Le dossier – Acronymes en ophtalmologie…

Quid du syndrome de Coats plus ?

RÉSUMÉ : Le syndrome de Coats plus ou microangiopathie rétinienne et cérébrale avec calcifications et kystes (CRMCC) est un syndrome rare, héréditaire, de transmission récessive autosomique, lié au gène CTC1. Les mutations entraînent une angiopathie occlusive cérébrale, rétinienne, squelettique, gastro-intestinale et des troubles des phanères. L'atteinte neurologique est au premier plan et les manifestations cliniques apparaissent dès l'enfance.
Les anomalies de la vascularisation rétinienne correspondent à l'association de télangiectasies de la périphérie rétinienne à une exsudation intra et sous rétinienne ressemblant à une maladie de Coats, d'où l'appellation "syndrome de Coats plus". Elles sont néanmoins très atypiques dans la mesure où les lésions sont bilatérales et associées à des occlusions vasculaires se compliquant de néovascularisation.

V. KRIVOSIC
Centre ophtalmologique de l'Odéon,
Hôpital Lariboisière,
Université Paris-Diderot, Sorbonne
Paris Cité, PARIS.

Le syndrome de Coats plus ou microangiopathie rétinienne et cérébrale avec calcifications et kystes (CRMCC) a été décrit récemment [1, 2]. Il s'agit d'un syndrome pléomorphique rare de transmission autosomique récessive, lié au gène CTC1 [3], dans lequel l'atteinte neurologique est au premier plan. De nombreux autres organes sont néanmoins touchés.

Description clinique (*fig. 1*)

>>> L'atteinte neurologique est en effet la plus précoce. Elle correspond à l'association de calcifications intracrâniennes extensives et progressives, d'une leucodystrophie et de kystes intracérébraux. Ces lésions se manifestent dès l'enfance par une spasticité, une ataxie et une dystonie lentement progressive. Les patients peuvent également présenter des crises convulsives puis un déclin cognitif.

>>> L'atteinte rétinienne du syndrome de Coats plus est une vasculopathie occlusive, dont l'évolution peut être marquée par l'apparition de territoires de non perfusion plus ou moins étendus se compliquant de néovascularisation pré rétinienne (***fig. 2***) [4], voire d'hémorragie du vitré ou de décollement de rétine tractionnel. Elle se caractérise également par des anomalies de la vascularisation périphérique associées à une rupture de la barrière hématorétinienne et une exsudation intra et sous rétinienne. Le tableau peut être très sévère dès l'enfance et conduire à la perte fonctionnelle voire anatomique du globe oculaire.

>>> Les autres atteintes systémiques sont :
– un retard de croissance voire un retard de croissance intra-utérin ;
– des anomalies squelettiques avec une ostéopénie, une ostéoporose précoce et des anomalies des métaphyses. Les patients présentent ainsi une fragilité osseuse et un défaut de consolidation des fractures ;
– une hypertension portale avec des varices hépatiques, œsophagiennes

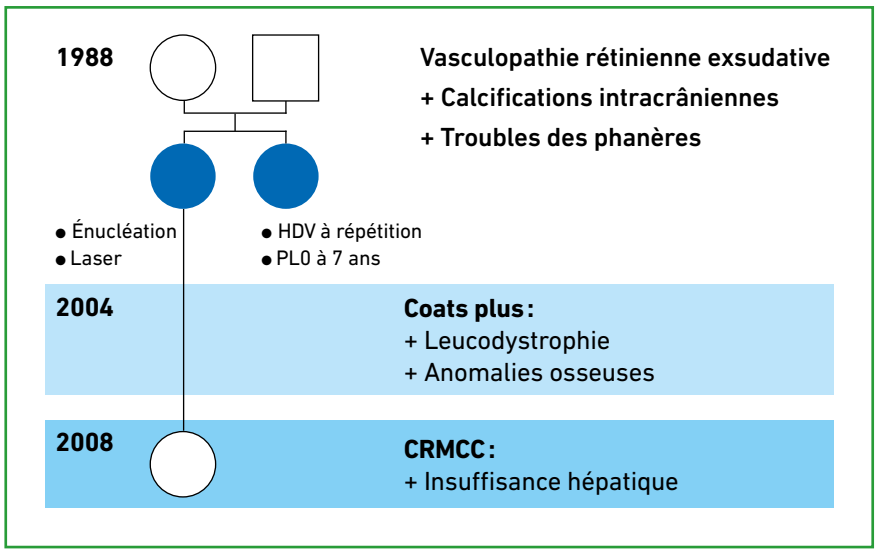
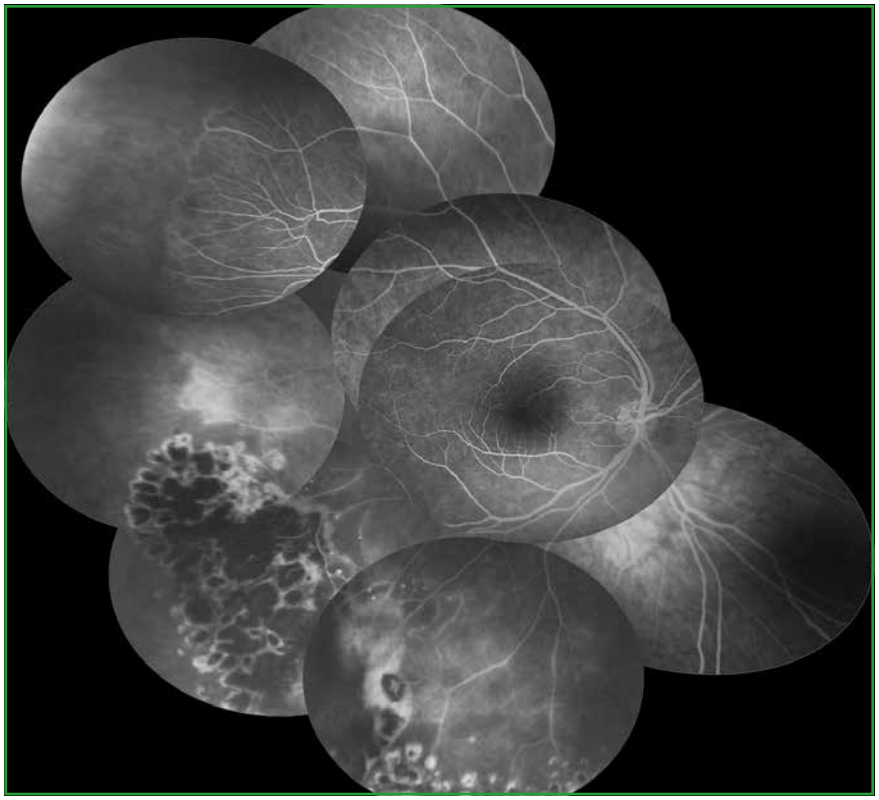


Fig. 1 : Le syndrome de Coats plus. En 1988, Tolmie *et al.* ont rapporté les cas de 2 sœurs présentant des anomalies de la vascularisation rétinienne à type de télangiectasies bilatérales étiquetées "Coats", associées à des calcifications intracrâniennes, une chute des cheveux et une dysplasie des ongles [1]. 28 ans plus tard, Crow *et al.* rapportent l'évolution du phénotype de ces 2 patientes qui s'est complété d'une leucodystrophie, d'anomalies osseuses (ostéopénie et fragilité osseuse) et d'un retard de croissance. Le terme de Coats plus est proposé pour décrire ce syndrome [2]. Le phénotype de la plus âgée des 2 sœurs est finalement décrit par Briggs *et al.* Celui-ci s'est compliqué d'une hypertension portale avec varices œsophagiennes, hémorragie digestive et insuffisance hépatique. Elle a eu une fille apparemment saine. Le terme "*CerebroRetinal Microangiopathy with Calcifications and Cysts*" (CRMCC) est proposé [5].



Génétique

Le syndrome de Coats plus est lié à des mutations du gène CTC1 [3]. Ces mutations entraîneraient des anomalies de la réplication de l'ADN et altéreraient l'intégrité des télomères [6]. Le gène CTC1 est retrouvé dans l'ensemble de l'organisme, ce qui expliquerait l'atteinte multiviscérale. Il est par ailleurs exprimé dans les cellules endothéliales. Son défaut de fonctionnement expliquerait ainsi la microangiopathie occlusive à l'origine du syndrome de Coats plus [7].

Syndrome de Coats

>>> La description historique de la maladie de Coats en 1908 [8] est en fait assez large et correspond à l'association d'anomalies de la vascularisation rétinienne périphérique à une exsudation rétinienne. Des anomalies rétiniennes présentant des points communs avec celles de la maladie de Coats ont été décrites

Fig. 2 : Angiographie à la fluorescéine de l'œil droit d'un patient de 21 ans présentant un syndrome de Coats plus. On retrouve un aspect d'ischémie étendue de la périphérie rétinienne compliquée de néovaisseaux pré rétiniens. La rétine ischémique a partiellement été lasérisée. Des anomalies oculaires bilatérales ont été diagnostiquées dès les premières années de vie. L'évolution de l'œil gauche a été péjorative du fait d'un décollement de rétine exsudatif dans l'enfance ayant conduit à la perte anatomique du globe oculaire. Sur le plan systémique, le tableau du syndrome de Coats plus est complet avec des crises convulsives dès les premières années de vie, une hémiparésie droite secondaire à des kystes et des calcifications intracrâniennes, une hypertension portale compliquée de varices œsophagiennes et d'hémorragies digestives chroniques, un retard de croissance intra-utérin, une myélodysplasie avec anémie et thrombopénie et des troubles des phanères. Le patient est par ailleurs porteur d'une mutation du gène CTC1.

et duodénales pouvant se compliquer d'hémorragies digestives et d'insuffisance hépatique (retrouvée dans 40 % des cas [5]) ;
– plus rarement des troubles des phanères avec chute des cheveux, dystrophie unguéale et troubles de la pigmentation ;
– et dans quelques cas, une myélodysplasie avec anémie et thrombocytémie.

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie…

	Pathologies
Pathologies oculaires	**Rétinite pigmentaire**
Syndrome malformatif	Hallermann-Streiff
	Nævus épidermiques
	Syndrome de Vater
Maladie systémique	Post-transplantation rénale
	Anémie aplasique
Anomalies chromosomiques	**Dystrophie facio-scapulo-humérale**
	Microangiopathie rétinienne et cérébrale, calcifications et kystes (Coats +)
	Syndrome de Turner
	Cornelia de Lange
	Senior Loken
	Délétion 13q
	Inversion chromosome 3
	Alport
	Niikawa-Kuroki

Tableau I : Syndrome de Coats

associées à divers syndromes et associations (***tableau I***). Il s'agit essentiellement de cas sporadiques. Même si la plus part de ces associations semblent fortuites, des travaux récents suggèrent un lien fort entre Coats et dystrophie facio-scapulo-humérale, liée à une délétion en 4q35 [9] ; Coats plus, lié au gène CTC1 [3] ; Coats et mutation du gène de la norrine (NDP) [10] ; et Coats et rétinopathie pigmentaire liées à une mutation du gène CRB1 [11]. Les auteurs ont employé différents termes pour décrire cette même entité clinique ophtalmologique, comme maladie de Coats typique ou atypique, le syndrome de Coats, le syndrome de Coats plus, ou encore *"Coats-like"*.

>>> En 2001, Shields *et al.* proposent une définition stricte de la maladie de Coats : télangiectasies rétiniennes idiopathiques, congénitales, associées une exsudation intra ou sous-rétinienne, sans présence de traction vitré-rétinienne significative, sporadiques, isolées et unilatérales [12]. Elle touche habituellement de jeunes garçons ou des adultes jeunes de sexe masculin. Les anomalies vasculaires rétiniennes de la maladie de Coats se présentent typiquement comme un réseau de capillaires anormaux de gros diamètre, en périphérie rétinienne, associé à des télangiectasies capillaires et artériolaires (***fig. 3***). Ces anomalies vasculaires entraînent une exsudation qui s'accumule le plus souvent au pôle postérieur. Plusieurs degrés de gravité ont été décrits, allant de quelques anomalies vasculaires périphériques sans retentissement fonctionnel à des tableaux beaucoup sévères tels qu'une leucocorie néonatale secondaire à une exsudation massive de l'ensemble de la vascularisation rétinienne qui s'est développée anormalement. La maladie de Coats peut être associée à des aspects d'occlusion vasculaire mais elle ne se complique quasiment jamais de néovascularisation [13].

>>> Les études de génétique moléculaire suggèrent que la maladie de Coats ferait partie d'un spectre d'anomalies génétiques regroupées sous le terme d'"hypovasculopathies rétiniennes" qui regroupe entre autre la maladie de Norie, la vitréorétinopathie exsudative familiale, et la dystrophie facio-scapulo-humérale [14]. Toutes ces pathologies sont associées à des anomalies de développement de la vascularisation rétinienne, des télangiectasies et une exsudation rétinienne, qui seraient en rapport avec des mutations de gènes codant pour des protéines de la voie de signalisation Wnt au cours de l'angiogénèse rétinienne. Néanmoins, aucune mutation germinale n'a actuellement été identifiée dans la maladie de Coats.

Conclusion

Ainsi, la maladie de Coats, sporadique, isolée, et unilatérale correspondrait à une malformation congénitale d'un secteur plus ou moins étendu du réseau capillaire. En revanche, les syndromes de Coats ne semblent pas nécessairement idiopathiques et pourraient parfois s'intégrer à une atteinte multi-systémique, avec une origine génétique d'expression variable expliquant peut-être

Fig. 3 : Aspect de maladie de Coats typique chez un garçon de 14 ans. L'angiographie à la fluorescéine révèle un aspect anormal de la maille capillaire qui semble dilatée, avec des capillaires trop gros et trop espacés. On retrouve également des télangiectasies et des macroanévrismes avec une artère de calibre totalement irrégulier. Il semble y avoir des zones de non perfusion capillaire entourant les anomalies capillaires. Celles-ci ne correspondent pas à des zones d'ischémie rétinienne puisque la rétine est bien irriguée par les capillaires anormaux et dilatés. Les lésions sont unilatérales.

l'hétérogénéité de ses formes cliniques. C'est le cas du syndrome de Coats plus, maladie héréditaire, associant l'atteinte rétinienne à de multiples atteintes systémiques, qui correspond en fait à une pathologie occlusive pouvant se compliquer de néovascularisation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tolmie JL, Browne BH, McGettrick PM *et al.* A familial syndrome with coats' reaction retinal angiomas, hair and nail defects and intracranial calcification. *Eye*, 1988;2:297-303.
2. Crow YJ, McMenamin J, Haenggeli CA *et al.* Coats' plus: a progressive familial syndrome of bilateral Coats' disease, characteristic cerebral calcification, leukoencephalopathy, slow pre- and post-natal linear growth and defects of bone marrow and integument. *Neuropediatrics*, 2004;35:10-19.
3. Anderson BH, Kasher PR, Mayer J *et al.* Mutations in CTC1, encoding conserved telomere maintenance component 1, cause Coats plus. *Nat Genet*,2012;44:338-342.
4. Troumani Y, Ackermann F, Cohen S *et al.* Coats Plus?: la version systémique de la maladie de Coats [Coats Plus: Coats disease with systemic features]. *J Fr Ophtalmol*, 2016;39:167-170.
5. Briggs TA, Abdel-Salam GMH, Balicki M *et al.* Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts (CRMCC). *Am J Med Genet*, 2008;146:182-190.
6. Bisserbe A, Tertian G, Buffet C *et al.* Cerebro-retinal microangiopathy with calcifications and cysts due to recessive mutations in the CTC1 gene. *Rev Neurol,* 2015;171:445-449.
7. Linnankivi T, Valanne L, Paetau A *et al.* Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts. *Neurology,* 2006;67:1437-1443.
8. Coats G. Forms or retinal disease with massive exsudation. *Lond Ophtalm Hosp Rep,* 1908:440-525.
9. Bindoff LA, Mjellem N, Sommerfelt K *et al.* Severe fascioscapulohumeral muscular dystrophy presenting with Coats' disease and mental retardation. *Neuromuscul Disord,* 2006;16:559-563.
10. Black GC, Perveen R, Bonshek R *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;8:2031-2035.
11. Hollander AI den, Heckenlively JR, van den Born LI *et al.* Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa with Coats-like exudative vasculopathy are associated with mutations in the crumbs homologue 1 (CRB1) gene. *Am J Hum Genet,* 2001;69:198-203.
12. Shields JA, Shields CL, Honavar SG *et al.* Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol,* 2001;131:572-583.
13. Shields JA, Shields CL, Honavar SG *et al.* Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol,* 2001;131:561-571.
14. Ye X, Wang Y, Cahill H *et al.* Norrin, frizzled-4, and Lrp5 signaling in endothelial cells controls a genetic program for retinal vascularization. *Cell,* 2009;139:285-298.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.