation de l'iris, des vaisseaux sanguins à paroi fines, sans cette couche de collagène, recouvrent la surface antérieure de l'iris comme cela est décrit dans les complications du diabète ou de la neurofibromatose de type 1[17, 18].

La couleur de l'œil est déterminée par le nombre relatif de mélanocytes dans le stroma ; s'ils sont rares, l'œil sera bleu alors que s'ils sont abondants, l'œil sera brun foncé. Les couleurs grises et vertes sont intermédiaires.

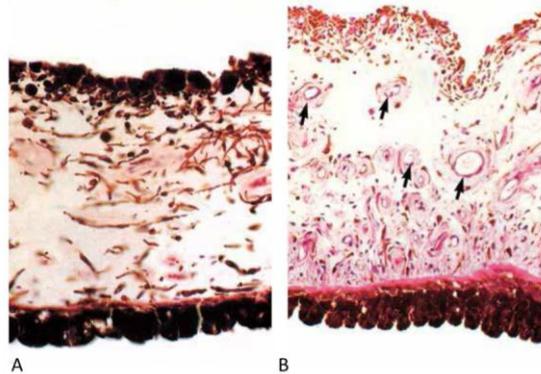


Figure n°16 : La couleur de l'iris est liée au nombre de mélanocytes dans le stroma qui sont plus abondant dans le stroma des individus aux iris marrons (A) qu'aux iris bleus (B). La quantité de pigments dans l'épithélium postérieur de l'iris est la même chez tous les individus quelle que soit la couleur de l'iris. Il est physiologique que les vaisseaux sanguins dans le stroma irien soient entourés d'une fine couche de fibre de collagène (flèche) ce qui ne doit être pris à tort pour de l'artériosclérose. (Cummings, histology for pathologists. Vol. 13. 2012: Lippincott)

-Sur le bord de la pupille siège le muscle lisse, correspondant au **muscle sphinctérien de la pupille**.

-**La couche du muscle dilatateur** est composée des prolongements des cellules myoépithéliales de la couche interne de l'épithélium postérieur ; elle s'étend de la base de l'iris au muscle sphinctérien.

-**L'épithélium postérieur** est composé de deux couches cellulaires très pigmentées par la mélanine, dérivées du neurectoderme. Les cellules de la couche interne, plus couramment appelées les cellules myoépithéliales, présentent autour de leur noyau une zone basale contenant des granules de mélanine et une partie apicale sans mélanine constituant le muscle dilatateur de la pupille. Les cellules de cette couche interne sont liées par des desmosomes aux cellules de la couche externe, qui contiennent de nombreux grains de mélanine et sont en continuité avec l'épithélium pigmentaire de la rétine. Les cellules pigmentées absorbent la lumière réfléchiée dans l'œil et réduisent l'éblouissement. Le cytoplasme de ces deux couches épithéliales contient de nombreux mélanosomes. Le nombre de mélanosomes dans les couches épithéliales de l'iris ne varie pas significativement entre les individus qu'ils soient intensément ou très peu pigmentés. Chez les personnes atteintes d'un albinisme oculaire ou oculo-cutané, l'épithélium pigmenté ainsi que les mélanocytes du stroma contiennent moins de granules de mélanine comparés aux individus sains.

b- Les corps ciliaires :

Le segment intermédiaire de l'uvée, les corps ciliaires sont localisés entre l'iris et la choroïde. Ils réalisent deux composants en forme d'anneaux : la *pars plicata* et la *pars plana*. La partie la plus antérieure des corps ciliaires se compose de la *pars plicata*, qui contient environ 70

plis orientés sagitalement (Figure n°17). En continuité avec ces plis, la *pars plana* qui est plate, émerge postérieurement avec le bord antérieur de la rétine en forme de dent de scie (*Ora serrata*).

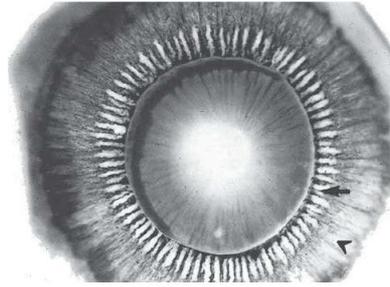


Figure n°17 : Photographie du cristallin et des corps ciliaires vu par derrière. Les corps ciliaires sont composés par la *pars plicata* (flèche) et la *pars plana* (tête de flèche). (Cumings, *histology for pathologists*. Vol. 13. 2012: Lippincott)

Ces deux portions des corps ciliaires sont constituées :

-D'un épithélium ciliaire, qui se présente sous forme de deux couches distinctes, qui dérivent du neur ectoderme (Figure n°18 A). La couche épithéliale interne non pigmentée, est en contact direct avec l'humeur aqueuse de la chambre postérieure. Au niveau de l'*Ora serrata*, la rétine sensorielle converge dans l'épithélium ciliaire non pigmenté, qui s'étend antérieurement jusqu'à ce qu'elle devienne l'épithélium postérieur de l'iris. A l'inverse, l'épithélium ciliaire externe est pigmenté et uni avec l'épithélium pigmenté de la rétine au niveau de l'*Ora serrata*. Des fibres acellulaires appelées zonules, attachent les crêtes de l'épithélium ciliaire non pigmenté de la *pars plicata* à la capsule du cristallin.

-D'un stroma, composé de fibroblastes, de vaisseaux sanguins, de cellules nerveuses, et de mélanocytes. Dans l'enfance, le stroma des corps ciliaires est peu abondant, clairsemé et poursuit son développement jusqu'à l'âge adulte (Figure n°18 C et D).

-D'un muscle lisse, qui forme trois paquets musculaires distincts ayant un rôle dans l'accommodation de l'œil. La distinction de ces trois couches de cellules musculaires est très difficile en histologie. Lors de leur contraction, les corps ciliaires s'étendent en arrière, diminuant ainsi la pression sur les zonules (Figure n°18 B), et permettant au cristallin de devenir moins concave et donc d'augmenter son pouvoir réfringent.

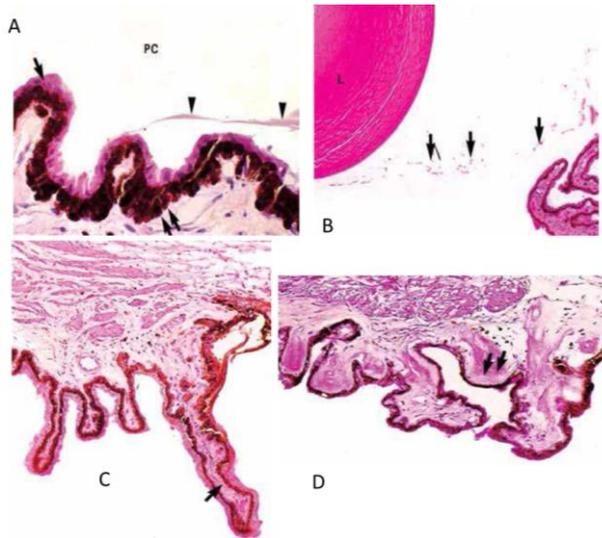


Figure n°18 : A) L'épithélium des corps ciliaires présentent deux couches distinctes ; la couche interne non pigmentée (flèche) en contact direct avec l'humeur aqueuse de la chambre postérieure (PC), et la couche externe pigmentée (double flèches). Les zonules sont visibles sous forme de fibres éosinophiles acellulaires attachées aux crêtes de l'épithélium non pigmenté de la pars plicata (têtes de flèche). B) Les zonules sont visibles entre la pars plicata des corps ciliaires et le cristallin qu'elles maintiennent en place. La pars plicata des corps ciliaires évolue avec l'âge ; dans l'enfance (C) les procès ciliaires sont étendus et éparpillés (flèche). Le stroma continu de s'étendre à l'âge adulte (D) ainsi, à un âge plus avancé les procès ciliaires deviennent hyalinisés, plus épais et moins étendus (double flèche). (Cummings, histology for pathologists. Vol. 13. 2012: Lippincott)

c-La choroïde :

La choroïde, richement vascularisée, s'étend des corps ciliaires, jusqu'au nerf optique. Sa partie interne est fermement adhérente à l'épithélium pigmentaire de la rétine. La surface externe de la choroïde est « lâchement » attachée à la sclère sous-jacente. La membrane de Bruch délimite la choroïde de la rétine pigmentée. Localisés dans la partie la plus interne du stroma choroïdien, et adjacent à la membrane de Bruch, les choriocapillaires s'anastomosent avec les vaisseaux artériels et veineux du stroma choroïdien externe. Leurs fonctions sont d'apporter les nutriments aux couches externes de la rétine.

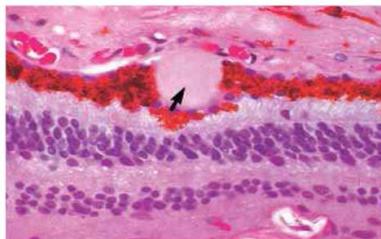


Figure n°19 : Excroissance amorphe (flèche) dans la membrane de Bruch et s'étendant dans la rétine sous-jacente. Ce sont des « drusens », pouvant être occasionnellement calcifiés. (Cummings, histology for pathologists. Vol. 13. 2012: Lippincott)

Avec l'âge, la membrane de Bruch s'épaissit et acquiert des excroissances localisées appelées « drusens » qui peuvent se calcifier (Figure n°19). Le stroma contient de nombreux mélanocytes pigmentés, qui sont encore plus abondant chez les individus présentant une intense pigmentation comparé aux personnes peu pigmentées.

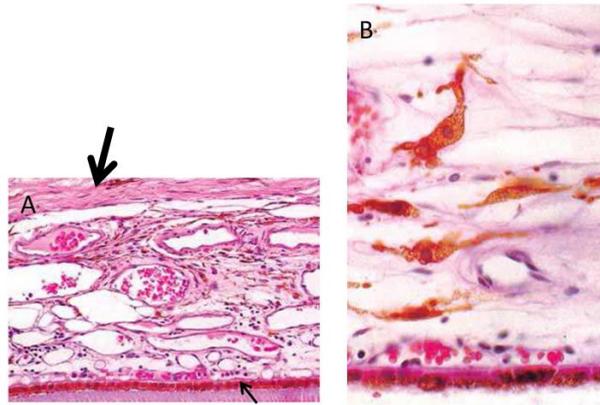


Figure n°20 : A) cette image illustre bien la vascularisation abondante au niveau de la choroïde. On visualise la sclère au-dessus (grosse flèche) et l'épithélium pigmenté de la rétine juste en dessous (petite flèche). B) Nombreux mélanocytes pigmentés au sein du stroma de la choroïde. (Cummings, *histology for pathologists*. Vol. 13. 2012; Lippincott)

5- Le cristallin

Le cristallin, lentille biconvexe localisée directement derrière la pupille et devant la face antérieure du vitrée, mesure chez l'adulte 10mm de diamètre et 4 à 5mm d'épaisseur. Le cristallin est tenu en place par des zonules ciliaires qui le connectent au niveau de la *pars plicata* des corps ciliaires. Le cristallin est entouré d'une capsule riche en collagène et carbohydrate servant de point d'attache aux zonules. La capsule de la surface antérieure du cristallin s'épaissit avec le temps. A l'âge de 2-3 ans, la capsule antérieure est large de 8 à 15µm et augmente jusqu'à 14 à 21 µm à l'âge de 35 ans. La capsule postérieure du cristallin atteint son épaisseur maximale à l'âge de 35 ans (4 à 23µm) puis diminue jusqu'à 2 à 9µm après l'âge de 70 ans. Directement sur la face interne de la capsule antérieure se trouve un épithélium monostratifié cubique. Ces cellules s'étendent jusqu'au niveau de l'équateur du cristallin. La prolifération des cellules épithéliales se poursuit au niveau de l'équateur du cristallin ou elles s'allongent et se déplacent vers son centre (le noyau du cristallin). A ce niveau, elles ne sont pas remplacées, conservées à vie et comptent par conséquent parmi les cellules les plus vieilles de l'organisme adulte. Ce processus se poursuit tout au long de la vie et les cellules devenues élancées perdent leur noyau au niveau du centre du cristallin et, prennent le nom de fibres cristalliniennes. Dans certaines cataractes, telle que la cataracte secondaire à la rubéole, les fibres au centre du cristallin ont gardé leur noyau. Le cristallin normalement transparent s'opacifie avec l'âge. Des petits globules de dégénérescence des fibres peuvent se former. La grande densité des fibres rend difficile l'obtention de coupes histologiques dépourvues d'artefact. Chez l'enfant, des artefacts de fixation peuvent entraîner un aspect ombiliqué, alvéolé ou concave de la surface postérieure du cristallin. Des artefacts sont même décrits chez l'adulte [19].

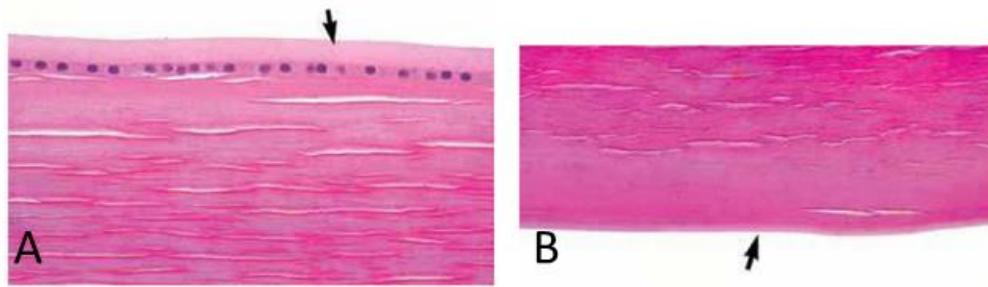


Figure n°21:A) La capsule antérieure du cristallin (flèche) apparaît comme une bande acellulaire éosinophile reposant sur une monocouche de cellules épithéliales (coloration HES). B) La capsule du cristallin postérieure (flèche) est plus fine que celle antérieure et il n'y a pas de cellule épithéliale. (Cummings, histology for pathologists. Vol. 13. 2012: Lippincott)

6- La rétine

La rétine est l'organe sensible de la vision, constituée d'une couche pluri-stratifiée de 0,5 mm d'épaisseur et couvrant environ 75 % de la face interne du globe oculaire. Elle est intercalée entre l'humeur vitrée et l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR). La rétine se compose de différentes couches bien distinctes les unes des autres qui incluent les photorécepteurs (bâtonnets et cônes), une variété de différents neurones (cellules ganglionnaires, bipolaires, horizontales, et amacrines), et des cellules neurogliales (cellules de Müller et astrocytes). Ces nombreux types cellulaires peuvent être visualisés uniquement avec des techniques de coloration spéciales. Les bâtonnets et cônes constituent la couche la plus externe de la rétine sensorielle et sont apposées sur l'épithélium pigmentaire de la rétine. La limite antérieure de la rétine correspond à l'*Ora serrata*, petit rebord dentelé au niveau duquel elle mesure 0,1mm d'épaisseur. A ce niveau, la rétine converge pour ne former qu'une seule couche d'un épithélium non pigmenté qui continu antérieurement ou elle fusionne avec l'épithélium non pigmenté des corps ciliaires.

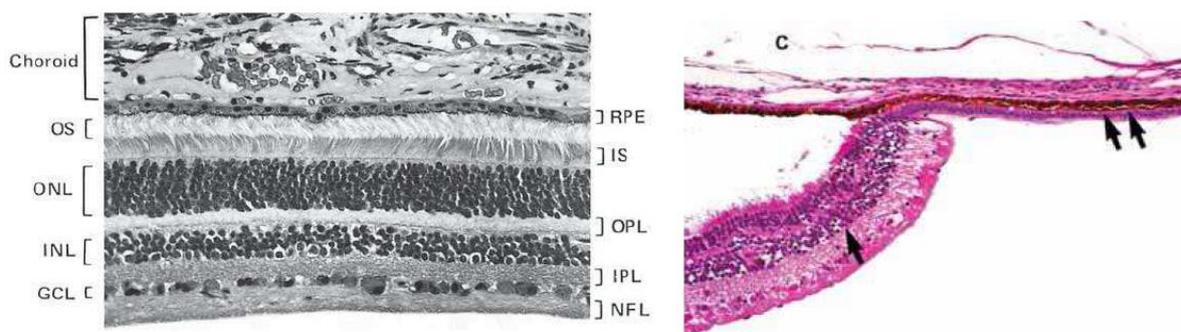


Figure n°22 : Figure de gauche : Les différents composants cellulaires de la rétine sont disposés en couches bien définies. La choroïde est directement en contact et au-dessus de l'épithélium pigmenté de la rétine (RPE) sur l'image. Des extensions spécifiques des photorécepteurs constituent les segments internes et externes (IS pour « inner segment » et OS pour « outer segment »). Les corps cellulaires des photorécepteurs sont présents dans les couches nucléaires externes (ONL). Des synapses entre les cellules bipolaires, les cellules horizontales, et les photorécepteurs constituent la couche plexiforme externe (OPL). La couche nucléaire interne (INL) comprend les noyaux des cellules amacrines, bipolaires, horizontales et de Müller. La couche plexiforme interne (IPL) contient les axones et dendrites des cellules amacrines, bipolaires et ganglionnaires. Les corps cellulaires des cellules ganglionnaire sont localisés dans la couche cellulaire ganglionnaire (GCL). La couche des fibres nerveuses (NFL) est constituée des axones des cellules ganglionnaires. Figure de droite : Au niveau de l'*Ora serrata*, la rétine multicouche (flèche) converge avec l'épithélium monocouche non pigmenté des corps ciliaires (double flèches). A ce niveau la rétine n'est pas fermement attaché à la choroïde (C) et est artefactuellement détachée sur cette figure. (Cummings, histology for pathologists. Vol. 13. 2012: Lippincott).

Les différentes couches de la rétine sont composées de :

-**L'épithélium pigmenté de la rétine (EPR)**, une couche unicellulaire faite de cellules épithéliales contenant de nombreux mélanosomes intra cytoplasmiques.

-**Les photorécepteurs**, cylindriques (bâtonnets) ou en forme de cône plus long et épais (cônes). Il existe environ 5 millions de cônes (vision diurne et colorée) et 120 millions de bâtonnets (vision crépusculaire et nocturne en noir et blanc), qui captent les signaux lumineux (photons) et les transforment en signaux électro-chimiques.

-**La couche externe plexiforme**, juste au-dessus des photorécepteurs, est formée par des cellules horizontales et bipolaires et des extensions axonales des bâtonnets et des cônes.

-**La couche nucléaire interne**, qui comprend le noyau de plusieurs types de cellules (bipolaires, Müller, horizontales, et cellules amacrines).

-**La couche plexiforme interne**, contient les axones des cellules bipolaires et amacrines ainsi que les dendrites des cellules ganglionnaires.

-**La couche de cellules ganglionnaires**, composée principalement des corps des cellules ganglionnaires.

-**La couche de fibres nerveuses**, constitue les axones des gros neurones.

Au microscope optique, deux zones acellulaires peuvent être distinguées au sein de la rétine :

-**La membrane limitante externe** ; localisée entre les photorécepteurs et la couche nucléaire externe. La membrane réalise des jonctions serrées entre les cellules de Müller et les photorécepteurs adjacents (*zonula adherens*).

-**La membrane limitante interne** ; correspond à la lame basale des cellules de Müller constituée d'une structure hyaline visualisable en microscopie optique.

7- Le nerf optique

Plus d'un million d'axones convergent depuis la couche rétinienne de fibres nerveuses, au niveau de la tête du nerf optique, ce qui explique la zone « aveugle » physiologique dans le champ visuel normal et, correspondant au début du nerf optique. La veine et l'artère centrale de la rétine traversent le nerf optique, où elles sont entourées de tissu glial. Le nerf optique contient les axones des cellules ganglionnaires de la rétine se dirigeant vers le système nerveux central. Il quitte la rétine au niveau de la papille optique et pénètre la couche des fibres de collagène de la sclérotique, à travers une zone appelée la lame criblée. Tout comme le cerveau, le nerf optique est entouré par la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère. Après leur sortie du globe, chaque nerf optique continue son chemin postérieurement à travers l'orbite et son foramen optique respectif, au chiasma optique, avant de terminer son trajet au niveau des corps géniculés latéraux.

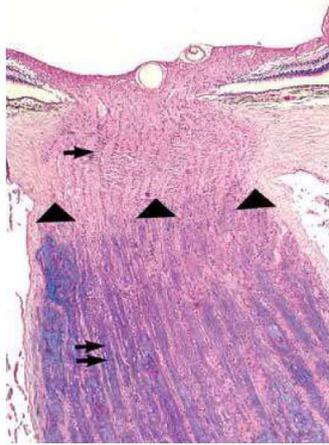


Figure n°23 : Transition brutale entre des fibres nerveuses non myélinisées (flèche) et myélinisées (double flèches) d'un nerf optique normal au niveau de la lamina cribrosa (tête de flèche) (coloration Luxol fast blue ayant une affinité particulière pour la myéline x10). (Cummings, histology for pathologists. Vol. 13. 2012: Lippincott)

Au niveau de la lame criblée, les axones au sein du nerf optique deviennent myélinisés et présentent une membrane concentrique d'oligodendrogliose. La transition brutale entre les fibres nerveuses myélinisées et non myélinisées est bien visualisée sur tranche de sections tissulaire avec des colorations tel que le *luxol fast blue* ou des colorants ayant une particulière affinité pour la myéline (Figure n°23). Au fur et à mesure que les axones deviennent myélinisés, le diamètre du nerf optique double jusqu'à mesurer environ 3mm. Localisés au centre du nerf optique, la veine et l'artère centrale de la rétine, quittent le nerf 8 à 15 mm après la lame criblée. Si le nerf optique se retrouve comprimé lors de l'énucléation du globe, du tissu nerveux peut alors se retrouver dans l'œil et être déplacé dans la lumière des vaisseaux sanguins à proximité du disque optique, entre la rétine sensorielle et l'épithélium pigmenté de la rétine, et même dans le vitré. Cet artefact ne doit pas être pris pour du tissu nerveux ectopique intraoculaire, une tumeur, des *drusens* géants, des corps flottants dans le vitré ou encore des exsudats sous-rétiniens [20].

CHAPITRE 3

Collection d'œil & Abaques

Dans le cadre de ce travail, nous avons commencé à collecter depuis plusieurs mois un grand nombre d'œil de fœtus de tout âge et de nouveaux nés, afin d'obtenir une collection d'images macroscopiques et histologiques de cet organe à différents âges de gestation incluant des images normales de l'œil en développement, ainsi que des pathologies oculaires fœtales ; qu'ils s'agissent d'anomalies du développement oculaire au sens primitif ou d'anomalies oculaires acquises *in utero* dont les principales causes sont les agents tératogènes et les agents infectieux, parfois responsable de véritables phénocopies d'une maladie génétique.

En effet, même si l'œil se développe très tôt au cours du développement embryonnaire, il évolue, croît et ses différentes structures connaissent des processus de maturation tout au long de la grossesse.

A partir de cette collection d'œil de fœtus du laboratoire de Toulouse, nous avons commencé un recueil biométrique venant compléter et comparer celles publiées précédemment par nos collègues fœtopathologistes Guihard-Costa et al. (Figure n°24) [21]. Les auteurs avaient pu mesurer les diamètres transverses et antéro-postérieurs ainsi que les distances inter-canthiques internes et externes sur 673 fœtus âgés de 11SA à 42SA, juste après éviscération et avant fixation. Pour des raisons pratiques, nous avons choisi de réaliser nos mesures sur œil fixé. Dans la mesure où la fixation réduit la taille des tissus, nos abaques ne pourront pas être utilisés sur du tissu frais. Nous avons en plus des diamètres transverses et antéropostérieurs de l'œil, choisis d'ajouter à ce recueil le diamètre de la cornée, le diamètre du nerf optique, ainsi que le poids de chaque œil.

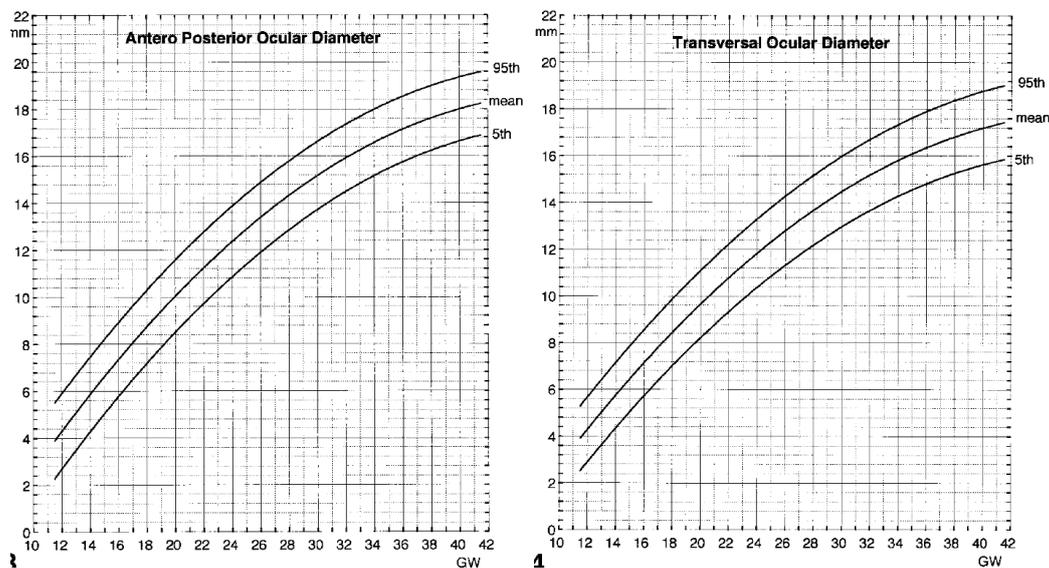


Figure n°24 : Diamètre oculaire antéro-postérieur et transverse selon l'âge gestationnel (GW) depuis la publication de Guihard-Costa et al., 2003.

Nous avons tenté de diminuer les artéfacts de fixation du globe oculaire en injectant à l'aide d'une micro aiguille du formol zinc en intraoculaire au moment de l'extraction de l'œil. En comparant pour chaque fœtus un œil injecté et, un œil fixé sans être préalablement injecté. Ceci n'a pas permis de montrer d'amélioration dans la qualité de la lame obtenue en histologie et à même au contraire était à l'origine d'une augmentation du nombre de lésions d'artéfacts comme le suggère également le travail récent de M. C Herwig-Carl [22]. En effet,

la sclère étant encore assez mince chez le fœtus, elle n'entrave pas la pénétration du formaldéhyde en intraoculaire.

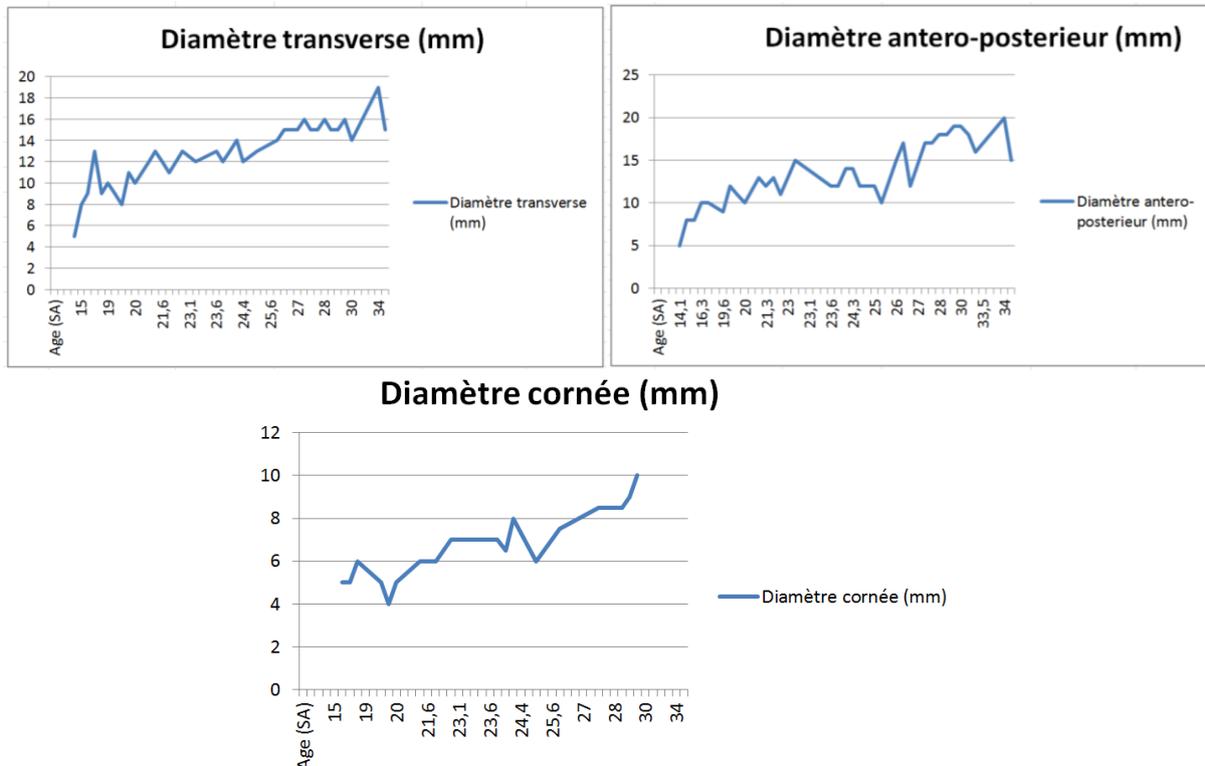


Figure n°25 : résultats préliminaires de nos données biométriques sur le diamètre transverse, anteropostérieur et cornéen.

Au total, à ce jour, nous avons déjà collecté en collaboration à travers la SOFFOET (Société Française de Fœtopathologie), des images d'œil normaux, pathologiques et artéfactés de 56 fœtus âgés de 14+1SA à 41+2 SA (avec une majorité de cas au 2^e trimestre de grossesse soit 30 cas, versus 14 et 12 pour les fœtus des 1^e et 3^e trimestres de grossesse respectivement). Les résultats sont trop préliminaires pour que le recueil biométrique soit significatif (Figure n°25) et, nous poursuivons donc toujours l'inclusion dans le but d'obtenir 500 fœtus soit une cent-cinquantaine de cas par trimestre de grossesse, dans l'objectif d'avoir une banque fiable. Les perspectives à terme de ce travail, seront de créer une banque d'images accessible aux fœtopathologistes qui pourrait être un support d'aide d'interprétation des lésions oculaires.

CHAPITRE 4

Spécificités histologiques chez le fœtus

A l'aide d'une recherche bibliographique et de nos cas, nous avons tenté de repérer les spécificités histologiques chez les fœtus à différents âges de développement et, les différentes lésions d'artefacts pouvant être rencontrées à l'examen oculaire fœtal, qu'il est primordial de savoir repérer, pour ne pas porter à tort de diagnostic.

1-Modifications histologiques au cours du développement oculaire fœtal

La taille

Le diamètre de l'œil augmente tout au long de la vie fœtale [21]. Il est intéressant de noter qu'au cours du développement fœtal, le diamètre oculaire est étroitement lié au développement cérébral et est ainsi corrélé au périmètre crânien [23, 24]. Selon les auteurs, il existe une relation étroite entre le diamètre orbitaire et le diamètre bipariétal, outil important comme aide d'interprétation des malformations de l'orbite.

Apport vasculaire transitoire

Le réseau vasculaire fœtal via l'artère hyaloïde est temporaire et doit disparaître progressivement après le 7^e mois de grossesse. L'artère hyaloïde est une branche de l'artère ophtalmique elle-même issue de la carotide interne. Elle traverse le canal optique et s'étend du disque optique jusqu'au cristallin à travers le vitré. Elle est la plus proéminente vers 9SA et régresse progressivement pour disparaître au 7^e mois de grossesse. L'atrophie de ces vaisseaux commence au niveau postérieur et se poursuit progressivement vers la partie antérieure de l'œil (*vasculosa lentis*) [25]. Dans cet article, les auteurs discutent le fait que la régression vasculaire est facilitée par le développement du cristallin qui sépare la vascularisation embryonnaire fœtale (dont les cellules endothéliales possèdent le récepteur au VEGF (flk-1)), du VEGF lui-même (Vascular Endothelial Growth Factor) produite par les cellules épithéliales du cristallin, et dont la sécrétion diminue au fur et à mesure que les cellules épithéliales mûrissent en fibres cristalliniennes, diminuant ainsi sa concentration au niveau des cellules endothéliales qui se mettent en apoptose.

Sa persistance signe un état pathologique appelé persistance de l'artère hyaloïde qui peut être complète ou partielle. La persistance du réseau vasculaire hyaloïde est présente chez 3% des nouveaux nés à terme et 95% des prématurés [26],[27]. Les formes partielles ne sont généralement pas symptomatiques et sont responsables de petites excroissances appelées tâche de Mittenforf lorsqu'il s'agit d'une persistance de la partie antérieure, ou papille de Bergmeister s'il s'agit d'une persistance de la portion postérieure des vaisseaux hyaloïdiens. En revanche, les formes complètes de persistance de l'artère hyaloïde s'étendent du disque optique à la face postérieure du cristallin. L'artère hyaloïde peut rester perfusée ou s'occlure. Les vaisseaux hyaloïdiens restant perfusés peuvent vasculariser une partie du tissu rétinien, qui devra être systématiquement recherché avant tout geste chirurgical.

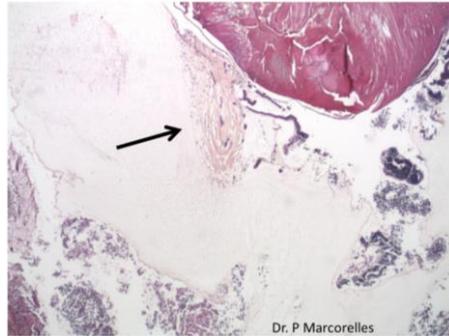


Figure n°26 : Coupe histologique montrant une persistance de l'artère hyaloïde. (Dr. Marcorelles)

Le vitré primitif normal composé des vaisseaux hyaloïdiens et d'un réseau fibrillaire, apparaît pendant le premier mois de gestation. Ainsi, les débris du corps vitré primitif sont physiologiquement encore visibles à 11SA. Il est par la suite remplacé par une masse aqueuse de fibre collagène lâche et d'acide hyaluronique appelé vitré secondaire. Le vitré primitif diminue progressivement en taille et occupe seulement un petit espace central dans la chambre postérieure de l'œil appelé le canal hyaloïde. Dans les cas de non régression du vitré primitif, des éléments fibro-vasculaire prolifèrent à l'origine d'une masse fibro-vasculaire retro cristallinnienne. Cette non régression est responsable d'épisode d'hémorragie intra oculaire à répétition, de traction de la rétine à l'origine d'un décollement de rétine.

La persistance avec hyperplasie du vitré primitif antérieur est une persistance de la *tunica vasculosa lentis* sans composant hyaloïdien postérieur.

La persistance avec hyperplasie du vitré primitif postérieur est beaucoup plus rare et consiste en du tissu conjonctif opaque provenant de la papille de Bergmeister et des vaisseaux hyaloïdiens persistant [28].

Dans la littérature, les images échographiques prénatales de persistance avec hyperplasie du vitré primitif ont été rapportés plus d'une fois [29]. Chez le fœtus sain, le flux sanguin dans l'artère hyaloïde peut être visualisé jusqu'à 16SA. Progressivement, la régression de l'artère hyaloïde débute à 18SA, pour disparaître totalement à 29SA [30].



Figure n°27 : Persistance du vitré primitif (Dr. Marcorelles) (A) image macroscopique, (B) histologique.

Cornée

Les différentes structures composant la cornée évoluent au cours du développement fœtal de telle sorte qu'au premier trimestre la cornée est riche en cellules et mince, tandis qu'au deuxième trimestre son épaisseur est nettement augmentée et, moins riche en cellules.

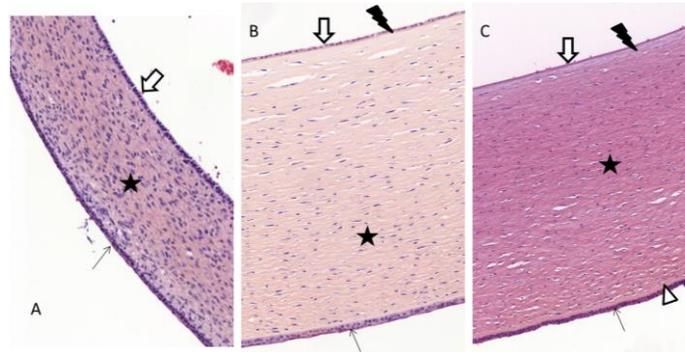


Figure n°28 : Histologie normale de la cornée à 15SA (A), 24SA (B), et 30 SA(C) (Dr. Aziza). Flèche fine : épithélium cornéen ; flèche vide : endothélium cornéen ; étoile : stroma cornéen ; tête de flèche : Membrane de Bowman sous la lame basale épithéliale ; Eclair : membrane de Descemet. Notez l'épaississement du stroma avec l'avancement du terme, la visualisation de la membrane de Descemet au 2^e trimestre et de la membrane de Bowman à 30 SA.

Hématopoïèse extra médullaire dans la choroïde

Il est décrit dans la littérature, la présence de précurseurs myéloïdes, éosinophiles et mégacaryocytes au sein de la choroïde [31-33]. Ces deux premiers articles parlent d'hématopoïèse extramedullaire et les auteurs montrent que cette population cellulaire peut être augmentée en cas de prématurité importante (expliquée par l'immaturation du processus hématopoïétique) et en cas d'anémie persistante (expliquée par une stimulation réactionnelle de l'hématopoïèse). Cependant, Hasegawa et al. démontrent que les choriocapillaires de la choroïde se développent initialement par hémovasculogenèse entre 6 et 8 SA [34]. Pour rappel, le développement vasculaire se produit principalement par 3 processus ; la vasculogenèse (fusion et assemblage des précurseurs vasculaires, les angioblastes) ; l'angiogenèse (migration et prolifération des cellules endothéliales à partir d'un vaisseau sanguin préexistant) ; et l'hémovasculogenèse (différentiation des cellules sanguines et des cellules des vaisseaux sanguins à partir d'un précurseur commun, l'hémangioblaste). En effet, au niveau de la choroïde, les mêmes cellules qui expriment Hb-ε (marqueur érythroïde) co-expriment les marqueurs endothéliaux (CD31, CD34, CD39), hématopoïétiques (CD34) et angioblastiques (CD39, VEGFR-2) suggérant que ces cellules étaient des hémangioblastes ou des progéniteurs dérivés des hémangioblastes. A partir de 8 SA quelques érythroblastes sont associés aux choriocapillaires et une lumière vasculaire commence à apparaître. Ce développement des choriocapillaires depuis les îlots de progéniteurs explique comment la vascularisation se forme sans une source sanguine.

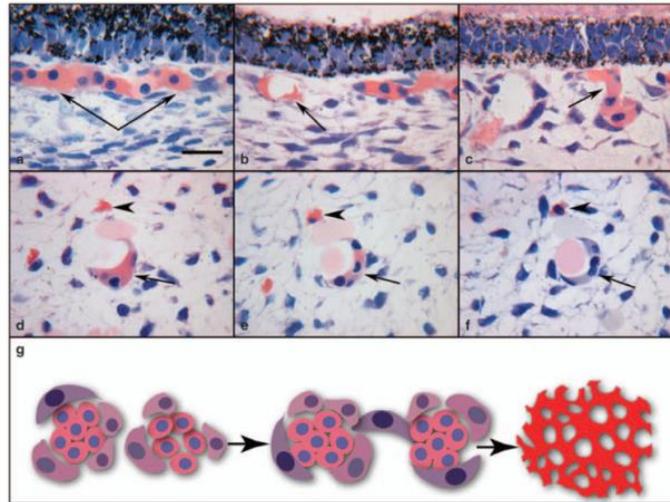


Figure n°29 : Coupe histologique montrant l'hémo-vasculogénèse dans la choroïde d'un fœtus de 6.5SA (a-f) et représentation schématique de ce processus (g). Dans la couche de choriocapillaires, les érythroblastes peuvent former une structure solide ressemblant à un cordon (double flèche) sans lumière (a). Les érythroblastes, les cellules hématopoïétiques et vasculaires se développent in situ avec des érythroblastes formant parfois une lumière (flèche) (d). A la longue, les cellules externes deviennent principalement des cellules endothéliales et les cellules internes deviennent principalement des érythroblastes (f). Des érythroblastes libres (tête de flèche des images d à f) sont présents dans le stroma de la choroïde. (g) Représentation schématique de l'hémo-vasculogénèse dans la couche choroïdienne ou des îlots de progéniteurs se regroupent et s'unissent pour donner cet aspect de « toile d'araignée » qui deviendra lobulaire dans la choroïde adulte.

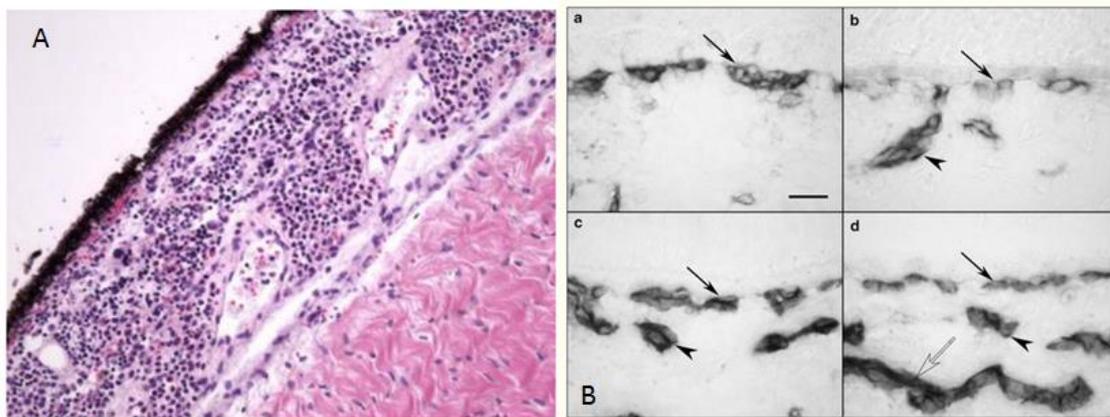


Figure n°30 : A) Microphotographie illustrant l'hématopoïèse extra médullaire (Arredondo et al., 2008). B) Immunomarquage au CD31 de coupe de choroïde d'œil de fœtus à 6SA (a), 12SA (b), 16SA (c), et 20SA (d). A 6SA (a) seule une couche hautement cellulaire de choriocapillaires rudimentaires avec une lumière difficilement visualisable (flèche). A 12SA (b), les vaisseaux plongent depuis la couche de choriocapillaires en profondeur dans la choroïde (tête de flèche). A 16SA (c), des choriocapillaires à lumière bien définie sont présents (flèche) et un réseau de vaisseaux plus profond de taille moyenne s'est formé (tête de flèche). A 20SA (d), les choriocapillaires (flèche), les vaisseaux de taille moyenne de la couche de Sattler (tête de flèche, et les larges vaisseaux plus externes (flèche ouverte) sont tous présents.

Angle irido-cornéen

L'angle irido-cornéen est rudimentaire au premier trimestre, et devient mature dès le deuxième trimestre.

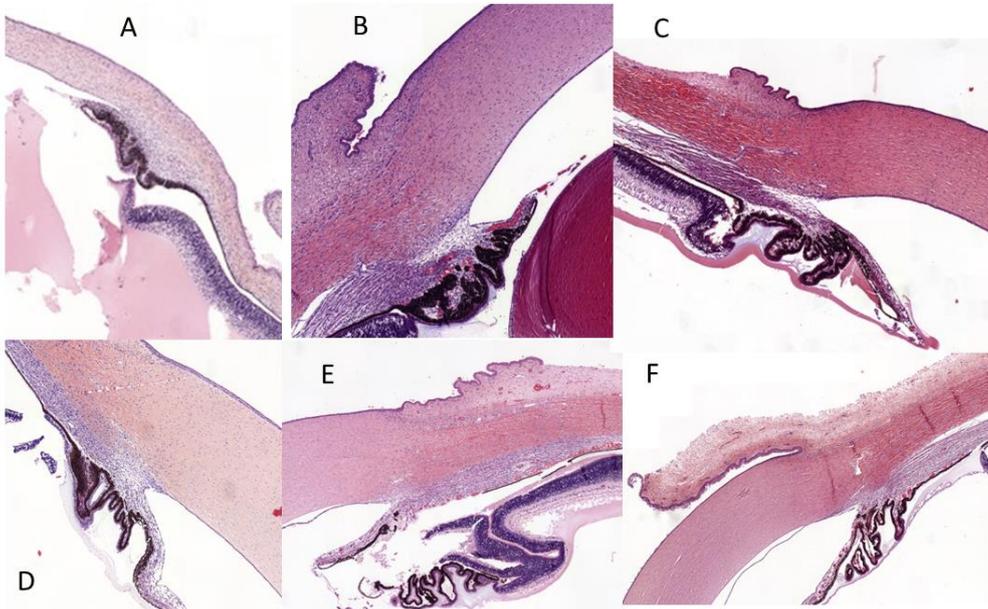


Figure n°31 : Images histologiques de l'angle irido-cornéen (Dr. Aziza) à 14SA (A), 20SA (B), 21+3SA (C), 23SA (D), 24SA (E) et 28SA (F).

Rétine

Dans la rétine sensorielle, les cellules de Muller sont visibles dès 24SA. La maturation de la rétine est nettement visible entre les différentes couches entre le 1^e et 2^e trimestre. Le pli de Lange, artefact classique du fœtus au niveau de l'*Ora Serrata* est visible dès le début du 2^e trimestre.

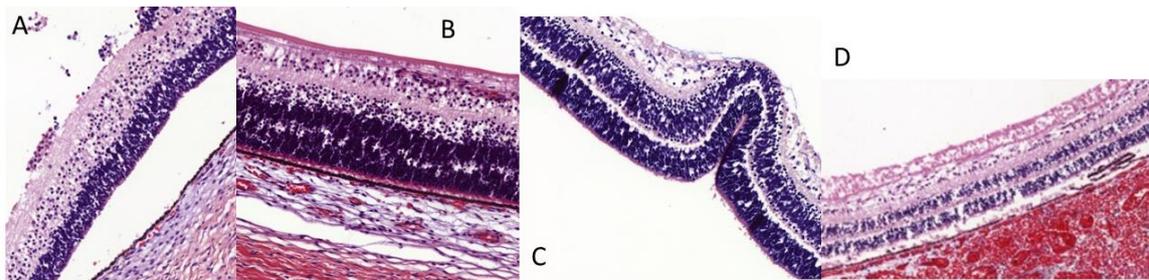


Figure n°32 : Histologie de la rétine (Dr. Aziza) à 14SA (A), 21+3SA (B), 24SA (C), et 30SA (D). Remarquez l'individualisation des différentes couches avec l'avancée en âge du fœtus.

2 - Artéfacts en histologie oculaire fœtale

Les artéfacts au niveau de l'œil fœtal intéressent les différents tissus de l'œil et peuvent être de 5 types ; mécaniques, autolytiques, secondaires à la fixation, à la cause du décès (IMG versus MFIU) et, liés à la coupe [35, 36]. Connaître les causes, les effets et l'aspect des artéfacts permet de minimiser les risques d'artéfacts évitables et, surtout de les distinguer des « vraies » lésions pathologiques. Nous décrivons ces différents types d'artéfacts et analysons spécifiquement leur implication au niveau des différentes structures tissulaires de l'œil.

L'artefact mécanique

L'artefact mécanique est lié à l'expulsion du fœtus ou l'extraction de l'œil. Elle dépend donc de l'expérience de l'opérateur. Sa lésion principale est la perforation du globe oculaire, rendant l'obtention de ses mensurations non réalisable (diagnostic de microphthalmie impossible). Les lésions circonscrites intra-oculaire peuvent également mimer à tort un colobome choroïdien ou rétinien en cas de mutilation importante de l'œil. Il peut également y avoir ablation complète du nerf optique, voire une hernie du nerf optique dans le vitrée, ou encore des lésions de la cornée.

Les lésions autolytiques

Les lésions autolytiques sont quasiment toujours présentes à l'autopsie fœtale (qu'il s'agisse de MFIU ou d'IMG) contrairement aux tissus frais reçus en peropérateur et dépendent essentiellement du délai entre le décès in utero et l'expulsion. Le délai entre l'expulsion et l'autopsie semble moins sujet aux réactions autolytiques si le corps du fœtus est d'emblée acheminé à 4°C (expérience personnelle bien que certains articles disent l'inverse [36]). Cependant les différents tissus composant l'œil ne présentent pas tous la même sensibilité à l'autolyse, en particulier la choroïde, l'épithélium pigmentaire de la rétine et, le nerf optique sont relativement bien conservés même chez des fœtus très macérés. Le cristallin est quant à lui presque toujours artéfacté selon des degrés variés en raison de l'effet cumulé du double artéfact autolyse-fixation mimant des cataractes qui sont parfois très difficilement distinguable des réelles cataractes.

Les lésions secondaires à la fixation

Les lésions secondaires à la fixation sont inévitables et entraînent en plus d'un net rétrécissement tissulaire, des dommages tissulaires principalement au niveau de la rétine (décollement et plis de la rétine [35]), et du cristallin [37]). Un article est dédié aux artéfacts retrouvés à l'examen histologique des yeux de fœtus dans lequel les auteurs comparent deux fixateurs différents (formol versus Karnovsky) et montrent que même si la fixation avec le Karnovsky engendre légèrement moins d'artéfacts, il en crée tout de même et, les analyses immuno-histochimiques réalisées avec ce fixateur ne sont pas aussi fiable qu'avec le formol [37].

La cause du décès

La cause du décès influence l'étendue des artéfacts. Les fœtus qui décèdent *in utero* peuvent rester des semaines dans le liquide amniotique intra-utérin, entraînant une étendue importante des lésions d'autolyse. Le chlorure de Potassium utilisé pour le fœticide lors des IMG est

également un facteur responsable d'artéfact oculaire par sa pénétration dans les tissus oculaires via le réseau vasculaire ophtalmique.

Artefacts de coupe

Selon le plan de coupe, il peut y avoir des structures tissulaires manquantes telle que l'artère hyaloïde ou le cristallin (diagnostic à tort d'une aphakie) ou bien des images construites telle que l'impression de brides iriennes. C'est la raison pour laquelle il est conseillé d'une part de réaliser des coupes sériées et, d'autre part de confronter les images histologiques avec l'examen macroscopique.



Figure n°33: A) Schéma d'un œil de face montrant les différents plans de coupes. B) œil de fœtus de 24SA à faible grossissement, IMG pour agénésie rénale bilatérale (Dr. Aziza). C) Artefact de coupe avec impression de bride irienne et de microcornée qui est épaisse sur coupe périphérique (son épaisseur diminue de la périphérie vers le centre). Cependant l'ensemble des différentes couches de la cornée est bien présente. En périphérie il est normal de visualiser l'iris et les corps ciliaires sous-jacents comme le montre le schéma en (A).

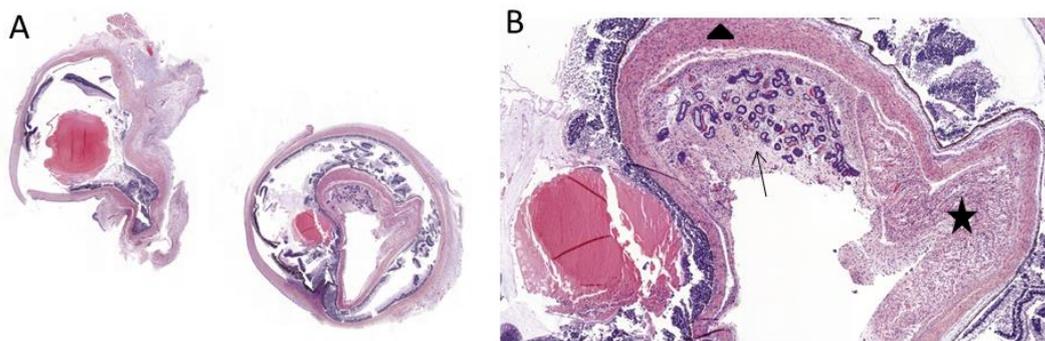


Figure n°34 : (Dr. Aziza) Artefact de coupe donnant l'impression d'une dysplasie de la rétine (flèche) chez un fœtus de 15SA (IMG pour une ostéochondroplasie avec membres courts). Ces artefacts correspondent en fait au repli sur lui-même de l'œil lors de la coupe. On distingue la choroïde (étoile), la sclère (triangle) et l'épithélium pigmenté de la rétine (flèche).

Spécificité des lésions d'artéfact par tissu :

-Artefacts de la rétine :

La plupart des yeux des fœtus présentent des modifications autolytiques au niveau de la rétine, même lorsque l'examen macroscopique retrouve un œil de bonne qualité. Ces artefacts

incluent l'œdème de la rétine avec dispersion et amincissement de ses différentes couches, une rétine extrêmement repliée et, une fragmentation de ses couches d'étendue variable. Les photorécepteurs (et leurs précurseurs) se retrouvent souvent séparés de la rétine et peuvent se retrouver à proximité de l'épithélium pigmenté de la rétine sous forme de petits amas. Il est nécessaire de distinguer un vrai décollement de rétine, d'un détachement artéfactuel. Les vrais décollements rétinien sont caractérisés par la présence de sang ou de liquide protéinique éosinophile dans l'espace délimité par ces deux couches de la rétine, des bords arrondis au site de rupture de la rétine, la présence de photorécepteurs au niveau du pli de la rétine adjacent à la membrane limitante interne d'un autre pli (signe de Zimmerman), une perte des segments externes des photorécepteurs (sauf dans un détachement très aigu), et la présence d'espaces « kystes-like » au sein de la rétine détachée. A l'inverse, dans les détachements artéfactuels il n'est typiquement pas retrouvé de liquide sous-rétinien ni de liquide riche en protéines éosinophiles ou sanguin, il existe des bords carrés au site de rupture de la rétine avec des segments externes de photorécepteurs intacts, et des fragments de débris cellulaires de l'épithélium pigmenté qui sont adhérents aux segments externes des photorécepteurs (Figure n°35 A) [38].

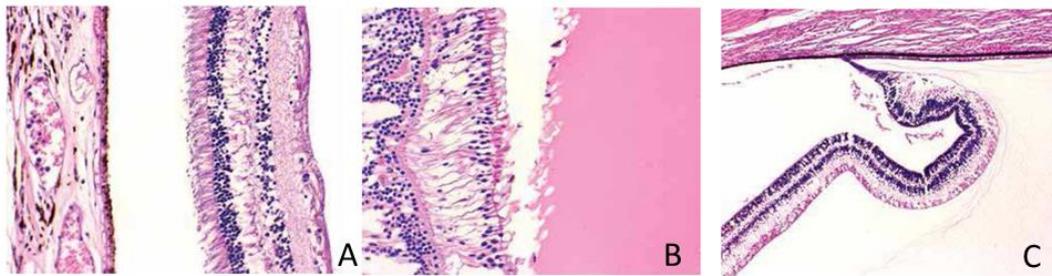


Figure n°35 : A) Détachement de rétine artéfactuel caractérisé par la présence des granules de l'épithélium rétinien pigmenté au niveau des pointes des photorécepteurs et l'absence de substance éosinophile. B) Une caractéristique des vrais décollements de rétine est la présence d'une substance protéinique éosinophile au niveau de l'espace décollé. C) Pli de Lange, caractéristique d'un artéfact post-mortem chez les enfants et les fœtus. (Cummings, histology for pathologists. Vol. 13. 2012: Lippincott)

Au niveau de l'*Ora serrata*, la rétine sensorielle post-mortem des nouveaux-nés et des enfants se replie vers l'intérieur sur elle-même, chez tous les yeux fixés. Cet artéfact de fixation appelé « pli de Lange » (Figure n°35 C), résulte d'une traction sur la rétine périphérique par diminution du vitré et, des zonules postérieurs du cristallin dus à la fixation. Macroscopiquement et microscopiquement il s'agit d'un pli circulaire (Figure n°36). Après l'âge de 20 ans, le pli de Lange n'est plus observé car la rétine périphérique est devenue fermement attachée à l'épithélium rétinien pigmenté sous-jacent. Contrairement aux vrais décollements rétiniens, il n'est pas observé de liquide entre les couches de la rétine sensorielle dans les plis de Lange [39]. Juste à côté des plis de Lange il est décrit des plis méridionaux (Figure n°36 C et D) [35]. Enfin, au niveau de de la région maculaire, on peut visualiser des plis ayant la même forme que les plis de Lange appelés « plica centralis » chez des fœtus du 2^e et 3^e trimestre. Toutes ces lésions de plis rétiniens sont le témoin d'un défaut d'adhésion cellulaire physiologique entre la neurorétine et l'épithélium pigmenté de la rétine par insuffisance de maturation, expliquant qu'elles ne s'observent plus sur rétines adultes.

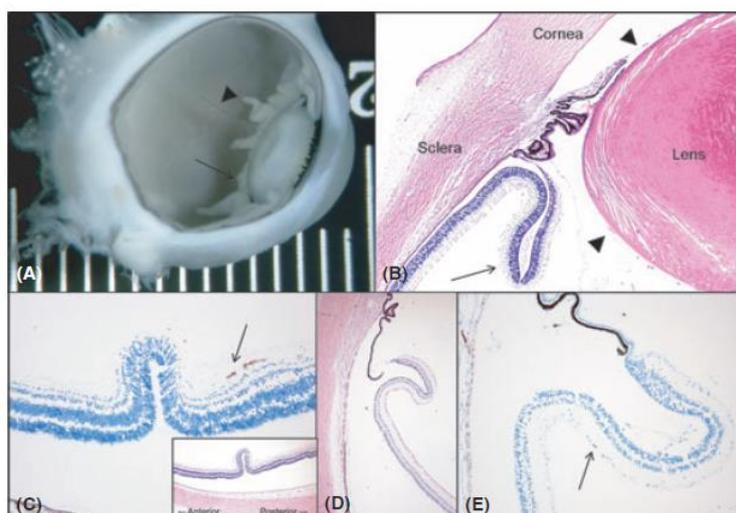


Figure n°36 : A) Image macroscopique d'un œil de fœtus de 23SA fixé dans du formol. Visualisation du pli de Lange (flèche) visible au niveau de l'ora serrata. Le cristallin est ombiliqué au niveau de son pôle postérieur (également un artefact de fixation post-mortem). On distingue l'artère hyaloïde (tête de flèche) ainsi qu'une partie de la tunica vasculosa lentis. B) image histologique du pli de Lange (flèche). La structure de la rétine et de l'épithélium pigmenté de la rétine est sans particularité. C) Pli rétinien au niveau de la rétine périphérique chez un fœtus de 22SA. La vascularisation de la rétine est marquée par le CD34 qui s'arrête avant le pli. E) Les vaisseaux sanguins positifs au marquage par le CD34 s'arrêtent au début du pli (flèche). (Herwig et al., *Acta Ophthalmologica*, 2013)

-Artefacts de l'épithélium pigmenté de la rétine

L'épithélium monocouche pigmenté de la rétine est une des rares structures de l'œil à être bien conservée. Rarement, chez les fœtus très macérés, il peut se rompre, se disperser ou se plier.

-Artefacts du cristallin :

Le cristallin est la partie de l'œil la plus difficile à analyser en histologie car il est pourvu d'un très grand nombre d'artefacts répertoriés par Herwig et al. 2013 [37]. En effet, dans leur étude, les auteurs reprennent 20 cas de fœtus qu'ils comparent à des cataractes adultes « vraies ». 100% de leurs échantillons montrent des artefacts de fixation dont des lésions identiques à celles observées sur cataractes adultes. Ces lésions artéfactuelles sont représentées par la présence de globules, de vacuoles, ou de fentes au sein du cristallin, des lésions de séparation de la capsule antérieure et/ou postérieure, la présence de matériel amorphe sous capsulaire, de fragmentation de la capsule et/ou de l'épithélium, et un aspect ombiliqué postérieur (Figure n°37). Il est important de noter, que les cristallins fixés dans du glutaraldehyde montrent moins de lésions histologiques de fixation que ceux fixés dans du formol. Cependant, ce fixateur colore en jaune le cristallin et limite son examen macroscopique. De même, le type d'artefact diffère selon le fixateur utilisé. Par ailleurs, l'âge gestationnel n'influence pas le type ni l'étendue des lésions d'artefact. Dans cette même étude, le type d'interruption de grossesse influence les lésions artéfactuelles avec un nombre plus important d'artefact sur les avortements spontanés/MFIU que sur les IMG. Cependant l'injection de chlorure de potassium dans la veine ombilicale, lors du feticide entraîne des lésions au niveau du cristallin via l'artère hyaloïde et la tunica vasculosa lentis (plexus capillaire transitoire entourant le cristallin). De fait, le diagnostic de cataracte chez le fœtus

doit avant tout être réalisé à l'aide de l'examen macroscopique, des images échographiques et, comparé à des lames histologiques de cataractes prouvées.

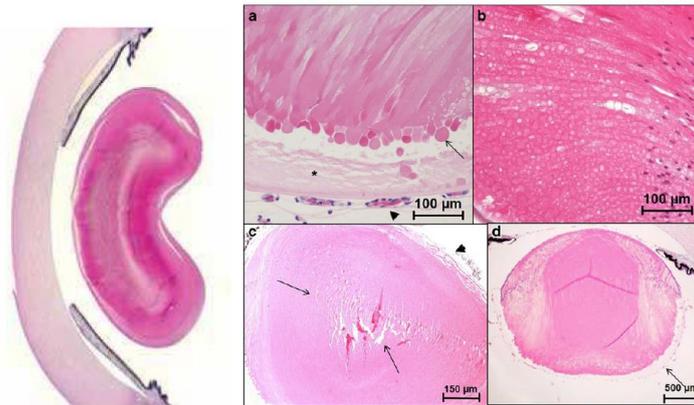


Figure n°37 : A gauche : faible grossissement, œil d'un jeune enfant montrant un artéfact de fixation du cristallin avec aspect ombiliqué ou concave de sa partie postérieure. On remarque également la perte artéfactuelle de l'épithélium cornéen ; A droite, artéfacts communs du cristallin fœtal présentant des lésions identiques aux lésions de cataractes adultes. a) 15SA MFIU, fixation dans le formol, présence de globules (flèche) et d'une substance éosinophile amorphe sous capsulaire (astérisque). On remarque la tunica vasculosa lentis (tête de flèche). b) 18SA féticide, fixation dans du karnovsky, vacuoles multiples. c) 18SA féticide, fixation dans du karnovsky, petites et grandes fentes (flèche) et fragmentation de l'épithélium (tête de flèche). d) 15SA MFIU, fixation dans du formol, détachement de la capsule postérieure (flèche). (Herwig et al., Pathology 2013)

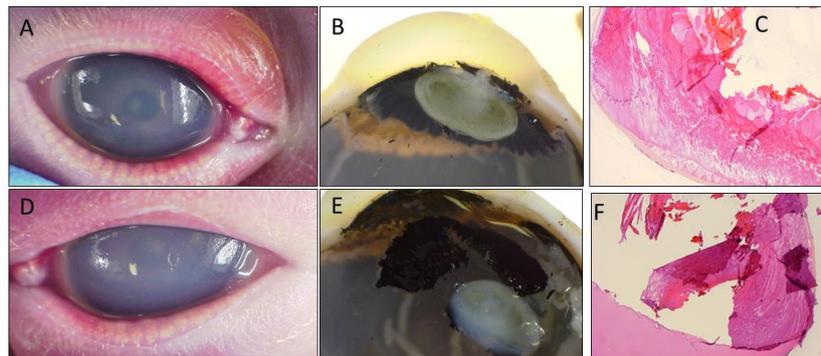


Figure n°38 : (Dr. Khung) IMG à 32+1SA pour syndrome polymalformatif avec cataracte bilatérale. Images macroscopiques et microscopiques de l'œil droit (A), (B), (C). Images macroscopiques et microscopiques de l'œil gauche (D), (E), (F). Remarquez que les images histologiques de cataracte (C) et (D) sont elles mêmes artéfactées et non distinguables des lésions d'artefacts du cristallin.

-Artéfacts au niveau de la cornée

Alors que le stroma cornéen est bien conservé, son épithélium est souvent abrasé et l'endothélium altéré. La membrane basale de l'épithélium et la membrane de Descemet de l'endothélium ne sont en général pas concernés par les artéfacts. La cornée peut être œdémateuse en cas d'œil sévèrement autolysé.

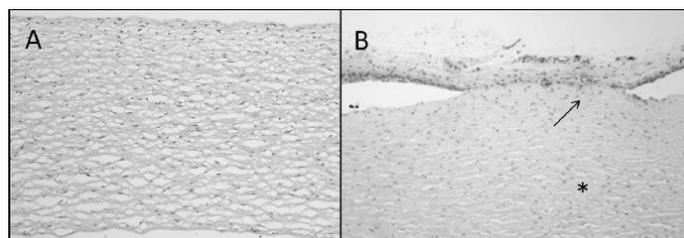


Figure n°39 : (A) cornée avec perte de l'épithélium et de l'endothélium avec pour conséquence œdème du stroma (Fœtus 24SA). (B) Fusion (flèche) de la conjonctive et de la cornée (astérisque) avec perte de l'épithélium cornéen (Fœtus 22SA). (Herwing et al., Anatomy and Pathology, 2010)

-Artéfacts de la chambre antérieure et de l'angle

Il arrive que des fragments de rétine ou des débris de pigments se retrouvent dans la chambre antérieure. Il est facile de retracer les étapes de développement selon l'âge fœtal des différentes structures de l'angle et le canal de Schlemm, cependant il est difficile de faire la part des choses face à un angle fermé ; synéchies vraies ou modifications autolytiques ?

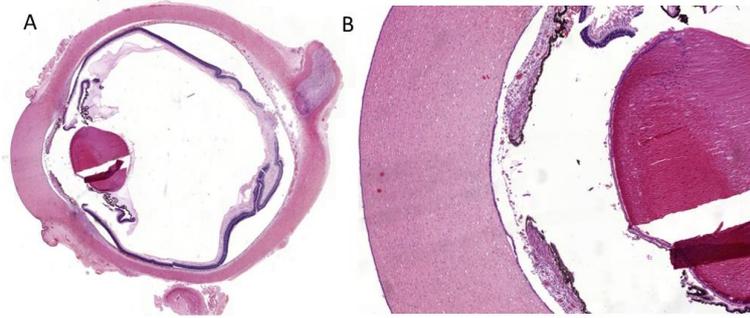


Figure n°40 : (Dr Aziza) IMG à 24SA, devant des reins multikystiques compliqués d'un anamnios. Histologie de l'œil à faible grossissement (A), et fort grossissement (B). Remarquez l'angle fermé avec impression de synéchies irido-cornéenne. Cependant l'épithélium endothélial postérieur est bien présent en intégralité ainsi que l'ensemble des différentes structures de l'angle. Probable synéchies artéfactuelles.

-Artéfacts au niveau de l'iris, des corps ciliaires et de l'Ora Serrata

L'artéfact principal est le détachement et l'éparpillement des pigments de l'épithélium pigmenté principalement de l'iris et du *pars plicata* des corps ciliaires. On peut également retrouver un détachement des plis de Lange et des corps ciliaires en particulier le *pars plana*. Macroscopiquement, cela se présente par une bande blanche circulaire. Microscopiquement on retrouve une perte d'adhésion entre les corps ciliaires/rétine périphérique et l'épithélium pigmenté sous-jacent.

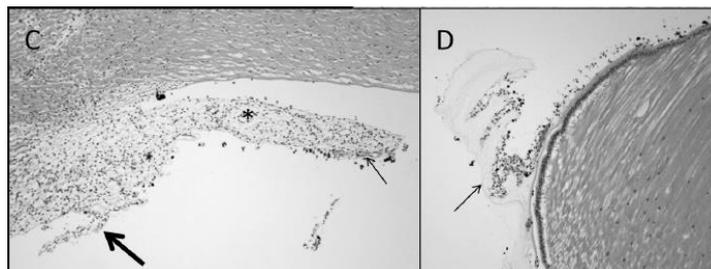


Figure n°41 : (C) Iris (astérisque) avec perte artéfactuelle de sa couche pigmentée (Fœtus 22SA). Le muscle sphinctérien est visualisable (flèche). Une partie des corps ciliaires est également absent (flèche surlignée) et est adhérente à la capsule du cristallin (D). (Herwing et al., Anatomy and Pathology, 2010)

-Artéfacts du vitré

En règle général, le vitré est macroscopiquement clair et transparent et l'artère hyaloïde, enchâssée au milieu de sa cavité. A l'examen microscopique, seule une petite partie du vitré est visible, en particulier sa base qui est associé au vitré tertiaire en contact avec les zonules. Quant à l'artère hyaloïde, celle-ci n'est pas toujours repérable, seulement sur certains plans de coupe du fait de sa nature vasculaire (son trajet peut ne pas suivre le pan de coupe). Elle est plus facilement repérable proche du nerf optique.

-Artéfacts de la choroïde

Il est possible de visualiser des hémorragies de la choroïde mais sans doute en rapport avec les circonstances périnatales (interventions iatrogènes). Plus rarement, il est décrit un œdème à proximités des petits vaisseaux hémorragiques, il s'agit alors de transsudation. Cependant, un dommage isolé dans la choroïde n'est pas la règle et il est donc facile de faire le diagnostic de colobome atteignant la choroïde ou l'épithélium pigmenté de la rétine.

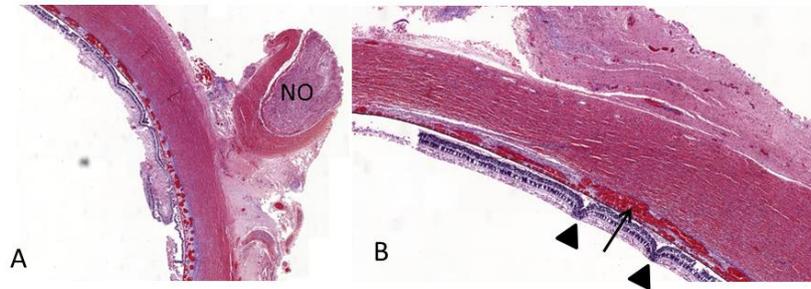


Figure n°42 : Histologie (Dr. Aziza) montrant les artéfacts de la choroïde chez un fœtus ayant subi une IMG à 26+6SA devant une encéphalocèle occipitale. A) faible grossissement, l'ensemble de la choroïde présente une vasodilatation marquée. B) A plus fort grossissement, remarquez la choroïde hémorragique (flèche). Notez également les plis artéfactuels de la rétine (tête de flèche).

-Artéfacts du nerf optique

Le nerf optique est relativement dénué de lésions d'artéfacts. Il peut parfois se retrouver « gonflé » dû aux manipulations lors de l'extraction de l'œil. Dans ce cas, l'examen microscopique retrouve une glie œdémateuse, et des fibres nerveuses qui font saillies dans la cavité vitréenne.

En somme, à voir la grande variété d'artéfacts, l'interprétation des lésions retrouvées au niveau de l'œil fœtal nécessite d'être réalisée avec prudence et avec un « œil » très critique. Faire la distinction entre des véritables lésions et des artéfacts nécessite une grande expérience et doit s'appuyer sur les données macroscopiques en association avec les données histologiques et surtout l'aide d'une banque d'images de tissu de référence d'âge différents.

CHAPITRE 5

Cas cliniques

Afin d'illustrer et de discuter des enjeux et de l'importance d'un examen complet et précis de l'œil fœtal nous rapportons 8 cas cliniques de plusieurs CPDPN français (Toulouse, Lyon et Paris à l'hôpital Robert Debré) comportant une anomalie oculaire diagnostiquée en prénatal en imagerie ou, en postnatal par l'autopsie fœtale.

1- Anomalies oculaires visualisées à l'échographie

-CAS n°1

Au cours d'une deuxième grossesse d'un couple, la première ayant donné naissance à une petite fille actuellement âgée de 3 ans et demi et en bonne santé, il est découvert des anomalies de signal au niveau oculaire à l'échographie du 2e trimestre.

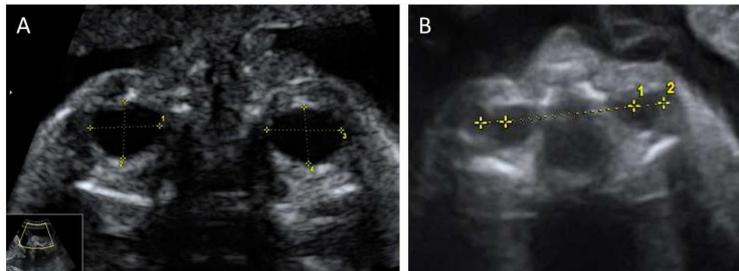


Figure n°43 : (A) 24+6SA; clichés Dr. Bénévent. Cristallins fins et échoogènes. (B) 28+6SA; clichés du Pr. Vayssière: Absence de microphthalmie. Œil droit difficilement évaluable du fait de la position fœtale. A gauche, il persiste au sein du cristallin une image pouvant évoquer une cataracte partielle.

Madame P. est la seule enfant issue d'un couple non apparenté. Elle a quatre demi frères et sœurs du côté paternel et sept neveux et nièces sans antécédent particulier. Au niveau familial, il faut noter la présence d'une cataracte unilatérale opérée à l'âge de 45 ans chez la mère de cette patiente. Madame P. a un suivi ophtalmologique normal. Le conjoint, Monsieur D. , est lui aussi asymptomatique sur le plan ophtalmologique. Son histoire familiale n'est pas connue puisque ce patient a été adopté.

Concernant cette grossesse, à 12 semaines d'aménorrhée, la clarté nucale est mesurée à 1 mm pour une LCC à 56 mm. Les marqueurs sériques maternels du premier trimestre sont normaux avec un risque de trisomie 21 évalué à 1/10 000. Lors de l'échographie de la 22ème semaine, est mis en évidence une artère ombilicale unique ainsi qu'une hyperéchogénéicité des cristallins qui ont secondairement été confirmées par le Professeur V., échographiste du centre de référence de notre CPDPN. Il avait été alors décidé de réaliser une IRM cérébrale fœtale. Une première IRM cérébrale réalisée à 24SA n'a pas permis d'identifier d'anomalie au niveau cérébral ni au niveau oculaire avec la limite de la précocité de cet examen. Une nouvelle échographie, réalisée au décours de l'IRM, a confirmé la présence d'anomalies de signal au niveau des orbites sans qu'il soit évident de préciser le type d'anomalie oculaire qui pourrait y être associée.

En l'absence d'idée précise sur la présence éventuelle de malformation oculaire et de son type, il est difficile d'orienter des analyses génétiques spécifiques. Une surveillance échographique est mise en place pour suivre l'évolution des images.

La suite des échographies et des IRM fœtales réalisées à 28SA et 32SA confirment finalement la découverte précoce de la cataracte bilatérale sans microphthalmie, associée à une cavité porencéphalique découverte à l'IRM de 28SA et stable sur les deux IRM cérébrales de 28SA et 32SA (cavité péri-ventriculaire frontale unilatérale qui communique avec la corne frontale et présence de remaniements hémorragiques (hypointenses en T2 et hyperintenses en T1).

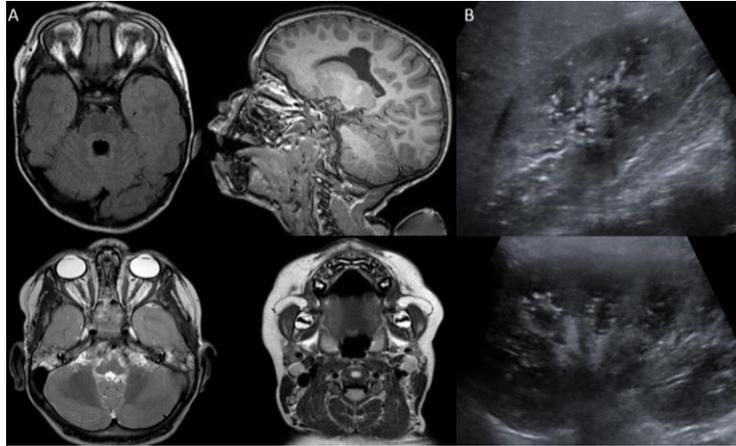


Figure n°44 : (A) IRM encéphalique postnatale, Dr. Sevely. Cavité porencéphalique frontale droite (découverte anténatale sur accident hémorragique). Aspect anormalement peu hypointense des cristallins. (B) Echographie rénale post-natale, Dr. Baunin: Néphrocalcinose et calcifications corticales des deux reins.

L'enfant Tibaut est né au terme de 38 SA + 3, avec des mensurations à la naissance de 3,040kg, pour une taille de 51,5cm et un PC à 34cm. Il a été mis en évidence en période néonatale une hypotonie globale. Le bilan ophtalmologique a permis de confirmer la présence d'une cataracte bilatérale. De plus, le bilan a mis en évidence la présence d'une tubulopathie rénale débutante et, l'IRM postnatale retrouve la cavité porencéphalique associée à des lésions de la région péri-ventriculaire frontale droite évoquant un processus hémorragique anténatal.

Dans ce contexte, deux diagnostics avaient été évoqués :

- Une mutation dans le gène *COL4A1*
- Un syndrome oculo-cérébro-rénal (syndrome de Lowe)

L'analyse moléculaire du gène *COL4A1* est revenue négative. Par contre, une mutation dans le gène *OCRL1*, impliqué dans le syndrome de Lowe a été identifiée chez Tibaut. Ce résultat confirme donc le diagnostic de syndrome de Lowe.

La famille a pu être informée du diagnostic de syndrome de Lowe et des atteintes associées et, une prise en charge spécialisée a pu être réalisée. D'autre part, le conseil génétique a pu être délivré et il a été discuté avec la famille du mode de transmission récessif lié à l'X du syndrome de Lowe. Cette pathologie touche en effet les garçons et peut être transmis par des femmes asymptomatiques. Afin de déterminer si la mutation identifiée chez Tibaut a été héritée, ou si elle correspond à un accident génétique (mutation *de novo*), un prélèvement sanguin a été réalisé chez Mme P. Ces analyses moléculaires ont permis de montrer que Madame P. était porteuse de la mutation précédemment identifiée chez Tibaut dans le gène *OCRL1*. Ceci implique qu'il existe un risque de transmission si une nouvelle grossesse est envisagée dont il sera important de discuter de la stratégie à adopter en consultation de génétique. D'autre part il a pu être discuté de l'implication familiale de ce résultat. La première conséquence concerne la fille de ce couple qui est à risque d'être également vectrice. Il est important d'expliquer au couple de lui transmettre cette information pour qu'elle puisse quand elle sera en âge de le décider de pouvoir bénéficier d'une consultation génétique et

éventuellement définir son statut par rapport à cet antécédent. D'autre part il existe 13 frères et sœurs du côté de la mère de Madame P. Il serait donc intéressant de réaliser une analyse moléculaire chez elle pour savoir si cette mutation a été transmise ou s'il s'agit d'un accident génétique chez Madame P. Si elle a été transmise, il faudrait alors poursuivre l'enquête familiale auprès des différents apparentés, notamment chez ses cousines issues de tantes maternelles.

La découverte des anomalies échographiques prénatales a permis de poser un diagnostic précoce permettant une prise en charge pluridisciplinaire adaptée.

-CAS n°2

Il s'agit d'une patiente G3P1 (antécédent de fausse couche spontanée précoce avant 6SA en 2001, et d'un accouchement voie basse à 39SA d'une fille de poids de naissance de 3450g, bien portant).

Au niveau des antécédents familiaux, il est noté une cataracte chez une tante opérée à l'âge de 40 ans, ainsi que chez le père opéré à l'âge de 60 ans.

Les échographies du premier et deuxième trimestre étaient normales avec en particulier un œil d'aspect normal. L'échographie du 1^{er} trimestre retrouvait une clarté nucale à 1,7mm pour une distance cranio-caudale de 57,6mm. Le risque combiné du 1^{er} trimestre était évalué à 1/2900 (PAPPA 1,36 MoM, BhCG 0,83 MoM).

C'est à l'échographie du troisième trimestre qu'est découvert la présence d'opacités hyperéchogènes bilatérales intraoculaires en arrière du cristallin, irrégulières, situées dans le vitré.

Une IRM prénatale est alors réalisée à 32 semaines d'aménorrhée et confirme la suspicion de persistance et d'hyperplasie du vitré primitif associée à un décollement de rétine le tout de manière bilatérale. Les cristallins sont par ailleurs hypertrophiés, irréguliers et très hypo intenses. Il n'est pas retrouvé d'anomalie malformative cérébrale associée, en particulier il est noté une gyration normale pour l'âge gestationnel, ainsi qu'une absence d'anomalie de la ligne médiane et, de microcéphalie. Le système ventriculaire est également bien en place de taille normale.

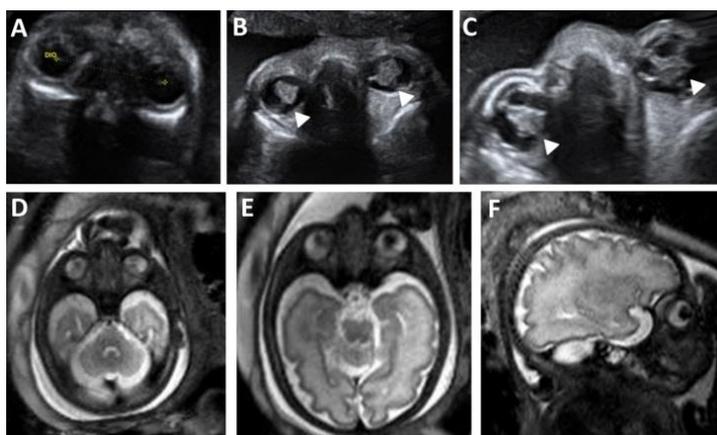


Figure n°45 : Clichés échographiques Dr. Merveille ; (A) Echographie à 22+1SA montrant l'absence d'anomalie oculaire. (B, C) Echographie à 31+5SA montrant la présence d'une hyperéchogénicité irrégulière intraoculaire bilatérale dans le vitré (tête de flèche). (D, E, F) IRM fœtale (Dr. Sevely) à 32+3SA montrant la persistance et l'hyperplasie du vitré primitif associée à un décollement de rétine. Les deux cristallins sont hypertrophiés, irréguliers et hypointenses.

La recherche, du fait d'une part de l'absence de malformation viscérale et cérébrale associée et d'autre part, du sexe masculin du fœtus, a été essentiellement centrée sur celle d'une maladie de Norrie. L'analyse du gène *NDP* au laboratoire a mis en évidence la présence de la variation nucléotidique [c.38T>C] responsable du changement protéique [p.Leu13Pro] par rapport à la séquence de référence et confirme ainsi le diagnostic de maladie de Norrie, cette mutation étant responsable de cette affection. En effet, cette mutation est prédite pour affecter la fonction protéique dans les deux bases de données polyphen 2 et SIFT et est localisée dans le domaine « cysteine-knot » correspondant au domaine d'atteinte des dysgénésies rétiniennes sévère. De plus, il s'agit du même résidu précédemment décrit dans un article dans lequel les auteurs ont identifiés un phénotype commun associé avec une mutation ponctuelle chez 46 individus d'une même famille atteinte de maladie de Norrie : tous avaient les anomalies oculaires typiques de la maladie de Norrie, 45% présentaient une déficience intellectuelle modérée à sévère, et 78% avaient une perte auditive débutant à des âges différents[40]. Ceci a permis de confirmer la réalité de cette maladie et d'affirmer la sévérité du pronostic global chez cet enfant de sexe masculin au cours de la grossesse. L'affection est liée au chromosome X, sans expression chez les vectrices, ce qui permet de rassurer la patiente aussi bien pour elle-même que pour la fille aînée du couple âgée de 5ans et demi. L'enquête familiale destinée à rechercher la présence de la mutation chez la patiente est revenue négative, elle n'est donc pas porteuse de la mutation et non vectrice de l'affection en cause.

Devant la sévérité potentielle de l'atteinte ophtalmologique, et le risque élevé de déficience intellectuelle, une interruption médicale de grossesse a eu lieu au terme de 34 semaines d'aménorrhée d'un fœtus de sexe masculin pesant 2450g. Un examen fœtopathologique n'a pas été réalisé du fait du diagnostic obtenu en génétique moléculaire. Il s'agit du premier cas décrit de diagnostic anténatal échographique de maladie de Norrie en l'absence d'histoire familiale préalable [41]. Dans la littérature, deux autres articles décrivent des cas de maladie de Norrie de diagnostic anténatal mais pour lesquels un premier enfant atteint était né, justifiant ainsi une consultation échographique spécialisée aux grossesses suivantes. Dans tous ces cas, le développement de l'œil était normal jusqu'au 3^e trimestre suggérant ainsi que la

maladie de Norrie est une maladie évolutive qui détruit progressivement la rétine initialement normalement formée. Wu et al. ont émis l'hypothèse que l'effet néfaste sur l'œil de la maladie de Norrie, était lié à une anomalie de sécrétion de la protéine norrine au niveau de la vascularisation de la rétine durant la 3^e période de la grossesse voire en période postnatale allant dans le sens d'un processus de destruction progressif [42].

A l'heure où les examens d'imageries prénatales deviennent de plus en plus performantes, cet exemple montre bien la nécessité d'une étroite collaboration pluridisciplinaire (entre gynécologues, généticiens, fœtopathologistes, radiologues, pédiatres) et d'une connaissance parfaite des anomalies du développement embryonnaire pour arriver au diagnostic précis afin d'apporter un pronostic et un conseil génétique fiable au couple.

-CAS n°3

Il s'agit d'une demande d'avis au CPDPN pour la découverte à l'échographie du 3^e trimestre d'une cataracte congénitale bilatérale.

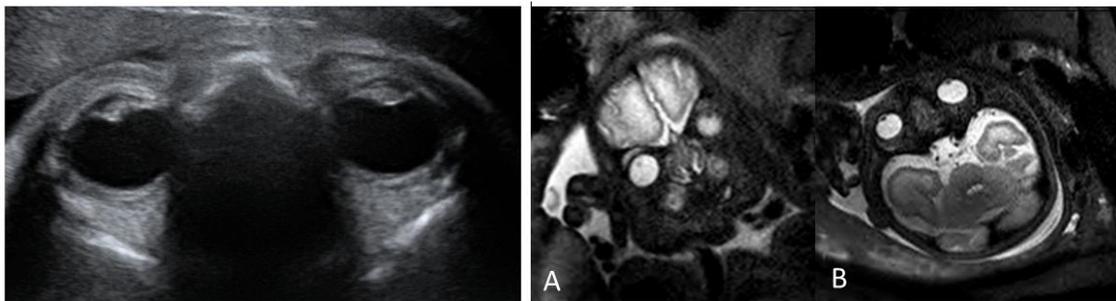


Figure n°46 : Image de Gauche : Echographie à 32+6SA (Dr. Kessler) cataracte bilatérale. Images de droite (A,B) : IRM fœtale (Dr. Sevely). Globes oculaires de taille et de sphéricité normale. Cristallins petits et peu hypointenses par rapport à la normale. Absence d'autre anomalie intra orbitaire.

La grossesse est de déroulement normal et aucune autre anomalie n'est mise en évidence. Une IRM cérébrale à la recherche d'une association est réalisée à 33SA et, est également normale. La patiente enceinte a également présenté une cataracte congénitale. La reconstitution de l'histoire familiale de la proposante montre qu'elle est issue d'une fratrie de 3 filles. Sa sœur jumelle, (grossesse monochoriale, donc a priori jumelle monozygote) est elle aussi atteinte d'une cataracte. Les interventions chirurgicales correctrices ont amené à des complications et elle est aujourd'hui malvoyante sévère. La cadette serait porteuse d'une cataracte congénitale et présente un diabète juvénile d'allure sporadique (cf. arbre généalogique ci-dessous). Dans le reste de la famille on retrouve des traces de cataracte congénitale chez leur maman sans qu'aucun des trois frères et sœurs de celle-ci ne soient porteurs d'anomalie oculaire. Il n'y a pas d'anomalie ophtalmologique ni remarquable dans la famille de son père.

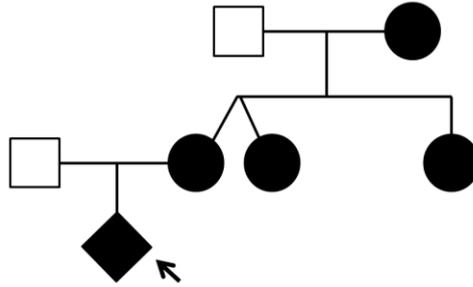


Figure n°47 : Arbre généalogique retraçant les membres de la famille atteint d'une cataracte. Remarquez l'atteinte sur 3 générations successives, évocatrice d'une cataracte de transmission autosomique dominante. La flèche indique le cas index.

Il est important de rappeler que 50 % des cataractes congénitales sont idiopathiques, 25 % des cataractes congénitales sont provoqués par une pathologie infectieuse et 25 % restantes sont des cataractes héréditaires. Devant cette histoire familiale, avec atteinte oculaire sur 3 générations il est vraisemblable qu'il s'agisse d'une cataracte dominante autosomique non syndromique (absence de signes associés chez les apparentés). Ceci a permis d'apporter un conseil génétique adapté et rassurant pour ce qui est de l'atteinte extra oculaire, et un risque de transmission de 50% pour la descendance. Dans ce contexte les parents ont bénéficié d'une consultation ophtalmologique en prénatal pour préciser la prise en charge, le devenir et, la nécessité d'une chirurgie oculaire avant l'âge de deux mois.

Maxime est né à 40SA pesant 4kg, les suites de couche ont été simples et le nouveau-né a pu sortir avec sa mère après l'examen ophtalmologique à 4 jours de vie. Celui-ci confirme qu'il présente effectivement une cataracte congénitale bilatérale, avec des cornées claires, et des iris sans particularité. L'échographie oculaire en mode B n'a pas retrouvé d'anomalie particulière. Maxime a été opéré de sa cataracte par phako-émulsification des deux yeux à l'âge de 1mois et demi pour l'œil droit et deux mois pour l'œil gauche.

Cet exemple montre encore une fois la nécessité d'une connaissance parfaite des maladies congénitales, de leur développement, et de leur devenir pour une prise en charge optimale sans perte de chance pour le patient. Pour ce faire, une collaboration étroite entre différents spécialistes est indispensable.

-CAS n°4

Il s'agit d'un dossier présenté au CPDPN devant la découverte anténatale d'une anophtalmie unilatérale gauche à 5 mois de grossesse au cours de la première grossesse du couple.

Le couple est bien portant, non apparenté. Au niveau familial il est noté la présence d'une sœur de la dame qui présente une déficience intellectuelle associée à un déficit moteur sans anomalie ophtalmologique associée, ayant bénéficié d'une CGH array qui n'avait pas montré de remaniement chromosomique.

On note dans les antécédents ophtalmologiques des parents une myopie faible bilatérale chez la mère avec examen du segment antérieur sans particularité, en particulier absence d'embryotoxon postérieur et un fond d'œil normal pour les deux parents.

L'échographie obstétricale réalisée à 22 semaines d'aménorrhée met en évidence une anophtalmie gauche avec petit reliquat oculaire hyperéchogène de 10mm visualisé dans l'orbite gauche pouvant être séquelle d'une orbite existant en début de grossesse.



Figure n°48 : Echographie à 26+3SA, (Dr. Connan). Anophtalmie gauche.

Le bilan étiologique réalisé en anténatal comprend :

- Les analyses génétiques par caryotype et recherche des mutations des gènes *SOX2* et *OTX2* (15% des anophtalmies sont expliquées par des anomalies dans l'un de ces deux gènes).
- Un bilan infectieux également négatif éliminant ainsi une cause acquise.
- Une IRM cérébrale fœtale réalisée à 31 SA confirmant l'anophtalmie unilatérale gauche sans visualisation du nerf optique (sous réserve de la technique) isolée sans malformation cérébrale associée.

Dans ce cas il est difficile d'établir la cause de l'atteinte oculaire unilatérale. En effet, le bilan étiologique étant négatif, les causes virales, toxiques, médicamenteuses, chromosomiques et géniques ont déjà été démontrées comme pouvant donner ce type d'anomalie. Le risque de troubles des apprentissages peut être empiriquement évalué aux alentours de 10%. Ce dossier montre les difficultés auxquelles sont confrontés les spécialistes de la médecine prénatale face d'une part, à l'amélioration des techniques d'imageries qui détectent des petites malformations de plus en plus fines et, d'autre part au manque d'information pouvant être obtenues en prénatal devant cette situation d'urgence pour apporter un diagnostic précis au couple et donc un pronostic et un conseil génétique adapté.

Face à cette anophtalmie apparemment isolée, la grossesse est poursuivie et l'accouchement est déclenché après 41SA, pour défaut d'engagement. La patiente pèse à la naissance 3,02kg pour une taille à 47 cm et un PC à 33cm. La croissance staturo-pondérale est satisfaisante avec des paramètres autour de la médiane. Le développement à 1 an est également satisfaisant. Elle est actuellement incluse dans le protocole de recherche des causes génétiques des microphthalmies et anophtalmies comprenant un panel de 24 gènes d'anomalie du développement oculaire (résultats en attente).

Une deuxième grossesse est à nouveau débutée, l'échographie du 1er trimestre (12 SA+ 5js) est normale, avec clarté nucale mesurée à 1,1mm pour une longueur cranio-caudale à 63 mm. Les résultats des marqueurs sériques maternels sont normaux et, les deux cristallins sont bien vus. Le risque théorique de récurrence des anophtalmies est estimé aux alentours de 5 à 10 %. L'absence de cause identifiée chez la sœur aînée ne permet pas de proposer la recherche d'une récurrence à l'aide d'analyses génétiques. La surveillance reste échographique qui doit être réalisée dans un centre de référence.

Cet exemple montre bien l'intérêt du diagnostic en prénatal et la nécessité d'une connaissance des associations possible pour identifier un syndrome précis et la collaboration entre différents spécialistes.

-CAS n°5

Il s'agit d'une 4^e grossesse d'une dame âgée de 32 ans, G4P2 (1 fausse couche spontanée précoce ; 2 grossesses normales à terme : fille 3460 et garçon 4300 g en bonne santé).

Il n'y a pas d'antécédent familial ou personnel hormis une chirurgie par cœlioscopie pour salpingite.

Le bilan biologique de la patiente montre un statut non connu vis-à-vis de la toxoplasmose, une immunisation contre la rubéole, un Rhésus positif, et des RAI négatives.

Concernant la grossesse actuelle, il est mis en évidence à l'échographie du 1^{er} trimestre, une hyperechogénicité inhabituelle en avant des cristallins avec impression d'exophtalmie. Par ailleurs la clarté nucale est mesurée à 1mm pour une longueur cranio-caudale à 62 mm. Les signes échographiques sont confirmés à 14SA+5j et sont associées à l'apparition d'un kyste des plexus choroïdes.

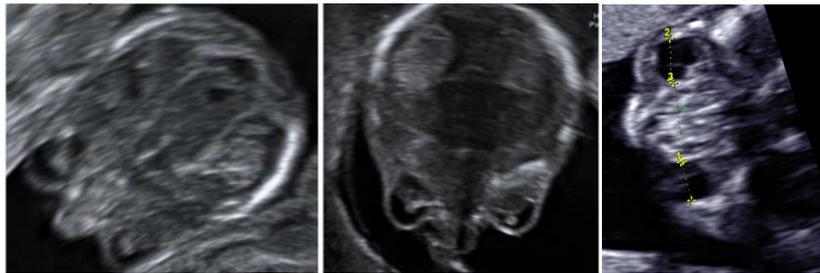


Figure n°49 : A gauche : échographie à 12SA. Doute sur un aspect hyperéchogène des cristallins. Au milieu : échographie à 14SA (Dr. Huissoud). Augmentation de taille des globes oculaires et aspect hyperéchogène en avant des cristallins. A droite : 19SA (Dr. Huissoud). Aspect hyperéchogène des cristallins; Microphthalmie ; DIO normale; Aspect irrégulier du globe oculaire

Le contrôle échographique à 19 SA + 6 jours met en évidence des biométries conformes au terme, des cristallins toujours hyperéchogènes, une microphthalmie bilatérale (avec diamètre orbitaire inférieur au 5^{ème} percentile) et une distance inter-orbitaire normale. Il est noté un aspect irrégulier du globe oculaire sans autre signe d'appel échographique. Le contrôle échographique à 21+5j est superposable au précédent, celui à 23+3j retrouve des globes oculaires semblant enfoncés avec microphthalmie et parois irrégulières, épaissies.

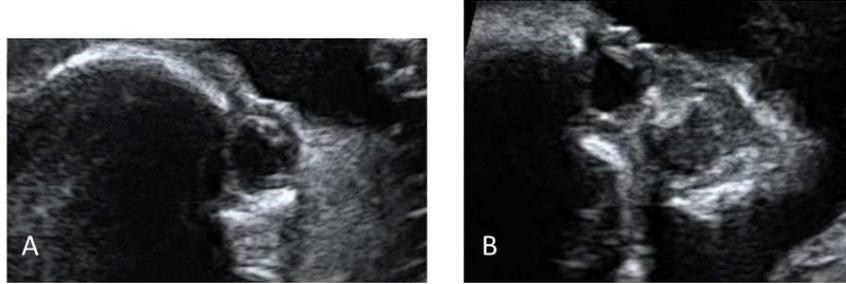


Figure n°50 :A) œil gauche B) œil droit ; (Dr. Huissoud). Coupe sagittale à 23SA, globes oculaires semblant enfoncés, microphthalmie. Parois irrégulière, épaissies.

Une exploration étiologique par ponction de liquide amniotique à 16 SA retrouve :

- Des sérologies virales négatives (CMV, HSV, adénovirus, entérovirus, VZV, toxoplasmose et rubéole)
- Un caryotype de formule 46, XX
- La recherche d'un syndrome de Lowe négatif
- La recherche d'une maladie de Fabry négative
- Une recherche de syndrome de Crouzon devant l'exophtalmie également négative

Devant le pronostic oculaire péjoratif et l'association d'une déficience intellectuelle incertaine, le couple est demandeur d'une interruption médicale de grossesse avec examen fœtopathologique.

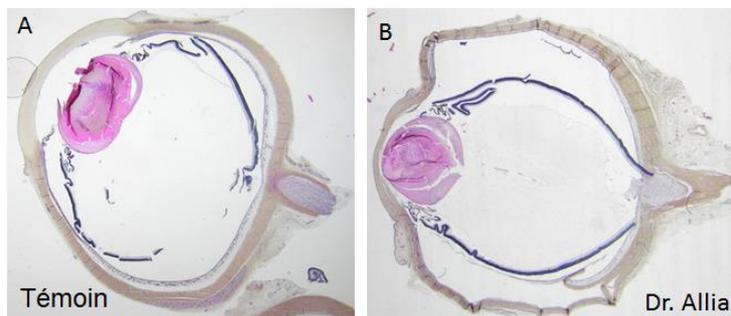


Figure n°51 : Images histologique (Dr. Allias) A) œil témoin du même âge. B) œil gauche : microcornée, microcristallin.

L'examen histologique des yeux met en évidence un œil dans les limites basses de la courbe, au 5ème percentile avec :

A l'œil gauche, une microcornée, un microcristallin. L'absence de membrane de Descemet et d'endothélium cornéen, des synéchies iridocornéennes, un cristallin accolé à la face postérieure de la cornée et, une cataracte.

A l'œil droit, une microcornée, l'absence de membrane de Descemet et d'endothélium cornéen, des synéchies iridocornéennes, une cornée perforée, et l'absence de cristallin (aphakie).

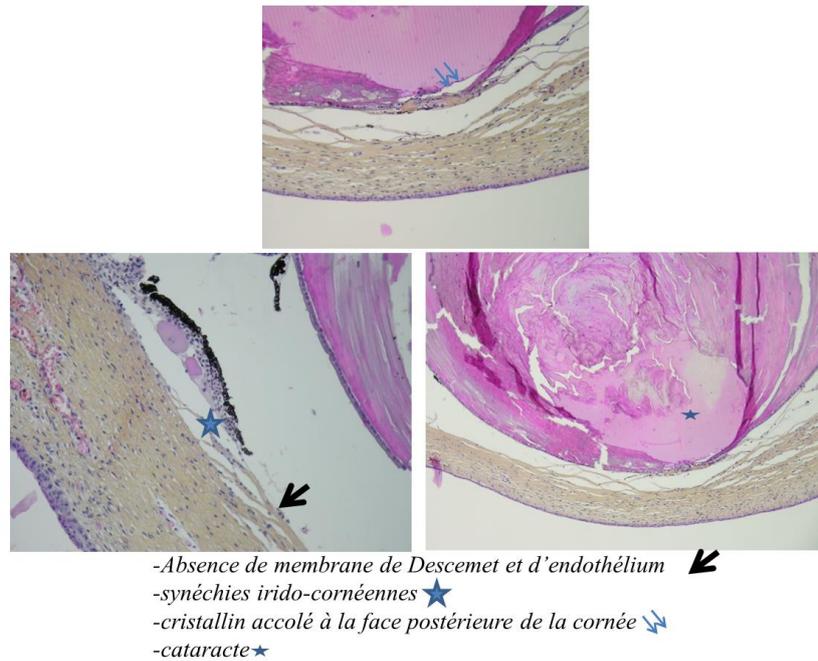


Figure n°52 : Coupes histologiques de l'œil gauche à fort grossissement et sa légende (Dr. Allias).

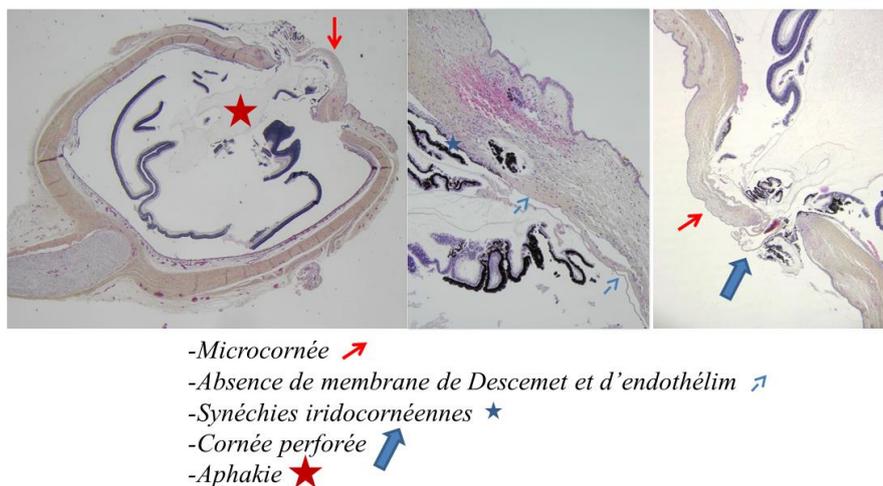


Figure n°53 : Coupes histologiques de l'œil droit et sa légende (Dr. Allias).

En conclusion, ce tableau est celui d'une anomalie de Peters. Dans cet exemple, l'autopsie fœtale a permis de préciser et classer les lésions histologiques ayant permis d'aboutir au diagnostic.

La physiopathologie de cette anomalie du développement embryonnaire de l'œil explique parfaitement les lésions retrouvées à l'histologie ; Il s'agit en premier lieu d'une mauvaise migration des cellules provenant des crêtes neurales et qui sont à l'origine du stroma cornéen, de la membrane de Descemet, de l'endothélium, de l'angle iridocornéen, et du stroma vitréen. Ceci explique que les anomalies oculaires sont visibles très tôt, dès l'échographie du 1^e trimestre.

Plusieurs gènes sont actuellement connus pour être impliqués dans le développement d'une anomalie syndrome de Peters et leurs mutations sont le plus souvent autosomiques dominantes (*PAX6*, *PITX2*, et *FOXC1*) et plus rarement autosomiques récessives (*CYP11B1*). La recherche d'une délétion 22q11.2 peut être discutée devant son association plusieurs fois

rapportée dans la littérature à une anomalie de Peters, mais dans ce cas, on s'attendrait à voir des signes extra-oculaires non retrouvés chez ce fœtus.

De plus, il est décrit dans la littérature deux délétions chez plusieurs patients atteints d'une anomalie de Peters, emportant des gènes qui pourraient être des gènes candidats à cette anomalie du fait de leur potentielle implication dans le développement oculaire ; La délétion 8q21.11 (*PEX2* et *ZFHX4*) et 46,X,inv(X)(p22.3q27) avec point de cassure intéressant le gène *SOX3* en Xq27.1 [43] [44]. Les analyses génétiques sont actuellement en cours. Tant que les recherches n'identifient pas de mutation, nous ne pouvons préciser le conseil génétique.

Par ailleurs, il est important de se poser la question d'une éventuelle corrélation échographie-histologie d'une part pour savoir dépister une éventuelle récurrence, d'autre part pour pouvoir interpréter les anomalies échographiques et prédire dans ce cas le pronostic visuel ;

Les synéchies irido-cornéennes retrouvées à l'histologie sont-elles responsables de l'hyperéchogénicité en avant du cristallin ?

L'impression d'exophtalmie observée à l'échographie est-il le reflet d'un glaucome venant compliquer l'anomalie de Peters ?

Enfin, la rupture de la cornée (probablement secondaire au glaucome) au niveau de l'œil gauche et la disparition de la chambre antérieure à l'œil droit expliquent t'ils la microphtalmie secondaire observée aux images échographiques ?

2- Anomalies oculaires notées à l'examen fœtopathologique

-CAS n°6

Interruption médicale de grossesse à 26 semaines d'aménorrhée pour hernie diaphragmatique avec atteinte pulmonaire sévère découverte à l'échographie du deuxième trimestre.



Figure n°54 : 23+6SA, clichés Pr. Vayssière montrant la hernie diaphragmatique.

Il est noté une grossesse initialement gémellaire bi chorale bi amniotique avec arrêt très précoce d'un embryon. La grossesse a été induite par Clomid. Il s'agissait d'une première grossesse d'un couple, avec dépistage du 1^{er} trimestre sans particularité ; Clarté nucale à 1,6mm pour une longueur cranio-caudale à 60mm et des marqueurs sériques estimant un risque de trisomie 21 à 1/10 000 (PAPP-A 1.64MoM, BhCG 1.17MoM).

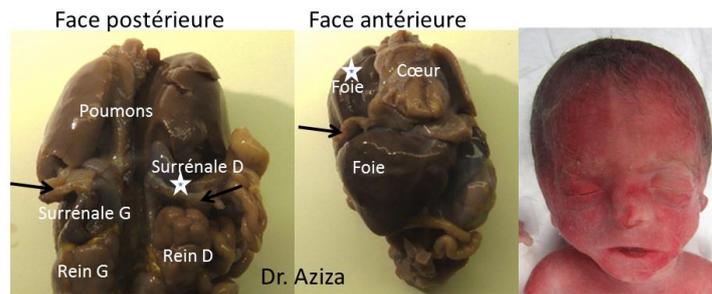


Figure n°55 : Autopsie (Dr. Aziza). Fleche noire : Diaphragme, étoile blanche : organes normalement sous-diaphragmatique retrouvé en intra-thoracique du fait de la hernie (une partie du foie et la surrénale droite).

L'examen foetopathologique retrouve un fœtus eutrophe de sexe féminin présentant en plus de la hernie diaphragmatique droite avec ascension dans la cavité thoracique droite du foie, des anses intestinales et, de l'estomac ; la présence d'une microphthalmie droite avec dysplasie rétinienne, une cornée hypoplasique, ainsi qu'une anomalie de la chambre antérieure. L'agénésie du poumon droit est associée à une agénésie de la bronche souche droite et à une hypoplasie du poumon gauche secondaire à la hernie diaphragmatique. Il est noté de plus des traits morphologiques particuliers avec un nez grossier, une racine nasale large, et de grandes oreilles mal ourlées. La radiographie du squelette retrouve une fusion des deux dernières pièces sacrées sans anomalie du squelette périphérique. Il n'est pas noté de malformation cardiaque ni cérébrale associée et, les organes génitaux externes et interne sont sans anomalie.

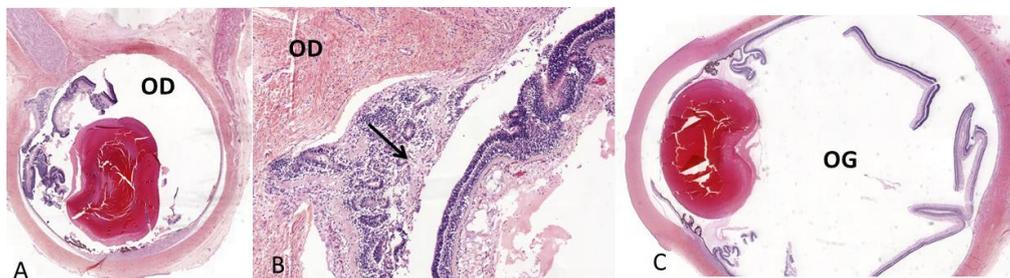


Figure n°56: Histologie (Dr. Aziza): A) Microphthalmie droite, B) Dysplasie rétinienne (flèche). C) œil gauche normal.

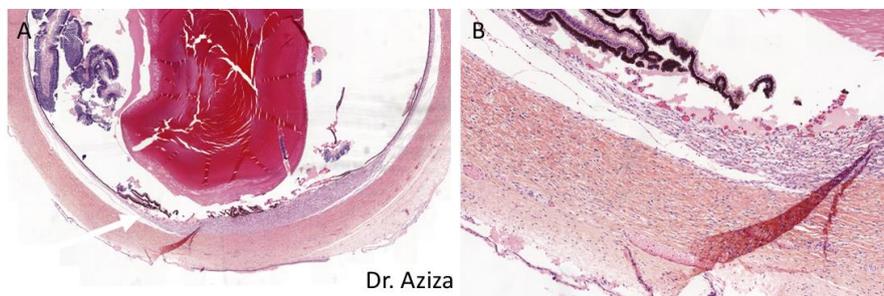


Figure n°57 : Histologie de l'œil droit à fort grossissement : A) Cornée hypoplasique, B) Anomalie de la chambre antérieure (synéchies irido-cornéennes)

Par ailleurs, il n'y a pas d'antécédent personnel familial particulier tant dans la branche paternelle que maternelle. Il n'y a pas de lien de parenté entre les deux membres de ce couple.

L'association de l'atteinte pulmonaire, diaphragmatique et oculaire avait fait évoquer la possibilité d'un syndrome de Matthew-Wood. Une analyse moléculaire par panel de 24 gènes impliqués dans les anomalies du développement oculaire réalisé dans le laboratoire de génétique de Toulouse, incluant notamment les gènes *STRA6* et *RARB* impliqués dans le syndrome de Matthew-Wood a été initié. Cette analyse n'a pas permis d'identifier de mutation dans ces gènes. Par contre il a été identifié un variant de signification inconnu dans le gène *BCOR* impliqué dans le syndrome OFCD (oculo facio cardio dentaire). Afin d'apporter des arguments complémentaires sur l'éventuel caractère pathogène de cette variation, une analyse parentale a été réalisée et a permis de voir qu'elle été héritée du père asymptotique. Ce résultat a permis de dédouaner son implication dans le phénotype de cet enfant.

Par ailleurs, une CGH array réalisée au moment de l'IMG était revenue normale ainsi qu'une hybridation in situ sur noyaux interphasiques qui avait éliminé une éventuelle trisomie 13, 18, ou 21, une tétrasomie 12p et, une anomalie de nombre des gonosomes.

Récemment (en cours de publication) un nouveau gène appelé *WNT7B* responsable d'un tableau de Matthew-Wood a été décrit, mais malgré le séquençage de ce dernier, nous n'avons pas identifié de variation pathogène pour ce patient.

Sans diagnostic étiologique nous ne pouvons délivrer un conseil génétique précis au couple, car il est difficile d'apprécier le risque de récurrence. Cela montre les limites de la médecine fœtale et l'importance d'une description précise du phénotype afin d'identifier un syndrome génétique, potentiellement récurrent.

-CAS n°7

Interruption médicale de grossesse à 21 semaines d'aménorrhée devant la découverte échographique d'une cardiopathie fœtale complexe de type conotruncale avec interruption de l'arche aortique et hypoplasie extrême de l'aorte ascendante non réparable chirurgicalement, associée à un hygroma kystique. Le couple ne présente pas d'antécédent particulier hormis une chirurgie d'un pouce bifide au niveau de la main gauche chez la dame. L'analyse par CGH array n'a pas retrouvé de remaniement chromosomique et le caryotype à pour formule 46, XX.

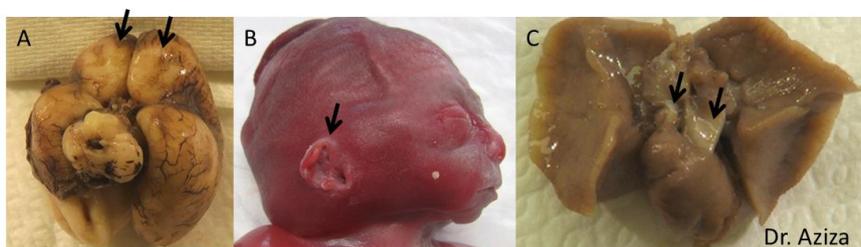


Figure n°58 : Autopsie fœtale (Dr. Aziza) : A) Arhinencéphalie (flèches), B) oreille dysplasique, C) bloc cœur-poumon montrant une asymétrie des gros vaisseaux (flèches).

L'examen foetopathologique retrouve un fœtus eutrophe de sexe féminin confirmant la cardiopathie complexe avec hypoplasie majeure de l'aorte ascendante, interruption de l'arche aortique et atrésie de la valve aortique. Il est noté en plus de la cardiopathie, des éléments

pouvant s'intégrer dans un syndrome CHARGE ; à savoir une dysmorphie cranio-faciale, un rétrécissement des choanes, une agénésie thymique, des canaux semi-circulaire hypoplasiques et, des anomalies oculaires associant un colobome rétinien et une cataracte congénitale. Un pouce surnuméraire au niveau de la main droite était également retrouvé mais ayant une probable composante familiale, la mère ayant cet antécédent également.

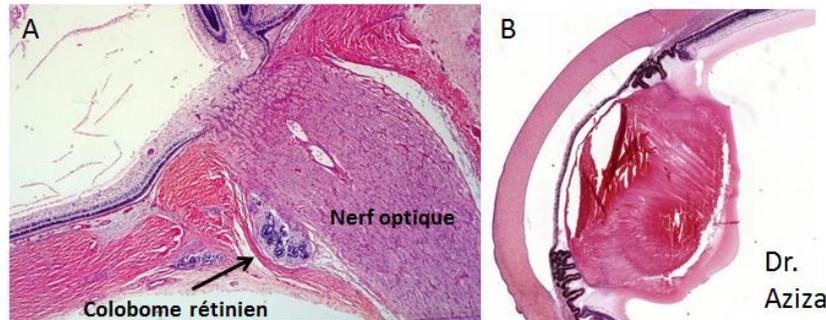


Figure n°59 : Examen histologique de l'œil : A) Colobome rétinien, B) Cataracte congénitale

Une analyse génétique du gène *CHD7* impliqué dans cette pathologie avait alors été réalisée et avait permis d'identifier la présence de la mutation p.Arg157Ter dans ce gène confirmant ainsi le diagnostic de syndrome CHARGE. Il s'agit d'une pathologie autosomique dominante. Une analyse génétique chez les deux membres de ce couple a permis de montrer qu'aucun des deux parents ne portait la mutation familiale, et que, cette mutation était apparue *de novo* par accident génétique. Le conseil génétique est donc rassurant pour ce couple avec un risque de récurrence estimé aux alentours de 1% (risque théorique attribué à une éventuelle mosaïque germinale).

-CAS n°8

Il s'agit de la première grossesse d'un couple, non apparenté et bien portant, sans antécédent connu. L'échographie de 12 SA retrouve une clarté nucale à 1.9 mm pour une longueur cranio-caudale à 56.7 mm. L'échographie de 16 SA + 5 met en évidence une hernie diaphragmatique gauche (déviations médiastinale droite avec hydrothorax gauche), et des reins légèrement hyperéchogènes. Un bilan avec caryotype réalisé par ponction de liquide amniotique retrouve une translocation chromosomique déséquilibrée qui sera montrée ultérieurement pour être issue d'une translocation réciproque équilibrée chez le père t(6;8)(p23;p23). L'exploration fine de ce déséquilibre montre qu'il s'agit d'une délétion 6p22.3p25.3 de 17Mb, et d'une duplication 8p23.2p23.3 de 2.7Mb. Devant ce tableau, une interruption médicale de grossesse à 21 SA + 6 est réalisée et un examen autopsique fœtal est réalisé.

Caryotype, FISH (S Serrero)

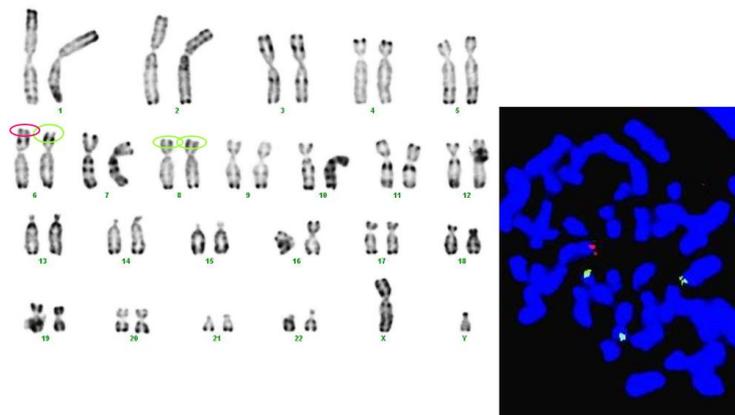


Figure n°60 : caryotype et FISH du fœtus

L'autopsie fœtale met en évidence un fœtus eutrophe de sexe masculin, chez lequel on observe de multiples malformations, qu'il est intéressant de rapporter, comparativement aux données de la littérature sur les deux types d'anomalies chromosomiques.

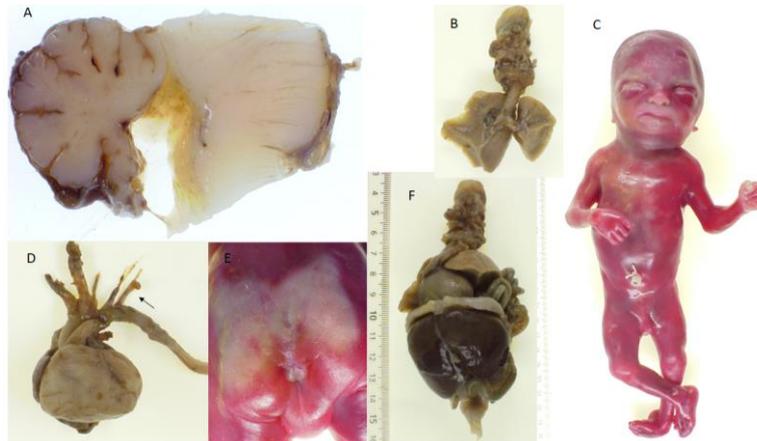


Figure n°61: Autopsie (Dr. S Khung. A) Petite dilatation du V4; Vermis incomplètement appliqué; Persistance de la poche de Blake. B) Hypoplasie pulmonaire gauche PD= 4.3mg, PG= 1.5mg (<<5ep). C) Fœtus de face, pieds bots bilatéraux. D) Pointe du cœur au VD (VD>VG) ; Artère sous clavière droite retro-œsophagienne. E) Fossette sacrée minime ; Anus retroposé.

Signes en relation avec la monosomie partielle 6 p : une dysmorphie cranio-faciale associant un hypertélorisme, une asymétrie ventriculaire en faveur du cœur droit avec CIV infundibulaire de 3 mm, une déformation vermienne (spectre du Dandy-Walker ; il existe un kyste de la poche de Blake avec malrotation du vermis. Les noyaux dentelés sont encore très massifs, pouvant correspondre à un léger retard de maturation pour 21 SA. Il est également observé une discrète dysplasie neuroméningée au niveau du toit du mésencéphale, juste au-dessus de l'isthme), des anomalies oculaires (des iris très courts avec ouverture anormale des angles irido-cornéens : le bord libre de l'iris est rattaché à une ligne de Schwalbe proéminente par un mésenchyme lâche ; cette anomalie peut correspondre à une malformation oculaire d'Axenfeld-Rieger en rapport avec la délétion du gène *FOXC1* inclue dans la région délétée). Il existe également de rares vaisseaux grêles en périphérie de la cornée.

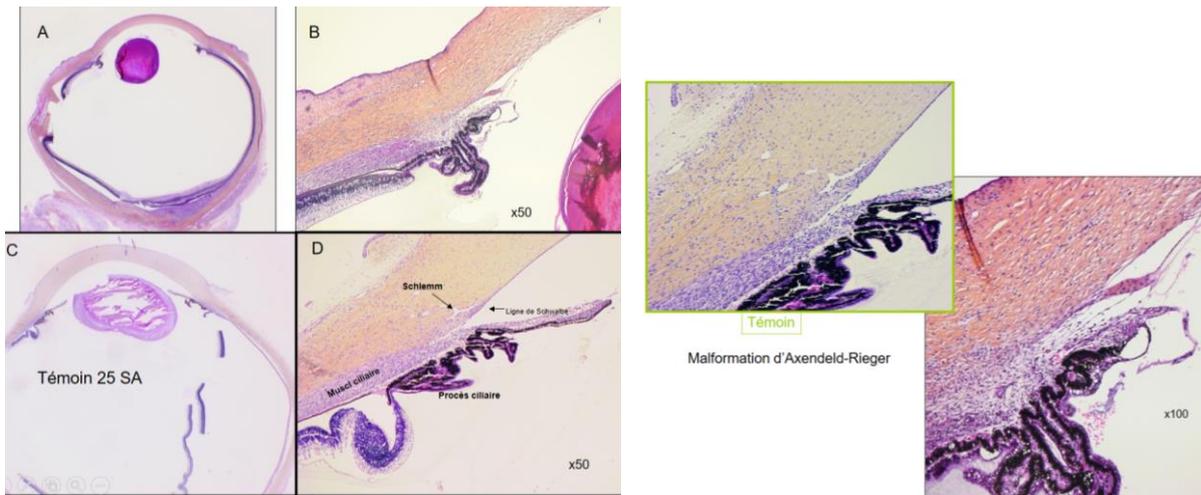


Figure n°62 : Histologie (Dr. Khung) Image de droite : (A, B) Patient présentant un iris très court et une ouverture anormale des angles irio-cornéens. (C, D) Témoin de 25SA. Image de gauche : histologie montrant une malformation d'Axenfeld-Rieger chez ce patient (Dr. Khung)

Signes en relation avec la trisomie partielle 8p : une hypoplasie génitale, la hernie diaphragmatique, les discrètes anomalies calleuses, également atteinte oculaire.

De plus il est noté d'autres petites anomalies cérébrales, une artère sous-clavière droite rétro-oesophagienne, une rate fibrosée, une suture crânienne supplémentaire et un retard de maturation osseuse.

Au total, le père du fœtus est porteur d'une translocation équilibrée : 46, XY, t(6;8)(p23;p23), information importante d'une part en raison du risque de récurrence de translocation déséquilibrée pour une prochaine grossesse, mais également pour réaliser une enquête familiale pour dépister les apparentés porteurs d'une translocation équilibrée similaire. Le caryotype fœtal est masculin, et comporte un dérivé de translocation paternelle déséquilibrée résultant en une monosomie partielle 6p et une trisomie partielle 8p. Ce cas a été publié et comparé à 3 autres patients [45].

CHAPITRE 6

Classification des malformations congénitales de l'œil détectables en période prénatale

L'embryologie moléculaire est complexe, faisant intervenir de nombreux gènes qui agissent dans des voies de signalisation multiples et selon un gradient spatio-temporel précis. Il suffit que l'un de ces acteurs fasse défaut pour entraîner une malformation de l'œil, pouvant parfois même être pan-oculaire bien que l'acteur en question ait une action dans un territoire restreint de l'œil. Nous nous intéressons, aux malformations congénitales de l'œil pouvant être diagnostiquées en période prénatale. Il s'agit des anomalies de croissance de l'œil (insuffisance de développement, croissance excessive), anomalies de division du prosencéphale à l'origine de véritable cyclopie, rencontré fréquemment en fœtopathologie puisqu'elles concernent 0,4% des produits de conception [46]. Il est également possible de diagnostiquer les anomalies du segment antérieur et, les anomalies du segment postérieur de l'œil.

Il est important de noter que nous proposons une classification selon le type de malformation hors, comme nous l'avons vu dans le chapitre décrivant l'embryologie oculaire, l'œil apparait comme un système global où chaque structure qui le compose ne peut se développer de manière indépendante, expliquant que souvent plusieurs lésions peuvent s'associer les unes aux autres et, qu'il existe des chevauchements phénotypiques.

1- Anomalie de croissance de l'œil

1- Spectre des MAC (Micro/Anophtalmie-Colobome)

La microphthalmie, l'anophtalmie et le colobome appartiennent au spectre des MAC des malformations oculaires ;

-La microphthalmie fait référence à un globe dont l'axe total (de l'apex de la cornée à l'arrière du globe) est au moins 2 déviations standard sous la moyenne pour l'âge.

-L'anophtalmie fait référence à une absence complète de globe en présence des annexes oculaires (paupières, conjonctives, appareil lacrymal). Il est important de noter que le terme « anophtalmie » est mal utilisé dans la littérature. La vraie anophtalmie est rarement compatible avec la vie ; la vésicule optique primaire a arrêté son développement et, son développement anormal implique des anomalies majeures au niveau du développement cérébral [47]. De plus, son diagnostic est histologique, ce qui est en pratique rarement réalisé. Dans la plupart des cas publiés, le terme anophtalmie est utilisé comme synonyme de microphthalmie extrême ou d'anophtalmie clinique.

-Le colobome fait référence à la malformation oculaire qui résulte d'un défaut de fermeture de la fissure optique.

L'ensemble de ces trois malformations peut être uni ou bilatéral ; et quand elle est bilatérale elle peut se produire avec n'importe quelle combinaison d'association possible.

a) **Micro/Anophtalmie**

La prévalence des micro/anophtalmie est de 3 à 30 pour 100 00 naissances [48]. L'anophtalmie et la microphthalmie peuvent survenir de façon isolée, c'est-à-dire que seul l'œil est malformé ou bien, comme dans un tiers des cas, faire partie d'un syndrome [49]. Dans ce cas, d'autres signes orientent vers le diagnostic étiologique comme par exemple une atrésie de l'œsophage et des anomalies génitales dans le syndrome AEG (OMIM#206900) lié aux mutations du gène *SOX2* (OMIM*184429). Dans les formes isolées à l'œil, on distingue les microphthalmies simples, des microphthalmies complexes associant d'autres malformations oculaires restant limitées à l'œil.

L'axe total de l'œil mesure 17mm à la naissance et 23.8mm à l'âge adulte. Il est intéressant de mesurer les longueurs des segments antérieurs (de la cornée jusqu'à l'arrière du cristallin ; 6.8mm à la naissance et 7.3mm à l'âge adulte) et postérieurs (de l'arrière du cristallin à l'arrière du globe ; 10.2mm à la naissance et 16.5mm à l'âge adulte). En effet, sur des yeux microphthalmes, la longueur du segment antérieur peut être normale alors que la longueur du segment postérieur est toujours au moins 2 déviations standards sous la moyenne pour l'âge [50].

La classification des microphthalmies se fait selon l'aspect anatomique de l'œil et la sévérité de la réduction de la longueur axiale. La microphthalmie isolée désigne un groupe hétérogène de malformation oculaire de l'œil plus ou moins sévère et le plus souvent autosomique récessive pour laquelle il existe une grande hétérogénéité génétique avec plus d'une trentaine de gènes connus de nos jours tels que *CHX10*, *RAX*, *GDF6*, *MFRP*, *PRSS56*, *GDF3*, *ALDH1A3*, *FOXE3*, *OTX2*, *PAX6*, *SOX2*, *VSX2* [51].

La microphthalmie est habituellement accompagnée d'autres anomalies oculaires, typiquement le colobome. Ainsi, les colobomes-microphthalmies isolés (MCOPCB) connaissent également une grande hétérogénéité génétique avec plusieurs gènes décrits (*CHX10* (OMIM*142993), *SHH* (OMIM*600725), *GDF3* (OMIM*606522), *ABCB6* (OMIM*605452), *STRA6* (OMIM*610745), *TENM3* (OMIM*610083).

Il est important de noter que les microphthalmies résultent fréquemment d'infections intra-utérines comme la toxoplasmose et les infections à cytomégalovirus.

b) Colobomes

Le colobome oculaire est une anomalie de développement du cristallin, de l'iris, de la choroïde ou de la rétine survenant vers la sixième semaine de vie embryonnaire. Elle provient d'un défaut de fermeture de la fente embryonnaire. Son incidence est d'environ 2 à 14/100 000 [52]. L'atteinte peut être très variable allant de la simple encoche irienne inférieure à l'absence de tissu rétinien sur une bonne partie de la rétine inférieure. Du fait de son origine embryologique, les colobomes sont le plus souvent inférieurs. L'acuité visuelle varie en fonction de l'atteinte du pôle postérieur et de l'amblyopie si elle existe. En cas d'atteinte rétinienne, des décollements de rétine sur la zone de transition peuvent survenir.

Des épisodes de maladie virale (telle que la grippe) ou de toxoplasmose ont été associés.

Dans les formes non syndromiques, il existe plusieurs gènes décrits avec des gènes communs aux anophtalmie/microphthalmies présentant toutes les formes de transmission possible (dominante et récessive autosomique ou, lié à l'X), [53] et des gènes spécifiquement liés au colobome telle que cette forme autosomique récessive liée aux mutations de *SALL2* (OMIM*602219) [54]. Le colobome peut également faire partie d'un complexe syndromique polymalformatif dont il en existe un très grand nombre comme le témoignent les 315 entrées dans OMIM, tel que dans le syndrome CHARGE (OMIM#214800) (figure n°63). Les colobomes sont donc très hétérogènes sur le plan clinique, avec des atteintes d'intensité variable, pouvant être unilatérales ou bilatérales, isolées, oculaires complexes ou syndromiques et enfin, hétérogènes sur le plan génétique avec la présence de plus de 40 gènes décrits [53, 55, 56]. Cependant pour 90% des patients, on ne retrouve pas de cause, rendant le conseil génétique difficile du fait des modes de transmission variés, l'expressivité variable, et enfin, la pénétrance incomplète.

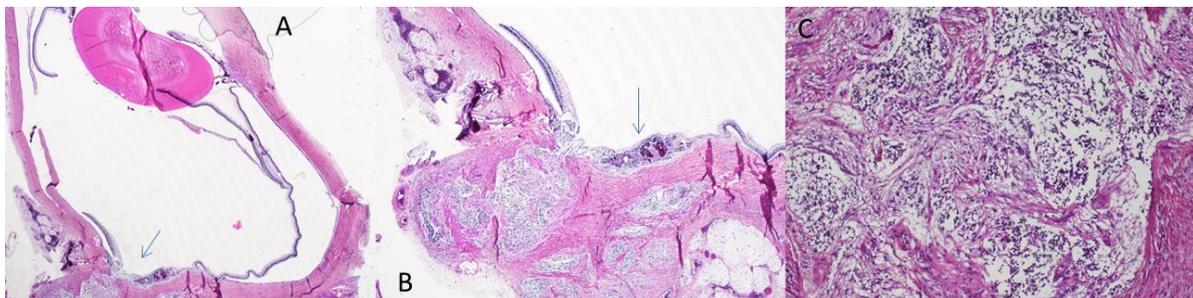


Figure n° 63 : (Dr. A. Tessier) Fœtus atteint d'un syndrome CHARGE. (A) colobome rétinien postérieur (flèche). Invagination en arrière de la rétine et de sclérotique, (B) rétine environnante dysplasique (C). Fente colobomique visualisée.

2- Cryptophtalmie

La cryptophtalmie est une malformation congénitale dans laquelle les paupières sont absentes et la peau recouvre un globe oculaire malformé (en règle microphthalmie). Elle peut être complète ou partielle. Lorsqu'elle est complète la peau s'étend de manière interrompue du front jusqu'à la joue. Dans la forme incomplète, il existe une fusion médiale de la paupière coexistant avec des structures latérales intactes. On parle de symblépharon lorsqu'il y a une adhérence entre la conjonctive de la paupière, et la surface du globe oculaire. La forme complète est la plus fréquente et parmi 27 cas de formes isolées publiés par Thomas et al., 16 étaient sporadiques versus 11 cas familiaux avec une transmission verticale compatible avec un mode de transmission autosomique dominant [57]. Ce signe est très spécifique car s'il

n'est pas isolé un syndrome principalement est à évoquer, le syndrome de FRASER lié aux mutation dans l'un des trois gènes *FRAS1* (OMIM*607830), *FREM2* (OMIM*608945), *GRIP1* (OMIM*604597) tous responsables d'une forme autosomique récessive. Une revue récente des présentations prénatales a été publiée par Tessier et al. [58].

3- Macrophtalmie/Buphtalmie

Il s'agit d'une augmentation de taille (longueur axiale) du globe oculaire, rare, et à différencier de la protusion qui existe dans les anomalies de sutures (craniosténoses). Souvent, l'augmentation de taille est liée à une malformation du développement de l'œil avec glaucome secondaire. Une entité rarissime, le syndrome de macrophtalmie colobomateuse avec microcornée autosomique dominante avec pénétrance complète et pour lequel une délétion contenant le gène *CRIMI* (OMIM*606189) a été incriminé [59, 60]. Autrement, la macrophtalmie est un signe relativement spécifique, associée dans deux syndromes ; le syndrome de Temtamy (OMIM#605282), autosomique récessif lié au gène *CHSY1* et le syndrome de Walker-Warburg (OMIM#614830).

2- Cyclopie

La cyclopie est la forme extrême du spectre des holoprosencéphalies en rapport avec une anomalie de clivage du prosencéphale lors du développement embryonnaire précoce. Elle se caractérise par un seul globe oculaire avec des degrés variables de dédoublement des structures internes de l'œil, arhinie, et un proboscis au-dessus de l'œil médian. De nombreuses causes sont connues pour entraîner une holoprosencéphalie ; les causes environnementales dont le diabète maternel est le facteur environnemental le plus fréquent (Les enfants de mère diabétique ont 1% de risque d'avoir une holoprosencéphalie) [61]. Environ 25 à 50% des patients atteints d'holoprosencéphalie ont une anomalie chromosomique (trisomie 13, 18, triploïdie...) [62]. 10% des patients atteints d'holoprosencéphalie ont une anomalie dans la biosynthèse du cholestérol. Enfin, il existe de nombreuses maladies mono géniques dont les gènes sont connus pour les formes syndromiques (Pallister-Hall syndrome, Rubinstein-Taybi syndrome, Smith-Lemli-Opitz syndrome, Meckel syndrome...) ou non (*SHH* (OMIM*600725), *ZIC2* (OMIM*603073), *SIX3* (OMIM*603714) ...).

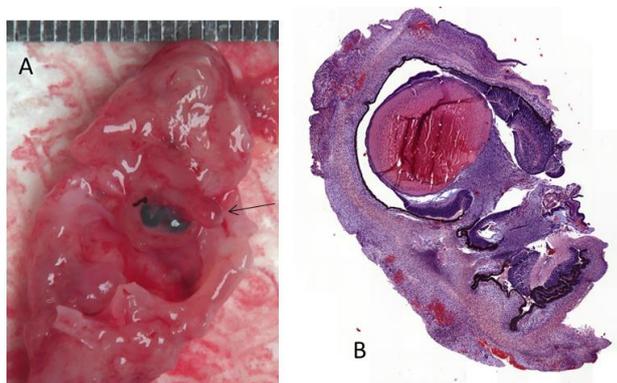


Figure n° 64: Fœtus de 12+3SA atteint de cyclopie (Dr. Aziza). A) Photographie ; On visualise le proboscis au niveau du front (flèche). b) Histologie ; Noter l'unique cristallin dans la cavité orbitaire unique.

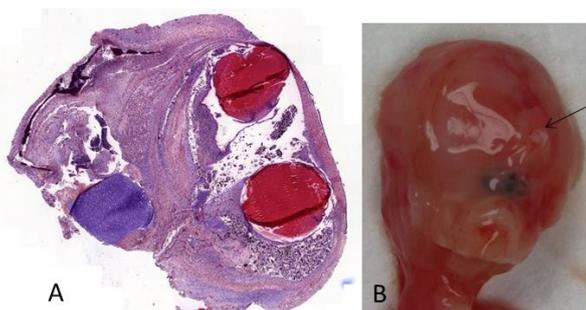


Figure n°65 (Dr. Aziza) Fœtus de 11+3SA atteint d'une holoprosencéphalie alobaire associée à un RCIU. A) Image histologique montrant la présence de deux cristallins au sein d'une cavité orbitaire unique (œil partiellement divisé). B) Photographie du fœtus de face présentant une cyclopie avec proboscis.

3-Anomalies du segment antérieur de l'œil

Les dysgénésies du segment antérieur sont un groupe hétérogène d'anomalies du développement qui affectent le segment antérieur de l'œil, dont la cornée, le cristallin, l'iris, le réseau trabéculaire et le canal de Schlemm. Les critères cliniques des anomalies du développement du segment antérieur de l'œil incluent l'hypoplasie de l'iris, les anomalies de diamètre de la cornée (augmenté ou diminué), la vascularisation et l'opacification de la cornée, l'embryotoxon postérieur, la corectopie, la polycorie, les anomalies de l'angle irido-cornéen, les ectopies du cristallin et, les synéchies antérieures entre l'iris et la surface postérieure de la cornée[63].

1- Anomalie et syndrome de Peters

Von Hippel en 1887, puis Peters en 1906, ont décrit une association :

- Cornée blanche (leucome central)
- Absence de stroma cornéen postérieur
- Absence de membrane de Descemet
- Synéchies irido-cornéennes variables

L'anomalie de Peters est due à une mauvaise migration ou bien une dysfonction des cellules du mésenchyme secondaire provenant des crêtes neurales, qui formeront le stroma cornéen, la membrane de Descemet, l'endothélium cornéen et, l'angle irido-cornéen. Ces cellules sont responsables également de la formation du mésenchyme du cerveau antérieur, de l'hypophyse, des cartilages et des os de la partie supérieure du visage, et des papilles dentaires. Ainsi on assistera parfois à l'association d'anomalies oculaires avec des anomalies dentaires, des troubles endocriniens et des dysmorphies faciales. Cette migration cellulaire s'effectue à la fin de la troisième semaine de vie intra-utérine [64]. Sa suspicion diagnostique prénatale est possible comme nous le décrivons dans le chapitre 5 et, pour lequel l'analyse histologique, très caractéristique a confirmé l'anomalie de Peters. Les formes isolées d'anomalie de Peters peuvent être autosomique dominante ou récessive ou sporadique sans que le mode d'hérédité soit connu. Plusieurs gènes ont été rapportés responsables de cette anomalie : *CYP1B1* (OMIM*601771), *FOXCI* (OMIM*601090), *PAX6* (OMIM*607108), *FOXE3* (OMIM*601094), *PITX2* (OMIM*601542), et *PITX3* (OMIM*602669) [65-70]. L'anomalie s'associe parfois à des anomalies systémiques : retard de croissance, fente labio-palatine, anomalies cardiaques conotruncales pour les principales, et constitue alors le syndrome de Peters. Une entité spécifique, le syndrome de Peters plus est caractérisé par une anomalie de la chambre antérieure (le plus souvent l'anomalie de Peters de manière bilatérale), un retard de croissance a début anténatal, des membres courts à extrémité distale large, des traits morphologiques particuliers (lèvre supérieure en chapeau de gendarme, fentes palpébrale étroites, anomalie des oreilles avec pits préauriculaires, et philtrum long), une fente labio et/ou palatine et, un retard des acquisitions (80%) +/- une déficience intellectuelle (modérée à sévère) [71]. Le syndrome Peters plus est autosomique récessif et un seul gène est connu *B3GLCT* pour être responsable de ce syndrome sans qu'il n'y ait de corrélation génotype-phénotype. Le diagnostic du syndrome de Peters est possible en prénatal devant des hyperéchogénicités de la partie antérieure de l'œil avec microphthalmie associée à un défaut central de l'œil, associé à des signes extra oculaires du syndrome de Peters plus, s'il s'agit d'un syndrome de Peters plus comme ces cas rapportés dans la littérature [72, 73].

2- Dysgénésie du segment antérieur et spectre d'anomalie d'Axenfeld Rieger

L'anomalie d'Axenfeld-Rieger se définit par l'association d'un embryotoxon postérieur, d'une anomalie d'Axenfeld, faite de brides iriennes qui s'étendent de l'angle iridocornéen à l'embryotoxon, et d'une anomalie de Rieger qui associe une hypoplasie irienne, une corectopie +/- une polycorie [74].

Le syndrome de Rieger associe à l'atteinte oculaire des anomalies faciales, dentaires, une hernie ombilicale pouvant aller jusqu'à l'omphalocèle, des anomalies pituitaires responsables d'un retard de croissance voire un hypospadias chez le garçon.

Des anomalies des gènes *PITX2* et *FOXC1* sont l'une ou l'autre responsable de tout ou partie des composantes de l'anomalie et des syndromes d'Axenfeld et de Rieger [75-77]. Leurs mutations génèrent également des iridogoniodysgénésies familiales dont la principale complication est le glaucome [78]. Dans les formes familiales, ces affections ont une transmission dominante autosomique.

Le phénotype associé aux mutations des gènes *PITX2* et *FOXC1* est variable et il existe une relation entre la sévérité des manifestations et la nature des nombreuses mutations en cause. De même, il existe des délétions et des duplications récurrentes 6p25 impliquant le gène *FOXC1* et associant aux atteintes oculaires des malformations cérébelleuses (Dandy-Walker) témoignant son implication dans le développement cérébelleux normal [45]. Cependant, toutes les anomalies d'Axenfeld-Rieger ne sont pas liées à des mutations de ces deux gènes et, il existe une variabilité intrafamiliale. Ceci suggère que de multiples facteurs interviennent et interfèrent dans le développement du segment antérieur. L'existence de différences phénotypiques marquées entre les deux yeux d'un même patient illustre bien cette variabilité [79].

3-Affection congénitale de l'iris

a) Aniridie

L'aniridie est une affection dominante autosomique, dont la prévalence se situe entre un pour 60 000 et un pour 100 000. Plusieurs gènes sont impliqués dans ce phénotype dont le gène *PAX6* [80], *TRIM44* (OMIM*612298) [81] et *ELP4* (OMIM*606985) (contenant un élément cis-régulateur de *PAX6* dans son intron [82]); des mutations dans ces deux derniers gènes entraînent des anomalies d'expression de *PAX6*. L'aniridie est caractérisée par une aplasie ou une hypoplasie sévère de l'iris, mais les anomalies atteignent le plus souvent la totalité du globe oculaire, pouvant alors associer une cataracte, une ectopie du cristallin, une dystrophie du limbe, une aplasie fovéale et une hypoplasie du nerf optique ; elle peut se compliquer plus ou moins précocement d'un glaucome sévère. Environ les deux tiers des cas d'aniridie sont familiaux. La pénétrance du phénotype est élevée mais l'expressivité clinique est variable, ce qui nécessite un examen systématique des parents apparemment sains d'un enfant porteur d'une forme évidente[83]. Les 59 entrées retrouvés dans OMIM montrent qu'il s'agit d'un signe associé dans des syndromes très variés tels que des délétions de gènes contigus en 11p13 (provoquant entre autre le syndrome WAGR), le syndrome de Gillespie par mutation du gène *ITPRI*, la neurofibromatose de type 1, le syndrome cat-eye, la maladie des exostoses multiples de type II etc...



Figure n° 66 : (Dr. Aziza) Hypoplasie de l'iris, MFIU à 20SA. A) Images macroscopique de l'œil droit (en haut) et gauche (en bas) montrant une aniridie. B) et C) Images histologiques montrant l'hypoplasie irienne avec une cornée microscopiquement normale présentant l'intégralité de ses couches.

b) Polycorie

Il s'agit d'une anomalie de l'iris qui se présente avec deux ou plusieurs pupilles. Le stroma peut être lacunaire, percé de plusieurs trous, donnant l'impression de plusieurs pupilles. La prévalence d'une polycorie vraie (chaque pupille est accompagné de son sphincter intact) est très faible et les mécanismes expliquant son développement restent inconnus [84]. Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer ce phénomène et incluent la séparation d'une partie de la pupille marginale, la fermeture partielle d'un colobome, et la différenciation de cellules neurales ectodermiques en fibre musculaire de localisation anormale [85-87]. Très peu de cas de vraie polycorie ont été publiés dans la littérature, parmi lesquels on retrouve une association à des cataractes, des glaucomes et des décollements de rétine, mais ne semble pas accompagner de signe extra-oculaire l'intégrant dans un tableau syndromique [88]. Seulement deux syndromes sortent dans OMIM en retirant les cas associés aux dysgénésies de la chambre antérieure de l'œil ; la maladie des petits vaisseaux cérébraux (OMIM#607595) et, le syndrome Branchio-oculo-facial (OMIM#113620), rendant ce signe très spécifique s'il n'est pas isolé.

c) Corectopie

La pupille est anormale, déplacée depuis le centre vers n'importe quelle direction de l'iris. Elle peut être déformée en forme de fente. La plupart des cas congénitaux décrits s'accompagnent d'autres anomalies de la chambre antérieure de l'œil. Il existe par ailleurs de rares cas acquis associés à des déficits métaboliques ou neurologiques. De manière intéressante, dans l'article de Ennis et al., les auteurs étudient les formes congénitales de corectopie sans cause oculaire associée et montrent qu'il s'agit d'un signe d'association à des anomalies du système nerveux central et d'anomalie chromosomique[89].

Par ailleurs, il existe 26 entrées OMIM dont des syndromes très variés associant à la corectopie, une atrésie intestinales et une microcéphalie dans le syndrome Stromme, lié au gène *CENPF* (OMIM*600236), des anomalies squelettiques dans la dysplasie spondylométaphysaire avec dystrophie des cônes et des bâtonnets, lié au gène *PCYT1A* (OMIM*123695), des syndromes microdélétionnels (tel que le syndrome de Wolf-Hirschhorn lié à une délétion 4p16.3) ou encore, des anomalies vasculaires cérébrales liées au gène *COL4A1* (OMIM*120130).

d) Persistance de la membrane pupillaire (OMIM 178900)

La membrane pupillaire, présente de façon physiologique du troisième au sixième mois de la vie intra-utérine, régresse ensuite par apoptose à partir du troisième trimestre [90]. La persistance de la membrane pupillaire est le résultat d'une résorption incomplète des arcades fœtales vasculaires (tunica vasculosa lentis) avec persistance d'un tissu mésodermique sous forme de petites bandes de tissu irrégulières au niveau de la pupille. En général discrète, cette anomalie ne gêne pas le développement de la vision et ne justifie aucun traitement. Rarement, la membrane est épaisse, obturante et pigmentée, et peut nécessiter une intervention pour éviter l'apparition d'une amblyopie organique. Dans une série de 3 cas publié par O. Auzerie et al. 1999, la persistance de la membrane pupillaire était isolée et il s'agissait de cas sporadiques. Plusieurs articles rapportent des cas familiaux, chez lesquels, les membranes étaient associées à d'autres anomalies oculaires (cataracte, microcornée, mégalocornée, nystagmus) [91]; Cassady et al. décrivent 11 membres d'une même famille sur 4 générations[92]. A ce jour, il n'y a pas de gène décrit pour ces formes isolées de persistance de la membrane pupillaire.

4- Anomalies de la cornée

a) Dystrophies héréditaires de la cornée

Les dystrophies héréditaires de la cornée désignent un ensemble hétérogène d'affections bilatérales, plus ou moins symétriques, caractérisées par une grande variabilité d'âge de présentation, avec des modes d'hérédité variés, autosomique et lié à l'X. Leur fréquence reste mal connue. Mis à jour en 2008 par l'International Committee for Classification of Corneal Dystrophies (IC3D), le système de classification des dystrophies de la cornée regroupe les dystrophies en fonction de la couche cornéenne affectée (Figure n°67).

| Dystrophies épithéliales et sous-épithéliales : | |
|---|---|
| 1. | Dystrophies de la lame basale de l'épithélium : surtout dégénératives, parfois C1 <i>Epithelial basement membrane dystrophy (EBMD)</i> |
| 2. | Dystrophie épithéliale avec érosions récidivantes : C4 (variante Smolandiensis), C3 <i>Epithelial recurrent erosion dystrophy (ERED)</i> |
| 3. | Dystrophie sous-épithéliale mucineuse : C4 <i>Subepithelial mucinous corneal dystrophy (SMCD)</i> |
| 4. | Dystrophie cornéenne de MEESMANN : C1: mutations dans les gènes de la kératine <i>Meesmann corneal dystrophy (MECD)</i> |
| 5. | Dystrophie cornéenne épithéliale de LISCH : C2 <i>Lisch epithelial corneal dystrophy (LECD)</i> |
| 6. | Dystrophie cornéenne gélatineuse : C1 <i>Gelatinous drop-like corneal dystrophy (GDLD)</i> |
| Dystrophies de la couche de Bowman : | |
| 1. | Dystrophie cornéenne de REIS-BÜCKLERS , dystrophie granulaire de type 3 : C1 <i>Reis-Bücklers corneal dystrophy (RBCD)</i> |
| 2. | Dystrophie cornéenne de THIEL-BEHNKE : C1, variante possible C2 <i>Thiel-Behnke corneal dystrophy (TBCD)</i> |
| 3. | Dystrophie cornéenne de GRAYSON-WILBRANDT : C4 <i>Grayson-Wilbrandt corneal dystrophy (GWCD)</i> |
| Dystrophies stromales : | |
| 1. | TGFB1 : A) Dystrophie cornéenne grillagée de type 1 : <ul style="list-style-type: none"> ■ dystrophie cornéenne grillagée TGFB1, grillagée classique : C1 <i>Lattice TGFB1 type Classic dystrophy (LCD)</i> ■ dystrophie grillagée de type 2 (gelsoline) : C1 <i>Lattice gelsoline type dystrophy (LCD2)</i> B) Dystrophie cornéenne granulaire : <ul style="list-style-type: none"> ■ dystrophie granulaire de type 1 (classique) : C1 <i>Granular corneal dystrophy, type 1 (classic) (GCD1)</i> ■ dystrophie granulaire de type 2 (granulaire-grillagée) : C1 <i>Granular corneal dystrophy, type 2 (granular-lattice) (GCD2)</i> ■ dystrophie granulaire de type 3 de (REIS-BÜCKLERS): C1 <i>Granular corneal dystrophy, type 3 (CDRB)</i> |
| 2. | Dystrophie cornéenne maculaire : C1 <i>Macular corneal dystrophy (MCD)</i> |
| 3. | Dystrophie cornéenne de SCHNYDER : C1 <i>Schnyder corneal dystrophy (SDC)</i> |
| 4. | Dystrophie cornéenne stromale congénitale : C1 <i>Congenital stromal corneal dystrophy (GSCD)</i> |
| 5. | Dystrophie cornéenne stromale discoïde centrale : C4 <i>Central discoid corneal dystrophy (CDCD)</i> |
| 6. | Dystrophie cornéenne de FIECK : C1 <i>Fieck corneal dystrophy (FCD)</i> |
| 7. | Dystrophie cornéenne polymorphe postérieure : C3 <i>Posterior amorphous corneal dystrophy (PACD)</i> |
| 8. | Dystrophie centrale de FRANCOIS : C4 <i>Central cloudy dystrophy of François (CCDF)</i> |
| 9. | Dystrophie cornéenne prédescémétique : C4 <i>Pre-Descemet corneal dystrophy (PDCD)</i> |
| Dystrophies de la membrane de Descemet et dystrophies endothéliales : | |
| 1. | Dystrophie cornéenne endothéliale de FUCHS : C1, C2 ou C3 <i>Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD)</i> |
| 2. | Dystrophie cornéenne polymorphe postérieure : C1 ou C2 <i>Posterior polymorphous corneal dystrophy (PPCD)</i> |
| 3. | Dystrophie endothéliale congénitale héréditaire de type 1 : C2 <i>Congenital hereditary endothelial dystrophy 1 (CHED1)</i> |
| 4. | Dystrophie endothéliale congénitale héréditaire de type 2 : C1 <i>Congenital hereditary endothelial dystrophy 2 (CHED2)</i> |
| 5. | Dystrophie cornéenne endothéliale liée à l'X : C2 <i>X-linked endothelial corneal dystrophy (XECD)</i> |

Figure n° 67 : Tableau de la classification IC3D. Ce tableau illustre bien que l'ensemble des différentes structures de la cornée peut être atteint.

b) Anomalies congénitales d'opacité de la cornée

Un grand nombre d'anomalies congénitales de la cornée peut entraîner une opacité de celle-ci [93]. Elle peut s'associer à d'autres anomalies oculaires, ou encore à la présence de dermoïde cornéen, pouvant être un signe du syndrome de Goldenhar (OMIM%164210) par exemple. L'opacité de la cornée rend compte de plus de 700 entrées dans OMIM. Lorsqu'elle s'associe à une hernie diaphragmatique, le syndrome de Fryns (OMIM%229850) est une des principales entités rencontrée en foetopathologie avec une prévalence estimée à 7 cas sur

100 000 naissances en France [94, 95]. Il est important de noter qu'il existe de nombreuses causes secondaires d'opacification de la cornée liées notamment à certaines maladies métaboliques (bien que la cornée puisse être claire à la naissance) telle que la cystinose liée au gène *CTNS* (OMIM*606272), certaines infections congénitales (virales), ou encore des causes traumatiques (lors d'une amniocentèse, ou au moment de l'accouchement).

c) Anomalie de taille : mégalocornée/ microcornée

-**La mégalocornée** (OMIM#309300) isolée congénitale est définie par un diamètre augmenté de la cornée de manière bilatérale (supérieur à 13mm de diamètre horizontal) sans augmentation de pression intraoculaire [96]. Ce terme fait également référence à la mégalophtalmie antérieure puisque l'ensemble du segment antérieur est intéressé par l'augmentation de taille. La mégalocornée s'associe à des troubles de réfraction à type d'astigmatisme, d'atrophie du stroma de l'iris, de myosis secondaire à la perte de fonction du muscle dilatateur, et de subluxation du cristallin. Alors que la plupart des individus atteints présentent une fonction oculaire normale, des complications à type de cataracte ou de glaucome peuvent survenir. La plupart des formes rapportées sont récessives liées à l'X en rapport avec une mutation dans le gène *CHRDLI* (OMIM*300350). Il est intéressant de noter que la mégalocornée est un signe du syndrome de Marfan, et peut également se rencontrer dans les dystroglycanopathies ainsi que d'autres syndromes divers et variés rendant compte de 28 entrées dans OMM.

-**La microcornée** isolée congénitale est une entité extrêmement rare, définie par un diamètre diminué de la cornée inférieur à 11mm de diamètre horizontal et une profondeur de la chambre antérieure diminuée dans le cadre d'une longueur axiale totale de l'œil normale [97]. Dans un article de Hazin et al., les auteurs décrivent un cas et concluent que la microcornée isolée s'apparente aux microphthalmies antérieures [98]. Dans la plupart des cas, la microcornée s'associe à d'autres anomalies oculaires ou systémique comme le témoigne les nombreuses entrées dans OMM qui sont au nombre de 138.

5- Anomalies du cristallin

a) Cataracte congénitale : altérations du cristallin et de la zonule

Elle est due à une opacification du cristallin au cours de la vie intra-utérine [99]. Près d'une anomalie congénitale du cristallin ou de sa zonule sur deux est liée à une altération protéique d'origine génétique. Les anomalies de taille ou de forme du cristallin sont secondaires à un trouble de l'embryogenèse ou du développement. En revanche, les ectopies et la luxation sont liées à une altération de sa zonule.

En règle générale, il n'y a pas d'aspect de cataracte évocateur d'une étiologie particulière. Parmi les cataractes congénitales et de l'enfant isolées non syndromiques, toutes formes cliniques confondues, un facteur étiologique n'est retrouvé que dans 50 % des formes bilatérales et 30 % des formes unilatérales. Plus de 56 % des cataractes bilatérales et 6 % des unilatérales ont une origine génétique et 30 % sont héréditaires. De plus, un grand nombre de malformations du segment antérieur ou de maladies générales génétiquement déterminées peuvent se compliquer de cataracte syndromique. L'incidence de la cataracte congénitale est estimée entre 1 et 6 nouveau-nés atteints pour 10 000 naissances [100]. Tous les types de

transmission sont représentés. Le plus souvent, il s'agit d'atteinte clinique bilatérale et symétrique indépendante de tout syndrome et transmise sur un mode dominant autosomique, où 25 % des cas correspondent à une mutation *de novo* [101]. On distingue :

1-les cataractes non syndromiques

Elles peuvent être partielles ou totales. Selon les différentes formes cliniques de cataracte partielle, les modifications anatomiques et structurelles du cristallin induites permettent d'appréhender le retentissement fonctionnel et orientent la recherche d'anomalies générales associées. Il en existe un très grand nombre (cataractes polaires antérieures, parfois pyramidales, cataractes sous-capsulaires antérieures, cataractes zonulaires, ou lamellaires, cataractes nucléaires...).

2-cataractes syndromiques

La cataracte peut s'intégrer dans un contexte polymalformatif ou dépendre d'une pathologie oculaire ou générale. Le syndrome de clivage de la chambre antérieure (Peters) est la plus complexe des malformations oculaires. Le cristallin est totalement dysmorphique avec une cataracte quasi systématique mais aussi des anomalies de taille et de position. Le très grand nombre d'entrées (784) dans OMIM rend compte du nombre très important de syndrome dans lesquels peuvent être retrouvés une cataracte, rendant ce symptôme peut spécifique, en plus de sa complexité diagnostique à l'histologie. Il est important de noter qu'elle peut être secondaire, causée par des facteurs exogènes ; Gregg avait observé en 1941 des cataractes chez des enfants dont la mère avait contracté la rubéole entre la 4^e et la 7^e semaine de grossesse [102]. Mais si la mère avait été contaminée après la 7^e semaine de grossesse, le cristallin était épargné alors que l'enfant pouvait présenter une surdité par dysgénésie cochléaire.

b) Aphakie (OMIM # 610256)

L'aphakie primaire congénitale (APC) est caractérisée par l'absence de cristallin. La prévalence est inconnue. L'aphakie primaire congénitale peut être associée à des anomalies oculaires secondaires variables (incluant une aplasie/dysplasie du segment antérieur de l'œil, une microphthalmie, et dans certains cas une absence d'iris, une dysplasie de la rétine et une sclérocornée). L'aphakie primaire congénitale résulte d'un arrêt de développement survenant vers la 4^{ème} ou la 5^{ème} semaine d'embryogenèse, empêchant la formation du cristallin et entraînant ainsi à une aplasie complète du segment antérieur de l'œil.

A l'inverse, dans les aphakies secondaires, l'induction du cristallin se produit et les vésicules cristalliniennes se développent à un certain degré, mais sont progressivement résorbés en période périnatale, aboutissant à des défauts oculaires moins sévères.

Des mutations nulles homozygotes du gène *FOXE3* (OMIM*601094) ont été identifiées chez trois enfants atteints nés de parents consanguins présentant une aphakie bilatérale, une microphthalmie, et une agénésie complète du segment antérieur, dont deux d'entre eux présentaient également une sclérocornée et une mégacornée [103]. Quelques années plus tard cette même mutation homozygote a été retrouvée dans une grande famille pakistanaise consanguine [104].

4-Anomalies du segment postérieur de l'œil

1-Persistance hyperplasique du vitré primitif

La persistance hyperplasique du vitré primitif (PHVP) a été renommé persistance de la vascularisation fœtale (PVF) par Goldberg en 1997 [105]. La PHVP comprend un spectre d'anomalies congénitales de l'œil lié à un défaut de transformation du vitré primaire en vitré secondaire adulte et, de la régression de la vascularisation hyaloïdienne. Les lésions classiques de la PHVP incluent leucocorie, microphthalmie, cataracte, hémorragie intra vitréenne, persistance de l'artère hyaloïde, glaucome secondaire voire décollement de rétine [106, 107]. L'étiologie exacte de la PVF n'est pas connue à ce jour et se présente sous forme d'anomalie sporadique et unilatérale et sans signe systémique associé dans 90% des cas [108]. Lorsqu'elle est bilatérale, elle est la plupart du temps accompagnée d'autres signes oculaires et systémiques suggérant un syndrome génétique (trisomie 13, syndrome de Walker-Warburg, maladie de Norrie...) [109]. Le diagnostic prénatal de PHVP est relativement rare, les signes d'appel échographiques sont une hyperéchogénicité des cristallins et une masse hyperéchogène entre la face postérieure du cristallin et la rétine, en rapport avec la persistance de l'artère hyaloïde et le décollement de rétine [29].

Cette anomalie, réalise des tableaux différents selon son siège, antérieur ou postérieur, et le degré de persistance du vitré primitif, partiel ou complet (Chapitre n°4) [110-113] :

- Au minimum, seuls subsistent quelques reliquats postérieurs de l'artère hyaloïde sur la papille, ou un vestige de sa portion antérieure.
- Au maximum est réalisé un aspect de leucocorie accompagnée, éventuellement, de strabisme et/ou de nystagmus.

Elle se caractérise chez le nouveau-né par une membrane vasculaire rétrocrystallienne. Le cristallin est clair mais une cataracte apparaît rapidement. Le diagnostic différentiel est celui d'une leucocorie chez un nourrisson : rétinopathie du prématuré, rétinoblastome [114].

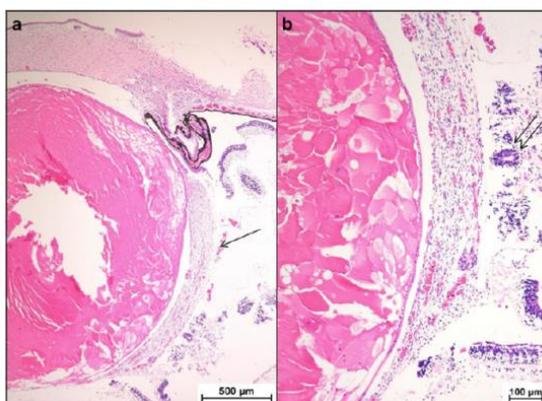


Figure n°68 : a) Œil d'un fœtus de 17SA atteint de trisomie 13 avec persistance du vitré primitif hyperplasique (flèche). b) A plus fort grossissement, on retrouve des cellules du cristallin contenant un noyau se développant depuis le pôle postérieur et incapables de se transformer en fibre cristallinienne mature. (Herwig et al., 2014).

2-vitréorétinopathies congénitales

Les vitréorétinopathies congénitales sont des dystrophies rétinovitréennes rares caractérisées par une anomalie de l'angiogenèse rétinienne. Il s'agit d'une anomalie de développement de la rétine, due à une vascularisation incomplète de la rétine périphérique et/ou de

différenciation des vaisseaux rétiniens [115]. La frontière avec la PHVP n'est pas très claire et il existe un chevauchement phénotypique de ces deux entités, probablement expliqué par le fait que les vitréorétinopathies congénitales peuvent être secondaires à une PHVP [116].

On distingue :

- les dysplasies vitréo(hyaloïdo)-rétiniennes congénitales
- les dégénérescences vitréo(hyaloïdo)-rétiniennes

Il en existe un très grand nombre et nous ne parlons ici que des formes ayant une possible présentation anténatale.

1-Vitreoretinopathie exudative familiale autosomique dominante (FEVR ad) & récessive (FEVRE ar)

La FEVR est caractérisée par un défaut de vascularisation de la rétine périphérique. Les symptômes oculaires et le phénotype variable associé, sont liés aux complications secondaires causées par l'ischémie de la rétine ; néovascularisation, traction vitréoretienne, plis de la rétine, décollement de rétine. La rétine avasculaire est présente dès la naissance et génère des séquelles qui peuvent se stabiliser à l'âge adulte ou progresser plus tard dans la vie, ce qui explique qu'elle appartient au groupe des dégénérescences vitréo(hyaloïdo)-rétiniennes. L'expressivité peut être asymétrique et est hautement variable même au sein d'une famille avec des patients atteints sévèrement ayant une cécité dès la petite enfance, et des formes paucysymptomatiques sans atteinte visuelle présentant seulement une petite zone avasculaire en périphérie de la rétine. Cinq gènes sont à ce jour connus dans la FEVRad ; *FZD4* (OMIM*604579), *LRP5* (OMIM*603506), *TSPAN12* (OMIM*613138), *ZNF408* (OMIM*616454), et *CTNNA1* (OMIM*116806) [117-122]. La FEVREar est liée aux variations pathogènes homozygotes du gène *LRP5* [123]. Il s'agit de la même maladie que la forme dominante de FEVR mais elle se développe plus précocement à la naissance et de manière plus sévère avec une progression plus rapide.

2-Vitréorétinopathie exsudative familiale liée au chromosome X

Ces vitréoretinopathies appartiennent aux rétinopathies liées à une mutation du gène *NDP* (OMIM*300658), qui comprend un spectre phénotypique incluant :

- La maladie de Norrie
- La persistance hyperplasique du vitré primitif (PHVP)
- La vitreoretinopathie exudative familiale liée à l'X (FEVR x)
- La rétinopathie du prématuré liée à *NDP* (ROP)
- La maladie de Coats

Nous détaillons ici la maladie de Norrie et la maladie de Coats :

-Maladie de Norrie

Il s'agit d'une affection héréditaire liée au chromosome X, n'atteignant donc que les garçons, sans signe particulier chez les femmes conductrices. Elle se traduit, dans les premières semaines de vie, par l'apparition d'une leucocorie bilatérale. L'évolution se fait habituellement, en quelques mois, vers l'atrophie des globes entraînant une cécité précoce. Dans un tiers des cas, un retard psychomoteur et une surdité de perception bilatérale progressive accompagnent les signes oculaires [124, 125]. Dans plusieurs observations, le décès survient au cours de la première année de vie. La maladie de Norrie est liée aux

mutations du gène *NDP* codant pour la norrine. Plusieurs publications rapportent des cas de diagnostic prénatal de maladie de Norrie (Cas cliniques n°2, chapitre 5). La norrine jouerait un rôle dans la régulation de la différenciation et la prolifération cellulaires et, surtout, elle aurait une importante fonction dans la vascularisation de la rétine interne [126, 127].

-Maladie de Coats

La maladie de Coats est une angiomatose rétinienne qui associe des anomalies des vaisseaux rétiniens, des télangiectasies et des exsudations massives. Elle s'observe dans l'enfance et sa découverte se situe fréquemment entre 7 et 10 ans, mais il existe des formes très précoces et sévères chez le nourrisson et des formes tardives de l'adulte et même du sujet âgé. Elle touche plus souvent les garçons (75 % des cas) et est presque toujours unilatérale. Les examens anatomopathologiques retrouvent la perte de l'endothélium vasculaire et des péricytes, avec destruction puis désorganisation secondaire des parois expliquant exsudation et hémorragie. L'évolution spontanée se fait vers le décollement de rétine total. En 1999, Black publia le cas d'une femme atteinte de maladie de Coats ayant donné naissance à un fils atteint de maladie de Norrie [128]. Les deux patients furent trouvés porteurs d'une mutation dans le gène *NDP*. Cette situation a été mise sur le compte de la survenue unilatérale d'un deuxième événement mutationnel au niveau somatique rétinien chez une femme conductrice de maladie de Norrie.

3-Dysplasie vitréorétinienne avec ostéoporose (OMIM#259770)

Dénommée aussi pseudo-gliome avec ostéoporose (OPPG), de transmission récessive autosomique, cette dysplasie rare regroupe [129]:

- une cécité ou une amblyopie profonde, reconnue dès ou peu après la naissance
- une microphthalmie
- une dysplasie rétinovitréenne dont l'aspect va du pli falciforme à une masse blanchâtre rétrocrystallinienne
- un retard mental dans la moitié des cas
- une hypotonie musculo-ligamentaire avec hyperlaxité
- une ostéoporose importante constante avec multiples fractures et séquelles de celles-ci au niveau des membres et du rachis
- une gracilité et une incurvation des diaphyses
- une platyspondylie à métabolisme phosphocalcique habituellement normal

Cette maladie est liée à des mutations dans le gène *LRP5*, et il est intéressant de noter qu'il existe plusieurs maladies alléliques à ce gène comme nous avons pu le voir avec la FEVRad et la FEVRar [130].

De manière intéressante, des variants pathogènes faux-sens dans les deux premiers exons de *LRP5* ont été décrits dans 4 maladies autosomiques dominantes, toutes caractérisées par une haute densité osseuse [131] :

- Haute densité osseuse (OMIM#601884)
- Ostéopetrose (OMIM#607634)
- Ostéosclérose (OMIM#144750)
- Maladie de Van Buchem type 2 (OMIM#607636)

4-Rétinopathie du prématuré

Il s'agit d'une maladie sporadique et un exemple typique de phénocopie de FEVR. Elle est caractérisée par un défaut de développement de la vascularisation de la rétine périphérique

secondaire à une naissance prématurée avant l'achèvement du développement de la vascularisation rétinienne. Chez certains enfants, des lésions de néovascularisation rétinienne et des cicatrices séquellaires apparaissent de manière identique aux lésions visualisées dans la FEVR. L'antécédent de naissance prématurée et l'histoire familiale de FEVR permet de distinguer la FEVR de la rétinopathie du prématuré, bien qu'une forme génétique liée aux mutations de *FZD4* ait été décrite [117].

5-Lissencéphalie de type II

Il s'agit d'un syndrome oculo-musculo-cérébral évoqué devant une hydrocéphalie congénitale sévère associée à des anomalies oculaires multiples et variées (dysplasie vitréorétinienne, décollement congénital de la rétine, pli falciforme, colobome et, parfois, dysgénésie du segment antérieur de type anomalie de Peters). Sur le plan cérébral, il existe une anomalie de la myélinisation, une dysplasie cérébelleuse, une hypoplasie du tronc cérébral, une microcéphalie avec dilatation ventriculaire et, surtout, la quasi-absence de sillons cérébraux, allant de l'agyrie à la micropolygyrie. Aux anomalies oculaires et cérébrales, s'associe une dystrophie musculaire congénitale caractérisée par une hypotonie et une élévation des CPK. Il existe tout un spectre de sévérité phénotypique de ce syndrome, tous de transmission autosomique récessive, parmi lesquels le syndrome de Walker-Warburg est une des formes les plus sévères [132]. Les gènes impliqués dans ce syndrome codent pour des protéines jouant un rôle dans la modification de l'alpha dystroglycane (glycosylation) d'où le terme de dystroglycanopathies pour parler de ces maladies. Plusieurs articles rapportent leur découverte anténatale sur signe d'appel échographique [133, 134].

6-Incontinentia pigmenti (OMIM # 308300)

L'Incontinentia Pigmenti est une génodermatose de transmission dominante liée à l'X, dans la très grande majorité des cas létale chez les garçons. En effet, les formes masculines entraînent des MFIU avec tableau d'anasarque [135, 136]. Chez les femmes atteintes, cette affection entraîne des anomalies extrêmement variables et inconstantes de la peau, des cheveux, des os, des ongles, des dents, des yeux et du système nerveux central [137]. Elle apparaît habituellement dès les premières semaines de la vie. Au niveau oculaire, certaines publications montrent l'existence d'une atrophie optique et de lésions vitréennes et rétiniennes qui varient avec les stades successifs de la maladie. Le premier stade habituellement observé est une ischémie de la périphérie rétinienne, coexistant rapidement, avec une dilatation des veinules et des artérioles qui présentent entre elles de nombreuses anastomoses [138, 139]. Il apparaît une néovascularisation secondaire à l'ischémie rétinienne qui, envahit le vitré et est susceptible d'entraîner un décollement de rétine. L'origine des altérations vasculaires entraînant l'ischémie rétinienne est inconnue. Concernant les lésions cutanées, leur évolution est interprétée comme la représentation d'une mort des cellules portant l'X muté qui sont remplacées par des cellules portant l'X normal. Une inactivation du chromosome X biaisée est observée de façon constante chez les femmes atteintes, l'X portant le gène muté étant inactivé de façon totalement préférentielle, permettant la survie de ces femmes. Cette maladie est liée aux mutations du gène *NEMO* (OMIM* 300248).

7-Syndrome de Stickler

Le syndrome de Stickler est très hétérogène tant sur le plan clinique que génétique. Il est caractérisé par des anomalies oculaires, auditives, squelettiques, et orofaciales. Les anomalies

oculaires comprennent des dégénérescences vitréo-rétiniennes, des fortes myopies, des décollements de rétine et des cataractes. Il s'y associe d'autres anomalies de type fente médiane (palatine ou lèvre bifide), séquence de Pierre Robin, visage plat, surdité, et dysplasie spondylo-épiphysaire [140, 141]. Le syndrome de Stickler peut être autosomique dominant (*COL2A1*, *COL11A1* et *COL11A2*) ou récessif (*COL9A1*, *COL9A2*, et *COL9A3*). Il s'agit d'une maladie du tissu conjonctif dans laquelle les atteintes oculaires apparaissent en période post-natale. Son diagnostic en période prénatale se basera essentiellement sur des signes extra-oculaires telles qu'une séquence de Pierre Robin ou une éventuelle fente [142, 143].

3-Dysplasies rétiniennes

1- Anomalies du développement rétinien

De nombreux gènes participent à l'orientation et la différenciation des progéniteurs rétiniens chez les vertébrés. Très nombreux sont ceux qui interviennent dans des processus généraux de développement et dont l'action n'est pas restreinte à la rétine. Ceci explique qu'il est associé à 3434 entrées dans OMIM dont les dystroglycanopathies (en particulier le syndrome de Walker-Waarburg), le syndrome ODDD lié au gène *GJA1* (OMIM*121014), le syndrome de Joubert ou encore, la microphthalmie syndromique de type 5 associée au gène *OTX2* (figure n°69).

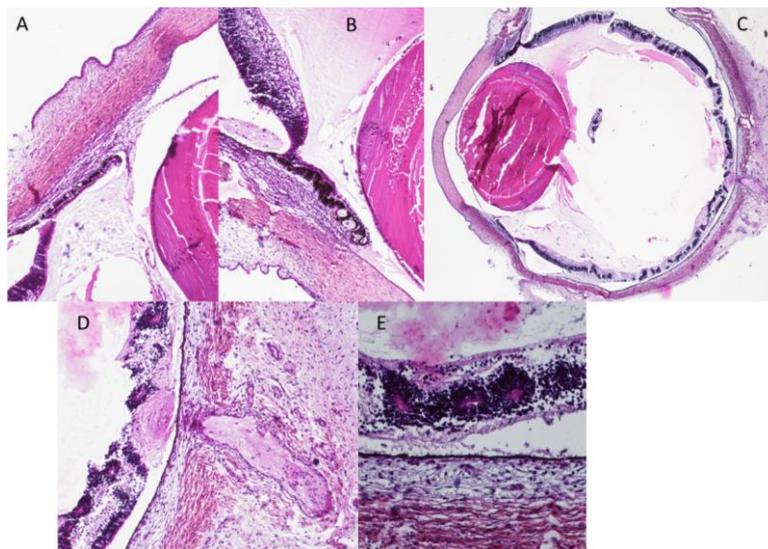


Figure n° 69: (Dr. A. Tessier). Fœtus muté dans *OTX2*. Choroïde, sclère, rétine pigmentée, cristallin et cornée normaux. Nerfs optiques de taille réduite, en petit filet (C, D). Procès ciliaires hypoplasiques et iris courtes (A, B, C). Dysplasie rétinienne en motte, avec perte de la lamination et nombreuses rosettes (D, E).

2- Retinoschisis

Le retinoschisis lié à l'X est une dystrophie de la rétine entraînant une scission de la neuroretine à l'origine d'une diminution de l'acuité visuelle chez les hommes. Elle rend compte de la quasi totalité des retinoschisis (une forme autosomique dominante a été décrite (OMIM 180270), [144] pour laquelle le gène n'a pas été identifié à ce jour). La séparation de la rétine concerne essentiellement les couches internes de la rétine et doit être distingué d'un décollement de rétine (qui se définit par une séparation localisée entre la neuroretine et l'épithélium pigmenté de la rétine). Le retinoschisis lié à l'X est lié à des mutations dans le

gène *RS1* (OMIM*300839) localisé sur le chromosome Xp22. Les femmes porteuses sont généralement asymptomatiques [145].

3- Rétinoblastome

Le rétinoblastome est une tumeur maligne embryonnaire de l'enfant, développée aux dépens des cônes rétiniens, dont l'incidence est de 1 pour 15 000 à 20 000 naissances. Dans 90 % des cas, le diagnostic est posé avant l'âge de trois ans. Dans deux tiers des cas, la tumeur est unilatérale et l'âge médian du diagnostic de deux ans. Dans l'autre tiers, l'atteinte est bilatérale et l'âge du diagnostic plus précoce, voire anténatal avec un âge médian d'un an [146-148]. La plupart des rétinoblastomes unilatéraux et bilatéraux sont sporadiques, sans antécédent familial. Cependant, dans 10 à 15 % de l'ensemble des cas, une histoire familiale de rétinoblastome est retrouvée [149]. La tumeur est alors plutôt bilatérale avec un âge précoce de diagnostic et est liée à une mutation germinale hétérozygote sur un allèle et une mutation somatique sur l'autre allèle du gène *RB1* (OMIM*614041), un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 13q14. Ainsi le syndrome de délétion 13q14 (OMIM#613884) associe en plus du rétinoblastome, une déficience intellectuelle, et des traits morphologiques particuliers [150].

4-Hypoplasie du nerf optique

1- Anomalies de développement du nerf optique

Les anomalies des gènes provoquant des anomalies sévères du nerf optique, associent le plus souvent des micro/anophtalmies (*SOX2*, OMIM*184429) ou des atteintes pan-oculaires moins sévères (*PAX6*, OMIM*607108). Les anomalies de *PAX2* (OMIM*167409) sont à l'origine de malformations oculaires limitées au nerf optique, mais dépassent le territoire oculaire et génèrent le syndrome rein-colobome (OMIM#120330), qui associe des anomalies papillaires et des colobomes du nerf optique à, des anomalies rénales.

2- Hypoplasie du nerf optique

L'hypoplasie du nerf optique peut être isolé ou bien faire partie d'un spectre d'anomalies anatomiques et fonctionnelles comportant une agénésie complète ou partielle du septum pellucidum, d'autres anomalies de la ligne médiane, des anomalies cérébrales, une dysfonction pituitaire, et des anomalies structurales de la tige pituitaire. Le risque principal est lié à l'hypopituitarisme pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

L'aplasie ou l'hypoplasie du nerf optique bilatérale peut être liée à des mutations hétérozygotes du gène *PAX6* (OMIM#165550).

3- Spectre des dysplasies septo-optiques (OMIM#182230)

La dysplasie septo-optique est une maladie très hétérogène sur le plan clinique définie par une combinaison d'au moins deux des signes de la triade classique comprenant une hypoplasie du nerf optique, une hypoplasie de la glande pituitaire, et des anomalies cérébrales de la ligne médiane dont l'agénésie du corps calleux et du septum ou encore la fente palatine. Chez le nouveau-né, le diagnostic doit être évoqué devant une hypoglycémie, un ictère, un micro pénis et un nystagmus avec ou sans anomalies de la ligne médiane. L'incidence de la

dysplasie septo-optique est estimée à 1/10 000 naissances vivantes [151]. Sa sévérité est variable, la triade complète n'est présente que chez 30 % des patients. L'hypoplasie du nerf optique peut être unilatérale (57 % des cas) ou bilatérale (32 %). L'hypopituitarisme est présent chez 62 à 80 % des patients ; l'anomalie la plus fréquente est un déficit en hormone de croissance (responsable de retard statural dans l'enfance), mais d'autres déficits (thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope) peuvent apparaître. Un déficit intellectuel et des troubles neurologiques sont possibles. La majorité des DSO sont sporadiques, mais des cas familiaux ont été décrits. Des mutations du gène *HESX1* (OMIM*601802), soit homozygotes, soit hétérozygotes ont été rapportés dans des cas familiaux [152, 153]. Les phénotypes observés sont variables depuis des formes sévères de dysplasies septo-optiques à des défauts modérés en hormones hypophysaires, voire limités à l'hormone de croissance. La plupart des mutations sont récessives.

D'autres gènes ont été impliqués dans les phénotypes associés, considérés comme faisant partie du spectre de la DSO :

-des mutations de *SOX2*, entraînant une anophtalmie/microphtalmie avec signes de DSO [154-156].

-des mutations/duplications de *SOX3* (OMIM*313430), associées aux anomalies de la ligne médiane et à l'hypopituitarisme [157-159].

-des mutations de *OTX2* (OMIM*600037) associées à l'hypopituitarisme et l'hypoplasie antéhypophysaire, avec ou sans atteinte oculaire [160, 161].

Une mutation n'est cependant retrouvée que chez moins de 1 % des patients et des facteurs environnementaux pourraient aussi être en cause (drogues, alcool, jeune âge maternel) comme le discutent les auteurs qui ont publié cette étude toute récente [162]. Ils analysent les facteurs épidémiologiques d'une grosse cohorte depuis les registres EUROCAT et, il est intéressant de noter que la dysplasie septo-optique partage les mêmes caractéristiques épidémiologiques que le gastroschisis ce qui oriente vers l'hypothèse d'une origine secondaire à une séquence de disruption vasculaire comme cela a déjà été évoqué dans deux publications plus anciennes [163, 164].

5-Le syndrome de Morning glory

Le syndrome de Morning Glory, décrit par Kindler en 1970, est une neuropathie optique caractérisée par une excavation congénitale en forme d'entonnoir dans le fond postérieur de l'œil, à l'origine d'une malformation du disque optique (ressemblant à la fleur tropicale « morning glory flower », d'où son nom) [165]. Il s'agit d'une anomalie congénitale rare et sporadique, généralement unilatérale. Les cas d'atteinte bilatérale sont encore plus rares et peuvent être héréditaires. Cette anomalie est caractérisée par une augmentation de la taille du disque optique à bord mal défini et associé à un anneau pigmenté, une excavation profonde, la présence de tissu glial au sein du disque optique, et une disposition radiaire des vaisseaux rétiniens. Le syndrome de Morning Glory peut se compliquer de décollement de rétine (30% des cas) [166, 167] ou de rétinoschisis [168]. Il peut entraîner une leucocorie dans les premiers mois de vie. Le syndrome peut survenir soit de manière isolée ou associé à d'autres anomalies oculaires (cataracte, colobome du cristallin, et des drusens du nerf optique) ou non oculaires (anomalies du système nerveux central, endocrine, rénal et respiratoires). Il existe seulement 10 entrées dans OMIM tels que le syndrome rein-colobome (OMIM#120330), l'association PHACE (OMIM606519), le syndrome de Joubert 14 (OMIM#614424), le syndrome oculo-

auriculaire (OMIM#612109), la dysplasie fronto-nasale (OMIM#136760) rendant ce signe assez spécifique lorsqu'il est présent.

CHAPITRE 7

Arbre diagnostique décisionnel face à une découverte anténatale d'anomalie oculaire syndromique et non syndromique

Nous proposons dans ce dernier chapitre un arbre d'orientation diagnostique non exhaustif au vu du nombre de syndromes concernés, mais qui rapporte les 3 à 5 principaux syndromes à évoquer devant une malformation oculaire découverte en période prénatale en association à une autre anomalie d'organe (cœur, rein, cerveau etc...). Il est important de noter que dans tous les cas d'anomalie oculaire syndromique, la recherche d'un microremaniement chromosomique préalable ou concomittante à une analyse moléculaire ciblée, sera justifiée.

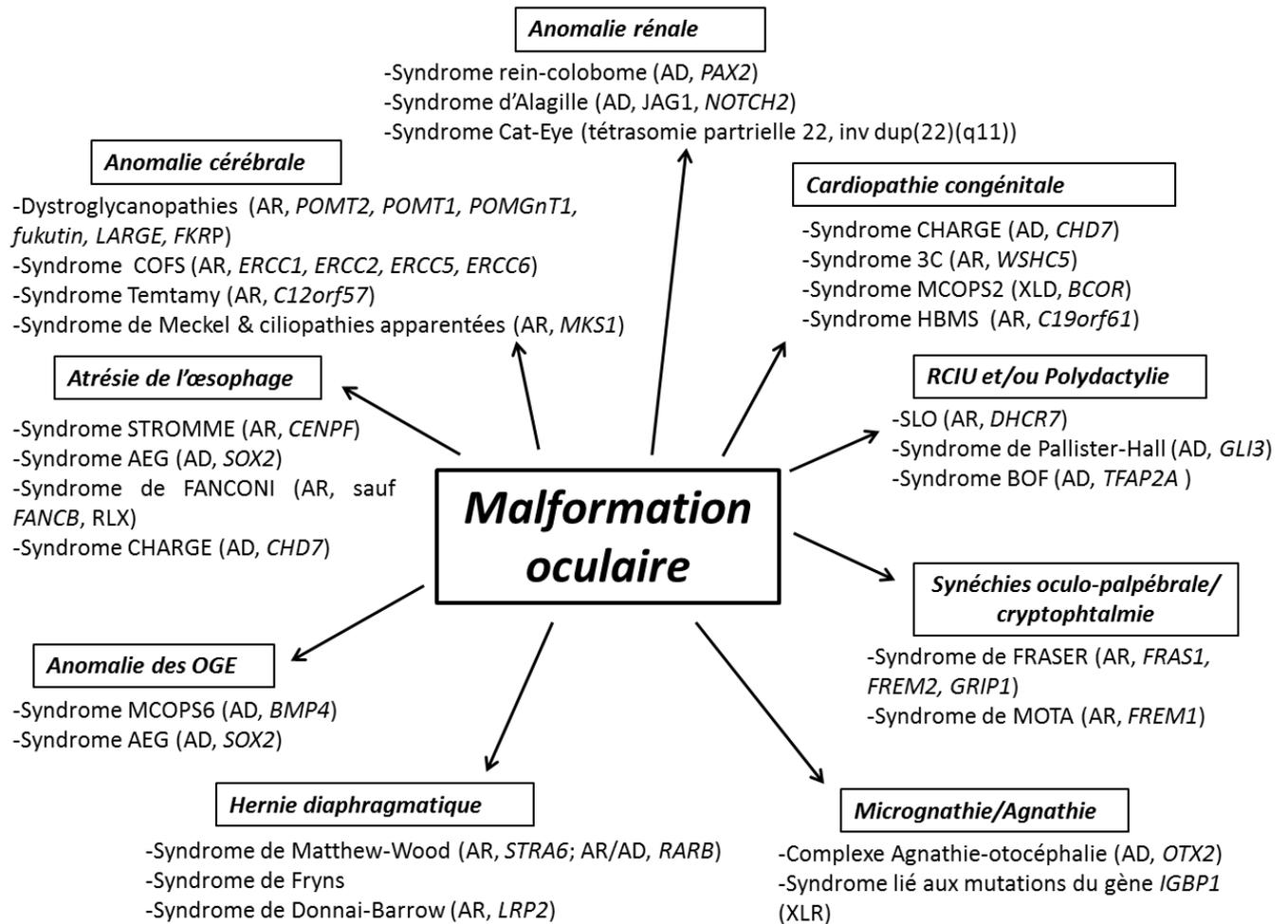


Figure n°70 : Arbre diagnostique décisionnel non exhaustif face à la découverte anténatale d'une anomalie oculaire syndromique. Nombreux de ces syndromes peuvent se retrouver dans plusieurs cas du fait de leur atteinte pluri organique.

Enfin, notre laboratoire de génétique étant centre d'expertise des anomalies de développement oculaire, nous proposons un schéma récapitulatif de la démarche diagnostic face à une atteinte oculaire non syndromique:

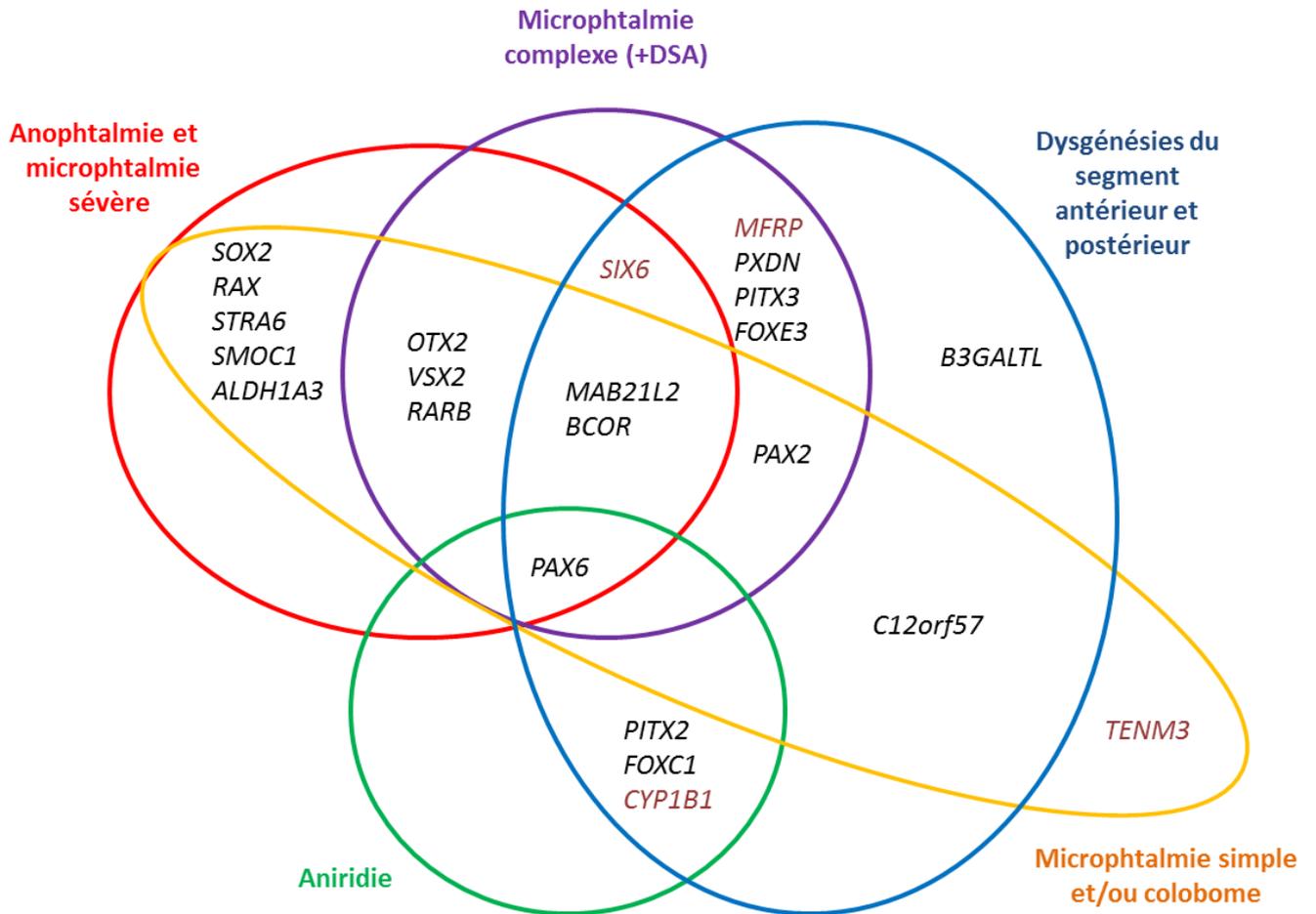


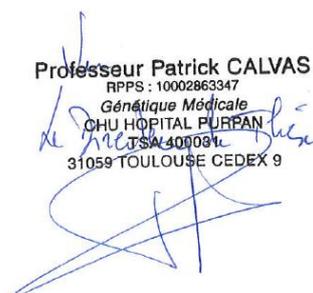
Figure n°71 : Schéma récapitulatif des différents gènes testés au laboratoire de génétique de Toulouse, devant une malformation oculaire en fonction de son type. En noir, les gènes pouvant être impliqués dans une forme syndromique, en marron ceux qui n'ont jamais été décrit avec un phénotype extra-oculaire associé. Ce schéma illustre bien l'expressivité variable d'un même gène et surtout la grande hétérogénéité génétique des anomalies du développement de l'œil.

CONCLUSION

Avec l'avancée des techniques d'imagerie prénatale, il est de plus en plus courant de déceler des anomalies de plus en plus fines, et il est nécessaire afin de pouvoir apporter un diagnostic précis au couple (indispensable pour une prise en charge adaptée et personnalisée et dont l'issue peut parfois aboutir à une IMG), de travailler en étroite collaboration avec l'ensemble des spécialistes concernés par la médecine prénatale. Cela est d'autant plus vrai qu'il s'agit dans la majorité des cas de maladies rares donc peu décrites et rarement accessible à un diagnostic moléculaire prénatal.

Bien que les techniques de génétiques moléculaires connaissent des révolutions actuelles depuis l'arrivée du séquençage à haut débit, nous sommes loin des possibilités de diagnostics non ciblés sur réalisation du génome fœtal. En post-natal, chez les enfants présentant une malformation congénitale quelle qu'elle soit, l'exome (WES : Whole Exome Sequencing) présente un rendement diagnostique de 20 à 40% rendant cette technique très efficace et peu coûteuse [169]. Cependant une description précise des phénotypes reste indispensable pour une bonne interprétation de ces données et, cela explique que ce type d'analyse n'est pas actuellement proposé en France dans un contexte prénatal. D'autant plus qu'il existe de nombreuses contraintes techniques de cet examen du fait de la faible quantité d'ADN fœtal et, d'un délai limité de réalisation et d'interprétation dans le temps de la grossesse. C'est ce que montre une étude américaine récente [170] dans laquelle les auteurs ont tenté la réalisation d'un exome en prénatal (sur signes d'appel échographiques ; au moins une anomalie congénitale « majeure », sur 20 grossesses), avec un rendement diagnostique nul en raison d'un phénotype prénatal incomplet et l'absence de banque de données prénatales corrélant échographie/génotype. Dans cette même étude, la ré-analyse après examen du phénotype fœtal permet d'obtenir un rendement diagnostique de 20%. Cela souligne, l'apport indispensable de l'examen fœtopathologique pour apporter une description phénotypique précise et, la constitution d'une banque de données « clinico-écho-histologique » afin d'obtenir à terme une corrélation échographie/phénotype/génotype aidant à accroître nos connaissances et surtout, interpréter les futures données génétiques de WES réalisé en période prénatale.

De nombreuses choses restent à apprendre et, plus nous étudierons les yeux de fœtus dans une démarche systématique plus nous saurons être au clair sur leur aspect normal et pathologique. Dans ce sens, cette thèse nous a permis d'initier une collaboration au niveau national dans la collecte de ces données. Nous avons fait une mise au point des pathologies décelables en période prénatale. Ainsi, l'examen oculaire fœtal est indissociable de l'examen fœtopathologique. Il s'agit d'un examen délicat et, même si un grand nombre d'anomalies oculaires n'est pas pathognomonique d'un syndrome génétique leur découverte enrichit le tableau malformatif et oriente le diagnostic étiologique. Ce dernier point est essentiel et permet de délivrer des informations plus spécifiques au couple concernant le pronostic, mais également concernant le conseil génétique et le risque de récurrence pour les prochaines grossesses.


Professeur Patrick CALVAS
RPPS : 10002863347
Génétique Médicale
CHU HOPITAL PURPAN
TSA 400091
31059 TOULOUSE CEDEX 9

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan


Didier CARRIÉ

ABBREVIATIONS

SA : Semaines d'Aménorrhée

IMG : Interruption médicale de grossesse

MFIU : Mort fœtale in utéro

EPR : Epithélium pigmenté de la rétine

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

AR : Autosomique récessive

AD : Autosomique dominante

XLR : Récessive liée à l'X

XLD : Dominante liée à l'X

APC : Aphakie primaire congénitale

OMIM : Online Mendelian Inheritance In Man (Catalogue en ligne des gènes et maladies génétiques humaines)

PVF : Persistance de la vascularisation fœtale

PHVP : Persistance hyperplasique du vitré primitif

FEVR : Vitreoretinopathie exudative familiale

OPPG : Pseudo-gliome avec ostéoporose

PHVP : Persistance hyperplasique du vitré primitif

CAKUT: congenital anomalies of the kidney and urinary tract

DSO : Dysplasie septo-optique

MAC : Microphthalmie Anophtalmie Colobome

H&E : Hématoxyline et Eosine

GPTH : Glycoprotéine rénale Tamm-Horsfall

CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prenatal

WES: Whole Exome Sequencing

H&E : Hématoxyline et Eosine

PAS : Périodique Acid Schiff

ROP : Rétinopathie du prématuré

REFERENCES

1. Sankar, V.H. and S.R. Phadke, *Clinical utility of fetal autopsy and comparison with prenatal ultrasound findings*. J Perinatol, 2006. **26**(4): p. 224-9.
2. Ondeck, C.L., et al., *Ultrasonographic prenatal imaging of fetal ocular and orbital abnormalities*. Surv Ophthalmol, 2018.
3. Searle, A., et al., *Prenatal diagnosis and implications of microphthalmia and anophthalmia with a review of current ultrasound guidelines: two case reports*. J Med Case Rep, 2018. **12**(1): p. 250.
4. Cummings, K.K.J., *histology for pathologists* Fourth ed. Normal Eye and Ocular Adnexa. Vol. 13. 2012: Lippincott Williams & Wilkins. 1328.
5. Chan, C.C., et al., *Anterior corneal dystrophy with dyscollagenosis (Reis-Bucklers type?)*. Cornea, 1993. **12**(5): p. 451-60.
6. Cogan, D.G., et al., *Microcystic dystrophy of the cornea. A partial explanation for its pathogenesis*. Arch Ophthalmol, 1974. **92**(6): p. 470-4.
7. Cogan, D.G., et al., *Microcystic Dystrophy of the Corneal Epithelium*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1964. **62**: p. 213-25.
8. Fourny, A., B. Kantelip, and D. Rigal, *[A case of atypical epithelial corneal dystrophy]*. Bull Soc Ophthalmol Fr, 1984. **84**(12): p. 1401-4.
9. Hernandez-Quintela, E., et al., *Confocal microscopy of cystic disorders of the corneal epithelium*. Ophthalmology, 1998. **105**(4): p. 631-6.
10. Dua, H.S., et al., *Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer)*. Ophthalmology, 2013. **120**(9): p. 1778-85.
11. Shamsuddin, A.K., et al., *Is the corneal posterior cell layer truly endothelial?* Ophthalmology, 1986. **93**(10): p. 1298-303.
12. Howell, D.N., et al., *Characterization of a novel human corneal endothelial antigen*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1991. **32**(9): p. 2473-82.
13. Wang, Z., et al., *Advanced glycation end products and receptors in Fuchs' dystrophy corneas undergoing Descemet's stripping with endothelial keratoplasty*. Ophthalmology, 2007. **114**(8): p. 1453-60.
14. Sim, K.T., B. Karri, and S.B. Kaye, *Posterior embryotoxon may not be a forme fruste of Axenfeld-Rieger's Syndrome*. J AAPOS, 2004. **8**(5): p. 504-6.
15. Forsius, H., A. Eriksson, and J. Fellman, *Embryotoxon Corneae Posterius in an Isolated Population*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1964. **42**: p. 42-9.
16. Orssaud, C., M.P. Robert, and O. Roche, *Relevance of Identifying JAG1 Mutations in Patients With Isolated Posterior Embryotoxon*. J Glaucoma, 2016. **25**(12): p. 923-925.
17. Noma, H., et al., *Vascular endothelial growth factor and its soluble receptors-1 and -2 in iris neovascularization and neovascular glaucoma*. Ophthalmologica, 2014. **232**(2): p. 102-9.
18. Al Freihi, S.H., et al., *Iris neovascularization and neovascular glaucoma in neurofibromatosis type 1: report of 3 cases in children*. J Glaucoma, 2013. **22**(4): p. 336-41.
19. Cogan, D.G., *Anatomy of lens and pathology of cataracts*. Exp Eye Res, 1962. **1**: p. 291-5.
20. Zimmerman, L.E. and B.S. Fine, *Myelin Artifacts in the Optic Disc and Retina*. Arch Ophthalmol, 1965. **74**: p. 394-8.
21. Guihard-Costa, A.M., F. Menez, and A.L. Delezoide, *Standards for dysmorphological diagnosis in human fetuses*. Pediatr Dev Pathol, 2003. **6**(5): p. 427-34.
22. Herwig-Carl, M.C., K.U. Loeffler, and A.M. Muller, *[Importance of investigation of fetal eyes : Supplement to fetal autopsy]*. Pathologe, 2017. **38**(4): p. 231-240.

23. Denis, D., et al., *Ocular growth in the fetus. 2. Comparative study of the growth of the globe and the orbit and the parameters of fetal growth*. *Ophthalmologica*, 1993. **207**(3): p. 125-32.
24. Denis, D., et al., *Ocular growth in the fetus. 1. Comparative study of axial length and biometric parameters in the fetus*. *Ophthalmologica*, 1993. **207**(3): p. 117-24.
25. Mitchell, C.A., W. Risau, and H.C. Drexler, *Regression of vessels in the tunica vasculosa lentis is initiated by coordinated endothelial apoptosis: a role for vascular endothelial growth factor as a survival factor for endothelium*. *Dev Dyn*, 1998. **213**(3): p. 322-33.
26. Jones, H.E., *Hyaloid Remnants in the Eyes of Premature Babies*. *Br J Ophthalmol*, 1963. **47**: p. 39-44.
27. Sheth, J.U., A. Sharma, and S. Chakraborty, *Persistent hyaloid artery with an aberrant peripheral retinal attachment: A unique presentation*. *Oman J Ophthalmol*, 2013. **6**(1): p. 58-60.
28. Cockburn, D.M. and P.S. Dwyer, *Posterior persistent hyperplastic primary vitreous*. *Am J Optom Physiol Opt*, 1988. **65**(4): p. 316-7.
29. Esmer, A.C., et al., *Prenatal Diagnosis of Persistent Hyperplastic Primary Vitreous: Report of 2 Cases and Review of the Literature*. *J Ultrasound Med*, 2016. **35**(10): p. 2285-91.
30. Achiron, R., D. Kreiser, and A. Achiron, *Axial growth of the fetal eye and evaluation of the hyaloid artery: in utero ultrasonographic study*. *Prenat Diagn*, 2000. **20**(11): p. 894-9.
31. Lutty, G.A., et al., *Development of the human choriocapillaris*. *Eye (Lond)*, 2010. **24**(3): p. 408-15.
32. Arredondo, J.L., J.R. Fernandes, and C. Rao, *Ocular findings in pediatric deaths under 2 years of age (1994-2004)*. *J Forensic Sci*, 2008. **53**(4): p. 928-34.
33. Reese, A.B. and F.C. Blodi, *Hematopoiesis in and around the eye*. *Am J Ophthalmol*, 1954. **38**(1:2): p. 214-21.
34. Hasegawa, T., et al., *The embryonic human choriocapillaris develops by hemo-vasculogenesis*. *Dev Dyn*, 2007. **236**(8): p. 2089-100.
35. Herwig, M.C., et al., *[Analysis of an ophthalmic pathology cohort of human fetal eyes with regard to interesting findings]*. *Ophthalmologe*, 2010. **107**(11): p. 1051-8.
36. Herwig, M.C., et al., *Morphologic analysis of artifacts in human fetal eyes confounding histopathologic investigations*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. **52**(5): p. 2712-8.
37. Herwig, M.C., et al., *Lens artifacts in human fetal eyes - the challenge of interpreting the histomorphology of human fetal lenses*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014. **252**(1): p. 155-62.
38. Folberg, R., et al., *Mapping the Location of Prognostically Significant Microcirculatory Patterns in Ciliary Body and Choroidal Melanomas*. *Pathol Oncol Res*, 1996. **2**(4): p. 229-236.
39. Gartner, S. and P. Henkind, *Lange's folds: a meaningful ocular artifact*. *Ophthalmology*, 1981. **88**(12): p. 1307-10.
40. Fuchs, S., et al., *A missense point mutation (Leu13Arg) of the Norrie disease gene in a large Cuban kindred with Norrie disease*. *Hum Mol Genet*, 1994. **3**(4): p. 655-6.
41. Dubucs, C., et al., *Prenatal diagnosis of Norrie disease based on ultrasound scan findings*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018.
42. Wu, L.H., et al., *Prenatal Diagnosis of a Case of Norrie Disease with Late Development of Bilateral Ocular Malformation*. *Fetal Pediatr Pathol*, 2017. **36**(3): p. 240-245.
43. Happ, H., et al., *8q21.11 microdeletion in two patients with syndromic peters anomaly*. *Am J Med Genet A*, 2016. **170**(9): p. 2471-5.
44. Bleyl, S.B., et al., *Brachymesomelic dysplasia with Peters anomaly of the eye results from disruptions of the X chromosome near the SHOX and SOX3 genes*. *Am J Med Genet A*, 2007. **143A**(23): p. 2785-95.
45. Delahaye, A., et al., *Pre- and postnatal phenotype of 6p25 deletions involving the FOXC1 gene*. *Am J Med Genet A*, 2012. **158A**(10): p. 2430-8.
46. Matsunaga, E. and K. Shiota, *Holoprosencephaly in human embryos: epidemiologic studies of 150 cases*. *Teratology*, 1977. **16**(3): p. 261-72.

47. Francois, J., [*Comments on vascularization of the optic pathways*]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1961. **65**: p. 1907-20.
48. Verma, A.S. and D.R. Fitzpatrick, *Anophthalmia and microphthalmia*. Orphanet J Rare Dis, 2007. **2**: p. 47.
49. Slavotinek, A.M., *Eye development genes and known syndromes*. Mol Genet Metab, 2011. **104**(4): p. 448-56.
50. Weiss, A.H., et al., *Simple microphthalmos*. Arch Ophthalmol, 1989. **107**(11): p. 1625-30.
51. Reis, L.M. and E.V. Semina, *Conserved genetic pathways associated with microphthalmia, anophthalmia, and coloboma*. Birth Defects Res C Embryo Today, 2015. **105**(2): p. 96-113.
52. Shah, S.P., et al., *Anophthalmos, microphthalmos, and typical coloboma in the United Kingdom: a prospective study of incidence and risk*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(1): p. 558-64.
53. Patel, A. and J.C. Sowden, *Genes and pathways in optic fissure closure*. Semin Cell Dev Biol, 2017.
54. Kelberman, D., et al., *Mutation of SALL2 causes recessive ocular coloboma in humans and mice*. Hum Mol Genet, 2014. **23**(10): p. 2511-26.
55. Rainger, J., et al., *A recurrent de novo mutation in ACTG1 causes isolated ocular coloboma*. Hum Mutat, 2017. **38**(8): p. 942-946.
56. Huang, X.F., et al., *Mutation of IPO13 causes recessive ocular coloboma, microphthalmia, and cataract*. Exp Mol Med, 2018. **50**(4): p. 53.
57. Thomas, I.T., et al., *Isolated and syndromic cryptophthalmos*. Am J Med Genet, 1986. **25**(1): p. 85-98.
58. Tessier, A., et al., *Fraser syndrome: features suggestive of prenatal diagnosis in a review of 38 cases*. Prenat Diagn, 2016. **36**(13): p. 1270-1275.
59. Toker, E., et al., *Colobomatous macrophthalmia with microcornea syndrome: report of a new pedigree*. Am J Med Genet A, 2003. **121A**(1): p. 25-30.
60. Beleggia, F., et al., *CRIM1 haploinsufficiency causes defects in eye development in human and mouse*. Hum Mol Genet, 2015. **24**(8): p. 2267-73.
61. Barr, M., Jr., et al., *Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers*. J Pediatr, 1983. **102**(4): p. 565-8.
62. Solomon, B.D., A. Gropman, and M. Muenke, *Holoprosencephaly Overview*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
63. Cheong, K.X. and C.S. Tan, *Evaluation of the retinal, choroidal, and nerve fiber layer thickness changes in patients with toxic anterior segment syndrome*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016. **254**(3): p. 583-4.
64. Kuper, C., T. Kuwabara, and W.J. Stark, *The histopathology of Peters' anomaly*. Am J Ophthalmol, 1975. **80**(4): p. 653-60.
65. Vincent, A., et al., *Phenotypic heterogeneity of CYP1B1: mutations in a patient with Peters' anomaly*. J Med Genet, 2001. **38**(5): p. 324-6.
66. Nishimura, D.Y., et al., *A spectrum of FOXC1 mutations suggests gene dosage as a mechanism for developmental defects of the anterior chamber of the eye*. Am J Hum Genet, 2001. **68**(2): p. 364-72.
67. Hanson, I.M., et al., *Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly*. Nat Genet, 1994. **6**(2): p. 168-73.
68. Doucette, L., et al., *A novel, non-stop mutation in FOXE3 causes an autosomal dominant form of variable anterior segment dysgenesis including Peters anomaly*. Eur J Hum Genet, 2011. **19**(3): p. 293-9.
69. Doward, W., et al., *A mutation in the RIEG1 gene associated with Peters' anomaly*. J Med Genet, 1999. **36**(2): p. 152-5.
70. Summers, K.M., et al., *Anterior segment mesenchymal dysgenesis in a large Australian family is associated with the recurrent 17 bp duplication in PITX3*. Mol Vis, 2008. **14**: p. 2010-5.

71. Lesnik Oberstein, S.A.J., C.A.L. Ruivenkamp, and R.C. Hennekam, *Peters Plus Syndrome*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
72. Boog, G., C. Le Vaillant, and M. Joubert, *Prenatal sonographic findings in Peters-plus syndrome*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. **25**(6): p. 602-6.
73. Shima, Y. and M. Migita, *Prenatal Detection of Peters' Plus Syndrome in a Patient with No Known Family History*. *J Nippon Med Sch*, 2016. **83**(3): p. 130-2.
74. Fitch, N. and M. Kaback, *The Axenfeld syndrome and the Rieger syndrome*. *J Med Genet*, 1978. **15**(1): p. 30-4.
75. Semina, E.V., et al., *Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome*. *Nat Genet*, 1996. **14**(4): p. 392-9.
76. Mears, A.J., et al., *Mutations of the forkhead/winged-helix gene, FKHL7, in patients with Axenfeld-Rieger anomaly*. *Am J Hum Genet*, 1998. **63**(5): p. 1316-28.
77. Berry, F.B., et al., *Functional interactions between FOXC1 and PITX2 underlie the sensitivity to FOXC1 gene dose in Axenfeld-Rieger syndrome and anterior segment dysgenesis*. *Hum Mol Genet*, 2006. **15**(6): p. 905-19.
78. Kulak, S.C., et al., *Mutation in the RIEG1 gene in patients with iridogoniodysgenesis syndrome*. *Hum Mol Genet*, 1998. **7**(7): p. 1113-7.
79. Perveen, R., et al., *Phenotypic variability and asymmetry of Rieger syndrome associated with PITX2 mutations*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000. **41**(9): p. 2456-60.
80. Jordan, T., et al., *The human PAX6 gene is mutated in two patients with aniridia*. *Nat Genet*, 1992. **1**(5): p. 328-32.
81. Zhang, X., et al., *Variants in TRIM44 Cause Aniridia by Impairing PAX6 Expression*. *Hum Mutat*, 2015. **36**(12): p. 1164-7.
82. Bhatia, S., et al., *Disruption of autoregulatory feedback by a mutation in a remote, ultraconserved PAX6 enhancer causes aniridia*. *Am J Hum Genet*, 2013. **93**(6): p. 1126-34.
83. Hittner, H.M., et al., *Variable expressivity in autosomal dominant aniridia by clinical, electrophysiologic, and angiographic criteria*. *Am J Ophthalmol*, 1980. **89**(4): p. 531-9.
84. Duke-Elder, S., *The Frederick H. Verhoeff Lecture: The Saga of a Century*. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1964. **62**: p. 193-202.
85. Jaffe, N.S. and P. Knie, *True polycoria*. *Am J Ophthalmol*, 1952. **35**(2): p. 253-5.
86. Islam, N., J.S. Mehta, and G.T. Plant, *True polycoria or pseudo-polycoria?* *Acta Ophthalmol Scand*, 2007. **85**(7): p. 805-6.
87. Mann, I., *Report on ophthalmic findings in Warburton Range natives of Central Australia*. *Med J Aust*, 1957. **44**(17): p. 610-2.
88. Foos, R.Y., R.J. Kiechler, and R.A. Allen, *Congenital nonattachment of the retina with hydrophthalmia, hypoplastic vitreous body and true polycoria*. *Am J Ophthalmol*, 1968. **65**(2): p. 202-10.
89. Ennis, J., J. Burke, and P. Baxter, *Congenital corectopia (eccentric pupils): a marker for chromosomal and central nervous system abnormality*. *Eur J Paediatr Neurol*, 2006. **10**(1): p. 27-9.
90. Mader, T.H., et al., *Enlarged pupillary membranes*. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1988. **25**(2): p. 73-4.
91. Auzerie, O., et al., *[Persistence of the pupillary membrane. Apropos of 3 cases]*. *J Fr Ophtalmol*, 1999. **22**(5): p. 522-4.
92. Cassady, J.R. and A. Light, *Familial persistent pupillary membranes*. *AMA Arch Ophthalmol*, 1957. **58**(3): p. 438-48.
93. Elliott, J.H., et al., *Hereditary sclerocornea*. *Arch Ophthalmol*, 1985. **103**(5): p. 676-9.
94. Ayme, S., et al., *Fryns syndrome: report on 8 new cases*. *Clin Genet*, 1989. **35**(3): p. 191-201.
95. Slavotinek, A., *Fryns Syndrome*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).

96. Skuta, G.L., J. Sugar, and E.S. Ericson, *Corneal endothelial cell measurements in megalocornea*. Arch Ophthalmol, 1983. **101**(1): p. 51-3.
97. Auffarth, G.U., et al., *Relative anterior microphthalmos: morphometric analysis and its implications for cataract surgery*. Ophthalmology, 2000. **107**(8): p. 1555-60.
98. Hazin, R. and A.O. Khan, *Isolated microcornea: case report and relation to other "small eye" phenotypes*. Middle East Afr J Ophthalmol, 2008. **15**(2): p. 87-9.
99. Foster, A., C. Gilbert, and J. Rahi, *Epidemiology of cataract in childhood: a global perspective*. J Cataract Refract Surg, 1997. **23 Suppl 1**: p. 601-4.
100. Apple, D.J., et al., *Elimination of cataract blindness: a global perspective entering the new millenium*. Surv Ophthalmol, 2000. **45 Suppl 1**: p. S1-196.
101. Pichi, F., et al., *Genetics of Congenital Cataract*. Dev Ophthalmol, 2016. **57**: p. 1-14.
102. Gregg, N.M., *Congenital cataract following German measles in the mother. 1941*. Aust N Z J Ophthalmol, 1991. **19**(4): p. 267-76.
103. Valleix, S., et al., *Homozygous nonsense mutation in the FOXE3 gene as a cause of congenital primary aphakia in humans*. Am J Hum Genet, 2006. **79**(2): p. 358-64.
104. Anjum, I., et al., *A mutation in the FOXE3 gene causes congenital primary aphakia in an autosomal recessive consanguineous Pakistani family*. Mol Vis, 2010. **16**: p. 549-55.
105. Goldberg, M.F., *Persistent fetal vasculature (PFV): an integrated interpretation of signs and symptoms associated with persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV)*. LIV Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol, 1997. **124**(5): p. 587-626.
106. Haddad, R., R.L. Font, and F. Reeser, *Persistent hyperplastic primary vitreous. A clinicopathologic study of 62 cases and review of the literature*. Surv Ophthalmol, 1978. **23**(2): p. 123-34.
107. Galal, A.H., A.I. Kotoury, and A.A. Azzab, *Bilateral persistent hyperplastic primary vitreous: an Egyptian family supporting a rare autosomal dominant inheritance*. Genet Couns, 2006. **17**(4): p. 441-7.
108. Kaste, S.C., et al., *Persistent hyperplastic primary vitreous of the eye: imaging findings with pathologic correlation*. AJR Am J Roentgenol, 1994. **162**(2): p. 437-40.
109. Smirniotopoulos, J.G., N. Bargallo, and M.F. Mafee, *Differential diagnosis of leukokoria: radiologic-pathologic correlation*. Radiographics, 1994. **14**(5): p. 1059-79; quiz 1081-2.
110. Ceron, O., et al., *The vitreo-retinal manifestations of persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV) and their management*. Int Ophthalmol Clin, 2008. **48**(2): p. 53-62.
111. Shastry, B.S., *Persistent hyperplastic primary vitreous: congenital malformation of the eye*. Clin Exp Ophthalmol, 2009. **37**(9): p. 884-90.
112. Fei, P., et al., *Clinical characteristics and treatment of 22 eyes of morning glory syndrome associated with persistent hyperplastic primary vitreous*. Br J Ophthalmol, 2013. **97**(10): p. 1262-7.
113. Tartarella, M.B., et al., *Persistent fetal vasculature: ocular features, management of cataract and outcomes*. Arq Bras Oftalmol, 2013. **76**(3): p. 185-8.
114. Kumar, J. and A. Yadav, *Bilateral persistent fetal vasculature: mimicker of retinoblastoma*. BMJ Case Rep, 2017. **2017**.
115. Canny, C.L. and G.L. Oliver, *Fluorescein angiographic findings in familial exudative vitreoretinopathy*. Arch Ophthalmol, 1976. **94**(7): p. 1114-20.
116. Nikopoulos, K., et al., *Overview of the mutation spectrum in familial exudative vitreoretinopathy and Norrie disease with identification of 21 novel variants in FZD4, LRP5, and NDP*. Hum Mutat, 2010. **31**(6): p. 656-66.
117. MacDonald, M.L., et al., *Genetic variants of frizzled-4 gene in familial exudative vitreoretinopathy and advanced retinopathy of prematurity*. Clin Genet, 2005. **67**(4): p. 363-6.
118. Kondo, H., et al., *Frizzled 4 gene (FZD4) mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy with variable expressivity*. Br J Ophthalmol, 2003. **87**(10): p. 1291-5.
119. Benson, W.E., *Familial exudative vitreoretinopathy*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1995. **93**: p. 473-521.

120. Kondo, H., et al., *Mutations in the TSPAN12 gene in Japanese patients with familial exudative vitreoretinopathy*. Am J Ophthalmol, 2011. **151**(6): p. 1095-1100 e1.
121. Nikopoulos, K., et al., *Next-generation sequencing of a 40 Mb linkage interval reveals TSPAN12 mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy*. Am J Hum Genet, 2010. **86**(2): p. 240-7.
122. Collin, R.W., et al., *ZNF408 is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(24): p. 9856-61.
123. Jiao, X., et al., *Autosomal recessive familial exudative vitreoretinopathy is associated with mutations in LRP5*. Am J Hum Genet, 2004. **75**(5): p. 878-84.
124. Bleeker-Wagemakers, L.M., et al., *Close linkage between Norrie disease, a cloned DNA sequence from the proximal short arm, and the centromere of the X chromosome*. Hum Genet, 1985. **71**(3): p. 211-4.
125. Warburg, M., *Norrie's disease. A congenital progressive oculo-acoustico-cerebral degeneration*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1966: p. Suppl 89:1-47.
126. Wang, Y., et al., *Norrin/Frizzled4 signaling in retinal vascular development and blood brain barrier plasticity*. Cell, 2012. **151**(6): p. 1332-44.
127. Zuercher, J., et al., *Norrin stimulates cell proliferation in the superficial retinal vascular plexus and is pivotal for the recruitment of mural cells*. Hum Mol Genet, 2012. **21**(12): p. 2619-30.
128. Black, G.C., et al., *Coats' disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene: a role for norrin in retinal angiogenesis*. Hum Mol Genet, 1999. **8**(11): p. 2031-5.
129. De Paepe, A., et al., *Osteoporosis-pseudoglioma syndrome*. Am J Med Genet, 1993. **45**(1): p. 30-7.
130. Gong, Y., et al., *LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development*. Cell, 2001. **107**(4): p. 513-23.
131. Van Wesenbeeck, L., et al., *Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density*. Am J Hum Genet, 2003. **72**(3): p. 763-71.
132. Godfrey, C., et al., *Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan*. Brain, 2007. **130**(Pt 10): p. 2725-35.
133. Saito, K., *Prenatal diagnosis of Fukuyama congenital muscular dystrophy*. Prenat Diagn, 2006. **26**(5): p. 415-7.
134. Brasseur-Daudruy, M., et al., *Walker-Warburg syndrome diagnosed by findings of typical ocular abnormalities on prenatal ultrasound*. Pediatr Radiol, 2012. **42**(4): p. 488-90.
135. Dufke, A., et al., *Hydrops fetalis in three male fetuses of a female with incontinentia pigmenti*. Prenat Diagn, 2001. **21**(12): p. 1019-21.
136. Devriendt, K., et al., *Second trimester miscarriage of a male fetus with incontinentia pigmenti*. Am J Med Genet, 1998. **80**(3): p. 298-9.
137. Minic, S., D. Trpinac, and M. Obradovic, *Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update*. Clin Genet, 2014. **85**(6): p. 536-42.
138. Watzke, R.C., T.S. Stevens, and R.G. Carney, Jr., *Retinal vascular changes of incontinentia pigmenti*. Arch Ophthalmol, 1976. **94**(5): p. 743-6.
139. O'Doherty, M., et al., *Incontinentia pigmenti--ophthalmological observation of a series of cases and review of the literature*. Br J Ophthalmol, 2011. **95**(1): p. 11-6.
140. Baker, S., et al., *A loss of function mutation in the COL9A2 gene causes autosomal recessive Stickler syndrome*. Am J Med Genet A, 2011. **155A**(7): p. 1668-72.
141. Robin, N.H., R.T. Moran, and L. Ala-Kokko, *Stickler Syndrome*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
142. Pacella, E., et al., *Stickler syndrome in Pierre-Robin sequence prenatal ultrasonographic diagnosis and postnatal therapy: two cases report*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010. **14**(12): p. 1051-4.

143. Soulier, M., et al., *Prenatal diagnosis of Pierre-Robin sequence as part of Stickler syndrome*. Prenat Diagn, 2002. **22**(7): p. 567-8.
144. Yassur, Y., et al., *Autosomal dominant inheritance of retinoschisis*. Am J Ophthalmol, 1982. **94**(3): p. 338-43.
145. Sikkink, S.K., et al., *X-linked retinoschisis: an update*. J Med Genet, 2007. **44**(4): p. 225-32.
146. Sanders, B.M., G.J. Draper, and J.E. Kingston, *Retinoblastoma in Great Britain 1969-80: incidence, treatment, and survival*. Br J Ophthalmol, 1988. **72**(8): p. 576-83.
147. Cowell, J.K., E. Thompson, and P. Rutland, *The need to screen all retinoblastoma patients for esterase D activity: detection of submicroscopic chromosome deletions*. Arch Dis Child, 1987. **62**(1): p. 8-11.
148. Neriyanuri, S., et al., *Prenatal genetic diagnosis of retinoblastoma--clinical correlates on follow-up*. Indian J Ophthalmol, 2015. **63**(9): p. 741-2.
149. Jay, M., J. Cowell, and J. Hungerford, *Register of retinoblastoma: preliminary results*. Eye (Lond), 1988. **2** (Pt 1): p. 102-5.
150. Caselli, R., et al., *Retinoblastoma and mental retardation microdeletion syndrome: clinical characterization and molecular dissection using array CGH*. J Hum Genet, 2007. **52**(6): p. 535-42.
151. Patel, L., et al., *Geographical distribution of optic nerve hypoplasia and septo-optic dysplasia in Northwest England*. J Pediatr, 2006. **148**(1): p. 85-8.
152. Dattani, M.T., et al., *Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse*. Nat Genet, 1998. **19**(2): p. 125-33.
153. Dattani, M.T., et al., *HESX1: a novel gene implicated in a familial form of septo-optic dysplasia*. Acta Paediatr Suppl, 1999. **88**(433): p. 49-54.
154. Kelberman, D., et al., *Mutations within Sox2/SOX2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans*. J Clin Invest, 2006. **116**(9): p. 2442-55.
155. Kelberman, D., et al., *SOX2 plays a critical role in the pituitary, forebrain, and eye during human embryonic development*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(5): p. 1865-73.
156. Sato, N., et al., *Hypogonadotropic hypogonadism in an adult female with a heterozygous hypomorphic mutation of SOX2*. Eur J Endocrinol, 2007. **156**(2): p. 167-71.
157. Solomon, N.M., et al., *Array comparative genomic hybridisation analysis of boys with X-linked hypopituitarism identifies a 3.9 Mb duplicated critical region at Xq27 containing SOX3*. J Med Genet, 2007. **44**(4): p. e75.
158. Solomon, N.M., et al., *Array comparative genomic hybridisation analysis of boys with X linked hypopituitarism identifies a 3.9 Mb duplicated critical region at Xq27 containing SOX3*. J Med Genet, 2004. **41**(9): p. 669-78.
159. Woods, K.S., et al., *Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism*. Am J Hum Genet, 2005. **76**(5): p. 833-49.
160. Dateki, S., et al., *Heterozygous orthodenticle homeobox 2 mutations are associated with variable pituitary phenotype*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(2): p. 756-64.
161. Dateki, S., et al., *OTX2 mutation in a patient with anophthalmia, short stature, and partial growth hormone deficiency: functional studies using the IRBP, HESX1, and POU1F1 promoters*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(10): p. 3697-702.
162. Garne, E., et al., *Epidemiology of septo-optic dysplasia with focus on prevalence and maternal age - A EUROCAT study*. Eur J Med Genet, 2018.
163. Lubinsky, M.S., *Hypothesis: septo-optic dysplasia is a vascular disruption sequence*. Am J Med Genet, 1997. **69**(3): p. 235-6.
164. Stevens, C.A. and W.B. Dobyns, *Septo-optic dysplasia and amniotic bands: further evidence for a vascular pathogenesis*. Am J Med Genet A, 2004. **125A**(1): p. 12-6.
165. Kindler, P., *Morning glory syndrome: unusual congenital optic disk anomaly*. Am J Ophthalmol, 1970. **69**(3): p. 376-84.

166. Bartz-Schmidt, K.U. and K. Heimann, *Pathogenesis of retinal detachment associated with morning glory disc*. Int Ophthalmol, 1995. **19**(1): p. 35-8.
167. Akiyama, K., et al., *Retinal detachment in Morning Glory syndrome*. Ophthalmic Surg, 1984. **15**(10): p. 841-3.
168. Meirelles, R.L., et al., *STRATUS optical coherence tomography in unilateral colobomatous excavation of the optic disc and secondary retinoschisis*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005. **243**(1): p. 76-81.
169. Yang, Y., et al., *Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders*. N Engl J Med, 2013. **369**(16): p. 1502-11.
170. Aarabi, M., et al., *Importance of complete phenotyping in prenatal whole exome sequencing*. Hum Genet, 2018. **137**(2): p. 175-181.

APPORTS DE L'EXAMEN OCULAIRE FŒTAL EN FOETOPATHOLOGIE

RESUME EN FRANÇAIS :

L'autopsie fœtale a depuis longtemps montré son utilité et est actuellement pratiquée de manière systématique dans la plupart des hôpitaux rattachés à un centre de diagnostic prénatal. Lorsque l'on s'intéresse spécifiquement à l'œil fœtal, l'autopsie a pour objectifs d'une part de confirmer et spécifier les anomalies oculaires suspectées en prénatal et d'autre part d'apporter des éléments supplémentaires indispensables à un conseil génétique pertinent. Cependant il s'agit d'un examen délicat avec des lésions d'artéfact en histologie qui ne doivent pas faire porter à tort le diagnostic de malformations oculaires.

Dans le cadre de ce travail nous avons illustré l'apport de l'examen histologique de l'œil à partir de cas cliniques documentés issus de plusieurs CPDPN. Nous avons également initié une collection d'images histologiques de référence (œil normal à différents âges gestationnels et malformations oculaires caractéristiques) en collaboration avec d'autres foetopathologistes. Enfin, ce travail a permis de proposer un arbre diagnostique décisionnel face à la découverte anténatale d'une lésion oculaire syndromique ou non syndromique.

TITRE EN ANGLAIS : Contributions of fetal ocular examination in fetopathology

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : développement de l'œil, foetopathologie, histologie de l'œil fœtal, malformations congénitales de l'œil, diagnostic prénatal, conseil génétique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeurs de thèse : Dr. AZIZA Jacqueline, Dr. CHASSAING Nicolas