

Les plus importantes maladies rétinienne responsables de baisse d'acuité visuelle ou de strabisme chez l'enfant

RÉSUMÉ : La détection précoce des maladies rétinienne spécifiques au contexte pédiatrique est déterminante pour le pronostic visuel de l'enfant mais aussi, dans certaines circonstances, pour son pronostic vital.

Savoir reconnaître un rétinoblastome et ses principaux diagnostics différentiels tels que la maladie de Coats ou la persistance de la vascularisation fœtale est indispensable afin d'instaurer un traitement et un suivi adaptés. Le diagnostic des hémorragies rétinienne associées à une maltraitance pouvant mettre en jeu la vie de l'enfant est d'importance capitale. La réalisation d'un bilan d'extension s'avère essentielle devant des pathologies rétinienne associées à des manifestations systémiques ou faisant partie d'associations syndromiques. Enfin, la détection précoce de pathologies potentiellement cécitantes, telles que les dystrophies rétinienne, exige à l'heure actuelle la réalisation d'un bilan génétique.

→ A. DARUICH-MATET

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris Cité;
Centre de Recherche des Cordeliers,
UMRS 1138, Équipe 17, PARIS.

Les maladies rétinienne pédiatriques représentent un spectre pathologique unique. Elles peuvent être congénitales ou acquises, d'origine tumorale, vasculaire, génétique, inflammatoire, traumatique ou systémique. Cet article a pour but de faciliter la détection de certaines maladies rétinienne sévères rencontrées dans le contexte pédiatrique et dont le pronostic visuel, voire dans certains cas le pronostic vital, dépend d'une prise en charge précoce et adaptée.

L'examen du fond d'œil ainsi que les examens complémentaires d'imagerie rétinienne peuvent s'avérer difficiles chez les nourrissons et certains enfants. Il est important de se donner les moyens de réussir ces examens, comme une dilatation pupillaire optimale, l'utilisation d'un blépharostat adapté à l'âge et/ou l'embaillotage. Par ailleurs, l'examen de la famille de l'enfant peut être d'une grande aide au diagnostic des pathologies héréditaires.

La prise en charge thérapeutique diffère de celle des adultes en raison des caractéristiques propres aux enfants : leur bas âge, les caractéristiques anatomiques des yeux pédiatriques qui nécessitent une adaptation des techniques chirurgicales et l'amblyopie souvent associée qui exige un suivi adapté.

■ Décollements de rétine

Le décollement de rétine (DR) est souvent diagnostiqué tardivement chez l'enfant. Il existe une incidence supérieure de prolifération vitréo-rétinienne et des complications sévères par rapport au décollement de rétine de l'adulte. On retrouve des DR rhégmato-gènes, exsudatifs et tractionnels avec des étiologies spécifiques de l'enfant.

Parmi les étiologies associées aux DR rhégmato-gènes, on retrouve les causes traumatiques, les colobomes chori-rétiniens et les vitréorétinopathies telles que le syndrome de Stickler ou le rétinoblastome et la maladie de Coats sont souvent à l'origine des DR exsudatifs. Parmi les causes de DR tractionnels, on retrouve

la rétinopathie du prématuré, l'*incontinentia pigmenti*, la vitréorétinopathie exsudative familiale et la persistance de la vascularisation fœtale (PVF).

1. Rétinoblastome

Différentes anomalies vitréo-rétiniennes de l'enfant se présentent avec des signes cliniques similaires à ceux d'un rétinoblastome, notamment une leucocorie ou un strabisme. Le rétinoblastome se présente classiquement, en ophtalmoscopie indirecte, comme une tumeur

rétinienne uni- ou bilatérale blanchâtre, avec des calcifications et des dilatations vasculaires en surface. Il existe souvent du liquide sous-rétinien, voire un véritable décollement de rétine exsudatif, et un essaimage sous-rétinien ou vitréen (*fig. 1A*).

Établir le bon diagnostic, le plus précocement possible, est essentiel pour ces patients, afin non seulement de ne pas retarder la prise en charge oncologique urgente d'un rétinoblastome, mais aussi pour préserver le pronostic visuel d'une

autre maladie vitréo-rétinienne pédiatrique. Un examen clinique détaillé si besoin sous anesthésie générale, incluant une imagerie multimodale (échographie B, angiographie à la fluorescéine, tomographie par cohérence optique), permet de poser un diagnostic et d'orienter la prise en charge. Dans les cas plus complexes, une imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être réalisée.

Les deux pathologies les plus fréquentes pouvant simuler un rétinoblastome sont la PVF et la maladie de Coats (*fig. 1B à D*) [1, 22]. La PVF représente le diagnostic différentiel le plus fréquent chez les enfants de moins d'un an et la maladie de Coats le plus fréquent chez les enfants de plus de 2 ans [1]. D'autres pathologies sont davantage retrouvées avant l'âge de 1 an, comme les DR (*fig. 1E*), les colobomes chorioretiniens et les hémorragies du vitré (*fig. 2A*). D'autres diagnostics comme la toxocarose rétinienne, la vitréorétinopathie exsudative familiale, la persistance des fibres à myéline, l'hamartome astrocytaire et l'endophtalmie endogène sont plus fréquents après l'âge de 5 ans [1].

2. Maladie de Coats

La présence de téléangiectasies périphériques caractéristiques et d'exsudats jaunâtres unilatéraux, en l'absence de masse à l'échographie, chez un enfant de sexe masculin permet d'orienter vers un diagnostic de maladie de Coats. Les enfants plus jeunes (moins de 3 ans) présentent en général des formes plus sévères de la maladie au diagnostic, avec souvent un décollement de rétine total (*fig. 1C*) [3]. L'identification de la présence d'un nodule sous-fovéolaire, forme clinique particulière de la maladie de Coats, est d'une importance primordiale en raison d'une évolution vers la fibrose dans la grande majorité des cas (*fig. 1D*) [4].

Le traitement des téléangiectasies par photocoagulation laser permet le contrôle de l'exsudation maculaire

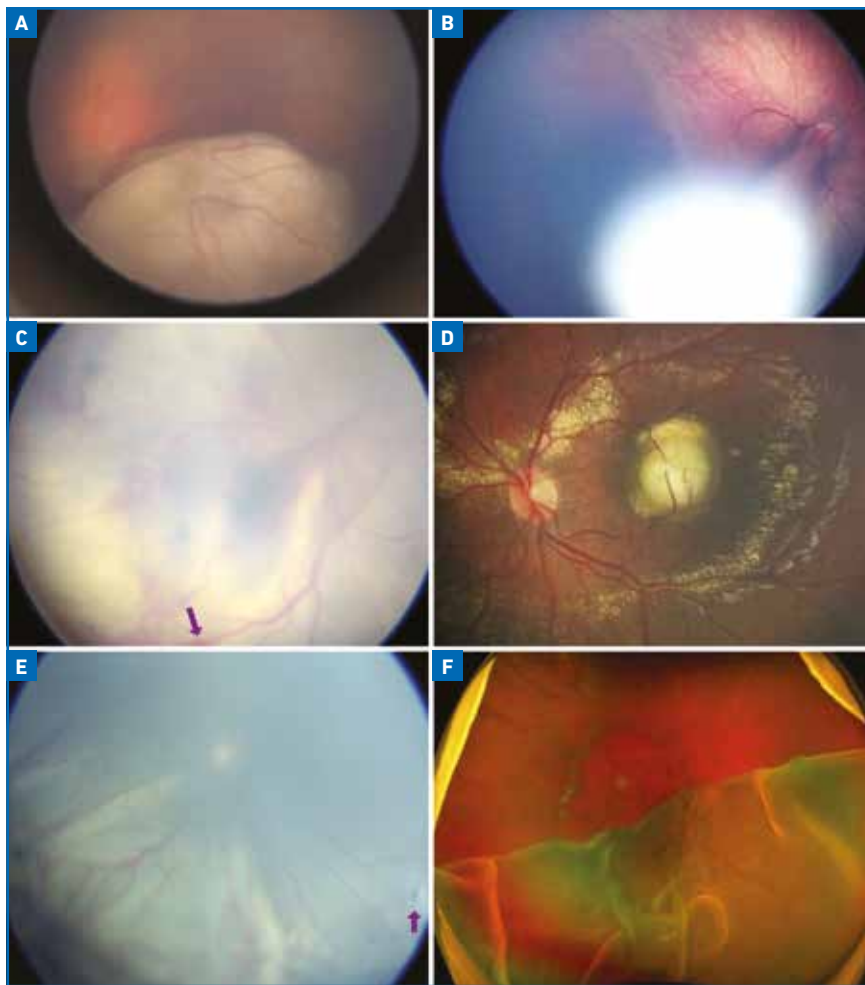


Fig. 1 : Rétinoblastome et diagnostics différentiels. **A :** rétinoblastome (image Dr Alexandre Matet, Institut Curie, Paris). **B :** persistance de la vascularisation fœtale montrant un cordon hyaloïdien reliant la capsule postérieure du cristallin à la papille optique. **C :** décollement de rétine exsudatif associant des exsudats jaunâtres et des téléangiectasies vasculaires (flèche) dans le cadre d'une maladie de Coats (stade 3B). **D :** forme de maladie de Coats avec nodule subfovéolaire (stade 2B2). **E :** décollement de rétine mixte tractionnel et rhégmatoïde (déhiscence, flèche) dans le cadre d'une rétinopathie du prématuré non dépistée. **F :** décollement de rétine par déchirure géante avec rétine repliée sur elle-même.

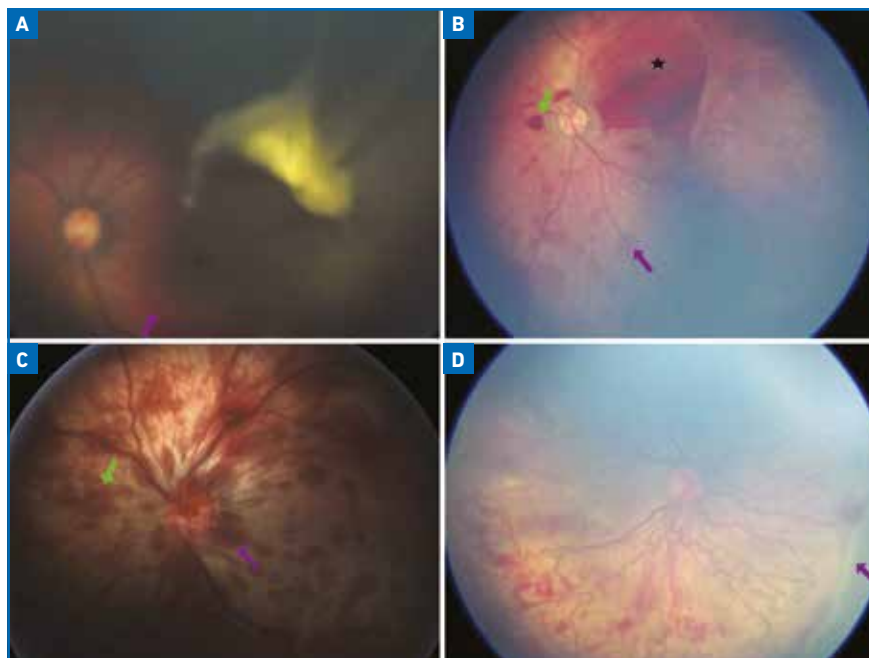


Fig. 2 : Hémorragies rétiniennes pédiatriques. **A :** hémorragies intravitréennes blanchâtres associées à une hémorragie intrarétinienne (flèche) dans le cadre d'un accouchement par voie basse avec utilisation d'une ventouse. **B :** syndrome du bébé secoué. Hémorragies multiples de localisation rétrohyaloïdienne (étoile), intrarétinienne (flèche violette) et prérétinienne (flèche verte). **C :** hémorragies prérétiniennes (flèche verte) et intrarétiniennes (flèche violette) dans le cadre d'un accouchement par voie basse. **D :** rétinopathie du prématuré montrant un bourrelet de démarcation (flèche) entre la rétine vascularisée et la rétine non vascularisée, des hémorragies liées à une néovascularisation associée, et une tortuosité vasculaire et une dilation veineuse au pôle postérieur (stade 3, zone 2, maladie plus).

dans les stades précoces. Le recours à la chirurgie vitréo-rétinienne est souvent nécessaire dans les cas avancés afin de préserver le globe oculaire.

3. Persistance de la vascularisation fœtale

La PVF est souvent unilatérale. Il existe fréquemment chez ces jeunes patients une microphthalmie associée, qui peut aider à orienter le diagnostic. Trois formes de PVF sont classiquement décrites, selon la localisation antérieure, postérieure ou mixte des anomalies vasculaires.

La forme mixte, la plus fréquemment observée, associe une membrane fibrovasculaire rétrocrystallinienne et un cordon hyaloïdien reliant la capsule postérieure du cristallin à la papille optique (fig. 1B). Cette membrane peut entraîner dans les formes sévères un éti-

rement centripète des procès ciliaires, signe caractéristique de la maladie. Au niveau postérieur, des tractions vitréo-rétiniennes non extensibles peuvent être à l'origine d'un DR, notamment au cours de la croissance du globe oculaire. L'échographie permet de confirmer l'absence de masse tumorale, et de visualiser la persistance de l'artère hyaloïdienne et la longueur axiale réduite, symptomatique de la microphthalmie associée.

La prise en charge chirurgicale précoce des formes sévères, suivie d'une prise en charge rigoureuse de l'amblyopie, améliore le pronostic visuel des yeux atteints de PVF [5].

4. Syndrome de Stickler

Le syndrome de Stickler est une vitréorétinopathie de transmission autosomique dominante associée à des mutations des gènes du collagène. Il associe une myo-

pie forte, des anomalies faciales (aplatissement médiofacial), de la sphère ORL (fente palatine, syndrome de Pierre Robin avec rétrognathisme, glossoptose et surdité), dentaires et articulaires. 50 à 70 % des patients présenteront un DR, avec une grande proportion d'atteinte bilatérale. On distingue deux types principaux : les DR par trous atrophiques, de progression lente et associés à des lignes de démarcation pigmentées, et les DR de survenue rapide, par déchirure souvent géante (fig. 1F).

Hémorragies rétiniennes et vitréennes

Les hémorragies rétiniennes (HR) sont très rares après 1 mois et n'existent pas chez le jeune enfant en bonne santé (fig. 2A à D). La cause la plus courante d'HR pédiatrique est l'accouchement (fig. 2A et C). Jusqu'à 50 % des nouveau-nés normaux à terme ont des HR pendant les 24 premières heures de vie. Elles surviennent chez le nourrisson asymptomatique et sont fréquentes après l'utilisation d'une ventouse. Les hémorragies en flammèches disparaissent dans les 7 jours et les hémorragies intrarétiniennes après 4 à 8 semaines.

Avant l'âge de 1 an, les hémorragies intravitréennes bilatérales sont le plus souvent secondaires à un syndrome du bébé secoué (SBS). Après cet âge, les causes traumatiques restent les plus fréquentes (70 % des cas environ). Parmi les causes non traumatiques, on distingue principalement les hémorragies intravitréennes secondaires aux vascularites, aux maladies hématologiques (leucémie, drépanocytose) et aux vitréorétinopathies.

1. Syndrome du bébé secoué et diagnostics différentiels

Le syndrome du bébé secoué désigne l'ensemble des traumatismes crâniens (TC) infligés, dits traumatismes crâniens non accidentels (TCNA), où le secouement, seul ou associé à un impact, provoque

POINTS FORTS

- Un décollement de rétine chez le jeune enfant doit toujours faire évoquer un rétinoblastome.
- Des hémorragies rétinienues chez un nourrisson imposent d'éliminer une maltraitance.
- La détection et le traitement précoces de maladies vitéo-rétiniennes pédiatriques déterminent le pronostic anatomique et visuel de l'œil.
- La réalisation d'un bilan d'extension est indispensable pour le diagnostic de certaines maladies rétinienues.
- Le diagnostic clinique d'une dystrophie rétinienne héréditaire chez l'enfant nécessite la réalisation d'un bilan génétique.

un traumatisme crânio-cérébral. Il survient chez les nourrissons de moins de 1 an et dans deux tiers des cas de moins de 6 mois [6].

Au fond d'œil, des HR sont présentes dans environ 85 % des cas [7]. Elles peuvent être asymétriques, voire unilatérales. Tout type d'hémorragie peut être retrouvé : pré-rétinienne, intrarétinienne, sous-rétinienne ou intravitréenne (**fig. 2B**). Leur sévérité est corrélée à celle du TCNA [8]. Le pronostic visuel serait plus sombre en cas d'hémorragie intravitréenne [7]. Bien que la localisation au pôle postérieur soit la plus habituelle, l'extension jusqu'à l'ora serrata est en faveur d'un TCNA. Les HR sont quasi pathognomoniques du SBS quand elles touchent la périphérie de la rétine et/ou plusieurs couches de la rétine. Un rétinoblastome hémorragique, un pli rétinien périmaculaire et/ou un trou maculaire traumatique peuvent y être associés.

Chez un nourrisson, en cas d'histoire clinique absente, fluctuante ou incompatible avec les lésions cliniques ou l'âge de l'enfant et après élimination des diagnostics différentiels, le diagnostic de TCNA par secouement est :

>>> Certain en présence d'hémorragies rétinienues (de tout type) associées à

des hématomes sous-duraux (HSD) plurifocaux.

>>> Probable en cas :

- d'hémorragies intrarétiniennes limitées au pôle postérieur et associées à un HSD unifocal ;
- d'HR touchant la périphérie et/ou plusieurs couches de la rétine, qu'elles soient uni- ou bilatérales, sans HSD associé.

Le diagnostic différentiel principal est le TC accidentel mais, dans ce cas, l'histoire clinique doit être parfaitement concordante. Seuls les traumatismes accidentels avec forte décélération (type accidents de la voie publique sévères) peuvent entraîner des HSD multifocaux. Les HR sont extrêmement rares dans ce contexte (< 3 %). Quand elles sont présentes, elles sont peu nombreuses et s'étendent rarement au-delà du pôle postérieur [7].

Une chute de moins de 1,5 m ne peut provoquer ni HSD plurifocal, ni hémorragie rétinienne diffuse et/ou bilatérale. Elle n'entraîne jamais l'association HSD et HR. Une chute de faible hauteur est exceptionnellement à l'origine des HR. Lorsqu'elles existent, elles sont localisées au pôle postérieur, ne sont pas étendues, sont fréquemment unilatérales et en général associées à un hématome

extradural (au lieu d'un HSD) [6]. Un HSD et des HR peuvent s'observer dans l'acidurie glutarique de type 1 après un TC mineur.

Parmi les causes non traumatiques, on distingue principalement les hémorragies survenant dans le cadre de l'accouchement (**fig. 2A et C**), d'une rétinopathie du prématuré (**fig. 2D**), d'une vitéorétinopathie exsudative, de tumeurs oculaires ou de maladies systémiques (leucémie, drépanocytose, anémie, sepsis, etc.) [9]. Finalement, d'autres pathologies entraînent des hémorragies rétinienues, telles qu'une hypertension intracrânienne (HR péri-papillaires et s'accompagnant constamment d'un œdème papillaire) ou une rupture d'anévrysme intracrânien (HR exceptionnelles avec hémorragie pré-rétinienne, hémorragie sous-arachnoïdienne et syndrome de Terson).

2. Rétinoschisis juvénile lié à l'X

L'hémorragie intravitréenne et/ou intrakystique est observée chez un tiers des patients avec rétinoblastome juvénile. L'hémorragie intravitréenne peut être le signe inaugural révélant le diagnostic. Une tomographie par cohérence optique de l'œil adelphe orientera le diagnostic.

Dystrophies rétinienues héréditaires

Les maladies héréditaires de la rétine, également appelées dystrophies rétinienues héréditaires, sont un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène d'atteintes rétinienues caractérisées par une dégénérescence des photorécepteurs, de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et/ou la choroïde.

Depuis l'identification du premier gène responsable d'une maladie héréditaire de la rétine en 1988 [10], d'énormes progrès diagnostiques ont conduit à l'identification de plus de 270 gènes responsables des maladies héréditaires de la

rétine. Néanmoins, jusqu'à une époque très récente, ces avancées n'étaient pas liées au développement de stratégies thérapeutiques et ces pathologies ont longtemps été considérées comme incurables. Au cours des dernières décennies, de nouvelles options thérapeutiques ont commencé à être explorées dans des études précliniques, certaines d'entre elles passant au cadre clinique, notamment la thérapie génique [11], les prothèses rétinienne [12] et la stimulation cérébrale directe [13]. Il est donc primordial de nos jours d'effectuer un bilan génétique chez tout enfant présentant un tableau clinique de dystrophie héréditaire de la rétine.

Au cours des dernières années, la dystrophie rétinienne héréditaire liée à des mutations bialléliques du gène *RPE65* a fait l'objet de la plupart des essais cliniques dans le domaine de la thérapie génique, menant à la première thérapie génique oculaire approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis.

>>> Dystrophies rétinienne héréditaires secondaires aux mutations bialléliques du gène *RPE65*

Les mutations bialléliques du gène *RPE65* ont été identifiées dans 5 à 10 % des amauroses congénitales de Leber (ACL) et chez 2 % des patients présentant une rétinite pigmentaire (RP). L'ACL liée à *RPE65* se manifeste dès les premiers mois de vie par un syndrome du nystagmus précoce. Le retard d'établissement de la fonction visuelle est modéré et une fonction visuelle apparemment normale se développe. L'aspect du fond d'œil peut être normal au cours des premiers mois de vie ou présenter des lésions punctiformes blanches intrarétiniennes, tandis que la macula est préservée (fig. 3A). L'électrorétinogramme global montre une absence de réponses des systèmes des cônes et des bâtonnets, individualisables du bruit de fond. Un tableau moins sévère appelé "dystrophie rétinienne sévère à début précoce"

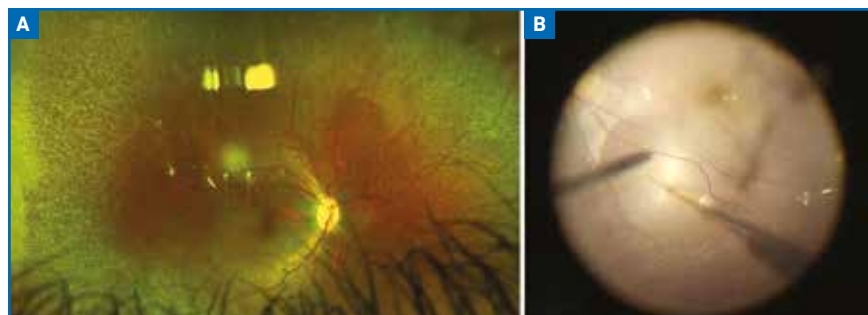


Fig. 3 : Dystrophies rétinienne héréditaires liées à une mutation du gène *RPE65*. **A :** rétinothotographie montrant des lésions blanchâtres intrarétiniennes avec une macula relativement préservée. **B :** photographie pendant une vitrectomie 25 G et l'injection sous-rétinienne de voretigène néparvovec à l'aide d'une canule 38 G.

(*severe early-onset retinal dystrophy* ou SEORD) peut également être présent.

Jusqu'à maintenant, la prise en charge de ces patients consistait en une éviction des facteurs aggravants – tabac, rayonnements lumineux de faibles longueurs d'onde, carences alimentaires, affections oculaires associées, notamment œdème maculaire –, une prise en charge de la basse vision et un conseil génétique. Le voretigène néparvovec est la première thérapie génique ayant reçu une autorisation européenne de mise sur le marché (AMM) en novembre 2018. Il utilise un vecteur viral pour transférer une copie fonctionnelle du gène *RPE65* présent sous la forme d'un ADNc au sein des cellules de l'EPR. Plusieurs essais ont été conduits pour démontrer l'innocuité et l'efficacité de cette nouvelle thérapie [14-16]. Ce traitement est administré par l'intermédiaire d'une injection sous-rétinienne après vitrectomie 25 G (fig. 3B) et peut seulement être effectué dans des hôpitaux accrédités.

■ Uvéites postérieures

Devant une uvéite postérieure de l'enfant, l'ophtalmo-pédiatre doit chercher des critères de gravité ($AV \leq 5/10$ et inflammation majeure : hyalite, foyer au pôle postérieur, atteinte de la papille, nécrose rétinienne, vascularite, occlusions vasculaires, œdème maculaire, décollement séreux rétinien) afin de mettre en place un bilan étiologique

adapté selon les hypothèses diagnostiques et un traitement précoce en milieu hospitalier. Les principales causes responsables d'une uvéite postérieure chez l'enfant peuvent être infectieuses ou non infectieuses.

Les causes infectieuses sont à éliminer en priorité. On retrouve celles d'origine congénitale (TORCH) ou acquise, telles que la toxoplasmose, la toxocarose, la neurorétinite subaiguë diffuse unilatérale (DUSN), la nécrose rétinienne aiguë virale (ARN et BARN, HSV2, CMV), la tuberculose, etc. Parmi les causes non infectieuses, il faut penser particulièrement chez l'enfant à éliminer un corps étranger intraoculaire. Parmi les autres causes, on retrouve la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, la sarcoidose, le syndrome de Blau (éruption cutanée + polyarthrite + uvéite), la maladie de Behçet, le syndrome CINCA (pathologie chronique infantile neurologique avec atteinte cutanée et articulaire), le syndrome IRVAN (vascularite rétinienne + dilatations anévrismales des artérioles + neurorétinite) et le syndrome TINU (néphropathie tubulointerstitielle + uvéite).

Finalement les pseudo-uvéites sont particulièrement importantes à prendre en compte dans le contexte pédiatrique. Parmi elles, le rétinoblastome dans sa forme infiltrante diffuse peut se présenter avec un œil rouge, un pseudo-hypopion, un essaimage vitréen (91 % des cas) et une hémorragie intravitréenne

(24 %). Les leucémies peuvent également simuler une uvéïte avec une présentation associant un pseudo-hypopion ou un hyphéma, un engainement vasculaire, des exsudats périvasculaires, des nodules cotonneux, des hémorragies rétiniennes et/ou une ischémie rétinienne.

BIBLIOGRAPHIE

1. SHIELDS CL, SCHOENBERG E, KOCHER K *et al.* Lesions simulating retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) in 604 cases: results based on age at presentation. *Ophthalmology*, 2013;120:311-316.
2. VAHEDI A, LUMBROSO-LE ROUIC L, LEVY GABRIEL C *et al.* [Differential diagnosis of retinoblastoma: a retrospective study of 486 cases]. *J Fr Ophtalmol*, 2008;31: 165-172.
3. DARUICH A, MATET A, MUNIER FL. Younger age at presentation in children with coats disease is associated with more advanced stage and worse visual prognosis: A Retrospective Study. *Retina*, 2018;38:2239-2246.
4. DARUICH A, MOULIN AP, TRAN HV *et al.* Subfoveal nodule in Coats disease: towards an updated classification predicting visual prognosis. *Retina*, 2017;37:1591-1598.
5. WALSH MK, DRENSER KA, CAPONE A *et al.* Early vitrectomy effective for bilateral combined anterior and posterior persistent fetal vasculature syndrome. *Retina*, 2010;30:S2-S8.
6. Haute autorité de Santé (HAS)-Société française de médecine physique et de réadaptation (SOFMER). Recommandation de bonne pratique. Syndrome du bébé secoué ou traumatisme crânien non accidentel par secouement. 2017.
7. MORAD Y, WYGNANSKY-JAFFE T, LEVIN AV. Retinal haemorrhage in abusive head trauma. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2010;38:514-520.
8. TOGIOKA BM, ARNOLD MA, BATHURST MA *et al.* Retinal hemorrhages and shaken baby syndrome: an evidence-based review. *J Emerg Med*, 2009;37:98-106.
9. DENIS D, BUI QUOC E, AZIZ-ALESSI A. *Ophtalmologie pédiatrique*. Rapport SFO. Elsevier Masson, 2013.
10. MITCHELL GA, BRODY LC, LOONEY J *et al.* An initiator codon mutation in ornithine-delta-aminotransferase causing gyrate atrophy of the choroid and retina. *J Clin Invest*, 1988;81:630-633.
11. AMATO A, ARRIGO A, ARAGONA E *et al.* Gene therapy in inherited retinal diseases: an update on current state of the art. *Front Med*, 2021;8:750586.
12. YUE L, WEILAND JD, ROSKA B *et al.* Retinal stimulation strategies to restore vision: Fundamentals and systems. *Prog Retin Eye Res*, 2016;53:21-47.
13. BOSKING WH, BEAUCHAMP MS, YOSHOR D. Electrical stimulation of visual cortex: relevance for the development of visual cortical prosthetics. *Annu Rev Vis Sci*, 2017;3:14-166.
14. MAGUIRE AM, SIMONELLI F, PIERCE EA *et al.* Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*, 2008;358:2240-2248.
15. LE MEUR G, LEBRANCHU P, BILLAUD F *et al.* Safety and long-term efficacy of AAV4 gene therapy in patients with RPE65 Leber congenital amaurosis. *Mol Ther*, 2018;26:256-268.
16. RUSSELL S, BENNETT J, WELLMAN JA *et al.* Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;390:849-860.



A. DARUICH-MATET

Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Necker-Enfants
Malades, Université Paris Cité;
Centre de Recherche des
Cordeliers,
UMRS 1138, Equipe 17,
PARIS.

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