

I Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

Vitréorétinopathies héréditaires

RÉSUMÉ : Les vitréorétinopathies héréditaires (VRH) regroupent des maladies génétiques dont certaines sont relativement fréquentes comme le syndrome de Stickler. Leur fréquence est sous-estimée car le diagnostic clinique est parfois difficile. En effet, l'absence ou l'altération du vitré qui caractérise ces maladies se traduit cliniquement par un aspect "optiquement vide" du vitré qu'il faut apprendre à analyser à la lampe à fente. Ces maladies se compliquent de décollement de rétine particulièrement fréquents et graves tout particulièrement au cours du syndrome de Stickler.

Si le diagnostic de VRH est suspecté cliniquement, la notion d'antécédents personnels ou *a fortiori* familiaux de décollement de rétine sévère conforte le diagnostic. La réalisation d'une enquête familiale avec arbre généalogique et examen de la famille est essentielle ; finalement un test génétique est désormais disponible en routine.

Cette confirmation confère une certitude diagnostique qui est critique pour les familles afin de guider le conseil génétique, optimiser la prise en charge thérapeutique et préventive et faire bénéficier les patients des progrès et des études cliniques en cours.



P.-R. ROTHSCHILD
OphtalmoPôle de l'AP-HP,
Hôpital Cochin, PARIS.

Les vitréorétinopathies héréditaires (VRH) regroupent des maladies génétiques rares qui ont toutes en commun comme l'indique leur dénomination, une atteinte combinée du vitré et de la rétine. Bien souvent, ces lésions vitréorétiniennes sont également responsables d'une cataracte précoce et de décollements de rétine fréquents et qui font toute la gravité de la maladie. Bien que les limites nosologiques des VRH varient selon les auteurs, Berger *et al.* ont proposé une classification en 2 phénotypes distincts : le **phénotype érosif** comprenant essentiellement le syndrome de Stickler mais également le syndrome de Wagner et le **phénotype exsudatif** avec les vitréorétinopathies exsudatives familiales (VREF) [1]. Cette dernière entité étant essentiellement un diagnostic très spécialisé d'ophtalmopédiatrie ne sera pas abordé dans ce chapitre. Les autres VRH étant exceptionnelles, elles seront uniquement citées à la fin de ce document.

L'objectif principal de ce chapitre est de permettre au praticien généraliste de savoir reconnaître les signes cliniques et

le contexte qui peuvent faire suspecter le diagnostic de VRH. Bien souvent, le diagnostic n'est pas posé pendant de très nombreuses années malgré l'accumulation des signaux d'alerte dans une même famille, ce qui pose des problèmes de prise en charge optimale pour les patients. En cas de suspicion de VRH, il convient comme dans toute maladie génétique de réaliser un arbre généalogique, un examen ophtalmologique familial à la recherche d'autres membres atteints et finalement de proposer un test génétique. Désormais, les progrès spectaculaires de la génétique moléculaire permettent de séquencer, pour un même patient, des centaines de gènes impliqués dans les maladies de la rétine voire parfois de séquencer le génome entier si nécessaire.

■ Syndrome de Stickler

Décrit par Gunnar Stickler aux États-Unis en 1965 sous le terme d'"**arthro-ophtalmopathie progressive héréditaire**", ce syndrome peut parfois associer, aux anomalies oculaires caractéristiques,

des atteintes extra-ophtalmologiques notamment ostéoarticulaires qui facilitent grandement sa reconnaissance.

L'atteinte oculaire très évocatrice débute par la notion d'une **myopie congénitale**. Bien que présente dès la naissance, cette myopie ne se révèle en général que vers l'âge de 12 à 18 mois parfois plus tard par des difficultés lors de l'acquisition de la marche. Une réfraction sous cycloplégie confirme la présence d'une myopie forte en générale supérieure à 6 dioptries de type axiale (allongement de la longueur du globe oculaire). Étonnamment, cette myopie a tendance à rester relativement stable au cours de la vie. En somme, la myopie congénitale au cours du syndrome de Stickler, s'oppose en tout point à la myopie développementale apparaissant plus tardivement et évoluant rapidement sur quelques années. De plus, à l'âge adulte, les lésions habituelles de la myopie dégénérative ne sont habituellement pas retrouvées au cours du syndrome de Stickler.

La confirmation du diagnostic clinique passe par la recherche d'un élément clinique pathognomonique et constant : la présence d'un vitré anormal d'aspect **optiquement vide**. Le caractère optiquement vide se détermine grâce à l'examen du vitré antérieur à la lampe-à-fente sans l'utilisation des lentilles additionnelles. Il existe en fait 2 types cliniques de vitré au cours du syndrome de Stickler qui correspondent à des mutations spécifiques au sein de gènes différents. Le syndrome de **Stickler type 1** (ou **type membraneux**) lié à des mutations du collagène majoritaire (*COL2A1*), correspond cliniquement à une persistance d'un simple reliquat de vitré en arrière du cristallin (**fig. 1A**) ou de la lentille en cas de pseudophaquie (**fig. 1B**) qui apparaît sous la forme d'une membrane rétrocrystallinienne (**fig. 1B, flèches blanches**). Le reste du corps vitré est optiquement vide au centre mais le cortex vitréen (hyaloïde) est bien présent en périphérie où il présente des zones d'adhérence très fortes et des rétractions

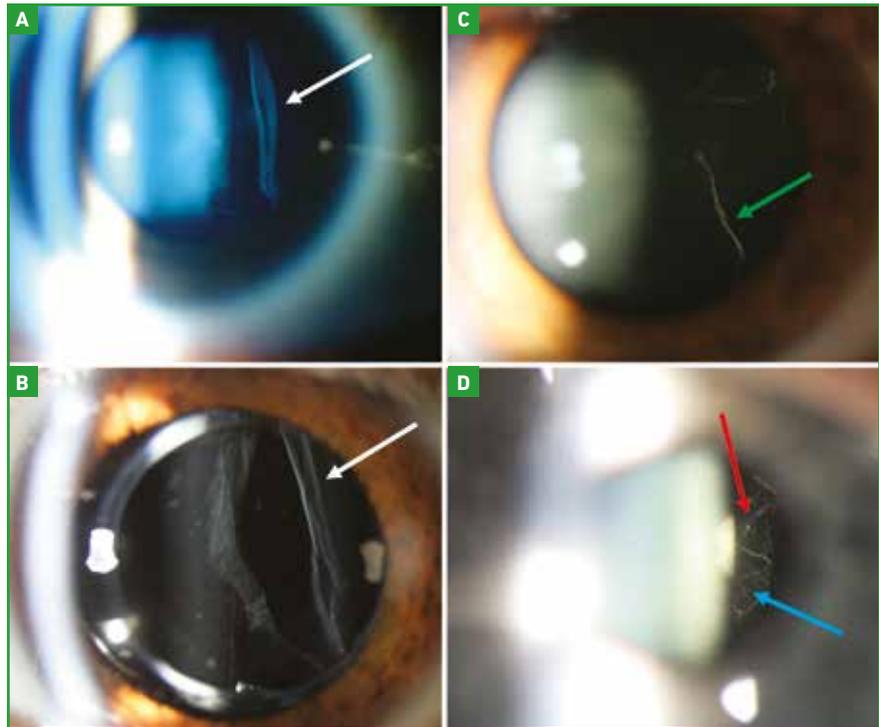


Fig. 1 : Différents aspects de vitré optiquement vide. **A et B :** dans le Stickler type 1 ou type membraneux, le reliquat vitréen se présente sous la forme d'une membrane rétrocrystallinienne caractéristique (**flèche blanche**). **C :** dans le Stickler de type 2 ou fibrillaire, les fibres de collagènes sont isolées au sein d'un vitré vide (**flèche verte**). **D :** dans le vitré normal, les fibres plus denses (**flèche rouge**) sont entourées de fibrilles plus fines en réseau arachnoïde (**flèche bleu**).

à l'origine des décollements de rétine. À l'inverse, au cours du syndrome de **Stickler type 2** (ou **type fibrillaire**) lié à des mutations du collagène minoritaire (*COL11A1*), il persiste quelques fibrilles de collagène au sein du vitré optiquement vide (**fig. 1C, flèche verte**). Le diagnostic pouvant alors être difficile et il convient de s'attacher à rechercher l'absence totale de fibrilles de collagène qui apparaissent sous la forme d'un réseau en toile d'araignée qui est caractéristique du vitre normal (**fig. 1D, flèche bleu**).

Bien que la rétine ne présente quasiment jamais les lésions dégénératives habituelles de la myopie forte comme les staphylomes, les ruptures de la membrane de Bruch, les atrophies en patch ou les néovaisseaux choroïdiens [2], d'autres lésions dégénératives sont en revanche très évocatrices du diagnostic bien que non constantes et non spécifiques. La principale est la **dégénérescence palis-**

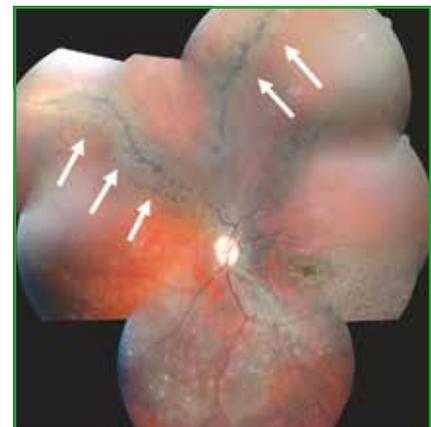


Fig. 2 : Aspect de la dégénérescence palissadique radiaire périvasculaire (**flèches blanches**) caractéristique du syndrome de Stickler.

sadique radiaire périvasculaire (**fig. 2**). Tout comme les palissades typiques, il existe une atrophie de la rétine au sein de la palissade, une condensation des bords de la palissade avec une forte adhérence du vitré et une liquéfaction du vitré en

Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

regard. Ce qui est en revanche très atypique est la disposition radiaire périvasculaire et la localisation très postérieure rétro-équatoriale pouvant parfois s'étendre jusqu'au nerf optique (**fig. 2**). Pour rappel, les palissades typiques sont en général circonférentielles, parallèles à l'*ora serrata* et très périphériques.

Le décollement de rétine rhégmotogène fait toute la gravité de l'affection, il survient dans l'enfance avec un pic vers l'âge prépubertaire (11 ans) et se complique fréquemment de prolifération vitréorétinienne au diagnostic et au cours du suivi postopératoire [3]. Le taux de décollement de rétine en cas de syndrome de Stickler avéré est compris entre 60 et 90 % et le taux de bilatéralisation de 25 %.

La prise en charge chirurgicale nécessite souvent de multiples interventions idéalement par voie externe exclusive avec réalisation d'une indentation circulaire sur 360° et si nécessaire par voie endo-oculaire avec en général une indentation circulaire associée à la vitrectomie et l'utilisation d'un tamponnement par huile de silicone [3]. Le pronostic de ces décollements de rétine est sombre comparé au décollement de rétine rhégmotogène idiopathique [3]. Dans ce contexte, une prévention du décollement de rétine a été logiquement proposée mais la meilleure stratégie n'est pas encore clairement établie [4]. Néanmoins, dans notre expérience, la photocoagulation laser isolée ne semble pas efficace voire délétère.

L'équipe anglaise de Martin Snead propose une cryoapplication sur 360° [5,6]. Dans notre expérience, il est préférable de mettre en place chirurgicalement une indentation 360° à titre préventif. Les résultats de cette stratégie utilisés depuis de nombreuses années est très encourageante et une étude française randomisée multicentrique est en cours pour la valider. Qu'une stratégie préventive soit ou non mise en place, dans tous les cas une surveillance rapprochée de

l'état vitréorétinien est conseillée classiquement tous les 6 mois par réalisation d'un fond d'œil dilaté et idéalement par l'obtention d'une imagerie ultra grand champ de la rétine type Optos afin de cartographier objectivement les éventuelles lésions périphériques et pouvoir documenter leur évolution (**fig. 3**). En cas d'aggravation des lésions dégénératives et/ou d'apparition de déchirures, une indentation chirurgicale préventive sera discutée avec les familles (**fig. 3**).

Les atteintes du vitré et de la rétine sont souvent accompagnés d'une cataracte précoce souvent de type **cataracte corticale en "quartier"** ou parfois non spécifiques à type de **cataracte nucléaire**. Ces atteintes précoces du cristallin sont probablement liées à la synérèse (liquéfaction) du vitré dont la physiopathologie est alors équivalente à celle d'un œil vitrectomisé.

La présence d'une atteinte extra-oculaire chez le cas index et/ou *a fortiori* dans sa famille est fortement évocatrice et conforte considérablement le diagnostic d'arthro-ophtalmopathie progres-

sive héréditaire de type Stickler. Elles concernent le système ostéoarticulaire, crânio-facial et ORL.

Les **atteintes articulaires** évoluent classiquement en deux temps, avec une **hyperlaxité ligamentaire** dans l'enfance, puis une **arthrose précoce** touchant préférentiellement les grosses articulations (hanche, genoux) avant l'âge de 40 ans.

La dysmorphie faciale prédomine dans l'enfance sous la forme d'une **hypoplasie de la partie moyenne de la face** (pommettes effacées, base du nez large), d'un **rétrognathisme** (effacement du menton) ainsi que d'une **fente palatine**. Parfois, une véritable séquence de Pierre-Robin est présente à la naissance. Ces anomalies ont tendance à s'atténuer avec l'âge et deviennent quasiment imperceptibles à l'âge adulte, compliquant le diagnostic.

L'**atteinte ORL** est représentée par une **surdité de transmission** suite à des otites à répétition elles-mêmes favorisées par les anomalies craniofaciales ou par une **surdité de perception** spécifique de la maladie de mécanisme mal élucidé.

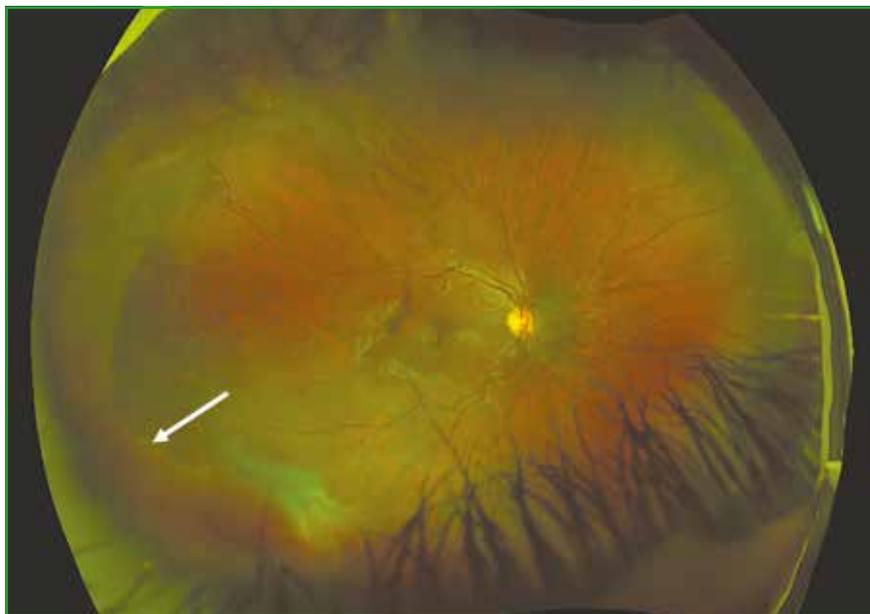


Fig. 3 : Rétinophotographie ultra grand champ (OPTOS) permettant de visualiser une indentation circulaire sur 360° chez une patiente présentant un syndrome de Stickler génétiquement confirmé, ayant bénéficié d'une chirurgie d'indentation circulaire préventive. À noter, le trou bien porté par l'indentation (**flèche blanche**).

■ Syndrome de Wagner

Décrit par Hans Wagner en 1938 à partir d'une grande famille Suisse, ce n'est qu'en 2006 que l'anomalie génétique a été identifiée sur le gène *VCAN* codant la versicane qui est un protéoglycane présent dans le vitré et la rétine [7]. Bien que moins de vingt familles avec confirmation moléculaire aient été publiées jusqu'à présent, il est fort probable que la fréquence de cette maladie, tout comme le syndrome de Stickler, soit sous-estimée [8-11].

Cliniquement, le syndrome de Wagner partage avec le syndrome de Stickler le caractère optiquement vide du vitré. En effet, la versicane et plus généralement les protéoglycanes sont de grosses molécules très hydratées qui participent au bon espacement des fibres de collagène du vitré. Leur altération conduirait à une désorganisation de celui-ci qui apparaît cliniquement **“optiquement vide” mais fibrillaire** probablement par agrégation de paquets de fibrilles de collagène mal espacées. Contrairement au syndrome de Stickler, le cortex vitréen au cours du syndrome de Wagner prend un aspect pathognomonique avec la présence d'un **voile avasculaire équatorial circonférentiel** (fig. 4). Les anomalies rétiniennes sont essentiellement représentées par une **ectopie fovéale** temporale responsable d'un **pseudo strabisme divergent** par augmentation de l'angle kappa. La **dégénérescence choriorétinienne progressive** quasi constante, responsable d'anomalies au champ visuel et à l'électrorétinogramme, peut parfois être extrêmement sévère. Cette forme sévère, initialement décrite sous le terme de **“vitrorétinopathie érosive”** est liée aux mêmes mutations et représente donc une simple variation de présentation du syndrome de Wagner [12].

Les décollements de rétine sont classiques au cours du syndrome de Wagner contrairement à la description princeps initiale mais leur fréquence est difficile à estimer car c'est souvent cet événement

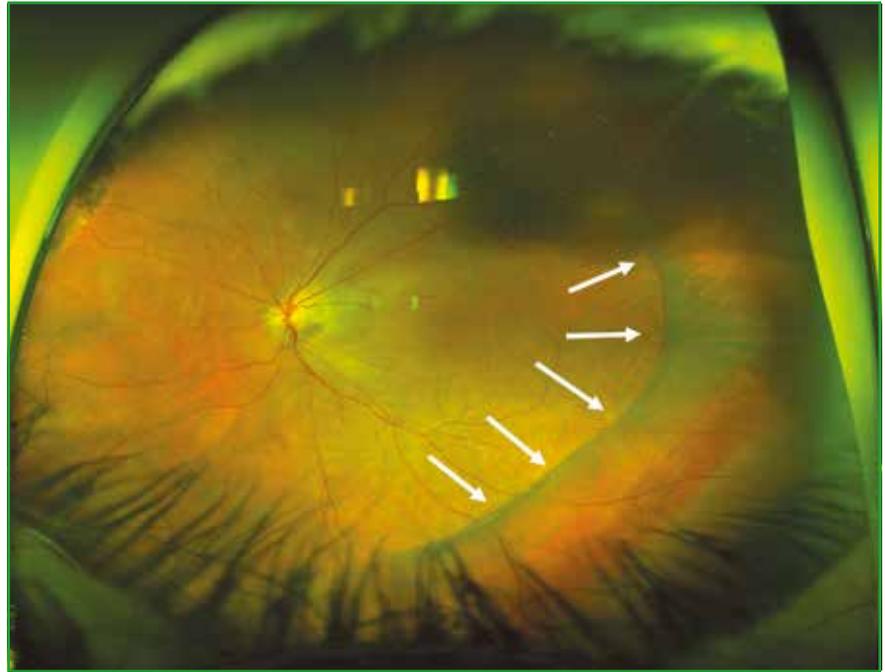


Fig. 4 : Rétinophotographie ultra grand champ (OPTOS) montrant la présence d'une membrane avasculaire circonférentielle équatoriale pathognomonique du syndrome de Wagner (flèches blanches). À noter également, l'ectopie maculaire et la discrète dégénérescence choriorétinienne débutante.

grave qui conduit à suspecter ce diagnostic. Dans notre expérience, la fréquence est moindre qu'au cours du syndrome de Stickler.

La myopie est en général moins importante que dans le syndrome de Stickler et en règle générale inférieure à 6 dioptries.

Une **cataracte précoce** est quasi constante, elle peut être évocatrice avec un aspect d'opacités punctiformes (*Dot-like cataract*) ou aspécifique cortico-nucléaire.

Un **glaucome à angle ouvert** pourrait également constituer une des manifestations de la maladie.

Finalement, plusieurs cas d'**uvéites** ont été décrits dans la littérature et semblent être spécifiques de la maladie bien que le mécanisme soit à ce jour inconnu [11].

Il est important de noter qu'aucune manifestation extraoculaire n'a été décrite jusqu'à présent au cours du syndrome de

Wagner. Le pronostic dépend essentiellement de la survenue d'un décollement de rétine qui est de mauvais pronostic car fréquemment compliqué d'inflammation postopératoire sévère. À ce jour, aucune étude n'a évalué l'intérêt d'un traitement préventif dans le syndrome de Wagner.

■ Autres vitrorétinopathies héréditaires

Les autres VRH sont représentées par les VREF dont le mécanisme physiopathogénique est un défaut de vascularisation de la rétine périphérique. La rétine périphérique avasculaire est ischémique est responsable des lésions exsudatives, néovasculaires et tractionnelles secondaires. Toutes les mutations décrites concernent plusieurs gènes qui ont tous en commun d'appartenir à la même voie de signalisation, la voie Wnt- β caténine, qui est la voie gouvernant le programme de vascularisation de la rétine [13]. Le diagnostic est très rarement fait à l'âge adulte.

Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

Les autres VRH sont quasi anecdotiques tant leur fréquence est faible, pour les citer : la *snowflake vitreoretinal degeneration* [14], syndrome de Goldmann-Favre ou *enhanced S-cone syndrome* [15], l'ADVIRC (*Autosomal dominant vitreo-retinochoroidopathy*) [15].

Conclusion

Les vitréorétinopathies héréditaires décrites ici peuvent parfois avoir des présentations typiques évocatrices, mais dans la majorité des cas, l'existence d'une grande hétérogénéité clinique y compris au sein d'une même famille rend le diagnostic clinique difficile. Longtemps confondue, comme en témoigne l'usage dans la littérature du terme impropre de syndrome de "Wagner-Stickler" pendant des décennies, il est désormais clair grâce au diagnostic génétique, disponible en routine, que ces deux entités sont bien distinctes. L'analyse génétique permet de confirmer le diagnostic, de guider le conseil génétique et surtout de prendre en charge ou de prévenir de façon la plus adaptée les décollements de rétine pour le syndrome de Stickler voire d'inclure les patients dans des protocoles d'études nationales.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERGER W, KLOECKENER-GRUISSEM B, NEIDHARDT J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res*, 2010;29:335-375.
2. HAYASHI K, OHNO-MATSUI K, SHIMADA N *et al*. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology*, 2010;117:1595-1611.
3. ALSHAHRANI ST, GHAZI NG, AL-RASHAED S. Rhegmatogenous retinal detachments associated to Stickler syndrome in a tertiary eye care center in Saudi Arabia. *Clin Ophthalmol*, 2016;10:1-6.
4. CARROLL C, PAPAIOANNOU D, REES A *et al*. The clinical effectiveness and safety of prophylactic retinal interventions to reduce the risk of retinal detachment and subsequent vision loss in adults and children with Stickler syndrome: a systematic review. *Health Technol Assess*, 2011;15:1-62.
5. FINCHAM GS, PASEA L, CARROLL C *et al*. Prevention of retinal detachment in Stickler syndrome: the Cambridge prophylactic cryotherapy protocol. *Ophthalmology*, 2014;121:1588-1597.
6. ANG A, POULSON AV, GOODBURN SF *et al*. Retinal detachment and prophylaxis in type 1 Stickler syndrome. *Ophthalmology*, 2008;115:164-168.
7. KLOECKENER-GRUISSEM B, BARTHOLDI D, ABDOU MT *et al*. Identification of the genetic defect in the original Wagner syndrome family. *Mol Vis*, 2006;12:350-355.
8. BURIN-DES-ROZIERS C, ROTHSCHILD PR, LAYET V *et al*. Deletions Overlapping VCAN Exon 8 Are New Molecular Defects for Wagner Disease. *Hum Mutat*, 2017;38:43-47.
9. ROTHSCHILD PR, BURIN-DES-ROZIERS C, AUDO I *et al*. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Wagner Syndrome: Characterization of Vitreoretinal Interface and Foveal Changes. *Am J Ophthalmol*, 2015.
10. ROTHSCHILD PR, BRÉZIN AP, NEDELEC B *et al*. A family with Wagner syndrome with uveitis and a new versican mutation. *Mol Vis*, 2013;19:2040-2049.
11. BRÉZIN AP, NEDELEC B, BARJOL A *et al*. A new VCAN/versican splice acceptor site mutation in a French Wagner family associated with vascular and inflammatory ocular features. *Mol Vis*, 2011;17:1669-1678.
12. MUKHOPADHYAY A, NIKOPOULOS K, MAUGERI A *et al*. Erosive vitreoretinopathy and wagner disease are caused by intronic mutations in CSPG2/Versican that result in an imbalance of splice variants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006;47:3565-3572.
13. RAO FQ, CAI XB, CHENG FF *et al*. Mutations in LRP5, FZD4, TSPAN12, NDP, ZNF408, or KIF11 Genes Account for 38.7% of Chinese Patients With Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:2623-2629.
14. LEE MM, RITTER R, HIROSE T *et al*. Snowflake vitreoretinal degeneration: follow-up of the original family. *Ophthalmology*, 2003;110:2418-2426.
15. EDWARDS A. Clinical features of the congenital vitreoretinopathies. *Eye*, 2008;22:1233-1242.

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