



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Description de la population incidente du glaucome congénital en France. Enjeux et difficultés de la mise en place d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique National.

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Février 2016 à 18 h
au Pôle Recherche

Par Lucile GOGNEAUX

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Laurent STORME

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Madame le Docteur Françoise ERNOULD

Monsieur le Docteur Rémi ROSENBERG

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AG	Anesthésie Générale
ARC	Attaché de Recherche Clinique
AV	Acuité Visuelle
CIC	Centre d'investigation Clinique
CNRC	Comité National de la Recherche Clinique
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRB	Centre de Ressources Biologiques
e-CRF	Electronic Case Report Form
5 FU	5 Fluoro-Uracile
GC	Glaucome Congénital
GCP	Glaucome Congénital Primitif
HTO	Hypertonie Oculaire
ICE	Syndrome irido-cornéo-endothélium
MMC	Mitomycine
PHRC-N	Programme Hospitalier de Recherche Clinique National
PIO	Pression Intra Oculaire
SFO	Société Française d'Ophtalmologie
SNP	Sclérectomie Non Perforante
UBM	Biomicroscopie UltraSonore

Table des matières

Résumé	2
Introduction	4
I. Qu'est-ce que le glaucome congénital primitif ? (1)	5
A. Epidémiologie	5
B. Physiopathologie.....	6
C. Classification Anatomique (38).....	11
1. Trabéculodysgénésie.....	12
2. Glaucome associé à des anomalies congénitales (1).....	12
a) <i>Irido-trabéculodysgénésie</i>	12
<i>i. Ectropion congénital de l'uvée (41,42)</i>	12
<i>ii. Aniridie (44)</i>	13
<i>iii. Anomalie d'Axenfeld (40)</i>	16
<i>iv. Anomalie de Rieger</i>	18
<i>v. Syndrome de Rieger</i>	19
b) <i>Cornéo-Irido-trabéculodysgénésie</i>	20
<i>i. Syndrome de Peters : anomalie de Peters 1 (70–72)</i>	20
<i>ii. Syndrome de Peters Plus</i>	22
<i>iii. Anomalie de Peters 2 : Anomalie de Von Hippel</i>	22
c) <i>Cornéo -trabéculodysgénésie</i>	23
<i>i. Sclérocornée</i>	23
3. Glaucome associé à d'autres anomalies oculaires.....	24
a) <i>Cataracte et aphakie</i>	24

b) <i>Ectopie cristallinienne</i>	24
c) <i>Nanophtalmie</i>	25
d) <i>Microcorie congénitale</i>	26
e) <i>Tumeurs</i>	26
f) <i>Autres</i>	27
4. Glaucome associé à une pathologie générale.....	29
a) <i>Syndrome de Sturge Weber Krabbe</i>	29
b) <i>Neurofibromatose</i>	31
c) <i>Syndrome de Marfan</i>	33
d) <i>Hyperhomocystinurie</i>	33
e) <i>Autres</i>	34
D. Clinique.....	35
1. Les signes fonctionnels.....	35
2. Les signes cliniques.....	35
E. Diagnostics différentiels	39
1. De larmoiement excessif.....	39
2. De l'accroissement du diamètre cornéen ou impression d'augmentation du diamètre cornéen.....	39
3. D'œdème cornéen	40
4. De malformation de la papille	41
II. Prise en charge du glaucome congénital	41
A. Traitement médical	41
B. Différents principes chirurgicaux.....	41
C. Pronostic visuel.....	50
1. Les mécanismes qui président à l'amblyopie	50
2. Les éventuelles conséquences oculaires de l'affection	51
III. Développement de l'étude.....	52
A. Problématique du glaucome congénital.....	52
B. Contexte de l'étude CONGLAU	53
C. But de l'étude CONGLAU.....	54
D. Objectif de thèse.....	54

Matériels et méthodes.....	57
I. Présentation du PHRC-N	57
A. Aspects réglementaires	57
1. Promotion des projets	57
2. Evaluation des projets.....	57
B. Objectif de la recherche	58
1. Objectif principal	58
2. Objectifs secondaires.....	58
C. Critères d'évaluation	59
1. Critère principal, permettant de répondre à l'objectif principal	59
2. Critères secondaires permettant de répondre aux objectifs secondaires.....	59
II. Conception de la recherche.....	60
A. Plan expérimental	60
B. Définition de la population étudiée.....	61
1. Critères d'inclusion.....	61
2. Critères de non inclusion	61
C. Calcul du nombre de sujets	62
D. Méthode et stratégie d'analyse.....	62
E. Durée de l'étude.....	63
III. Déroulement pratique de la recherche	63
A. Critères d'arrêt de participation à l'étude	65
B. Bénéfices, risques et contraintes de l'étude	66
C. Collection biologique.....	66
IV. Logistique de l'étude	68
A. Equipes participantes.....	68
B. Financement de l'étude.....	69
V. Données recueillies durant l'étude	69
A. Recueil des données initiales	69
B. Examens du suivi.....	73
C. Informations données aux parents	73
VI. Données recueillies pour l'analyse descriptive de thèse.....	74

Résultats	77
I. Mise en place du PHRC-N : Etat actuel	77
II. Epidémiologie	79
A. Étude de la population	79
B. Antécédents familiaux.....	80
III. Clinique.....	80
A. Circonstances de découverte et caractéristiques cliniques au diagnostic..	80
B. Caractéristiques de l'examen sous anesthésie générale préopératoire	86
C. Type de glaucome	86
IV. Prise en charge et suivi.....	88
A. Prise en charge chirurgicale	88
B. Suivi	91
Discussion	94
I. Difficultés du PHRC-N.....	94
II. Données épidémiologiques et cliniques, comparaison à la littérature.....	98
A. Etude de la population	98
B. Antécédents familiaux.....	99
C. Circonstances de découverte et caractéristiques cliniques au diagnostic	102
D. Caractéristiques de l'examen sous anesthésie générale	103
E. Type de glaucome	104
III. Analyse de la prise en charge chirurgicale.....	104
A. Caractéristiques de la prise en charge	104
B. Suivi	108
Conclusion.....	111
Références bibliographiques	113

Annexes	128
Annexe 1 : Co-investigateurs	128
Annexe 2 : Financement de l'étude.....	129
Annexe 3 : Présentation du PHRC.....	130
Annexe 4 : Fiches supplémentaires du suivi.....	138
Annexe 5 : Fin d'étude PHRC	141
Annexe 6 : Fiche prélèvement	145
Annexe 7 : Fiches d'information et de consentement	146

RESUME

Contexte Cette étude est une description épidémiologique du glaucome congénital (CG) en France et réalise un état des lieux de l'étude nationale CONGLAU (PHRC-N) afin d'identifier les ajustements qui optimiseraient sa puissance.

Méthode : Etude prospective sur dossiers menée dans 23 centres, entre avril 2013 et décembre 2015. Ont été inclus les enfants de moins de 4 ans, pour qui l'hypothèse d'un GC a conduit à un examen sous anesthésie générale (AG). Deux groupes ont été définis : précoce (durée entre la naissance et la date des premiers signes inférieure à 3 mois) et tardif (supérieure à 3 mois). Un délai entre les premiers signes et le premier examen sous AG supérieur à 1 mois est considéré comme un retard diagnostique. L'étude de la population, les caractéristiques cliniques, de l'examen sous AG, les caractéristiques chirurgicales, le type de glaucome et la pression intra-oculaire ont été analysés. L'étude CONGLAU évaluera l'acuité visuelle à l'âge de 4 ans et constituera une recherche génétique pour identifier les facteurs pronostiques et établir des recommandations.

Résultats : Sur 22 centres, 62 patients ont été inclus. 31% appartenaient au groupe précoce. La consanguinité des parents (15%) semblait plus importante dans ce groupe. 35% avaient un antécédent familial de GC. Bilatéral dans 83% des cas et à prédominance masculine. L'âge moyen des premiers signes était de 151 jours ; présents dès la naissance pour le groupe précoce. Un retard du diagnostic était retrouvé dans 76% des cas. Le délai de prise en charge semblait plus important pour le groupe précoce. L'œdème cornéen (28%) et la buphtalmie (19%) étaient plus représentés dans le groupe précoce, à la différence du larmoiement (16%) et la photophobie (15%). Découverts dans la moitié des cas par la famille, à 27% par les pédiatres. Le médecin consulté était l'ophtalmologue dans 57% des cas suivi du

pédiatre dans 39 % des cas, répartition inverse pour le groupe précoce. Primitif isolé dans 81% des cas, la prise en charge chirurgicale, différente selon les centres (60% de trabéculotomie) était réalisée immédiatement et dans un délai inférieur à 1 mois pour le 2^{ème} œil. La baisse pressionnelle moyenne était de 31%, 49% si trabéculotomie. Une seconde intervention était nécessaire dans 48% des cas.

Conclusion : Nous notons une disparité selon les centres, en rapport avec des facteurs démographiques, ethniques, économiques. Concernant le PHRC, il faut optimiser la retranscription des données et ne pas limiter les inclusions.

INTRODUCTION

Le glaucome congénital (GC) est par définition une hypertonie oculaire qui existe à la naissance. C'est une pathologie rare présente dès les premiers jours ou par extension apparaissant dans les trois premières années de la vie, grave, et potentiellement cécitante.

Il résulte d'une anomalie de l'angle irido-cornéen et de la chambre antérieure, se manifestant par une trabéculodysgénésie avec obstruction de l'écoulement de l'humeur aqueuse. L'intérêt d'une bonne connaissance de cette pathologie est nécessaire pour un diagnostic rapide permettant un meilleur espoir visuel.

Autrefois, cette maladie avait une évolution désespérée et était pourvoyeuse d'un grand nombre d'enfants aveugles. Le pronostic a aujourd'hui évolué plus favorablement grâce à la chirurgie réalisée de manière précoce.

Cependant il n'existe pas de recommandations officielles concernant la prise en charge de cette pathologie et l'on retrouve de grandes différences selon les équipes soignantes.

Nous définirons dans une première partie les notions générales sur le GC. Nous présenterons ainsi l'intérêt de ce travail. Il s'intègre dans un Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC-N) dont nous vous détaillerons la méthodologie et les objectifs. Le but de ce travail est d'analyser les premiers résultats portant sur la description de la population incidente des glaucomes congénitaux inclus dans ce PHRC-N ; mais également d'établir un état des lieux de cette étude, qui permettra de mettre en lumière les difficultés éventuelles à améliorer pour en assurer un meilleur déroulement.

I. Qu'est-ce que le glaucome congénital primitif?

(1)

A. Epidémiologie

Le Glaucome Congénital Primitif (GCP) est la cause la plus fréquente des glaucomes congénitaux de l'enfant (2). Il s'agit d'une maladie très rare, qui toucherait de 0.3 à 1/10 000 naissances (3–6) (soit environ 65 naissances par an en France). L'incidence serait de 1/18 500 naissances en Europe occidentale (2).

Les incidences peuvent être beaucoup plus élevées dans certaines régions du Moyen-Orient (7). Les caractéristiques épidémiologiques mondiales sont les suivantes :

- 65 % des patients sont des garçons (8,9).
- 70 % des cas sont bilatéraux (10).
- Le GC représente 2 à 10 % des cécités de l'enfant dans nos sociétés développées et 15 % des cécités de l'enfant dans les pays en voie de développement.

Les cas se manifestant tardivement n'ont habituellement pas d'élargissement du globe et sembleraient avoir un bon résultat chirurgical.

Le glaucome congénital est généralement présent à la naissance ou se manifeste durant la première année dans 80 % des cas.

Il est nécessaire de distinguer les différentes formes de glaucomes de l'enfant :

→ Classification terminologique :

- Le vrai glaucome congénital (40 %), dans lequel la pression intra-oculaire (PIO) s'élève pendant la vie intra-utérine.
- Le glaucome infantile (55 %), qui se manifeste avant l'âge de 3 ans.
- Le glaucome juvénile, le moins fréquent, dans lequel l'augmentation de la PIO se développe après le troisième anniversaire, mais avant l'âge de 18 ans. La gonioscopie peut être normale ou révéler une trabéculodysgénésie. Lorsque l'angle est normal, ils sont classés comme ayant un glaucome juvénile à angle ouvert qui se comporte comme un glaucome primitif à angle ouvert de l'adulte.

L'âge de 3 ans est celui correspondant à la perte d'élasticité du globe oculaire qui devient peu déformable (11,12).

B. Physiopathologie

Les glaucomes congénitaux (GC) sont un ensemble de pathologies dont on peut distinguer (13) :

- La forme primitive isolée : GCP
- Les formes secondaires associées à des dysgénésies du segment antérieur.

Le GCP est de survenue généralement sporadique dans 2/3 des cas mais cette forme primitive peut aussi être autosomique récessive liée à une atteinte du gène CYP1B1.

Les formes secondaires dysgénésiques sont autosomiques dominantes liées à une atteinte de divers gènes PAX6 PITX2 FOXC ... Ces formes secondaires congénitales doivent être distinguées des glaucomes secondaires (inflammatoires, infectieux, tumoraux, iatrogènes) ou des glaucomes associés à d'autres pathologies oculaires ou systémiques dans le cadre des glaucomes dits syndromiques.

→ La Génétique :

- Les anomalies malformatives sont présentes dès la naissance, elles peuvent se manifester dans les jours ou les semaines qui suivent, voire plus tard.
- La plupart des cas de GCP sont sporadiques, dans 27 % de ces cas, des mutations de CYP1B1 sont retrouvées.
- Dans environ 10 % des cas, le GCP est héréditaire avec une transmission autosomique récessive à pénétrance incomplète (14) comprise entre 40 et 100 % selon les cas (15).

L'influence de facteurs environnementaux ne semble pas être exclue (16). Une liaison à un groupe HLA n'a pas pu être clairement établie (17).

A ce jour, le gène du GCP a été lié à trois loci: (18)

- 2p21 (GLC3A) (bras court du chromosome 2) : le gène responsable est le CYP1B1, codant pour une protéine : le cytochrome P450 (19,20).
- 1p36 (GLC3B) (20-22)
- 14q24.3 (GLC3C), pour lequel les gènes ne sont pas encore identifiés (23).

L'analyse de la séquence initiale du CYP1B1 dans les familles liées au locus GLC3A a permis d'établir la présence de trois mutations de la séquence d'ADN chez plusieurs individus atteints. Ces mutations, parfaitement isolées et associées à l'expression phénotypique du glaucome, indiquent que le CYP1B1 est le gène du glaucome congénital pour le locus GLC3A. L'équipe de Sarfarazi (15) faisait l'hypothèse que le CYP1B1, s'exprimant dans le trabéculum, participerait au développement de l'œil en participant au métabolisme de molécules de signalisation. Il a été également démontré la possibilité d'un digénisme, avec des mutations au sein du gène MYOC (24,25).

→ L'embryologie (26,27):

Le glaucome congénital résulte généralement d'une anomalie anatomique des structures d'écoulement de l'humeur aqueuse. Ces structures impliquent la cornée, l'angle irido-cornéen et l'iris. Leur formation est très précoce au cours de la vie embryonnaire, suivie d'une période de développement et de croissance.

De nombreux travaux de N. Le Douarin (28), Coulombre, Lelèvre, ont permis de connaître cette embryogenèse. Ils ont étudié la migration des cellules des crêtes neurales grâce à la greffe de cellules de caille, reconnaissables par leur chromatine plus dense, chez l'embryon de poulet.

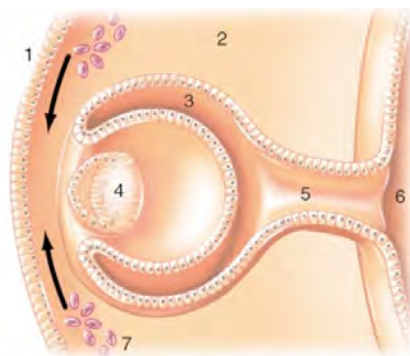


Figure 1 : Embryon à la 7^{ème} semaine, coupe au niveau du diencéphale. 1.épiblaste 2.mésenchyme 3.vésicule optique 4.cristallin 5.tube neural 6.diencéphale 7.cellules issues de la crête neurale (26).

A 2 semaines : l'embryon est constitué d'une plaque ectoblastique et d'une plaque endoblastique : il s'agit d'un disque didermique.

Dès la troisième semaine de vie embryonnaire :

- Différenciation d'un troisième feuillet : le mésoblaste.
- A partir de l'ectoblaste de surface, se différencie le tube neural, futur système nerveux central, flanqué des deux crêtes neurales.
 - Au 18^{ème} jour : l'ectoblaste s'épaissit selon un axe cranio-caudal : cet épaississement prenant la forme d'une raquette renflée en avant : la plaque neurale.
 - On distingue donc deux structures dérivées de l'ectoblaste :
 - le neuro-ectoblaste : plaque neurale
 - l'épiblaste : tout le reste de l'ectoblaste secondaire
 - 20^{ème} jour : la plaque neurale s'invagine pour former la gouttière neurale, dont les bords se rejoignent à la fin de la troisième semaine pour former le tube neural : les cellules des crêtes neurales (sur les bords de la gouttière) s'isolent au moment de cette constitution.
 - A la partie prosencéphalique de ce tube neural antérieur, se forment deux évaginations constituant les vésicules optiques, qui s'invaginent au cours de la 4^{ème} semaine pour former les cupules optiques.
 - Parallèlement se constitue à partir d'un épaississement de l'ectoblaste les deux placodes cristalliniennes qui vont s'isoler.

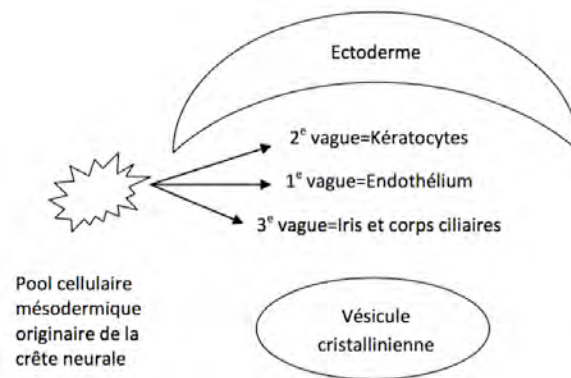
Le segment antérieur se forme à partir des cellules des crêtes neurales.

Les crêtes neurales et plus particulièrement leur partie antérieure (mésencéphalique) vont donner naissance, dès la 8^{ème} semaine, à trois vagues de migration cellulaire ; ces cellules colonisent le mésenchyme primaire situé entre l'ectoblaste de surface et les placodes cristalliniennes.

- La première vague de migration forme les cellules de l'endothélium cornéen et du trabéculum,
- La seconde le stroma cornéen,
- La troisième le stroma irien.

Toutes ces structures peuvent être impliquées dans les GC isolés ou dans le cadre d'anomalies oculaires plus générales.

Ces pathologies des crêtes neurales sont appelées neurocristopathies.



L'épithélium cornéen antérieur, l'épithélium pigmenté de l'iris, le sphincter et le dilatateur irien sont d'origine ectoblastique (comme la rétine).

Après le troisième mois de gestation, les structures se développent et se mettent en place pour assurer l'écoulement normal de l'humeur aqueuse en dehors du globe.

L'angle irido-cornéen est formé au 5^{ème} mois mais présente des caractères immatures : l'iris est inséré très antérieurement sur le trabéculum primaire.

Au troisième trimestre de gestation: l'insertion de l'iris, initialement très antérieure, recule au niveau de l'éperon scléral qui se forme à cette période ; tandis que l'endothélium cornéen qui couvrait l'angle se rétracte en direction de la cornée périphérique (29). Cette double rétraction met en contact le trabéculum avec la chambre antérieure (30) tandis que les mailles du trabéculum deviennent plus perméables (31).

En fin de gestation apparaissent les structures habituellement vues en gonioscopie (ligne de Schwalbe, canal de Schlemm et éperon scléral) (32,33).

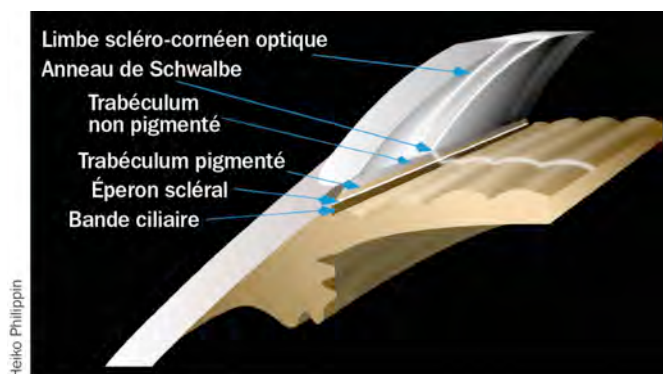


Figure 2 : Coupe transversale de l'angle irido-cornéen normal (Source : cejournal.org Heiko Philippin).

Ce développement se poursuit pendant la première année de vie : ce qui explique les cas de GC spontanément résolutifs. On assiste à la formation complète du trabéculum et du canal de Schlemm, à l'insertion de l'iris en arrière de l'éperon scléral et à l'apparition des fibres circulaires du muscle ciliaire.

Il existe, selon Johnston, des anomalies malformatives liées à une anomalie de :

- Formation : cyclopie.
- Migration : GCP, dysgénésies du segment antérieur comme l'embryotoxon postérieur, l'anomalie d'Axenfeld, le syndrome de Peters, l'anomalie et de syndrome de Rieger, la sclérocornée, l'aniridie.
- Prolifération : l'atrophie essentielle de l'iris, le syndrome de Chandler, le Cogan Reese, l'iris naevus.
- Différenciation des crêtes neurales : dystrophie postérieure polymorphe de la cornée.

La connaissance du rôle des cellules de la crête neurale dans l'organogénèse de l'œil et de sa chambre antérieure et plus largement dans la biologie du développement céphalique et cervico-thoracique, constitue un apport décisif dans la compréhension des glaucomes congénitaux primitifs ou associés à des dysgénésies de l'angle.

→ La Pathogénie : Glaucome primitif isolé

La déficience de l'écoulement de l'humeur aqueuse dans le GCP serait causée par le mauvais développement de l'angle (immaturité) avec une insertion antérieure de l'iris, non associé à d'autres anomalies majeures oculaires (trabéculodysgénésie isolée).

Les hypothèses sont multiples : l'obstacle siège-t-il au niveau du plancher du canal de Schlemm (expliquant l'efficacité de la goniotomie et de la trabéculotomie) ? Ou au niveau du toit (expliquant l'efficacité de la sclérectomie non perforante (SNP)) ?

Selon Barkan, il existerait une couche cellulaire qui ne se serait pas résorbée : soit par défaut d'apoptose, soit par retard de maturation. Elle constituerait la fine membrane translucide visualisée parfois lors de la goniotomie dont l'existence

anatomique n'a cependant jamais été prouvée (34). Elle pourrait être cette membrane endothéliale se résorbant normalement au dernier trimestre de grossesse et qui persisterait en postnatal. Néanmoins, on ne retrouve pas pour autant un taux élevé de GC chez les prématurés de 6 mois. Aussi, dans ce cas : pourquoi le GC surviendrait-il parfois tardivement au 6^{ème} ou 12^{ème} mois ?

Plusieurs auteurs des années 80 (Bach, Seefelder, Ida Maan, Barber), n'ont pas objectivé histologiquement la membrane de Barkan, évoquant plutôt une insertion de la racine irienne au trabéculum, une insertion anormale du muscle ciliaire, une densification du trabéculum (avec réduction des espaces inter-trabéculaires), ainsi qu'un obstacle plus externe, au niveau du trabéculum externe et du mur externe du canal de Schlemm (35,36).

Cet aspect histologique expliquerait le succès des interventions de type SNP avec trabéculectomie externe. Enfin, chez certains patients, il n'existe pas de canal de Schlemm individualisable (37).

La dysgénésie du trabéculum liée à un développement anormal ou à un défaut d'organisation de l'angle leur semble plus réaliste que la théorie d'une membrane non perforée de Barkan.

C. Classification Anatomique (38)

→ Classification de Hoskins et Shaffer

- **Trabéculodysgénésie isolée : GCP isolé**
- **Primitif associé à une autre neurocristopathie**
 - **Irido trabéculodysgénésie : anomalie de l'angle et de l'iris**
 - Ectropion de l'uvée
 - Axenfeld Rieger
 - Aniridie
 - **Cornéo trabéculodysgénésie**
 - Mégalocornée
 - Sclérocornée congénitale
 - Embryotoxon postérieur
 - **Cornéo irido trabéculodysgénésie : anomalie de l'angle, de l'iris et de la cornée**
 - Anomalie de Peters
- **Secondaire**
 - **Associé à d'autres pathologies oculaires**
 - **Associé à une pathologie générale**

1. Trabéculodysgénésie

La trabéculodysgénésie s'explique par l'absence de la bande ciliaire liée à la présence d'un matériau amorphe translucide qui obstrue le trabéculum. La pathogénie, bien qu'incertaine, a été décrite ci-dessus.

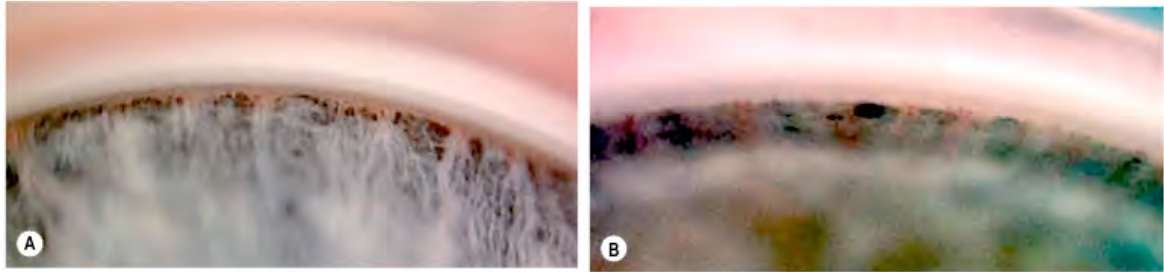


Figure 3 : A- Angle irido-cornéen normal du nourrisson : racine de l'iris, bande ciliaire proéminente mais pas d'éperon scléral ni de trabéculum discernable. B- angle irido-cornéen dans le cadre d'un glaucome congénital : racine de l'iris, pas de bande ciliaire visible du fait de la présence d'un tissu amorphe translucide qui obstrue le trabéculum (39).

2. Glaucome associé à des anomalies congénitales (1)

- Glaucome associé à une autre neurocristopathie.

a) Irido-trabéculodysgénésie

Il s'agit d'une anomalie de migration des cellules des crêtes neurales participant à la formation de l'angle irido-cornéen. Ce développement anormal laisse en place un tissu primitif faisant obstacle à l'écoulement de l'humeur aqueuse (40).

i. Ectropion congénital de l'uvée (41,42)

Il s'agit d'une présence anormale d'épithélium postérieur de l'iris qui déborde de l'orifice pupillaire et recouvre une partie variable de la face antérieure de l'iris. Il peut s'étendre et recouvrir une grande partie de l'iris mais il n'atteint généralement pas sa racine (43). Certains cas sont très discrets et ne sont détectables qu'avec un examen très soigneux à la lampe à fente.

Il est souvent unilatéral et associé au GC plutôt tardif et au glaucome juvénile.

Il peut être associé à la neurofibromatose, l'anomalie d'Axenfeld-Rieger, l'hémihypertrophie de la face, le syndrome de Prader-Willi (hypotonie, hyperphagie, obésité, hypogonadisme).

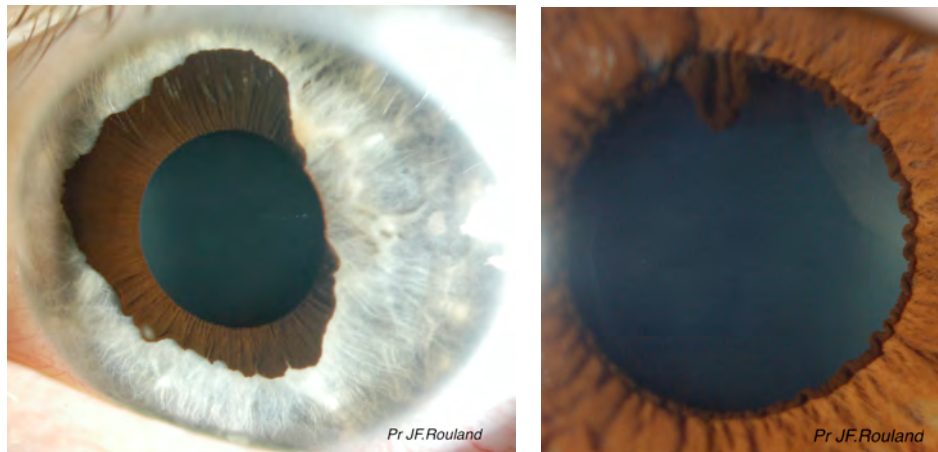


Figure 4 : Ectropion congénital de l'uvée.

L'iris a un aspect typiquement hypoplasique avec une diminution de la profondeur de ses cryptes. La gonioscopie peut révéler une insertion antérieure de la racine de l'iris à la partie non pigmentée du trabéculum ou une dysgénésie de l'angle (avec hypertrophie de l'anneau de Schwalbe).

Le glaucome se manifeste entre la grande enfance et la puberté et une chirurgie filtrante est le plus souvent nécessaire.

ii. Aniridie (44)

L'aniridie est le plus souvent bilatérale, découverte en période néonatale devant un aspect oculaire inhabituel, un nystagmus ou une photophobie. Elle touche 1/50000 à 100 000 naissances (45).

Elle associe des anomalies de l'iris et du segment antérieur de l'œil ainsi qu'une hypoplasie de la fovéa (46).

Les 2/3 des cas environ sont familiaux avec une forte pénétrance mais une expression variable. L'aniridie familiale est la plus fréquente puisqu'elle concerne plus de 80 % des cas décrits. Elle est bilatérale et de pronostic visuel sévère puisque plus de 80 % des enfants atteints présentent une acuité visuelle inférieure à 2/10^{ème} (47).

La forme isolée est de transmission autosomique dominante à pénétrance complète et expressivité variable, liée à une mutation du gène PAX6 sur le bras court du chromosome 11 aboutissant à une haplo insuffisance. Un diagnostic prénatal est possible (48).

Le gène PAX 6 est impliqué dans le développement de plusieurs structures du segment antérieur de l'œil : cornée, cristallin, corps ciliaire, mais aussi la rétine.

Les cas sporadiques : il peut s'agir du premier sujet porteur de la mutation du gène PAX6 (le diagnostic prénatal est possible si les deux parents sont porteurs de la mutation ou de la déficience du gène PAX 6) ; mais aussi d'un syndrome WAGR : anomalie chromosomique par délétion d'un segment du bras court du chromosome 11 (11p13) (49).

Cette délétion intéresse le gène PAX6 responsable de l'aniridie mais aussi plusieurs gènes contigus, en particulier celui du néphroblastome (WT1) (50) :

- Il faut rechercher cette délétion dans les cas sporadiques par la réalisation d'un caryotype en haute résolution et l'étude du chromosome 11 en hybridation in situ (FISH).
- Si la délétion existe, le risque de néphroblastome implique la réalisation d'une échographie rénale tous les 3 mois.

Les anomalies oculaires qui peuvent être associées sont la microphthalmie et le syndrome de Peters.

En l'absence de complication, le traitement se limite à la prescription d'une correction optique adaptée et teintée avec intégration dans un milieu scolaire adapté à la faible acuité visuelle (AV).

Le glaucome apparaît chez les grands enfants. Dans la petite enfance, l'angle ne paraît pas obstrué. Dans le cas où la PIO est élevée, on trouve une obstruction partielle du trabéculum. Un véritable blocage du trabéculum par des extensions antérieures du moignon irien est caractéristique et est habituellement plus marqué en supérieur, ce qui justifie pour certains une goniotomie préventive (51).

En cas de dystrophie cornéenne, le pronostic de la greffe est réservé car il y a une insuffisance épithéliale d'origine limbique (52).

On distingue quatre types:

→ Type 1 :

- Il touche l'ensemble des structures oculaires (53).
- L'iris n'est pas totalement absent mais est réduit à une racine peu développée et insérée antérieurement sur le trabéculum (54).



Figure 5 : Aniridie partielle bilatérale.

- L'épithélium cornéen est dystrophique en raison d'une insuffisance épithéliale d'origine limbique avec une opacité et des ulcérations progressant de la périphérie vers le centre (55).
- La cataracte et le glaucome sont fréquents, liés aux adhérences de la racine de l'iris, ainsi qu'à l'hypoplasie du trabéculum et du canal de Schlemm non fonctionnel.
- L'hypoplasie fovéolaire explique le nystagmus et la mauvaise AV.
- L'hypoplasie du nerf optique est présente dans 10 % des cas environ.



Figure 6 : Aniridie associée à une cataracte (même patient que figure 5).

→ Type 2 :

- La malformation intéresse principalement l'iris avec une meilleure AV.

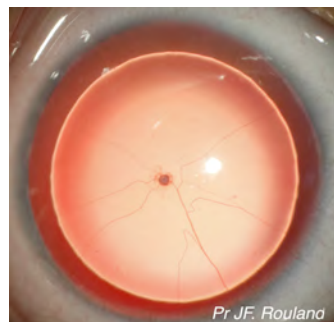


Figure 7 : Aniridie complète.

→ Type 3 ou syndrome de Gillespie :

- Associe aniridie, ataxie cérébelleuse, retard mental et un ptosis.

→ Type 4 ou syndrome WAGR (56) :

- Associe aniridie et risque de 30 % de néphroblastome (tumeur de Wilms) (57), anomalies génito-urinaires de type cryptorchidie, hypospadias, ambiguïté sexuelle et retard mental (58).

iii. Anomalie d'Axenfeld (40)

L'anomalie d'Axenfeld devient syndrome lorsque le tableau clinique s'enrichit d'une hypertonie oculaire avec glaucome. Le glaucome est présent dans 50 % des cas : il peut être présent dès la naissance ou se développer après plusieurs années. Il s'agit d'une atteinte bilatérale et relativement symétrique en général (59). Le plus souvent, il est évident après l'âge de 5 ans.



Figure 8 : Papille glaucomateuse dans le cadre d'une anomalie d'Axenfeld

L'anomalie d'Axenfeld se définit par la présence d'un épaississement et un déplacement antérieur de la ligne de Schwalbe appelé embryotoxon postérieur.

L'embryotoxon postérieur représente une ligne blanche-grisâtre à la face postérieure de la cornée en périphérie, pouvant s'étendre sur 360 degrés et plus visible en temporal (60). Sur la ligne de Schwalbe s'insèrent des ponts iriens dans l'angle.

L'embryotoxon postérieur est présent dans environ 10 % des yeux normaux mais ce signe n'a pas de valeur lui-même. Toutefois sa découverte doit motiver une gonioscopie.

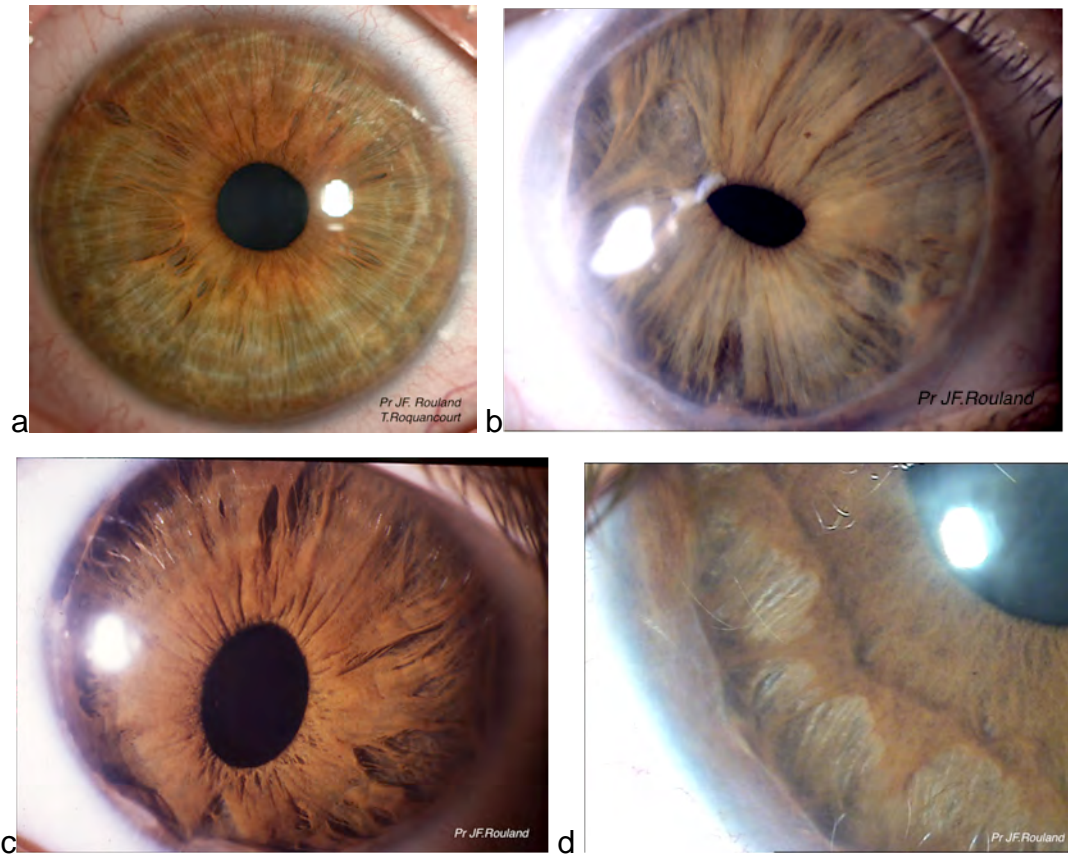


Figure 9 : Anomalie d'Axenfeld - a et b : Embryotoxon postérieur. c et d : Embryotoxon postérieur et synéchies irido-cornéennes angulaires.

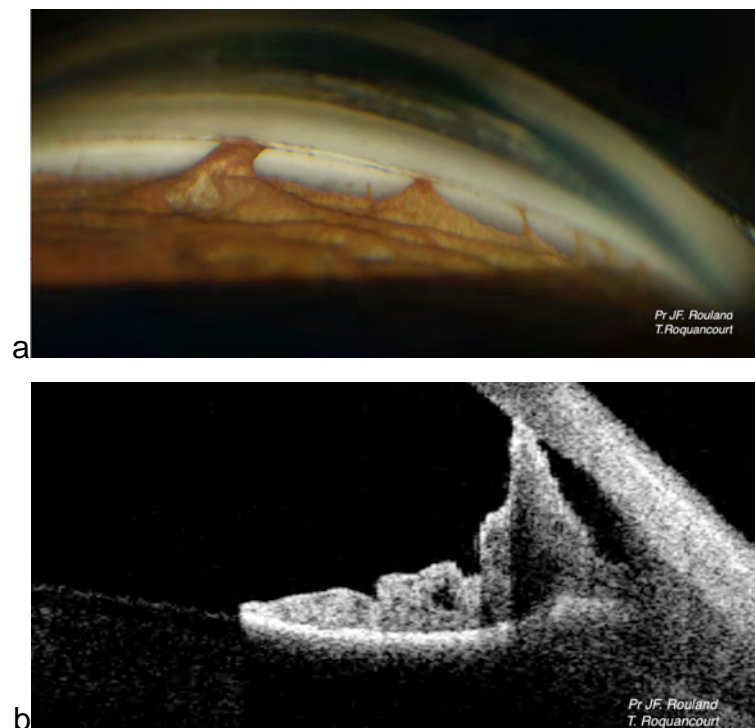


Figure 10 : a et b : Axenfeld - Gonioscopie et Biomicroscopie UltraSonore (UBM) montrant l'insertion des ponts iriens sur la ligne de Schwalbe.

iv. *Anomalie de Rieger*

Elle correspond à une anomalie d'Axenfeld associée à des anomalies de l'iris (atrophie sectorielle et progressive du stroma antérieur de l'iris, trou, corectopie, polycorie, ectropion de l'uvée) (61).

Le cristallin est clair mais sa face antérieure peut présenter des étoiles saillantes de la capsule du cristallin qui sont des vestiges de la membrane pupillaire embryonnaire.

Le glaucome est plus fréquent et sa prévalence a tendance à augmenter avec l'âge du patient. Le mécanisme du glaucome n'est pas élucidé et peut être dû soit à une compression par les synéchies avec blocage de l'angle, soit à des anomalies du développement du trabéculum et du canal de Schlemm.

L'atteinte est souvent bilatérale mais pas toujours symétrique.

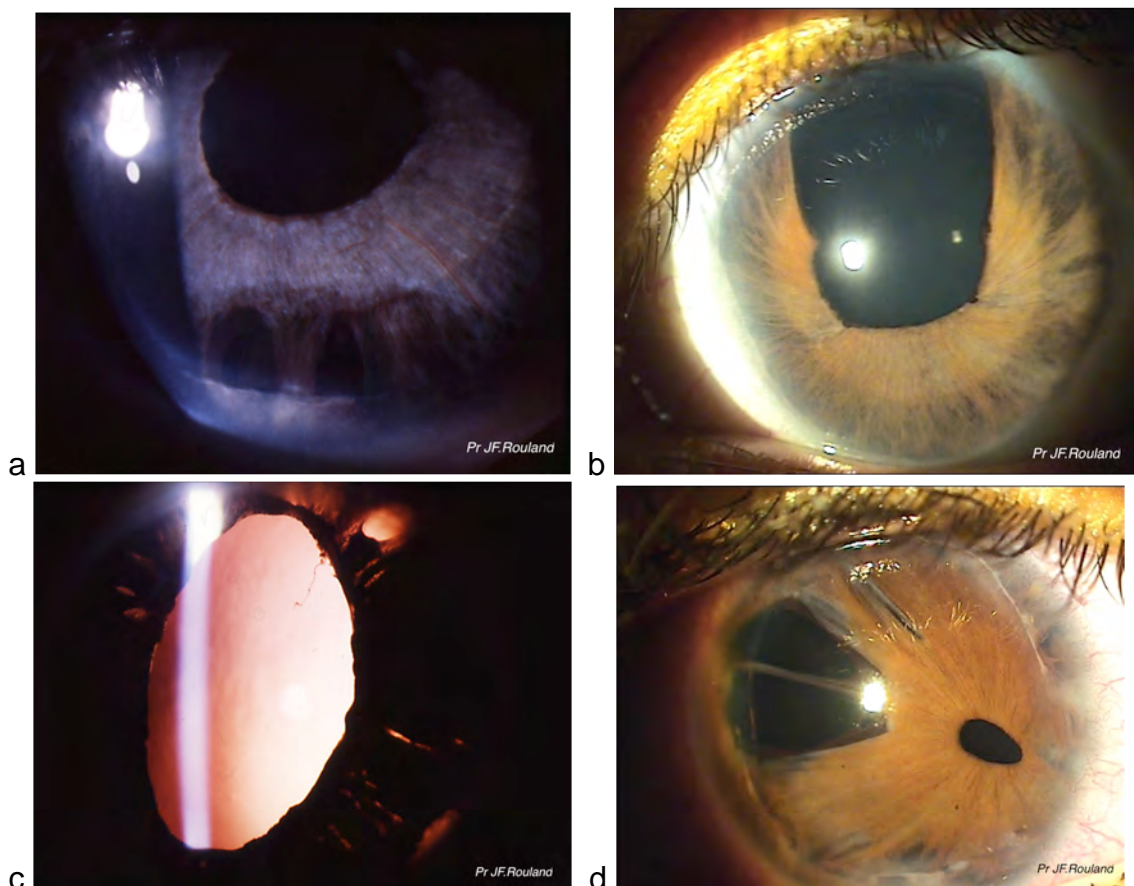


Figure 11 : Anomalie de Rieger - a et b : trous iriens inférieur (a) et supérieur (b) – c : atrophie sectorielle de l'iris – d : polycorie.

v. Syndrome de Rieger

Il s'agit d'une anomalie de Rieger associée à des malformations générales (62,63). Il touche 1/200 000 naissances.

La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance complète et une expressivité variable (64). Trois loci chromosomiques ont été identifiés :

- 4q25 gène PITX2 (65) ou RIEG1 (autres RIEG2 PAX6), FKHL7/ FOXC1 en 6p25 (66) et en 13q14.

L'anomalie génétique entraîne un arrêt de la migration ou de la maturation des cellules de la crête neurale au 3^{ème} trimestre de la grossesse.

Le syndrome de Rieger est associé à des anomalies dentaires (microdentie, intéressant les incisives supérieures), mais également à un défaut de régression du tissu périphérique ombilical pouvant se confondre avec une hernie ombilicale (67), et à des anomalies des os de la face : base du nez large avec télécanthus, hypoplasie du maxillaire inférieur, lèvre inférieure proéminente (68).

S'il existe un glaucome, la prise en charge est identique à celle du GCP : plus les synéchies angulaires sont étendues, plus le risque d'échec chirurgical est élevé obligeant à des interventions itératives parfois avec cycloaffaiblissement. La polycorie peut nécessiter une corépraxie.

En cas d'absence d'hypertonie : une surveillance tous les 6 mois avec examen sous anesthésie générale (AG) pour mesurer la PIO est nécessaire.

Tableau 1 : Irido-trabéculodysgénésies du segment antérieur

	Schwalbe saillant	Synéchies antérieures	Iris anormal	Anomalies osseuses et cutanées	GC
Embryotoxon postérieur	x				
Anomalie d'Axenfeld	x	x			
Anomalie de Rieger	x	x	x		±
Syndrome de Rieger	x	x	x	x	±

La distinction nosologique entre le syndrome d'Axenfeld et de Rieger n'a plus cours actuellement et ces malformations sont maintenant considérées comme des

variations d'une même entité clinique, regroupées sous le nom du syndrome d'Axenfeld-Rieger (69).

b) Cornéo-Irido-trabéculodysgénésie

i. Syndrome de Peters : anomalie de Peters 1 (70–72)

Cette anomalie est généralement sporadique, mais des cas de transmission autosomique dominante (gène B3GALTL) ou récessive ont été décrits. La notion de consanguinité laisse supposer une hérédité autosomique récessive (mutation gènes PAX6, CYP1B1, PITX2, PITX3, FOXE3 FOXC1 (73)). Elle est unilatérale dans 50 % des cas. Généralement découverte dans la période néonatale devant une opacité cornéenne uni ou bilatérale. Elle peut se compliquer d'un glaucome d'emblée ou secondairement.



Figure 12 : a et b : Syndrome de Peters - atteinte unilatérale : opacité cornéenne et microphthalmie.

On retrouve une opacité cornéenne partielle ou totale associée à des adhérences iriennes, tendues entre l'iris et le bord de l'opacité cornéenne, ou/et des adhérences cornéo-cristalliniennes. On peut également noter un amincissement cornéen avec ectasie.

- Histologie : absence ou atrophie de l'endothélium et de la membrane de Descemet avec amincissement cornéen et opacité en regard.
- Gonioscopie : obstruction du trabéculum (74).

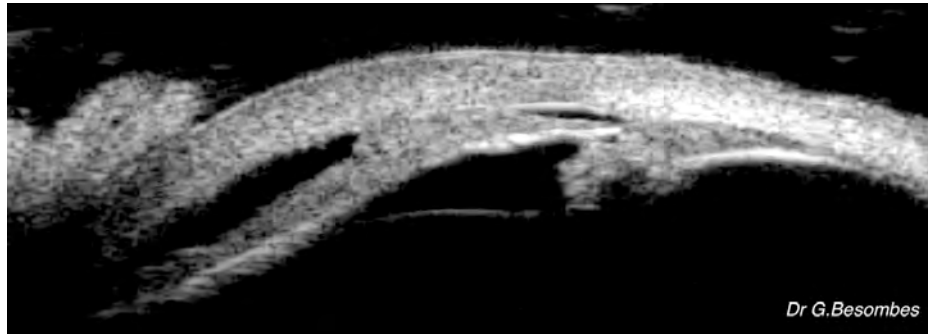


Figure 13 : Syndrome de Peters - UBM : adhérence irienne entre l'iris et le bord postérieur de l'opacité cornéenne.

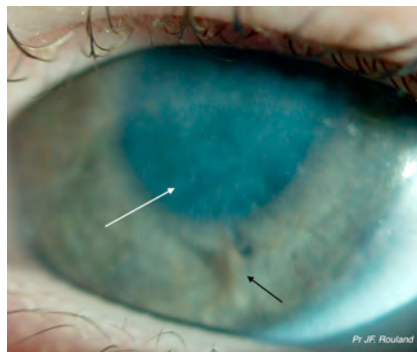


Figure 14 : Syndrome de Peters. Flèche blanche : opacité cornéenne. Flèche noire : synéchie irido-cornéenne.

L'opacité cornéenne a tendance à s'estomper partiellement avec les années.

En cas d'opacité étendue : l'échographie et l'UBM (75) permettent de faire le bilan exact des malformations du segment antérieur et de chercher une anomalie associée du segment postérieur.

Le syndrome de Peters peut s'associer à une cataracte, un colobome, une microphthalmie, une persistance du vitré primitif (76).

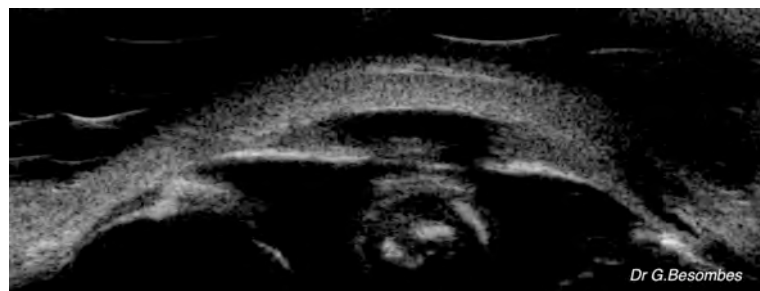


Figure 15 : Syndrome de Peters - UBM : épaissement cornéen, adhérences irido-cornéennes, cataracte associée.

La prise en charge consiste à :

- Equilibrer le glaucome associé par une chirurgie filtrante.
- Greffe de cornée transfixiante avec libération des synéchies.
- En cas de forme unilatérale : rééducation agressive de l'amblyopie.

ii. Syndrome de Peters Plus

Il associe aux malformations oculaires précédemment décrites des anomalies générales : petite taille, fente palatine, fistules pré auriculaires, retard mental plus ou moins profond, anomalies cardiaques (foramens auriculaire ou ventriculaire perméables, sténose de la valve aortique, sténose de l'artère pulmonaire, bicuspidie de la valve pulmonaire), anomalies génito-urinaires décrites dans 10 à 20 % des cas, agénésie du corps calleux, hydrocéphalie (77,78).

iii. Anomalie de Peters 2 : Anomalie de Von Hippel

Il s'agit d'une opacité centrale de cornée associée à une anomalie cornéenne ne s'améliorant pas comme dans l'anomalie de Peters 1. On note un véritable amincissement central de la cornée avec risque de perforation.

A la différence du type 1, le cristallin est impliqué avec une cataracte et des adhérences cornéo-cristalliniennes. La chambre antérieure est effacée, le cristallin venant s'apposer à la face postérieure de la cornée.

Le glaucome associé à cette malformation sévère de l'œil est d'une physiopathologie double :

- blocage pupillaire,
- malformation trabéculaire.

L'opacité centrale correspond à une zone dépourvue de stroma postérieur, de membrane de Descemet et d'endothélium. L'épithélium est désorganisé avec un panus et une perte de la membrane de Bowman. Le stroma en regard du défaut endothélio-descemétique est œdémateux. On peut observer un arrêt brutal de l'endothélium et de la membrane de Descemet ou un endothélium vestigial avec une membrane de Descemet très amincie : staphylome postérieur, déformation importante de la cornée qui est opaque, très amincie et bombe vers l'avant, d'autant qu'il existe presque toujours un glaucome associé (79,80).

Dans les formes sévères, les adhérences iridocornéennes sont très étendues et le cristallin peut également adhérer à la face postérieure de la cornée (syndrome de clivage) (81–83) ; une greffe de cornée précoce est justifiée avec souvent un pronostic fonctionnel réservé.



Figure 16 : Syndrome de Peters – Atteinte bilatérale sévère: cornée très amincie avec descemetocèle central, opacité centrale à gauche.

c) Cornéo -trabéculodysgénésie

i. Sclérocornée

La sclérocornée est bilatérale, congénitale, non évolutive. Il s'agit d'une opacification cornéenne totale, centrale ou partielle. Il n'y a pas d'espace clair entre la sclère normale et la cornée opacifiée (à la différence de Peters), ni de synéchies iridocornéennes. La cornée est blanche avec des anses vasculaires caractéristiques venant du limbe et gagnant progressivement la moyenne périphérie en surface de la cornée (84).

Histologiquement, la structure habituelle de la cornée est remplacée par des fibres de collagènes non organisées ressemblant à celles de la sclère. La greffe de cornée est possible avec toutefois un pronostic réservé (85).



Figure 17 : Sclérocornée : opacification cornéenne totale avec anses vasculaires venant du limbe et gagnant toute la surface de la cornée.

3. Glaucome associé à d'autres anomalies oculaires.

a) Cataracte et aphakie

Les cataractes congénitales isolées ou dans le cadre d'un syndrome général sont souvent héréditaires.

Elles peuvent se compliquer d'un glaucome par le biais de divers mécanismes :

- Intumescence du cristallin avec blocage trabéculaire
- Rétraction des procès ciliaires repoussant vers l'avant le plan irido-cristallinien comme dans la persistance du vitré primitif
- Synéchies irido-cristalliniennes étendues
- Glaucome phacolytique.

Le glaucome de l'aphake ou pseudophake est source d'hypertonie dans 10 à 20% des cas (86). Secondaire, nous ne le détaillerons pas ici.

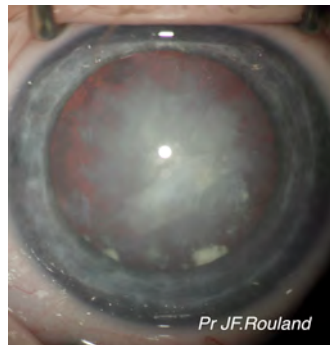


Figure 18 : Cataracte congénitale.

b) Ectopie cristallinienne

L'ectopie isolée est de transmission autosomique dominante. Il s'agit d'une mutation dans le gène FBN1 codant la fibrilline (87).

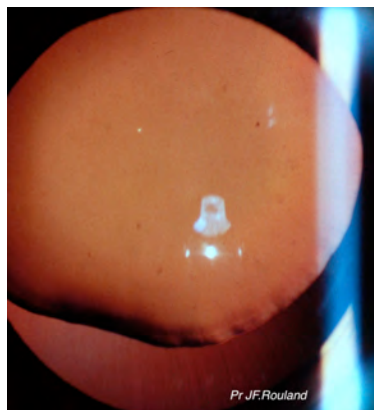


Figure 19 : Ectopie cristallinienne.

Elle peut se compliquer d'hypertonie par (88) :

- Relâchement de la zonule sur 360 degrés aboutissant à un déplacement du cristallin vers l'avant. Ce déplacement est responsable d'épisodes de blocage pupillaire, pour lesquels l'iridectomie périphérique est peu efficace.
- Passage du cristallin dans la chambre antérieure responsable d'hypertonie aiguë à opérer en urgence.
- Glaucome phacolytique (89).
- Ectopie avec passage de vitré dans l'angle par la déhiscence zonulaire et «fausse route» de l'humeur aqueuse.

Le traitement est l'ablation du cristallin (90).

c) Nanophtalmie

Il s'agit d'une pathologie rare qui résulte d'une anomalie de développement oculaire après la fermeture de la fente fœtale. Elle résulte d'un arrêt de la croissance du globe oculaire dans la période comprise entre la 7^{ème} et la 8^{ème} semaine de gestation. L'affection est sporadique ou se transmet sur le mode autosomique dominant ou récessif. Elle est toujours bilatérale.

La nanophtalmie ne s'associe pas à d'autres anomalies systémiques, mais des associations avec une sarcoïdose ou avec une cryptorchidie bilatérale ont été exceptionnellement mentionnées.

La nanophtalmie peut être également associée à des affections telles que la rétinopathie pigmentaire, le syndrome de Weil-Marchesani, ou le syndrome de Hallerman-Streiff.

La nanophtalmie peut conduire à la cécité en cas d'absence de traitement ou de traitement inadapté, en particulier après complications d'hypertonie oculaire.

Le glaucome à angle fermé survient vers 40-60 ans, ou secondaire à l'effusion uvéale ou ouvert, ou enfin par augmentation de la pression veineuse épisclérale (91,92). Il s'agit très rarement d'un glaucome congénital.

Les caractéristiques sont : longueur axiale < 20,5 mm, en échographie B : rapport volume cristallin / volume globe oculaire > 10 % (normale environ = 4 %), diamètre cornéen diminué < 11mm, hypermétropie majeure > 10 dioptries (emmétropie ou myopie possible), fente palpébrale rétrécie, énophtalmie, épaisseur du cristallin normale ou cristallin globuleux, chambre antérieure peu profonde < 2 mm, angle irido-cornéen étroit ou fermé, convexité irienne marquée, augmentation

de l'épaisseur sclérale avec perte d'élasticité responsable d'un syndrome d'effusion uvéale, augmentation de l'épaisseur choroïdienne, rétrécissement des veines vortiqueuses, plis choroïdiens inter papillo-maculaires, hypoplasie papillaire, hypoplasie maculaire avec macula jaunâtre due à une concentration anormale de pigment xanthophylle, accumulation de liquide sous rétiniens : aspect de l'épithélium pigmentaire en « taches léopard ».

d) Microcorie congénitale

Il s'agit d'une affection autosomique dominante : le gène est situé sur le chromosome 13 en 13q31-q32.

La pupille a un diamètre inférieur à 2 mm dans le regard au loin, bilatérale, par anomalie de développement du dilatateur de l'iris. Une myopie forte est fréquente.

Le glaucome est fréquemment associé dans 30 % des cas dès la naissance ou dans les premières années : la PIO est très élevée et le traitement est difficile (93).

La microcorie rend la surveillance de la papille difficile.

e) Tumeurs

- Rétinoblastome : hypertonie dans 17 % des cas :
 - Par néovascularisation irienne,
 - Fermeture de l'angle sous l'effet du volume occupé par la tumeur dans la cavité vitréenne,
 - Invasion de l'angle par la tumeur (94).



Figure 20 : Rétinoblastome.

- Xanthogranulome juvénile ou naevoxanthoendothéliome
 - Nodules cutanés jaune-orangés régressant spontanément et épaissement irien jaune brun bien analysable en UBM.

- Tumeur bénigne ayant tendance à saigner, provoquant des hyphémas spontanés à répétition et hypertonie.
- Médulloépithéliome
 - Tumeur développée aux dépens des cellules du corps ciliaire.
 - Se développe en arrière de l'iris qu'il peut repousser en provoquant une hypertonie.

f) Autres

- Naevus d'Ota (95)
- Uvéites : c'est une cause fréquente d'hypertonie par encombrement trabéculaire par des cellules inflammatoires et des protéines, et secondaire aux corticoïdes.
- Traumatismes oculaires et obstétricaux
- Décollements de rétine chroniques, particulièrement exsudatifs (maladie de Coats par exemple) : glaucome par effacement de la chambre antérieure ou néovasculaire.
- **Persistance de la vascularisation fœtale ou du vitré primitif**
 - Correspond à la non résorption du vitré primitif, opaque et normalement présent pendant la vie intra-utérine.
 - Affection unilatérale.
 - La forme antérieure est la plus fréquente : opacité blanche, vascularisée et rétro cristallinienne associée à un étirement des procès ciliaires et une artère hyaloïde perméable se dirigeant vers la papille (96).
 - Les formes les plus sévères s'accompagnent d'une microphthalmie et d'une atteinte rétinienne.
 - En l'absence de traitement chirurgical la rétraction de la membrane rétro cristallinienne aboutit à un déplacement antérieur du cristallin, une fermeture de l'angle et un glaucome secondaire (97).



Figure 21 : Persistence de la vascularisation fœtale : masse blanche retro cristallinienne vascularisée avec étirement des procès ciliaires (1)

- Dysplasie vitréo rétinienne (pseudo gliomes)
 - Soit isolée, de transmission autosomique récessive
 - Soit associée à un syndrome général tel que le syndrome de Walker Warburg, de Norrie, l'incontinentia pigmenti, l'ostéoporose pseudogliome
 - Proche de la persistance de la vascularisation fœtale, mais la malformation est bilatérale et surtout la rétine est décollée et adhérente à la face postérieure de la fibrose rétro cristallinienne.
- **Syndrome irido-cornéo-endothélium (ICE) (98)**
 - Anomalies primitives de l'endothélium cornéen, microscopie spéculaire: pléiomorphisme des cellules dont la densité est diminuée.
 - Il s'agit d'un groupe d'affections oculaires caractérisées par une prolifération cellulaire endothéliale cornéenne et se manifestant par un œdème cornéen secondaire, des synéchies périphériques antérieures et des anomalies du stroma irien. Les cellules endothéliales prolifèrent de façon anormale avec migration dans l'angle et sécrétion de collagène, responsable du glaucome par obstruction de l'angle (99).
 - Presque toujours unilatéral, il se manifeste très rarement dans la petite enfance.
 - Il existe un œdème cornéen lorsque la densité cellulaire devient inférieure à 500 :
 - Syndrome de Chandler : œdème cornéen, ectropion irien, atrophie irienne, corectopie (100).
 - Atrophie essentielle et progressive de l'iris : plus précoce et plus sévère que le Chandler.

- Cogan Reese : caractéristiques du syndrome de Chandler avec une association à des nodules pigmentés bénins sur l'iris.

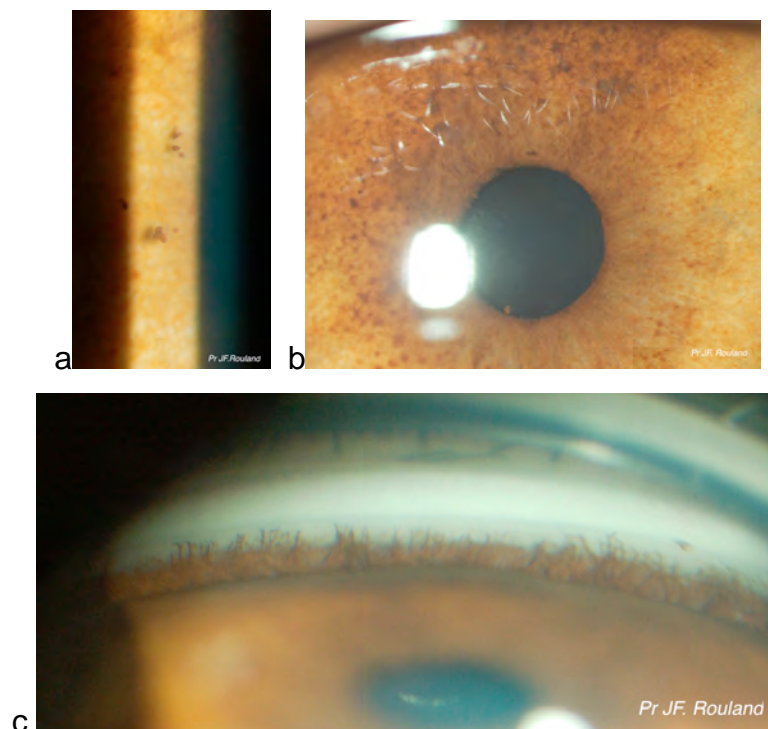


Figure 22 : Cogan Reese – Nodules pigmentés bénins.

4. Glaucome associé à une pathologie générale

a) *Syndrome de Sturge Weber Krabbe*

Il s'agit d'une angiomatose encephalotrigeminée : phacomatose sporadique, hamartome mésodermique congénital des vaisseaux sanguins, touchant la peau, les méninges et les yeux. Il apparaît de façon sporadique et est non héréditaire (101).

Il se manifeste par un angiome plan cutané généralement unilatéral dans le territoire du trijumeau, avec un angiome leptoméningé responsable d'une épilepsie souvent sévère, d'un retard mental, d'une anomalie de la taille, d'une atteinte hémisphérique ou motrice. On note également une hémihypertrophie de la face et des angiomes viscéraux.

Seule l'atteinte du territoire du V1 isolée ou associée à une atteinte du V2 et/ou du V3 du trijumeau comporte le risque d'atteinte oculaire. Cependant l'atteinte de la première branche du trijumeau ne s'accompagne pas obligatoirement d'une atteinte neuro-oculaire.

Le glaucome se développe chez environ 30 % des patients, ipsilatéral à l'hémangiome facial, surtout si la lésion affecte la paupière supérieure, le tarse et l'épiscière. L'infiltration angiomateuse de l'épiscière homolatérale est responsable d'un glaucome par trouble de l'évacuation de l'humeur aqueuse (102) avant l'âge de 2 ans : augmentation de l'excavation et buphtalmie discrète.

Par la suite, le glaucome peut se développer à n'importe quel moment de l'enfance à l'âge adulte.

La pathogénie est controversée et souvent obscure :

- Trabeculodysgénésie isolée chez les nourrissons.
- Pression veineuse épiscérale élevée (associée à une communication artérioveineuse dans un hémangiome épiscérale) (103).

Le traitement est :

- Médical : en complément de la chirurgie.
- Goniectomie dans les yeux avec anomalies d'angle, si le glaucome est congénital (104).
- Si le glaucome est de survenue plus tardive : chirurgie combinée trabéculotomie-trabéculectomie. Elle donne également de bons résultats dans les cas de début précoce. La raison en est que la trabéculotomie aborde l'obstacle à l'écoulement aqueux posé par un angle présentant une anomalie congénitale, tandis que la trabéculectomie contourne les veines épiscérales. Elle comporte un risque élevé de décollement choroïdien et d'une hémorragie suprachoroïdienne. (105).
- Le traitement direct de l'hémangiome choroïdien par photocoagulation peut avoir un effet direct sur la PIO, démontrant ainsi sa participation dans la genèse du glaucome.

L'hémangiome choroïdien est ipsilatéral à l'hémangiome cutané, présent dans 50 % des cas, diffus de type caverneux donnant un aspect rouge tomate au fond d'œil, responsable quand il est situé au pôle postérieur d'une hypermétropie évolutive du fait de son épaisseur puis d'un décollement séreux rétinien en regard (106). L'iris peut prendre une teinte plus foncée sous forme d'une hyperchromie irienne ipsilatérale à l'angiome cutané. Bien que l'angiome choroïdien soit la

manifestation oculaire la plus fréquente, le processus hémangiomateux peut concerner la conjonctive, l'épisclère, le tissu uvéal.



Figure 23 : Syndrome de Sturge-Weber-Krabbe – Angiome plan dans le territoire du trijumeau.

b) Neurofibromatose

Comme le Sturge-Weber, il s'agit d'une phacomatose, c'est-à-dire une maladie constitutionnelle consécutive d'un trouble plus ou moins profond de l'embryogenèse. Une caractéristique est la multifocalité et l'évolutivité de l'atteinte systémique qui touche préférentiellement la peau, le système nerveux et l'œil. Elle est classée dans la catégorie des hamartomes, c'est-à-dire composée d'une structure anormale d'un tissu normalement situé et s'accompagnant de malformations diverses.

De type 1 il s'agit de la maladie de Von Recklinghausen : 1/4000 naissances, l'anomalie est située sur le chromosome 17, de transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète et expressivité variable qui peut se compliquer d'un GC.

Elle affecte principalement la croissance des cellules des tissus neuronaux, elle prédispose aux tumeurs malignes et bénignes.

Deux critères sont nécessaires pour le diagnostic :

- Six taches café au lait ou plus (95 % des cas, habituellement avant l'âge de trois ans),
- Des neurofibromes : tumeurs de la gaine des nerfs périphériques se manifestant sous forme de lésions cutanées, sous-cutanées ou plexiformes (rarement avant la puberté, visibles à l'examen clinique dans 30 % des cas), des lentigines des plis cutanés, deux nodules iriens de Lisch ou plus, un gliome des voies optiques (107).

- Une lésion squelettique spécifique (amincissement de la corticale des os longs, dysplasie des ailes du sphénoïde),
- Et un parent du premier degré atteint.

Il existe un risque élevé, de l'ordre de 10 %, de développer une tumeur maligne de la gaine des nerfs périphériques : gliome (108).



Figure 24 : Neurofibromatose – hamartome de l'iris : nodules de Lisch pathognomoniques, bien délimités, d'aspect gélatineux, légèrement surélevés à la surface de l'iris.

Les nodules de Lisch se développent progressivement et peuvent ne pas apparaître avant l'âge de 6 ans. Ils peuvent également se développer dans la choroïde. Un ectropion de l'uvée, une hypertrophie des nerfs cornéens ou un épaissement progressif de la choroïde sont des signes rares.

Le glaucome est relativement rare et, lorsqu'il est présent, est généralement unilatéral et congénital (109,110).

Environ 50 % des patients atteints de glaucome ont un neurofibrome plexiforme ipsilatéral de la paupière supérieure ou présentent une hémiatrophie du visage (111,112).

Un ou plusieurs des éléments suivants peuvent être le mécanisme causal :

- Obstruction de l'écoulement aqueux par du tissu neurofibromateux dans l'angle.
- Développement d'une anomalie de l'angle qui peut être associée à un ectropion congénital de l'uvée.

- Fermeture de l'angle secondaire causée par le déplacement vers l'avant de l'iris périphérique associé à un épaissement neurofibromateux du corps ciliaire et de la choroïde.
- Hypertrophie des nerfs ciliaires gênant l'écoulement de l'humeur aqueuse (113) : prolifération dans l'angle des gaines de Schwann des nerfs ciliaires.

Il faut distinguer ce glaucome avec la buphtalmie de l'hémihypertrophie faciale associée à un névrome plexiforme de la paupière et un gros œil unilatéral sans hypertonie (syndrome de François) (114).

Plus tard, le glaucome peut s'aggraver du fait de l'apparition progressive de synéchies antérieures périphériques liées à l'évolution de l'atteinte choroïdienne ou au développement secondaire d'une membrane fibrovasculaire pouvant conduire à une fermeture par synéchie et à un véritable glaucome néovasculaire.

c) Syndrome de Marfan

Autosomique dominant, il est caractérisé par une grande taille, une arachnodactylie, une hyperlaxité ligamentaire, des anévrysmes de l'aorte ascendante et une ectopie cristallinienne généralement supérieure.

L'ectopie, présente dans 65 à 70 % des cas, peut se compliquer d'un glaucome dont le mécanisme est le même que dans l'ectopie cristallinienne isolée (115).

Il est lié à une mutation dans le gène de la fibrilline FBN1, cette protéine du tissu élastique est présente dans la zonule du cristallin (116).

Un diagnostic prénatal est possible.

d) Hyperhomocystinurie

Il s'agit d'une maladie métabolique autosomique récessive, déficit en cystathionine béta synthase.

Le phénotype ressemble à celui du Marfan.

On note une tendance aux thromboses artérielles et un retard mental.

Le glaucome est secondaire à l'ectopie cristallinienne inférieure quasi constante dans cette pathologie (117).

Le dosage de l'homocystine sanguine doit être effectué avant toute intervention pour ectopie en raison du risque de thrombose artérielle préopératoire nécessitant une préparation spécifique.

e) Autres

Syndrome oculo-cérébro rénal de Lowe

- 1/500 000 naissances, espérance de vie : 30/40 ans.
- Syndrome récessif lié à l'X : faciès particulier, retard mental sévère, aminoacidurie, tubulopathie rénale proximale de type Fanconi, cataracte congénitale constante, bilatérale et obturante.
- Glaucome dans 50 % des cas lié à des anomalies de l'angle (118).
- Mutation du gène OCRL1 codant une phosphatidylinositol-4,5-biphosphonate 5 phosphatase impliquée dans la polymérisation de l'actine et l'appareil de Golgi.
- Diagnostic prénatal possible ; les femmes porteuses présentent une cataracte généralement peu dense.

Microsphérophakie (Weil Marchesani)

- Autosomique récessif.
- Phénotype contraire à celui du Marfan : petite taille, mains et pieds courts.
- Microsphérophakie par relâchement circonférentiel de la zonule.
- Cette laxité peut aboutir à une capture du cristallin par l'iris et à une hypertonie aigue.
- Les mydriatiques sont contre indiqués mais les myotiques peuvent également aggraver l'hypertonie (119).
- Traitement chirurgical : iridectomie périphérique ou extraction du cristallin selon les cas.
- Gène situé en 19 p13.3-p13.2.

Anomalie chromosomique

Syndrome de Pierre Robin

Syndrome du pouce large : syndrome de Rubinstein Taybi

Rubéole

Mucopolysaccharidoses et cystinose

- Maladies métaboliques récessives résultant d'une déficience dans une enzyme du métabolisme des mucopolysaccharides.
- Opacité cornéenne progressive
- Glaucome par obstruction du trabéculum
- Dégénérescence rétinienne
- Neuropathie optique

Trisomie 13 Syndrome de Patau

Pathologies plus rares

<i>Nom</i>	<i>Principales caractéristiques</i>
Syndrome SHORT	Petite taille, hyperlaxité ligamentaire, hernies, enophtalmie, anomalie de Rieger, retard de dentition. Autosomique dominant ?
Muscle-eye-brain disease	Myopathie, retard de développement, glaucome. Autosomique récessif.
Syndrome de Lowry-Maclean	Retard mental, fente palatine, craniosténose, glaucome. Autosomique dominant
Syndrome de Melnick-Needles	Brachycéphalie, hypertélorisme, cyphose, anomalies des extrémités, glaucome. Autosomique récessif.

Figure 25 : Pathologies pédiatriques rares pouvant s'accompagner d'un glaucome congénital (1).

D. Clinique

1. Les signes fonctionnels

Contrairement au glaucome chronique de l'adulte, le glaucome congénital est le plus souvent symptomatique. La symptomatologie typique du glaucome congénital est représentée par la triade : larmoiement clair (épiphora), photophobie et blépharospasme. Le début des signes peut être constaté dès la naissance ou au 3^{ème} ou 4^{ème} mois.

2. Les signes cliniques

Les signes cliniques dépendent de l'âge d'apparition et du niveau de la PIO.

Les deux yeux sont touchés dans 75 % des cas même si la participation est souvent asymétrique.

Les circonstances de découverte :

- A la naissance : devant une cornée blanche uni/bilatérale, une mégalocornée claire ou trouble.
- Au 3^{ème} ou 4^{ème} mois : devant un changement de couleur, une photophobie, un larmoiement.

Les facteurs de mauvais pronostic sont :

- La précocité des signes

- Les cas bilatéraux
- Les malformations associées:
 - Oculaires
 - Faciales: angiome
 - Générales : cardiopathie.

Le mauvais pronostic visuel étant conditionné le plus souvent par l'existence d'une amblyopie par astigmatisme et/ou myopie sévère, d'une cicatrice cornéenne, ou d'une altération du nerf optique.



Figure 26 : Glaucome congénital – microphthalmie associée.

L'œdème cornéen est souvent le premier signe remarqué par les parents : causé par l'épithélium et l'œdème stromal secondaire à l'élévation de la PIO.

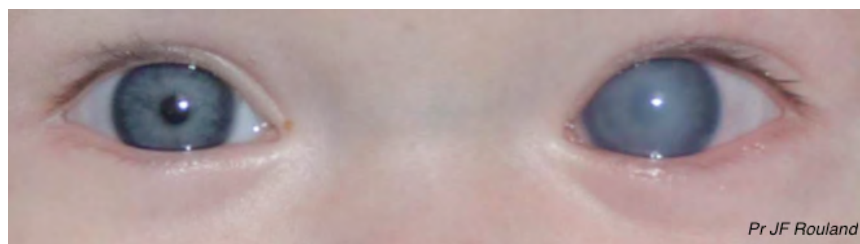


Figure 27 : Glaucome congénital unilatéral gauche – œdème de cornée

La buphtalmie est une augmentation de la taille du globe à la suite de l'étirement en raison de la PIO élevée avant l'âge de 3 ans. La sclère contient beaucoup plus de fibres élastiques que de fibres collagènes responsables de cette expansion du globe. Les parents sont amenés à consulter car leur enfant a des yeux trop beaux et trop grands. En effet, la particularité chez l'enfant est le caractère élastique de la sclère jusqu'à la fin de la période de croissance du globe (vers 2 – 3 ans). Comme la sclérotique s'étend, elle devient plus mince et translucide ; l'œil

prend alors une apparence bleue due à l'amélioration de la visualisation de l'uvée sous-jacente. L'élargissement oculaire continue : approfondissement de la chambre antérieure et dans les cas avancés, les fibres zonulaires s'étendent et le cristallin peut se subluser.



Figure 28 : Glaucome congénital unilatéral droit (a) gauche (b) – buphtalmie

La longueur axiale accrue provoque également la myopie axiale, ce qui peut donner lieu à l'amblyopie anisométrique. A la naissance, la longueur axiale normale est de moins de 18 mm.

Les interruptions de la membrane de Descemet sont secondaires à l'étirement de la cornée et peuvent être associées à un afflux soudain d'humeur aqueuse dans le stroma cornéen : les stries de Haab. Elles apparaissent comme des lignes curvilignes horizontales de déchirure de l'endothélium cornéen mis sous tension, horizontales au centre mais courbes et concentriques à la périphérie de la cornée. Ces stries sont irréversibles, peuvent s'épaissir avec le temps par la fibrose stromale mais sont le plus souvent présentes au moment du diagnostic.

L'œdème stromal chronique peut entraîner des cicatrices cornéennes permanentes et une néovascularisation. Cet œdème est responsable de la photophobie éprouvée par les enfants.

Associées à une mégalocornée, ces vergetures affirment le glaucome congénital. Elles peuvent diminuer l'AV si elles traversent l'aire pupillaire, et être responsables d'un astigmatisme irrégulier.

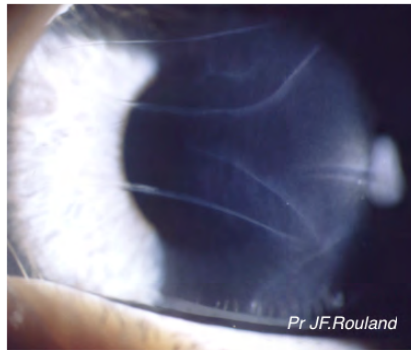


Figure 29 : Glaucome congénital – Stries de Haab

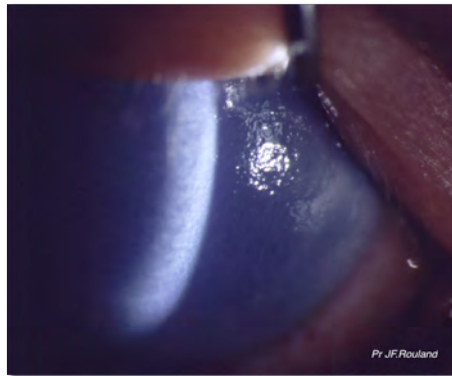


Figure 30 : Glaucome congénital – œdème de cornée

L'excavation papillaire chez les nourrissons peut régresser une fois que la PIO est normalisée.

- La plupart des nourrissons normaux ne présentent aucune excavation apparente. Très peu ont un rapport cup-disc supérieur à 0,3, contrairement à un pourcentage élevé de nourrissons avec GCP (120). Cependant, au cours des premiers mois de vie, une excavation physiologique peut augmenter de taille en quelques semaines, elle reste parfaitement ronde ou ovale à grand axe horizontal.
- Contrairement à l'œil adulte, le canal scléral dans les yeux du nourrisson s'agrandit dans le cadre de l'élargissement généralisé du globe et la lame criblée peut s'incliner en arrière en réponse à une PIO élevée (121). L'excavation papillaire est réversible en cas de contrôle du glaucome (122,123).
- La taille de l'excavation peut donc être en rapport avec une perte neuronale, l'élargissement du canal scléral, ou les deux.

- L'asymétrie papillaire est très suspecte et conforte le diagnostic de glaucome congénital quand elle est constatée.

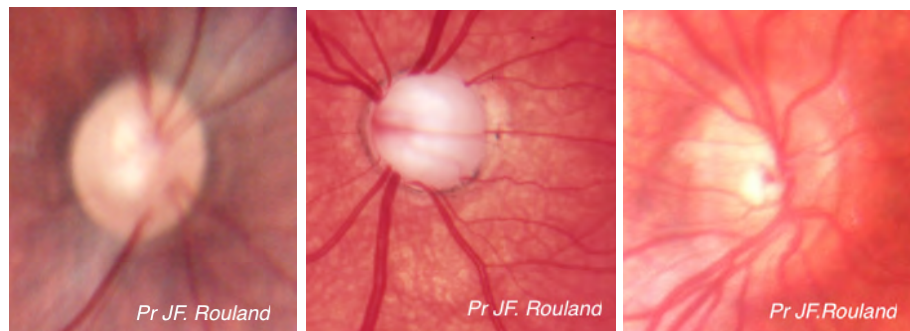


Figure 31 : Glaucome congénital – altération du nerf optique, évolution postopératoire.

E. Diagnostics différentiels

1. De larmoiement excessif

Le larmoiement de l'imperforation du canal lacrymo-nasal est un larmoiement non clair en permanence, avec des épisodes de surinfection fréquents.

On peut également noter le larmoiement en cas de conjonctivite, d'abrasion cornéenne traumatique et kératites.

2. De l'accroissement du diamètre cornéen ou impression d'augmentation du diamètre cornéen

La grande cornée due à une mégalocornée isolée : il s'agit d'une affection récessive liée à l'X. Chez ces garçons, les cornées sont de grande taille, non évolutives sans signe de glaucome (124). La cornée est transparente, sans rupture, la chambre antérieure est profonde mais le limbe n'est pas distendu.

La mégalophtalmie antérieure congénitale associée au tableau précédent une atrophie de l'iris avec dispersion pigmentaire et iridodésis, parfois une cataracte et une subluxation du cristallin.

On retrouve également la mégalocornée en cas de très forte myopie en particulier dans les collagénopathies comme le syndrome de Wagner Stickler.

La mégalocornée avec fragilité zonulaire et glaucome d'origine cristallinienne, autosomique récessive, en rapport avec une mutation LTBP2, ne comporte pas d'hypertonie au début de l'évolution.



Figure 32 : Mégalocornée.

3. D'œdème cornéen

Les stries de Haab ne doivent pas être confondues avec les ruptures endothéliales cornéennes que l'on observe après traumatisme de la naissance, ce qui donne lieu à un œdème cornéen en raison de ruptures de la membrane de Descemet : traumatisme obstétrical par forceps. Les stries sont volontiers verticales et obliques, reflétant le trajet du forceps sur le globe oculaire.



Figure 33 : Rupture endothéliale cornéenne après traumatisme par forceps chez un nourrisson de 3 jours. Orientation verticale de la rupture descemétique.

- La rubéole intra-utérine, qui se traduit par une cornée trouble en raison d'une kératite.
 - 10 % des nourrissons atteints de la rubéole ont également un GC dû à une anomalie de l'angle similaire à celle trouvée dans le GCP.

- Cela peut manquer parce que l'œil peut ne pas apparaître nettement élargi, en raison d'une microphthalmie préexistante.
- Dystrophie endothéliale congénitale héréditaire (CHED) (125) : elle résulte d'une différenciation incomplète des cellules endothéliales cornéennes dérivées des cellules de la crête neurale pendant la fin de la vie embryonnaire.

4. De malformation de la papille

- Le colobome de la papille peut simuler une excavation de la papille, mais il n'y a alors pas d'autres signes de glaucome.
- Hypoplasie et fibres amyélines.
- Dysversions papillaires.
- Fossettes colobomateuses.

II. Prise en charge du glaucome congénital

A. Traitement médical

Le traitement médical est plutôt un traitement d'appoint, lorsque le tonus reste limité à la suite du traitement chirurgical.

La plupart des collyres anti-glaucomeux prescrits chez l'adulte sont utilisables chez l'enfant, bien que n'ayant pas toujours l'AMM dans cette indication. La brimonidine est contre indiquée du fait d'un risque de surdosage chez le nouveau-né traité pour GC, avec surtout des possibilités d'hypotension artérielle, de bradycardie, d'hypothermie et d'apnée. Actuellement, en France, seules les prostaglandines suivantes ont l'AMM : le Latanoprost (Xalatan®) et le Travoprost (Travatan®).

B. Différents principes chirurgicaux

Il s'agit d'une urgence chirurgicale dictée par l'opacification de la cornée : il faut abaisser la PIO. Dans la mesure où il existe un obstacle anatomique prétrabéculaire à l'évacuation de l'humeur aqueuse, ce traitement est chirurgical.

Le traitement est chirurgical : au décours de l'examen sous AG, précoce, adapté à la forme clinique, aux habitudes de l'équipe. Les avancées récentes dans la prise en charge du glaucome congénital n'ont pas établi la meilleure procédure (126). L'objectif de l'acte opératoire est la levée de l'obstacle trabéculaire.

La première intervention est réalisée dès le diagnostic confirmé par l'examen sous AG, et le suivi impose la répétition de ces examens, de plus en plus espacés si le tonus est contrôlé. En cas d'échec de l'intervention initiale ou de remontée tensionnelle ultérieure, une nouvelle intervention peut être pratiquée.

La goniotomie, la trabéculotomie et la trabéculectomie sont les trois procédures chirurgicales classiquement réalisées en première intention chez les patients atteints de GCP.

→ La Goniotomie

- La cornée doit être suffisamment transparente pour que l'angle puisse être visualisé.
- La procédure consiste à faire une incision horizontale à l'aide d'une aiguille de 30 gauges, au milieu des couches superficielles du réseau trabéculaire en vision directe à l'aide d'une lentille de gonioscopie. (127)

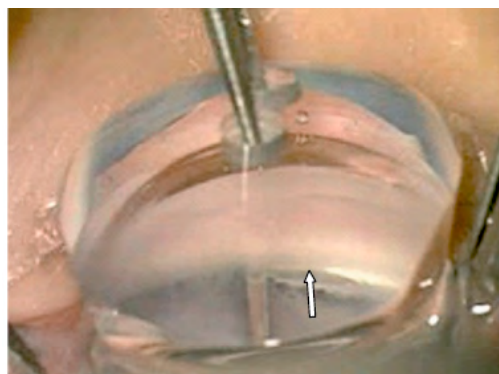


Figure 34 : Goniotomie (39).

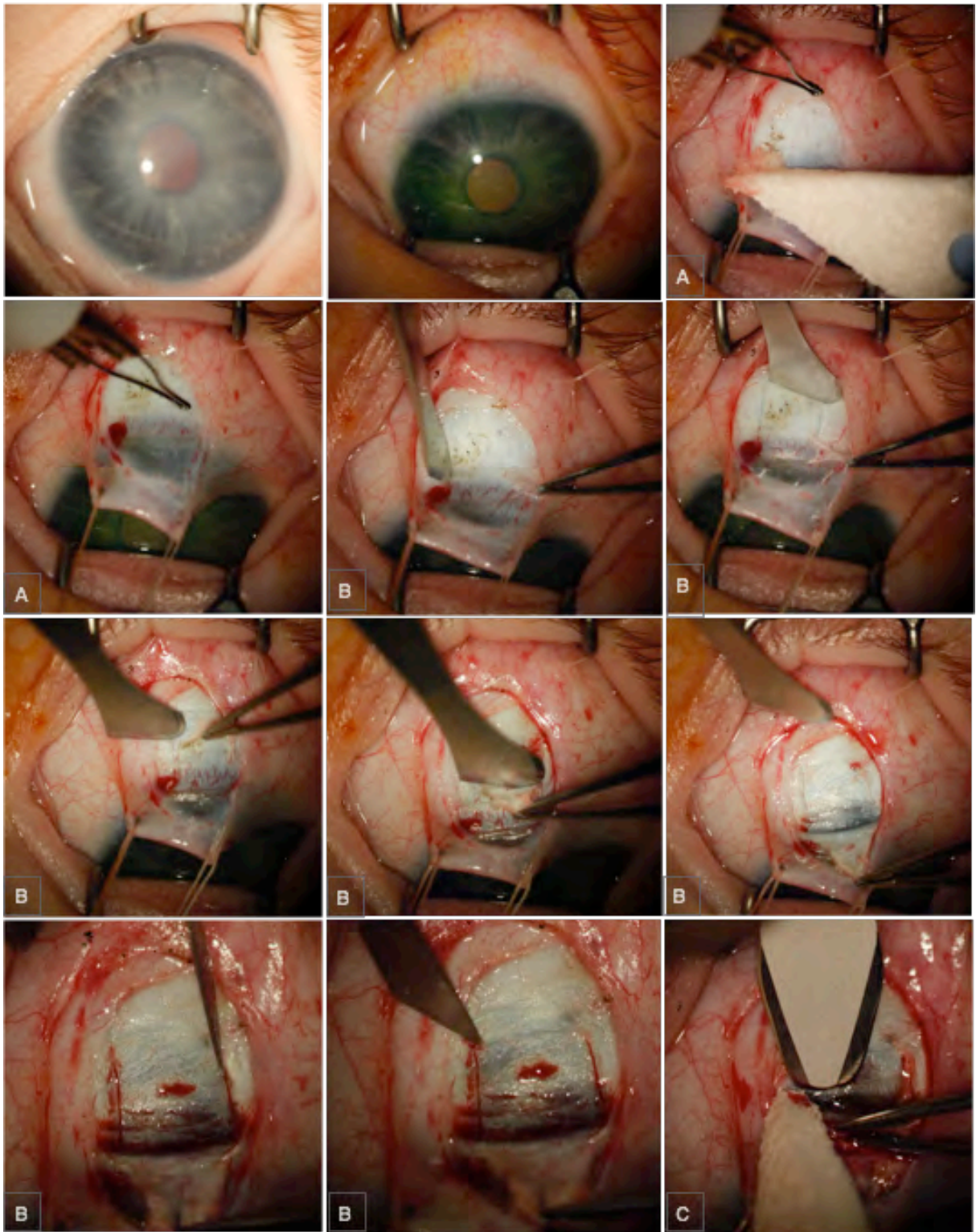
- La goniotomie peut être répétée : dans ce cas le taux de succès éventuel est d'environ 5 % (128).
- Cependant, les résultats sont médiocres si le diamètre de la cornée est de 14 mm ou plus parce que dans ces yeux, le canal de Schlemm est oblitéré.

- La principale complication est l'apparition d'un hyphéma pouvant compromettre le résultat pressionnel. (129)
- Taux de succès : 50 à 90 % : selon le nombre de procédures et surtout la gravité initiale de la maladie. (127,129–131)

→ La trabéculotomie

- Son principal avantage est la possibilité de la réaliser même lorsque la cornée est œdémateuse et peu transparente (130).
- Il s'agit d'un abord direct du canal de Schlemm par voie externe, avec ouverture de celui-ci dans la chambre antérieure et effondrement du trabéculum.
- Dans cette procédure :
 - L'abord se fait dans le quadrant temporal supérieur.
 - Réalisation d'un volet conjonctival à charnière limbique, cautérisation des fins vaisseaux épiscléraux (figure 31A).
 - Réalisation d'une trappe sclérale disséquée jusqu'à la cornée, un deuxième volet scléral plus profond d'épaisseur partielle est pratiqué, de 3 à 5 mm de côté, disséqué sur environ 2/3 à 4/5 de l'épaisseur sclérale totale, jusqu'à la jonction scléro-cornéenne (figure 31B).
 - Visualisation du canal de Schlemm : il s'agit d'un temps difficile, lié à la distension du limbe. Il se situe à la jonction de la zone blanche sclérale et de la zone bleutée cornéenne. Le corps ciliaire que l'on devine par transillumination est également un bon repère étant donné que le canal de Schlemm se situe juste en avant (figure 31C).
 - Un trabéculotome est inséré dans le canal de Schlemm et ensuite mis en rotation dans la chambre antérieure pour effondrer le trabéculum et la paroi interne du canal de Schlemm, permettant de rétablir une communication entre la chambre antérieure et le canal de Schlemm (figure 31D) (132,133). La répétition du geste, à droite et à gauche de l'ouverture du canal, pratiquée à 12 h permet d'ouvrir 30 à 40° d'angle (figure 31E).
 - Ce geste doit être réalisé sans effort et dans un plan proche de celui de l'iris, afin de ne pas blesser la membrane de Descemet.

- Le volet scléral et le plan conjonctivo-ténonien sont suturés (figures 31F et G).
 - Les hyphémas sont fréquents et il existe un risque : d'hypotonie, de cyclodialyse et de décollement de la membrane de Descemet.
- La technique est très exigeante et nécessite de l'expérience et de bons repères anatomiques pour atteindre de bons résultats.
 - Un discret hyphéma est plutôt un signe de réussite. Son mécanisme est le suivant : lorsque la PIO diminue en dessous de la pression veineuse épisclérale, le sang reflue depuis le canal de Schlemm vers la chambre antérieure où il pénètre par l'orifice de trabéculotomie néoformé. Ce reflux sanguin est possible du fait de l'absence de valvules anti-reflux au niveau des veines épisclérales.
 - Les suites opératoires sont simples. Un contrôle à un mois est effectué sous AG. En cas de normalisation tensionnelle, l'œdème cornéen diminue, sauf dans certaines formes graves où il peut parfois ne pas disparaître totalement. En cas de normalisation tensionnelle, la papille tend à redevenir normale ; la réapparition d'une excavation est un signe d'alarme.
 - Le taux de succès est comparable à celui de la trabéculéctomie. Meyer et al. (132) montrent dans une série de 39 yeux de 22 patients traités par cette procédure, renouvelée au besoin, un succès défini comme une $PIO < 21$ mmHg dans 79.5 % des yeux à la fin du suivi.
 - Tamçelik et Ozkiris (134,135) ont décrit la viscotrabéculotomie consistant à injecter en pression une substance viscoélastique dans le canal de Schlemm, afin de rompre son plancher. Cette procédure permet de limiter les risques d'hyphéma et la prolifération fibreuse dans l'angle : dans leur étude, ils retrouvent un taux de succès de 91.3 % contre 68.6 % pour la trabéculotomie classique.



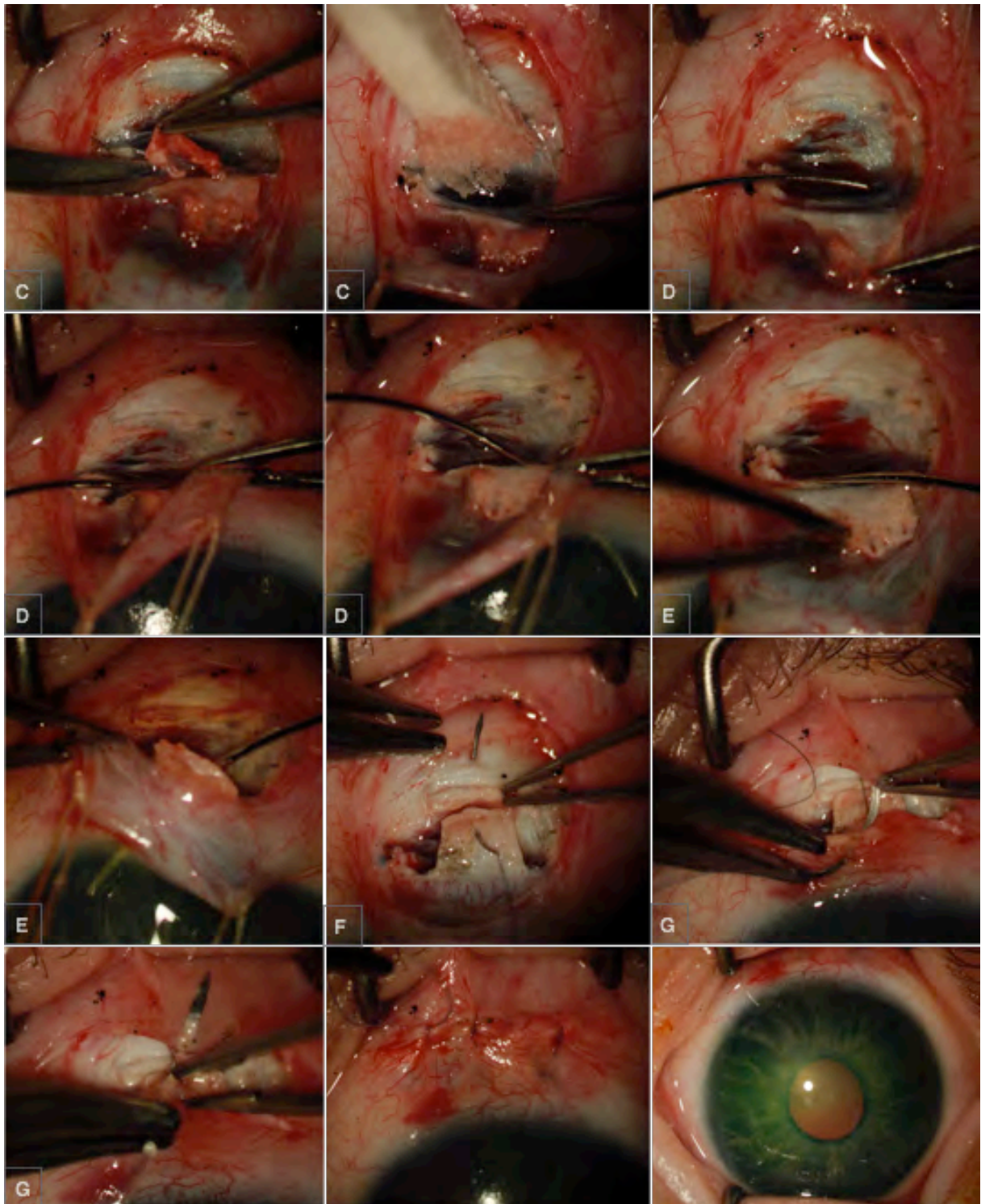


Figure 35 : Trabéculotomie (Photos du Pr JF. Rouland).

→ La trabéculéctomie (136,137)

- La distension limbique, la finesse de la sclère secondaire à l'expansion du globe et les anomalies du développement de l'angle peuvent bouleverser les repères anatomiques habituels.

- Risque d'hyphéma, d'hypotonie avec athalamie et hématome choroïdien, d'endophtalmie tardive.
- Les taux de succès (PIO) sont comparables aux autres techniques (138).
- Souvent couronnée de succès en particulier lorsqu'elle est combinée avec des anti métabolites. Le succès est en grande partie fonction du processus de cicatrisation qui débute dès le geste chirurgical. L'échec de la chirurgie filtrante provient de la difficulté à contrôler la prolifération fibroblastique au site de filtration, aboutissant à une fermeture prématurée de la voie de drainage réalisée et à des bulles plates ou vascularisées de toute façon non fonctionnelles.
- L'excès de cicatrisation chez l'enfant s'explique par l'épaisseur plus importante de la capsule de Tenon ainsi que par la richesse fibroblastique du tissu épiscléral et conjonctival. La réduction pressionnelle est globalement inversement proportionnelle à l'étendue et la sévérité du foyer de cicatrisation (surface, épaisseur, perméabilité). Chez l'enfant, la cicatrisation conjonctivale est plus intense, aboutissant plus rapidement à un tissu de granulation riche en collagène et imperméable. Plus l'enfant est jeune, plus le risque de cicatrisation est élevé.



4. Réalisation de l'orifice pour permettre la sortie de l'humeur aqueuse

- soit un **petit orifice** pour permettre au liquide de sortir directement. L'iris risque alors de se plaquer contre cet orifice, bloquant le passage. On pratique donc toujours en complément une iridectomie (trou dans l'iris) pour libérer la sortie du liquide. (**trabéculotomie**).

- soit un **trou incomplet** en laissant en place la partie la plus interne du filtre de l'œil. (**trabéculotomie externe, aussi appelée sclérectomie non perforante**).



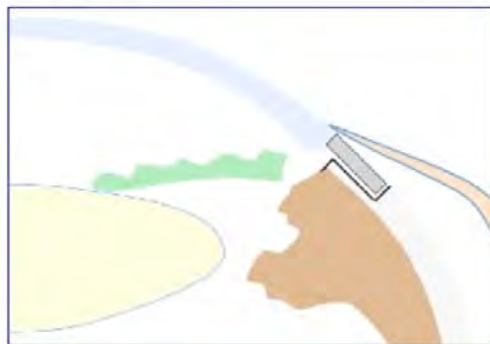
5. Iridectomie : en cas de trabéculotomie



6. Suture du volet pour limiter le flux sortant d'humeur aqueuse



7. Repositionnement et suture étanche de la conjonctive



8. Nouveau trajet de l'humeur aqueuse

Le liquide sort de l'œil et soulève la conjonctive, formant une "bulle de filtration".

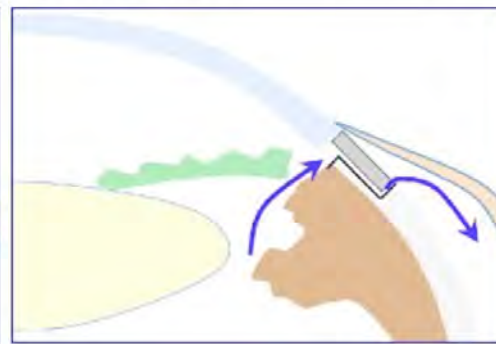


Figure 36 : Trabéculotomie (source : glaucome.fr)

→ La trabéculotomie combinée avec la trabéculotomie (trabéculo / lectomie)

Sa supériorité sur la trabéculotomie seule est discutable. Elle a pour avantage de combiner une chirurgie fistulisante et non fistulisante.

→ La sclérectomie profonde non perforante

- Risque de complications inférieur à celui de la trabéculotomie (139).
- Controversée car l'obstacle à l'écoulement de l'humeur aqueuse est classiquement interne (140). Toutefois cet obstacle peut siéger dans les couches les plus externes du trabéculum : elle est efficace si on la réserve aux cas où le pelage du trabéculum externe permet d'obtenir une bonne filtration de l'humeur aqueuse (141).
- La sclérectomie peut être associée à une trabéculotomie ou une trabéculotomie ou les deux.

- Par ailleurs, lors de cette intervention, un implant de drainage en collagène peut être mis en place dans le lit scléral pour améliorer l'écoulement aqueux.

→ Utilisation des anti métabolites controversée car :

- Risque de complications à long terme : risque d'hypotonie prolongée, de fragilisation sclérale et conjonctivale, d'endophtalmie (142–146).
- Antimitotique : Mitomycine C (MMC) 0.4 mg/ml ou 5Fluoro-Uracile (5 FU) non dilué 50 mg/ml) dans le volet du lit scléral et en sous conjonctival. Le temps d'application est de 1 minute sous la conjonctive pour la MMC, et de 1 minute sous la conjonctive et 2 minutes sous le volet scléral pour le 5 FU.

Lorsqu'ils échappent à plusieurs tentatives chirurgicales classiques de contrôle tensionnel et qu'ils résistent au traitement médical maximal, les glaucomes congénitaux primitifs posent d'importants problèmes thérapeutiques. Les possibilités d'abaissement pressionnel à ce stade révèlent soit de la mise en place d'un implant de dérivation de l'humeur aqueuse, soit de la destruction ciliaire.

→ Cycloaffaiblissement au laser diode :

Employé en cas de glaucome réfractaire, lorsque le pronostic est déjà compromis par une PIO prolongée qui a lésé le nerf optique (147).

- Efficacité souvent transitoire et plusieurs séances peuvent être nécessaires en évitant le surdosage qui comporte un risque de phtyose (147,148).
- 1 à 2W pendant 2 secondes, à 2 mm du limbe, 1 à 2 quadrants en évitant les méridiens de 9 h et 3 h.
- Elle engendre une forte inflammation exposant au risque d'amincissement scléral (149).

Hamard (150) rapporte des résultats décevants pouvant également être expliqués par le fait que ce traitement soit proposé en dernière intention, avec seulement 27.5 % de succès à un an. Schlote (151) rapporte des résultats meilleurs mais nécessitant de multiples procédures.

→ Valves de filtration

- Cas réfractaires (152,153).

- Risque de phtyose, infection, expulsion du matériel, fibrose autour de la valve.
- Certaines études semblent encourageantes (154,155).

Parallèlement au contrôle de la pression intraoculaire, une correction des troubles réfractifs, des troubles de la transparence des milieux (cornée, cristallin) et une prise en charge de l'amblyopie sont nécessaires. Le traitement de l'amblyopie (156,157) est classique : il consiste en la prescription de verres correcteurs, correction optique totale après réfraction sous cycloplégie, et en une pénalisation de l'œil dominant.

Le suivi de la longueur antéro-postérieure de l'œil est un bon indicateur de la stabilité du glaucome.

C. Pronostic visuel

1. Les mécanismes qui président à l'amblyopie

Le mauvais pronostic visuel est conditionné le plus souvent par l'existence d'une :

- amblyopie fonctionnelle anisométrique par
 - astigmatisme lié aux ruptures de la Descemet,
 - modification de la réfraction vers la myopie forte consécutive à la buphtalmie (même si parfois la courbure plate de la cornée atteinte avec des kératométries centrales inférieures à 40D diminue la myopie axiale par augmentation de la longueur de l'œil).
- amblyopie de déprivation (156).
- amblyopie organique : par cicatrisation de la cornée.
- altération du nerf optique.

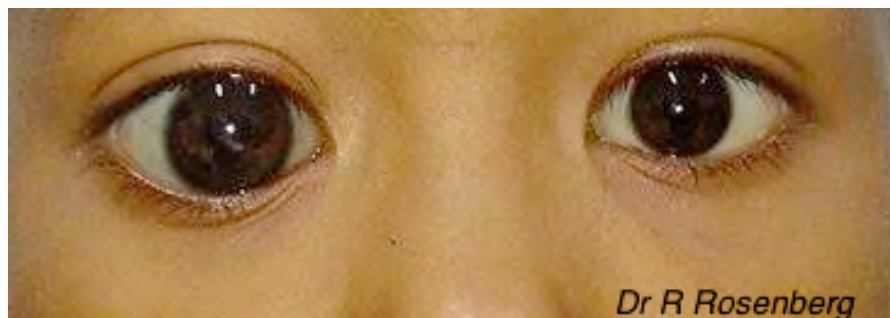


Figure 37 : Glaucome congénital évolué sans prise en charge chirurgicale. Amblyopie droite mixte.

2. Les éventuelles conséquences oculaires de l'affection

Doucet (158) a réalisé une analyse du pronostic fonctionnel et du devenir scolaire des enfants atteints de glaucomes congénitaux ; elle portait sur 81 patients opérés. Il retrouvait 64 % d'yeux opérés ayant une acuité à terme d'au moins 4/10^{ème} pour l'ensemble des glaucomes congénitaux. Il existait néanmoins une différence statistiquement significative entre les patients glaucomateux congénitaux isolés (36 % < 4/10^{ème}) et ceux avec pathologies associées (64 % < 4/10^{ème}). L'amblyopie survient dans 70 % des cas de glaucomes congénitaux isolés, et seulement 9.7 % des patients de ce groupe ont dû recourir à une scolarité adaptée aux déficients visuels. Il a montré que si un enfant a un glaucome congénital primitif isolé, il a 89.3 % de chances de faire une scolarité normale. Le pronostic s'assombrit lorsque les facteurs péjoratifs viennent s'ajouter au glaucome : délai de prise en charge tardif, association à des malformations du segment antérieur, formes bilatérales, échec du geste opératoire initial, altérations anatomiques secondaires irréversibles, mauvaise rééducation de l'amblyopie, troubles réfractifs importants (158).

Mandal (159) étudie le devenir d'enfants opérés avant l'âge de 1 mois par intervention combinée de trabéculotomie-trabéculectomie. Après un suivi moyen de 3.1 ans, l'acuité visuelle est mesurable chez 76 % des patients. 26.3 % ont une acuité au moins égale à 5/10^{ème} pour le meilleur œil, 36.8 % au moins égale à 3/10^{ème}, 42.1 % ont une acuité comprise entre 1/10^{ème} et 3/10^{ème} et 21 % ont une acuité inférieure à 1/20^{ème}.

Morin (156) a étudié les causes de baisse de vision des glaucomes congénitaux. Il retrouve dans 49 % des cas des lésions de la papille optique, 39 % d'opacités ou irrégularités cornéennes, 15 % d'opacifications sévères de la cornée, 15 % d'amblyopie avec strabisme, 15 % d'amblyopie par anisométrie, 5 % de cataractes, 2 % de cristallins subluxés.

En cas d'anisométrie : il est important de réaliser un traitement préventif de l'amblyopie par occlusion intermittente de l'œil le moins amétrope, d'autant plus qu'il existe des opacités cornéennes. Les ruptures de Descemet sont responsables d'astigmatisme parfois important, lequel doit être diagnostiqué avec précision.

III. Développement de l'étude

A. Problématique du glaucome congénital

Le glaucome congénital est défini par une hypertonie oculaire consécutive à une anomalie de l'angle irido-cornéen existant à la naissance. Le diagnostic est fait le plus souvent à la naissance ou au cours de la première année de vie (9,158). Le pronostic a aujourd'hui évolué plus favorablement grâce à la chirurgie, seule thérapeutique curative, réalisée de manière précoce.

Le GC reste cependant responsable dans nos sociétés développées de 2 à 10 % des cécités de l'enfant (1,159). Le GC est fréquemment symptomatique. L'observation de ces signes fonctionnels amène la famille à consulter, l'enfant est alors orienté vers une consultation spécialisée avec réalisation d'un examen sous AG si la suspicion de GC est avérée. Exceptionnellement il existe une pathologie générale associée et un examen pédiatrique est également nécessaire.

L'examen ophtalmologique sous AG permet d'écartier les rares diagnostics différentiels détaillés au dessus (mégalo cornée, dystrophie postérieure polymorphe, hypertonie secondaire d'origine infectieuse, traumatique ou tumorale), d'affirmer le diagnostic avec mesure de la PIO et de classer le type de GC. Il est le plus souvent isolé (trabéculodysgénésie) mais peut être associé à d'autres neurocristopathies (1,38). Au terme de cet examen, un bilan complet des atteintes des différentes structures de l'œil est effectué et un projet thérapeutique est défini. La prise en charge est chirurgicale dans la suite immédiate de l'examen.

Différentes interventions chirurgicales, détaillées ci-dessus, sont aujourd'hui réalisées (160). Les procédures majoritairement utilisées en première intention sont la goniotomie (161), la trabéculotomie (132,162–164) et la trabéculectomie (132). D'autres procédures sont réservées en deuxième intention : chirurgie combinée (165–167), sclérectomie profonde (140,141,168), utilisation d'anti métabolites (169–171), cycloaffaiblissement laser (150,172), valves (171,173-175). Il n'existe pas actuellement de recommandation pour le choix entre les différentes techniques chirurgicales. Les traitements médicaux ne constituent qu'un traitement d'attente ou de complément du traitement chirurgical, seul curatif (176).

Dans les suites opératoires, une surveillance rapprochée est mise en place avec examens sous AG réguliers déterminant la nécessité d'éventuelles interventions chirurgicales complémentaires. Les examens sous AG initialement pluriannuels sont espacés selon l'évolution de la pathologie et le contrôle de la pression intraoculaire. Passé un certain âge et selon la coopération du patient, les examens peuvent ensuite être réalisés éveillé. Le suivi est maintenu à vie, le contrôle de la pression intraoculaire n'étant jamais acquis de façon définitive.

B. Contexte de l'étude CONGLAU

Il existe de nombreuses études rétrospectives de groupes de patients présentant un GC. Les effectifs de ces études sont souvent réduits et, en dépit du fait que leurs résultats semblent concordants, la diversité des critères de jugement et des informations publiées empêche la rédaction de méta analyses puissantes.

Trois études pronostiques publiées possèdent des échantillons de patients importants. Celle, rétrospective de Dascotte et al. publiée en 1989 inclut 192 patients lillois suivis entre 1954 et 1982 (177). Cette étude intéressante d'un point de vue historique, est rendue obsolète par l'évolution des techniques opératoires. En effet, seules deux des quatre techniques étudiées sont encore utilisées de nos jours.

Dès lors les résultats publiés ne reflètent pas ceux attendus aujourd'hui. Al Hazmi a publié en 2005 une étude rétrospective incluant 530 patients en Arabie Saoudite (178) mais ne juge de l'efficacité des thérapeutiques mises en œuvre qu'en terme de contrôle pressionnel et ne tient donc pas compte du retentissement réel de la pathologie sur les patients. Enfin, on ne retrouve qu'une seule étude prospective de Papadopoulos et al., publiée en 2007, incluant 99 patients britanniques (2). Cette étude considère également uniquement la PIO comme critère de jugement et ne présente des résultats qu'au terme d'un an de suivi.

Ces deux dernières études sont donc d'un apport précieux mais le projet de notre étude, qui envisage de retenir comme critère de jugement l'acuité visuelle à l'âge de quatre ans, nous semble correspondre davantage à l'évaluation globale des pratiques de prise en charge au long cours du GC et de son retentissement fonctionnel pour les patients.

L'exposition prolongée de l'œil à l'hypertonie est responsable d'une baisse d'acuité visuelle par le biais d'altérations de la cornée (œdème de cornée, strie de Haab) ainsi que par altération du nerf optique (1). Le retard au diagnostic constitue également un facteur de mauvaise acuité visuelle par absence de rééducation de l'amblyopie. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de travaux étudiant la relation entre l'âge à la découverte du GC et la baisse d'acuité visuelle. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail.

C. But de l'étude CONGLAU

L'étude CONGLAU est un PHRC-N mis en place au CHRU de LILLE avec comme investigateur principal le Professeur Jean-François Rouland, et incluant l'ensemble des centres prenant en charge les enfants atteints de GC.

Cette étude a pour ambition :

- d'établir un état des lieux des pratiques de prise en charge des glaucomes congénitaux en France,
- de déterminer le pronostic des yeux atteints de GC,
- de dégager les principaux facteurs pronostiques.

Elle offrira également une description épidémiologique précise de la population des sujets atteints de GC en France.

Enfin dans le cadre de ce PHRC-N, une collection de l'ADN de chaque individu atteint de GC sera organisée afin de permettre une recherche des gènes responsables.

L'objectif principal et les objectifs secondaires de l'étude seront décrits dans la partie « Matériels et méthodes ».

D. Objectif de thèse

Chaque projet financé par le PHRC-N fait l'objet d'une évaluation intermédiaire annuelle (afin d'assurer le suivi du déroulement de la recherche) et d'une évaluation finale portant sur la qualité des publications scientifiques issues des recherches, généralement huit ans après le début de la mise en œuvre du projet.

Notre travail correspond à cette analyse descriptive ; notre objectif est de déterminer les facteurs épidémiologiques et cliniques des enfants atteints de GC en France. Peu de données épidémiologiques et cliniques à grande échelle sont disponibles.

Aussi nous définissons deux groupes selon l'âge d'apparition des premiers signes cliniques de suspicion de glaucome :

- le groupe précoce correspond à une durée entre la date de naissance et la date d'apparition des premiers signes < 3 mois.
- le groupe tardif > 3 mois.

Ainsi l'analyse descriptive portera sur les effectifs globaux et en sous-groupes. Nous n'avons pas cherché à déterminer une différence entre les deux groupes qui correspondrait à une analyse intermédiaire, interdite dans un PHRC-N. En effet, il n'est pas possible de réaliser une analyse intermédiaire au cours d'un PHRC-N, sauf si celle-ci est prévue dans le protocole, ce qui n'est pas le cas.

Une analyse intermédiaire est une analyse des données réalisée en cours d'essai, avant que tous les patients prévus aient été recrutés et/ou avant la fin de la période de suivi initialement prévue. La réalisation de plusieurs analyses statistiques dans la même expérience, pour tester la même hypothèse, conduit à des comparaisons statistiques multiples. À chaque analyse intermédiaire un test statistique est réalisé. Le fait d'obtenir un résultat significatif par hasard augmente le risque global de conclure à tort à une différence. In fine le risque alpha n'est plus de 5 % (même si c'est le seuil retenu pour chaque test) mais bien supérieur.

Etude épidémiologique :

- Incidence des glaucomes congénitaux en France.
- Description de la population étudiée (sexe, antécédents familiaux, âge à la découverte du diagnostic).
- Circonstances de découverte (premiers signes, personne à l'origine de la découverte, médecin consulté en premier, âge au moment des premiers signes).
- Caractéristiques cliniques initiales (PIO, diamètre cornéen, pachymétrie moyenne, longueur axiale).

- Caractéristiques du glaucome (type, bilatéralité).
- Caractéristiques de la prise en charge initiale (rapidité, type de chirurgie, nombre d'interventions).
- Caractéristiques du suivi (baisse pressionnelle, nombre d'examens de contrôle annuel).

Notre travail a également pour objectif de réaliser un état des lieux de l'étude CONGLAU, en cours. Nous analyserons les difficultés retrouvées tant dans le recueil des données que dans l'inclusion des patients, mais également dans l'analyse des résultats. Le but étant d'apporter les éventuelles modifications au cours de l'étude et d'optimiser sa puissance finale.

MATERIELS ET METHODES

I. Présentation du PHRC-N

A. Aspects réglementaires

Le PHRC-N, financé par l'assurance maladie, permet de réaliser des projets de recherche chez l'homme et dont la finalité est l'amélioration de sa santé.

Au service de la politique nationale de santé, il vise à encourager les projets de recherche portant sur l'évaluation des pratiques de soins et notamment sur certaines thématiques prioritaires. Les grands axes de l'appel à projets nationaux sont les suivants : nutrition et obésité, cancer, maladie d'Alzheimer, santé mentale, pédiatrie, maladie chronique, handicap, AVC, maladies rares et soins palliatifs. L'étude sur le GC est l'un des défis des programmes de santé pour lutter contre la malvoyance chez l'enfant dans le but de réduire le handicap visuel des enfants.

1. Promotion des projets

Ce sont les établissements de santé qui emploient les praticiens désignés en qualité d'investigateurs coordonnateurs qui se portent promoteurs et gestionnaires des projets retenus dans le cadre du PHRC-N.

2. Evaluation des projets

Le financement dans le cadre du PHRC-N est accordé par le ministre chargé de la santé après avis du Comité National de la Recherche Clinique (CNRC). Le CNRC examine la conformité au regard de la législation et de la réglementation applicables à la protection des personnes dans la recherche biomédicale et à la bioéthique, vérifie la sincérité des évaluations financières et le cas échéant propose des modifications.

Tous les projets doivent recevoir un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) avant de pouvoir débiter.

B. Objectif de la recherche

1. Objectif principal

Le PHRC-N propose de mettre en évidence que le retard au diagnostic constitue un facteur de mauvaise acuité visuelle. Nous avons décidé de comparer en fonction de l'âge au diagnostic, l'acuité visuelle des yeux atteints de glaucome chez des enfants à l'âge de 4 ans, l'acuité visuelle étant mesurable de manière précise et reproductible à cet âge.

La mise en évidence de cette relation permettra de justifier la mise en œuvre de programmes d'information auprès des professionnels de santé et d'éducation dans le but d'améliorer le pronostic fonctionnel des patients présentant un GC.

2. Objectifs secondaires

Plusieurs objectifs ont été déterminés :

- Evaluation du pronostic des yeux atteints de GC en termes d'acuité visuelle et de pression intraoculaire.
- Etude de l'intégration scolaire et sociale des sujets.
- Etude de facteurs pronostiques :
 - Délai de prise en charge
 - Type de glaucome congénital
 - Gravité du tableau initial
 - Type de chirurgie réalisée
- Etude épidémiologique :
 - Incidence des glaucomes congénitaux en France
 - Circonstances de découverte (premiers signes, personne à l'origine de la découverte, médecin consulté en premier)
 - Description de la population étudiée (sexe, antécédents familiaux, type d'hérédité, âge à la découverte du diagnostic)
- Etude du suivi, de la prise en charge médicale, chirurgicale et orthoptique des glaucomes congénitaux.
- Réalisation d'une DNAtèque : constitution d'une base de prélèvement pour réalisation de génotypage dans le cadre de la recherche des gènes

responsables des glaucomes congénitaux. Etude des relations phénotypes/génotypes. Recherche d'un impact pronostique et thérapeutique.

C. Critères d'évaluation

1. Critère principal, permettant de répondre à l'objectif principal

Acuité visuelle à l'âge de quatre ans des yeux atteints de glaucome congénital. Mesure de l'acuité visuelle par échelle logarithmique à 2.5 m.

2. Critères secondaires permettant de répondre aux objectifs secondaires

Evaluation du pronostic :

- Acuité visuelle.
- Pression intra oculaire (Tonopen ou Perkins initialement, tonomètre à air ou Goldman dès que possible).
- Survenue de complications postopératoires.
- Scolarisation en structure normale, avec ou sans aide ou en structure spécialisée.

Etude de facteurs pronostiques :

- Délai de prise en charge
- Type de GC : trabéculodysgénésie, irido-trabéculodysgénésie, cornéo-trabéculodysgénésie, irido-cornéo-trabéculodysgénésie, association à une pathologie générale.
- Gravité du tableau initial selon la classification de Al-Hamzi (178)
- Type de chirurgie réalisée: goniectomie, trabéculotomie, trabéculéctomie, chirurgie combinée, sclérectomie profonde, utilisation d'antimétabolites, cycloaffaiblissement laser, valves.
- Description de la population étudiée :
 - Incidence des glaucomes congénitaux en France.
 - Circonstances de découverte : premiers signes observés, date de découverte de ces signes, personne à l'origine de la découverte, médecin consulté en premier.

- Description de la population étudiée : sexe, âge à la découverte du diagnostic, antécédents familiaux avec description de l'examen des collatéraux atteints et arbre généalogique, type d'hérédité.
- Etat des lieux de la prise en charge des glaucomes congénitaux en France : consignation dans le cahier d'observation des comptes rendus de chaque examen, des comptes rendus d'anesthésie, des interventions chirurgicales, des traitements médicaux et orthoptiques.
- Réalisation d'une DNAtèque : constitution d'une base de prélèvement pour réalisation de génotypage.

II. Conception de la recherche

A. Plan expérimental

Nous réalisons une étude de cohorte prospective épidémiologique et multicentrique sur une population quasi exhaustive des cas incidents de glaucomes congénitaux en France. Sont inclus dans cette étude, sur une durée de 4 ans, tous les patients pour lesquels la suspicion de GC a mené à un examen sous AG. Seuls les patients pour lesquels le diagnostic de GC est confirmé sont suivis au long cours grâce à un cahier d'observation où sera consigné l'ensemble de la prise en charge et du suivi.

L'ensemble des sites prenant en charge les patients atteints de glaucomes congénitaux en France est associé à notre étude. La participation à cette étude est donc proposée à tous les enfants français pour lesquels il existe une suspicion de GC. Une cohorte quasi exhaustive de patients présentant un GC sera ainsi constituée.

Cette étude prospective nous assurera de pouvoir recueillir et de centraliser l'ensemble des informations relatives au suivi et à la prise en charge des enfants ainsi que des résultats obtenus en termes de pression intra oculaire, d'acuité visuelle et d'intégration sociale.

On pourra ainsi estimer l'incidence du GC en France et produire une description de la population étudiée (âge de découverte, sexe, bilatéralité de la pathologie, type de GC). Nous proposons également de dresser un état des lieux précis des pratiques de prise en charge et de suivi des glaucomes congénitaux en France et de déterminer le pronostic de cette pathologie en terme de pression intra oculaire, d'acuité visuelle et d'intégration sociale. Nous tenterons de mettre en évidence des facteurs pronostiques tels que le délai de prise en charge, le type de glaucome étudié, le stade de gravité initial et enfin le type de chirurgie réalisée.

Cette étude prospective de grande taille (évaluation d'inclusion de 260 patients) permettra donc d'affiner notre connaissance du GC et de sa prise en charge en France et sera un support de grande qualité pour la rédaction d'éventuelles recommandations de bonnes pratiques cliniques.

B. Définition de la population étudiée

1. Critères d'inclusion

Sont inclus dans l'étude :

- Garçons ou filles âgés de moins de 4 ans.
- Français ou résidant en France (pour comparaison avec les données INSEE).
- Pour lesquels la suspicion d'un GC conduit à la réalisation d'un examen ophtalmologique sous AG.
- Obtention d'un formulaire de consentement éclairé, daté, et signé des parents ou du représentant légal documentant qu'il(s) a (ont) été informé(s) de tous les aspects de l'étude. Obtention du consentement oral de l'enfant si ce dernier est en âge de comprendre.
- Etre ayant droit d'assuré social.

2. Critères de non inclusion

- Absence de suspicion de GC.
- Patient ayant déjà bénéficié d'une intervention pour prise en charge d'un GC.
- Refus de participer de l'enfant

C. Calcul du nombre de sujets

Le nombre de sujets nécessaire a été estimé sur la base du critère de jugement principal qui est l'acuité visuelle à 4 ans. Il n'existe pas de données publiées à ce jour. Nous avons donc réalisé une étude rétrospective sur 38 yeux atteints de GC chez des patients suivis dans le service entre 1988 et 2009. Cette étude a permis de montrer que, dans cette population, l'acuité visuelle à 4 ans est de 0.46 ± 0.35 . On observe également une différence d'acuité entre les enfants ayant été dépistés avant 3 mois (moyenne à 0.6) et ceux dépistés après 3 mois (0.4).

Sur la base d'une différence attendue de 0.2, d'une déviation standard de 0.35, d'un risque alpha de 5 % et d'un test de Student bilatéral, il faut inclure 50 yeux (et donc 50 patients) par groupe pour garantir une puissance de 80 %.

La proportion de patients dépistés avant 3 mois étant de 20 % à 25 %, il nous faut au total inclure entre 200 et 250 patients pour disposer d'au moins 50 patients dans chaque groupe.

L'analyse portera sur les yeux et non les patients. Nous considérons ici que chaque enfant aura au moins un œil atteint de GC. Une proportion d'enfants aura un GC bilatéral, ce qui augmentera le nombre total d'yeux atteints et analysés et par conséquent la puissance de l'étude.

D. Méthode et stratégie d'analyse

Les analyses suivantes seront réalisées :

- Descriptif et contrôle des données. Les variables numériques seront décrites à l'aide des moyennes et déviation standard. Les variables qualitatives seront décrites à l'aide de fréquences avec intervalle de confiance à 95 %.
- Les comparaisons de moyennes seront réalisées à l'aide du modèle linéaire mixte en prenant en compte l'effet « Sujet » (un ou deux glaucomes par enfant). Les comparaisons de fréquences seront réalisées à l'aide d'un test du Khi^2 ou Fisher exact si nécessaire.
- Les corrélations entre paramètres numériques seront estimées à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson.
- L'analyse des facteurs de risque sera réalisée par analyse multivariée de type régression logistique.

Les analyses statistiques seront réalisées par la Plateforme d'Aide Méthodologique (Pr Duhamel) à l'aide du logiciel SAS V9.2.

E. Durée de l'étude

Durée de la période d'inclusion : quatre ans.

Durée de la participation à l'étude pour un sujet : résultat de l'objectif principal à l'âge de 4 ans ; il est ensuite prévu de suivre au long cours les patients sans restriction de temps.

Durée de la recherche : 8 ans pour l'objectif principal.

Durée d'analyse des données : 6 mois.

Le promoteur se réserve le droit d'interrompre l'essai en raison d'un défaut d'inclusion. L'étude pourra être arrêtée par décision conjointe de l'autorité compétente, du promoteur ou de l'investigateur coordonnateur.

III. Déroulement pratique de la recherche

Cette étude est adossée à la prise en charge habituelle des patients recrutés lors de leur consultation/hospitalisation. Elle n'interfère pas dans la prise en charge des patients. Les modalités de suivi et de prise en charge sont laissées au libre choix des équipes soignantes et des familles. Il n'est imposé qu'une mesure de l'acuité visuelle aux 4 ans (+/- 3mois) de l'enfant. Cette mesure aura lieu lors d'un des examens pluri annuels du suivi normal.

Le médecin investigateur ou son représentant déclaré informera simultanément les deux parents titulaires de l'autorité parentale. (Il est néanmoins possible qu'un seul parent soit titulaire de l'autorité parentale ; dans ce cas, ce dernier attestera dans le formulaire de recueil de consentement qu'il est le seul représentant légal. Il est également possible que l'enfant soit protégé par une mesure de tutelle ; dans ce cas, le médecin devra informer et recueillir l'autorisation du tuteur de l'enfant, représentant légal du mineur).

L'information orale retranscrite dans un document écrit, accompagnée de l'autorisation des parents est un préalable à l'information de l'enfant.

Si l'un des titulaires de l'autorité parentale ou autre représentant légal refuse la participation de l'enfant, ce dernier ne sera pas inclus dans l'étude.

Après acceptation des titulaires de l'autorité parentale, l'information de l'enfant sera ensuite réalisée par le médecin et les parents de façon concertée et de manière adaptée à ses capacités de compréhension. Un document écrit reprenant cette information sera remis à l'enfant.

L'adhésion personnelle de l'enfant sera recherchée par l'investigateur ; tout refus de l'enfant constitue un critère d'exclusion dans l'étude, même si les parents ont donné leur accord.

Le recueil du consentement aura lieu en consultation dès la suspicion de GC posée motivant la réalisation d'un examen sous AG.

Le consentement sera recueilli par le médecin à l'origine de la prescription de l'examen sous AG.

Un premier recueil d'informations portant sur les antécédents personnels et familiaux de l'enfant ainsi que sur les circonstances de découverte aura lieu lors de cette première consultation.

Lors du premier examen sous AG, après confirmation clinique du diagnostic de GC et avec un accord spécifique des titulaires de l'autorité parentale, on réalisera une prise de sang veineux de deux fois 2,5 ml en vue de la réalisation de la DNAtèque. Ce prélèvement sera réalisé à partir de la voie veineuse utilisée dans le cadre de l'AG.

En cas de non confirmation du diagnostic de GC, le patient sera sorti de l'étude. Le diagnostic retenu sera consigné dans le cahier d'observation.

Un cahier d'observation sera assigné à chaque patient. Le médecin responsable est chargé de reporter toutes informations concernant les traitements médicaux, chirurgicaux (avec compte rendu d'intervention et protocoles anesthésiques), orthoptiques, leurs éventuelles complications ainsi que les comptes rendus de chaque examen éveillé ou sous AG dans un e-CRF : electronic Case Report Form.

Un attaché de recherche clinique (ARC) effectuera chaque année une visite dans chaque centre investigateur pour effectuer un monitoring et pour vérifier la conformité des données transmises, avec le dossier de chaque patient.

Le cahier d'observation est conservé par le service au sein duquel le patient est suivi. Le e-CRF continue à être complété tout au long du suivi du patient.

En cas de changement de région du patient, un nouveau cahier d'observation est adressé dans le nouveau centre au sein duquel il est suivi pour poursuivre le recueil de données (tous les centres français proposant une prise en charge des glaucomes congénitaux étant associés à cette étude, le nouveau centre de suivi sera très probablement un de ces centres investigateurs.)

En cas de suivi dans un centre non investigateur, un questionnaire annuel sera adressé au patient afin de recueillir les principales informations concernant sa prise en charge et les résultats en termes d'acuité visuelle, de pression intraoculaire et d'intégration scolaire et sociale.

En cas de perdu de vue, le patient et son médecin traitant seront recontactés par téléphone et/ou par courrier pour en connaître la raison et proposer une poursuite du suivi dans un centre investigateur.

A. Critères d'arrêt de participation à l'étude

Les patients pour lesquels le diagnostic de GC n'est pas retenu au terme de l'examen initial sous AG. Le diagnostic différentiel posé est alors consigné dans le cahier d'information et le suivi du patient est assuré normalement par l'équipe soignante.

Chaque sujet pourra sortir de l'étude par décision de l'autorité administrative compétente, du promoteur et de l'investigateur coordonnateur mais aussi par décision d'un co-investigateur ou par décision de l'intéressé lui-même conformément à la réglementation et comme il est mentionné dans le formulaire de recueil du consentement.

B. Bénéfices, risques et contraintes de l'étude

Les patients bénéficieront d'une prise en charge spécialisée et d'une surveillance dans le cadre habituel du suivi de leur pathologie.

Il n'y a aucun bénéfice individuel direct pour les patients qui se prêteront à cette étude. L'objectif est une meilleure connaissance du GC et de son suivi.

C. Collection biologique

Pour chaque sujet inclus dans l'étude, un prélèvement sanguin de 2 x 2.5 ml sur tube EDTA sera réalisé après accord spécifique des détenteurs de l'autorité parentale.

Les tubes de prélèvements seront identifiés selon la même procédure d'identification que pour les cahiers d'observation, sur des étiquettes spécifiquement dédiées, fournies par le promoteur.

Les prélèvements seront acheminés dans un délai de 4 heures à la structure qui en assurera la conservation sur site, à -80°C. Lorsque le nombre d'échantillons sanguins de patient prélevés et conservés sera jugé suffisant, le promoteur, par l'intermédiaire du Centre de Ressources Biologiques (CRB) du CHRU de Lille, organisera le rapatriement des échantillons dans la structure de conservation centralisée, à savoir le Centre de Ressources Biologiques du CHRU de Lille, qui assurera également l'extraction de l'ADN et la conservation de la DNAtèque résultante. Le rapatriement entre les centres sera dévolu à un transporteur agréé.

La collection biologique ainsi recueillie sera conservée sous la responsabilité du Professeur Rouland, investigateur coordonnateur.

A la fin de la recherche biomédicale, la collection et les éléments subsistant après analyse seront déclarés auprès de l'autorité compétente (Ministère en charge de la Recherche) et intégrés à la déclaration d'activités de préparation, conservation et utilisation d'éléments biologiques humains à visée recherche du CHRU de Lille. A terme, si des éléments subsistent jusqu'à ce que le sujet atteigne sa majorité, ce dernier sera recontacté et il lui sera demandé expressément de signer un nouveau consentement.

La DNAtèque sera destinée à la recherche de facteurs génétiques ayant un impact sur le pronostic ou la thérapeutique du GC. Une stratégie pan-génomique à haut débit est envisagée dans le cadre de l'étude, afin d'identifier par liaisons génétiques de nouveaux facteurs. En fonction du nombre de sujets, une méthodologie différente sera envisagée (stratégie GWAS sur puce Illumina HUMAN OMNI 2.5, ou une stratégie par séquençage exomique). Si des éléments venaient à être identifiés, un séquençage serait réalisé afin d'affiner le résultat de l'analyse. Ces éléments sont mal connus à ce jour et validés uniquement sur des petites populations. Il est par conséquent impossible d'en faire une liste qui soit fiable à grande échelle. En aucun cas les échantillons ne pourront être analysés dans un cadre autre que celui du glaucome.

Un comité de pilotage de 5 à 10 membres, représentatif du milieu médical et scientifique, sera établi pour la gestion de la collection biologique.

Sur un plan pratique, le CRB assurera la gestion des échantillons biologiques en vue de leur analyse ultérieure, leur stockage et la gestion de ceux-ci dans leurs aspects de référencement, de stockage, de traçabilité des entrées, sorties ou incidents. Ces aspects de l'activité du CRB sont certifiés conformes à la norme ISO 9001v2008 par l'AFAQ-AFNOR.

Le stockage et la centralisation des produits biologiques sont coordonnés par le CRB grâce à un logiciel de gestion de prélèvements biologiques qui permet une traçabilité rigoureuse de chaque échantillon. Ce système utilise des étiquettes spécifiques à code barres. Ce logiciel appelé Databiotec® est localisé et géré par le centre d'investigation clinique (CIC) de Lille. Son accès est contrôlé par mot de passe. Chaque connexion est enregistrée et l'accès à la base de données est limité selon un profil personnel d'utilisateur. Tous les mouvements et événements liés à l'existence d'un échantillon (entrées, sorties, réintégrations, incidents de la chaîne de froid) sont enregistrés et interrogeables dans le logiciel.

Ce logiciel de gestion et de traçabilité des échantillons permet de gérer : le numéro de code des sujets, l'étiquetage des échantillons, le contenu des tubes, l'appartenance des tubes à un protocole de recherche, les dates d'entrée et de sortie de la banque, le type de pathologie, les problèmes éventuellement rencontrés.

Chaque échantillon sera identifié de manière unique : le prélèvement appartient à une étude et à un sujet. L'échantillon est identifié à l'aide d'un code barres. Un

lecteur de code barres permet d'accéder automatiquement à toutes les informations de l'échantillon. La méthode et les conditions de prélèvement, les intervenants, les informations cliniques, les examens complémentaires, la contamination, la qualité, la dangerosité, l'emplacement de l'échantillon sont enregistrés.

DataBiotec® permet une description précise de tout type de matériel de conservation (conteneurs) en précisant :

- les éléments de stockage : étagères, tiroirs, racks, boîtes, puits.
- la gestion des emplacements : occupé, réservé, disponible.

Il intègre la création d'une sélection d'échantillons paramétrables qui permettent d'obtenir des regroupements logiques :

- Listes des prélèvements et échantillons
 - d'une même journée
 - d'une même étude
 - de même nature
 - pour un même technicien
 - dans un même congélateur

La température de stockage des échantillons est contrôlée par des enregistrements continus et les différents conteneurs sont sous alarme centralisée. Un congélateur de secours est disponible afin de pallier rapidement à toute panne.

Les locaux de stockage sont sécurisés (code d'accès électronique, alarme d'intrusion, surveillance vidéo des locaux).

IV. Logistique de l'étude

A. Equipes participantes

Cette étude fait participer l'ensemble des équipes prenant en charge des glaucomes congénitaux en France soit 23 centres :

Investigateur Coordonnateur : Professeur Jean-François Rouland

Service ophtalmologie du CHRU de Lille

Tel : 03 20 44 53 54

Jean-françois.rouland@chru-lille.fr

Annexe 1 : Co-Investigateur(s)

B. Financement de l'étude

Annexe 2 : Financement de l'étude

V. Données recueillies durant l'étude

Toutes les données médicales sont recueillies au sein d'un dossier retranscrit dans un CRF électronique.

A. Recueil des données initiales

Lors de l'examen initial, les données épidémiologiques sont recueillies : le sexe, l'âge à la découverte du diagnostic, les antécédents familiaux et personnels sont recherchés (traitements déjà instaurés, conjonctivites, voies lacrymales) ; l'ensemble des résultats médicaux sont recueillis et un premier examen en consultation éveillée est réalisé permettant de recenser les circonstances de découverte de la maladie : premiers signes cliniques alertant la suspicion de GC, date des premiers signes, personne à l'origine de la première consultation, médecin consulté en premier. Un arbre généalogique est également réalisé. Si une prise en charge médicale est mise en place, celle-ci est également notée.

Après la réalisation de cet examen, si la suspicion du GC est forte, un examen sous anesthésie générale doit être effectué afin de confirmer le diagnostic et de débiter la prise en charge sans tarder (179,180). De nombreux éléments sont à rechercher : tout d'abord on note le protocole anesthésique complet ; un examen ophtalmologique complet est par la suite réalisé permettant de conclure à la prise en charge à effectuer selon le diagnostic posé.

Enfin, comme toutes les affections génétiques, l'examen de l'enfant est complété par celui des parents (généralement normal dans le glaucome congénital isolé autosomique récessif), de la fratrie, et du maximum de membres de la famille.

Annexe 3 : Présentation du PHRC

L'évaluation initiale doit être effectuée sous AG :

- La réfraction, quand elle est possible, retrouve une myopie liée à la buphtalmie et un astigmatisme lié aux anomalies cornéennes.

- La pachymétrie reflète l'œdème cornéen, parfois important (1000 µm et plus). L'influence de l'épaisseur cornéenne sur la mesure de la pression intraoculaire n'est pas clairement documentée, contrairement à l'adulte, puisqu'il s'agit d'un épaissement non constitutionnel et réversible (181).
- L'examen des disques optiques doit être effectué en premier, suivi par la mesure de la PIO et les diamètres de la cornée, et enfin la gonioscopie. L'excavation physiologique chez le nourrisson est moindre que chez l'adulte.

- La PIO est mesurée avec le tonomètre portable de Perkins® ou Tono-Pen® (plus difficile à calibrer et à utiliser en décubitus dorsal), sous AG : insuffisante seule pour confirmer le diagnostic sauf si elle est extrêmement élevée car l'AG peut diminuer la PIO.
 - La PIO physiologique chez l'enfant est inférieure à celle de l'adulte et augmente avec l'âge (182).
 - Sous AG : baisse d'environ 40 % liée aux gaz halogénés (183,184) : 2 % de sévoflurane inhalé correspond à une diminution de pression de 40 % environ par rapport à l'état d'éveil (185)
 - Baisse de la PIO par relâchement musculaire
 - Baisse de la PIO par la réduction de la perfusion
 - Attendre l'endormissement complet : œil centré
 - À titre d'exemple, la pression physiologique chez un nouveau-né sous AG est d'environ :
 - 5 mmHg à la naissance
 - 7 mmHg à 6 mois
 - 8 mmHg à 1 an

- Examen du segment antérieur
 - Cornée : évaluation de la transparence cornéenne : Œdème / ruptures descémétiques (différentes de celles liées au forceps qui sont verticales) / microphthalmie
 - Recherche une mégalocornée
 - Un diamètre > 11 mm avant l'âge d'un an ou > 13 mm à tout âge doit être considéré comme suspect.

- Un diamètre de 14 mm est typique de buphtalmie avancée.
- Normal:
 - 10 mm à la naissance
 - 11.5 mm à 1 an
 - 12 mm à 2 ans
- Mesure du diamètre cornéen moyen : (diamètre cornéen vertical + diamètre cornéen horizontal) / 2

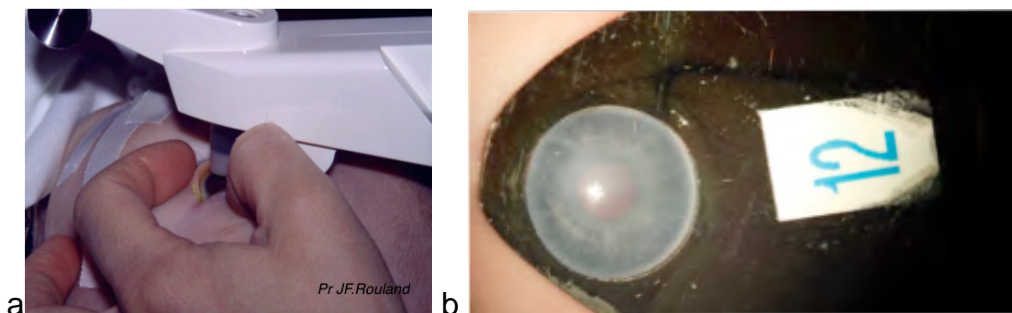


Figure 38 : Examen sous AG – a : Prise de la PIO : Tonopen- b : mesure du diamètre cornéen.

- Mesure de la profondeur de la chambre antérieure
- Malformations associées :
 - Aniridie
 - Syndrome de clivage : embryotoxon / correctopie
 - Sclérocornée
- Longueur axiale antéro-postérieure
 - Buphtalmie : échographie en mode A ou B : indice précieux d'évolutivité du glaucome avec myopisation (186).
 - Allongement harmonieux cornéo-scléral. Permet de différencier une buphtalmie et une mégalocornée congénitale isolée dans laquelle la longueur axiale n'est pas augmentée.
 - En cas de trouble cornéen important, l'écho en mode B permet d'analyser le segment postérieur.
 - Cet examen est très utile pour la surveillance du glaucome.

- Longueur axiale normale (187) :
 - 1 mois : 18.7 mm
 - 4 mois : 20 mm
 - 11 mois : 21 mm
 - 2 ans ½ : 22 mm
 - 7 ans : 23 mm

- Gonioscopie : lorsque la transparence cornéenne le permet :
 - L'interprétation de ces angles est difficile, d'une part parce que les goniodysgénésies peuvent prendre de multiples aspects et d'autre part parce que les rapports des éléments sont modifiés par la buphtalmie. Cependant on peut noter que :
 - Le trabéculum est généralement clair
 - L'éperon scléral est mal visible
 - La bande ciliaire est absente ou très brève ; elle est parfois visible au travers d'une base de l'iris de structure anormale, recouverte d'un tissu transparent, ce qui est considéré comme la membrane de « Barkan ».
 - Parfois le stroma irien peut manquer laissant voir la couche pigmentée et la vascularisation radiaire de l'iris.
 - Et/ou insertion antérieure de l'iris masquant le trabéculum
 - Hoskins (38) distingue :
 - L'insertion irienne plate, antérieure sur le trabéculum ou postérieure au niveau de l'éperon scléral,
 - L'insertion irienne concave, où la base de l'iris se comporte comme une vague montant à l'assaut d'une jetée. L'angle apparaît extrêmement large, mais avec une bande ciliaire très brève ou inexistante.

- UBM : analyse le segment antérieur en cas de troubles des milieux (188).

B. Examens du suivi

Les patients sont examinés après la chirurgie initiale sous AG : diminution de l'œdème cornéen, de la pachymétrie, normalisation tensionnelle, mesure de la longueur axiale.

La PIO et le diamètre de la cornée doivent être surveillés à intervalles réguliers : l'élargissement progressif du diamètre de la cornée est un signe important de glaucome incontrôlé congénital analogue à la perte progressive du champ visuel dans le glaucome adulte.

La réfraction cycloplégique doit être effectuée à intervalles réguliers.

Dans les suites opératoires, une surveillance rapprochée est mise en place avec examens sous AG réguliers déterminant la nécessité d'éventuelles interventions chirurgicales complémentaires et des consultations pour évaluer le comportement visuel de l'enfant.

Annexe 4 : Fiches supplémentaires du suivi

Annexe 5 : Fin d'étude PHRC

Les examens sous AG initialement pluriannuels sont espacés selon l'évolution de la pathologie et le contrôle de la pression intraoculaire : 1 mois / 3 mois/ 6 mois et tous les ans. Passé un certain âge et selon la coopération du patient, les examens peuvent ensuite être réalisés éveillé. Le suivi est maintenu à vie, le contrôle de la pression intraoculaire n'étant jamais acquis de façon définitive.

L'évolution habituelle de la maladie laisse supposer deux scénarios :

- Maturation postnatale de l'angle avec résolution de l'hypertonie, la chirurgie permettant dans ces cas de passer un cap. Certains cas publiés de résolution spontanée sans traitement vont dans le sens de cette hypothèse.
- Persistance d'un obstacle à l'écoulement de l'humeur aqueuse, avec un tonus difficile à contrôler malgré les interventions itératives et un pronostic plus défavorable.

C. Informations données aux parents

- Conseil génétique :
 - Le diagnostic anténatal ne semble pas pouvoir être proposé en raison du caractère curable de la pathologie.

Annexe 6 : Fiches prélèvement

- S'il existe un premier cas dans la fratrie, surtout si les parents sont consanguins, ceux-ci doivent être prévenus du risque de 25 % de récurrence et il faut examiner l'enfant dès sa naissance.
- Dans quelques cas, le diagnostic a pu être évoqué en anténatal devant la découverte échographique d'une buphtalmie (189).
- Le diagnostic prénatal est possible mais doit s'envisager avant la conception avec recherche des mutations connues dans la famille. Notons cependant que le diagnostic certain n'est pas toujours possible.
- En cas de possibilité diagnostique certaine, il peut être proposé à la douzième semaine de grossesse une biopsie de trophoblaste, laquelle conduit au diagnostic positif ou non et à une éventuelle IMG.
- Expliquer qu'il y aura une ou plusieurs interventions et qu'un suivi long et rigoureux sera nécessaire.
- Prise en charge sérieuse de l'amblyopie.
- Informer sur les signes d'alerte de récurrence : opacification de la cornée, augmentation de la taille de l'œil, larmoiement clair, photophobie récidivante...
- Surveillance à vie.
- Parfois une malvoyance demeure par myopie forte, opacités résiduelles de cornée : informer les parents d'un projet éducatif spécifique, le plus souvent au sein d'une école normale (AV 2 à 3/10 suffisante pour un apprentissage en milieu normal).

Annexe 7 : Fiches d'information et de consentement

VI. Données recueillies pour l'analyse descriptive de thèse

Ce travail étant une analyse descriptive du PHRC-N, il s'agit d'une étude prospective menée sur les dossiers des enfants suspects de GC inclus dans 23 centres prenant en charge chirurgicalement des glaucomes congénitaux en France depuis avril 2013 jusqu'en décembre 2015.

Ont été inclus dans l'étude, tous les enfants âgés de moins de 4 ans sans limite d'âge gestationnel, pour qui l'hypothèse d'un GC conduit à la réalisation d'un examen ophtalmologique sous AG. Ont été exclus les enfants ayant déjà bénéficié d'une intervention pour prise en charge d'un GC.

Le diagnostic de GCP est défini au terme de l'examen sous AG en accord avec les recommandations de l'American Academy of Ophthalmology : il est défini par la présence d'un angle irido-cornéen ouvert à la gonioscopie associée à au moins un critère :

- PIO élevée pour l'âge,
- Anomalies cornéennes (stries de Haab, cornée trouble, augmentation du diamètre cornéen),
- Anomalie du nerf optique, suspecte de glaucome,
- Symptômes : photophobie, larmoiement, blépharospasme

Pour l'examen sous AG, le protocole anesthésique devait être renseigné, car on sait que le sévoflurane entraîne une diminution de la PIO de 40 % environ par rapport à la phase d'éveil. Ainsi les valeurs rapportées correspondent aux valeurs brutes mesurées, non rapportées à la baisse pressionnelle induite par les gaz d'anesthésie ni à la pachymétrie. L'ensemble des données recueillies durant l'étude a été décrit dans le paragraphe V du chapitre matériel et méthodes.

L'étude épidémiologique, dont les critères de jugement ont été définis plus haut (Introduction-III-D), est une analyse faite de façon globale et en sous-groupe précoce et sous-groupe tardif, selon l'âge d'apparition des premiers signes.

Nous analysons la rapidité de la prise en charge définie comme le temps entre les premiers signes cliniques et le premier examen sous anesthésie générale. Un délai supérieur à 1 mois étant considéré comme un retard.

Les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs (%). Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type. La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel® de la suite Microsoft Office® 2008. L'analyse de données a été réalisée avec le logiciel R version 3.2.2, au service

d'Épidémiologie et Evaluation Cliniques du CHRU de Lille. Concernant l'analyse univariée descriptive :

- les variables quantitatives sont décrites grâce à leurs paramètres de position et de dispersion Elles sont représentées à l'aide d'un histogramme et/ou d'une boîte à moustache.
- les variables qualitatives sont décrites par l'effectif et le pourcentage pour chaque modalité. Un diagramme en barres ou un diagramme circulaire est réalisé en fonction du nombre de modalités.

Le coût en terme de puissance statistique d'une analyse intermédiaire implique qu'aucune ne fut prévue a priori dans le protocole du PHRC-N.

Aucune analyse inférentielle n'a donc été réalisée dans cette thèse afin de respecter cette contrainte méthodologique.

L'analyse réalisée ici est donc purement descriptive. Elle permettra d'observer des tendances mais en aucun cas d'apporter une conclusion définitive que seul l'emploi de tests statistiques serait en mesure de donner.

RESULTATS

I. Mise en place du PHRC-N : Etat actuel

- L'ouverture des centres a débuté en avril 2013 avec le centre de Lille.
- Sur l'année 2013, 10 centres ont été ouverts 8 autres centres ont rejoint l'étude en 2014, puis 4 autres en 2015. Le tableau 2 recense l'ouverture des centres.
- Certains centres prévus initialement lors de l'établissement du protocole n'ouvriront pas : Nice et Nancy car ils ne prennent pas en charge de GC. Le centre des XV-XX à Paris n'ouvrira pas non plus : une demande de surcoût a été réclamée, non aboutie s'agissant d'une étude profitable à tous les centres ouverts.
- 1 centre est encore en attente d'ouverture : celui de Besançon.

Tableau 2 : Rythme d'ouverture des centres.

Année d'ouverture	2013	2014	2015	2016
Nombre de centres ouverts	10	18	22	23
	Lille	Dijon	Necker	Besançon
	Amiens	Caen	Reims	
	Strasbourg	Toulouse	Rouen	
	Saint Etienne	Bordeaux	Brest	
	Nantes	Rennes		
	Angers	Marseille		
	Lyon	Poitiers		
	Rothschild	Limoges		
	Grenoble			
	Tours			

- Le rythme d'inclusion est inférieur à celui attendu :
 - 62 patients ont été inclus contre 132 attendus.

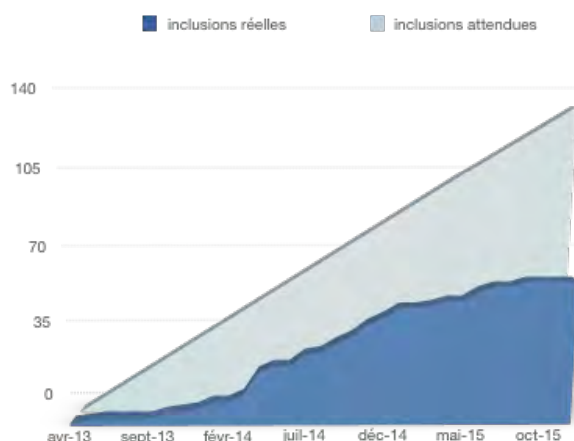


Figure 39 : Rythme d'inclusion.

- Les centres sont ouverts en moyenne depuis 20 mois (1 à 31 mois).
- 62 patients ont été inclus sur une période moyenne de 20 mois, ce qui correspond à une incidence de la pathologie de 37.5 cas par an et à une incidence mensuelle de 3.13 cas par mois. Par centre, l'incidence moyenne annuelle est de 1.37 (écart-type 3.20) avec une grande différence selon les centres.
- On note déjà 3 centres principaux : Marseille, Lille et la fondation Rothschild.

Tableau 3 : Rythme des inclusions.

Centres	Investigateur principal	Nombre d'inclusions	Durée depuis l'ouverture (mois)	Taux d'inclusion
1.Amiens	Pr Bremond-Gignac	3	26	1.38
2.Angers	Dr Jallet	2	25	0.96
4.Bordeaux	Pr Korobelnik	0	21	0
5.Brest	Dr Cochard Marianowski	0	1	0
6.Caen	Pr Mouriaux	0	22	0
7.Dijon	Pr Bron	0	22	0
8.Grenoble	Dr Palombi	1	24	0.50
9.Lyon	Pr Denis	2	25	0.96
10.Limoges	Pr Robert	1	11	0
11.Lille	Pr Rouland	16	31	6.19
12.Marseille	Pr Denis	25	21	14.29
15.Nantes	Dr Le Meur	1	25	0.48
17.Rothschild	Dr Dureau	6	25	2.88
18.Necker	Dr Olivier Roche	0	9	0
20.Poitiers	Dr Mercié	0	20	0
21.Reims	Pr Ducasse	0	6	0
22.Rouen	Pr Muraine	0	4	0
23.Saint Etienne	Pr Gain	1	26	0.46
24.Strasbourg	Pr Speeg-Schatz	2	26	0.92
25.Rennes	Pr Mortemousque	2	21	1.14
26.Toulouse	Dr Moalic	0	22	0
27.Tours	Pr Pisella	0	23	0

II. Epidémiologie

A. Étude de la population

- 62 patients ont été inclus depuis avril 2013.
- Ces patients étaient répartis en 2 groupes selon l'âge d'apparition des signes cliniques : le groupe précoce (< 3 mois) comprenait 17 enfants, soit 31 % de l'effectif total, le groupe tardif (\geq 3 mois) comprenait 37 enfants, soit 69 % de l'effectif total (8 données manquantes).
- On notait 47 % de filles (n=29) et 53 % de garçons (n=33), ce qui correspond à un sex-ratio de 1.14. Cette répartition était différente selon le groupe. En effet, on notait une proportion inverse pour le groupe précoce et le groupe tardif. Le groupe précoce comprenait 35 % de garçons et 65 % de filles alors que le groupe tardif retrouvait 65 % de garçons contre 35 % de filles.
- L'âge moyen du diagnostic était de 234 jours (écart-type = 188) pour l'effectif global, 205 jours (écart-type = 203) pour le groupe précoce et 242 jours (écart-type = 184) pour le groupe tardif (12 données manquantes). Le diagnostic est établi lors de l'examen sous anesthésie générale. Il est donc retardé par rapport à l'apparition des premiers signes. La majorité des patients glaucomateux ont été diagnostiqués et opérés au cours des douze premiers mois de vie.

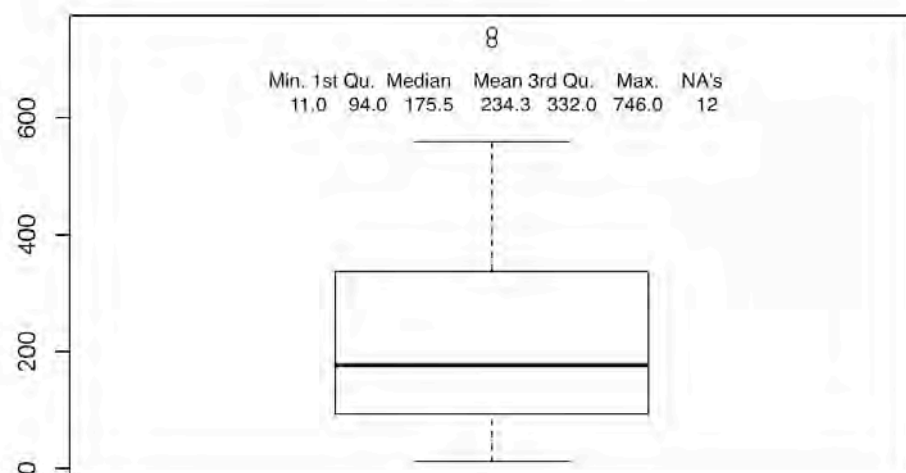


Figure 40 : Répartition de l'âge du diagnostic.

Tableau 4 : Composition des deux groupes.

Type de glaucome selon l'apparition des signes	Effectif	Pourcentage
Précoce < 3mois	17	31
Tardif ≥3 mois	37	69
Total	54 (8 manquantes)	100

B. Antécédents familiaux

- On notait une notion de consanguinité parentale dans 15 % des cas de l'effectif complet, ce qui correspond à 9 enfants ; 18 % pour le groupe précoce (n=3) et 8 % pour le groupe tardif (n=3).
- La présence d'un antécédent familial de GC était retrouvée dans 35 % des cas de l'effectif total (n=21), avec un taux de 29 % dans le groupe précoce (n=5) et 35 % dans le groupe tardif (n=13).

Tableau 5 : Analyse en sous-groupes de l'étude de la population.

Données épidémiologiques	Effectif global n= 62 enfants	Analyse en sous-groupes	
		Précoce n= 17	Tardif n= 37
Sexe masculin			
• Effectif	33	6	24
• %	53	35	65
Sexe féminin			
• Effectif	29	11	13
• %	47	65	35
Antécédents familiaux de GCP			
• Effectif	21	5	13
• %	35	29	35
Consanguinité			
• Effectif	9	3	3
• %	15	18	8

III. Clinique

A. Circonstances de découverte et caractéristiques cliniques au diagnostic

- Les premiers signes cliniques alertant la suspicion de GC étaient repérés dans 45 % des cas par la famille pour l'effectif global. Cette prédominance était retrouvée pour le groupe précoce, dans 47 % des cas, ainsi que pour le groupe tardif dans 49 % des cas. Le pédiatre et la maternité ont un rôle

important également dans la découverte des premiers signes puisqu'ils représentent respectivement une proportion de 27 % et 10 % pour l'effectif global. Dans le groupe précoce, 18 % des premiers signes sont découverts à la maternité. La distribution des indicateurs initiaux est détaillée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Analyse en sous-groupes de la personne ayant découvert les premiers signes.

Personne à l'origine de la découverte des premiers signes	Effectif global n= 62 (1 donnée manquante)	Analyse en sous-groupes	
		Précoce n= 17	Tardif n= 37
Famille			
• Effectif	28	8	18
• %	45	47	49
Pédiatre			
• Effectif	17	3	10
• %	27	18	27
Ophthalmologiste			
• Effectif	6	1	5
• %	10	6	14
Médecin traitant			
• Effectif	0	0	0
• %	0	0	0
Garderie/ crèche			
• Effectif	2	1	0
• %	3	6	0
Maternité			
• Effectif	6	3	3
• %	10	18	8
Autre			
• Effectif	2	1	1
• %	3	6	3

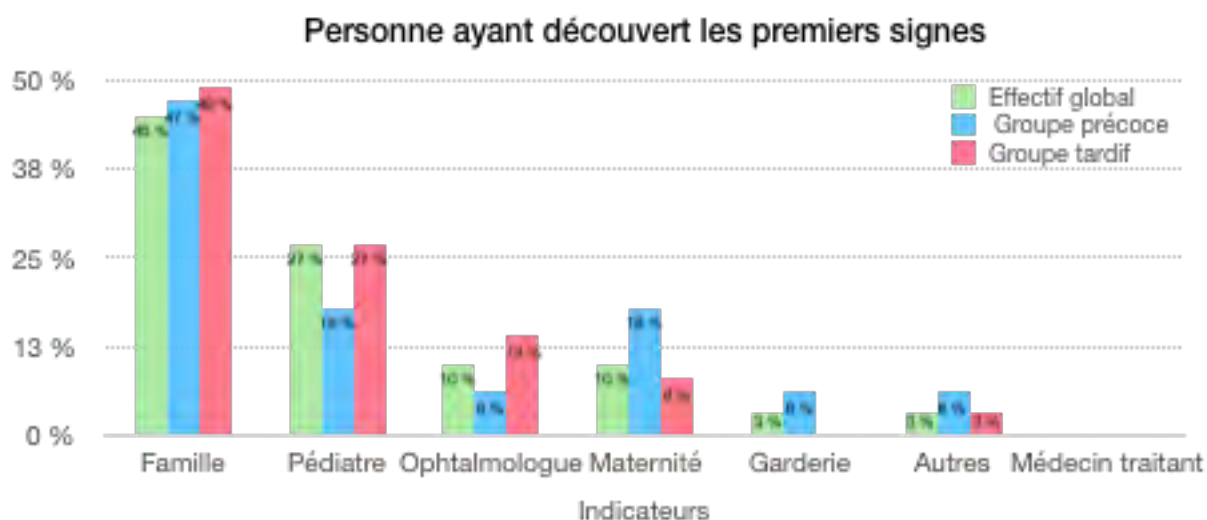


Figure 41 : Représentation des indicateurs des premiers signes.

- Une fois le diagnostic suspecté, le premier médecin consulté était l'ophtalmologiste dans 57 % des cas et le pédiatre dans 39 % des cas de l'effectif global. Pour le groupe précoce, il s'agissait principalement du pédiatre dans 59 % des cas, alors que pour le groupe tardif il s'agissait de l'ophtalmologiste dans 59 % des cas. Le médecin traitant n'était consulté que dans 3% des cas. La distribution est détaillée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Analyse en sous-groupes du médecin consulté en premier.

Premier médecin consulté	Effectif global n= 62 (1 donnée manquante)	Analyse en sous-groupes	
		Précoce n= 17	Tardif n= 37
Médecin traitant			
• Effectif	2	0	2
• %	3	0	5
Pédiatre			
• Effectif	24	10	13
• %	39	59	35
Ophtalmologiste			
• Effectif	35	7	22
• %	57	41	59

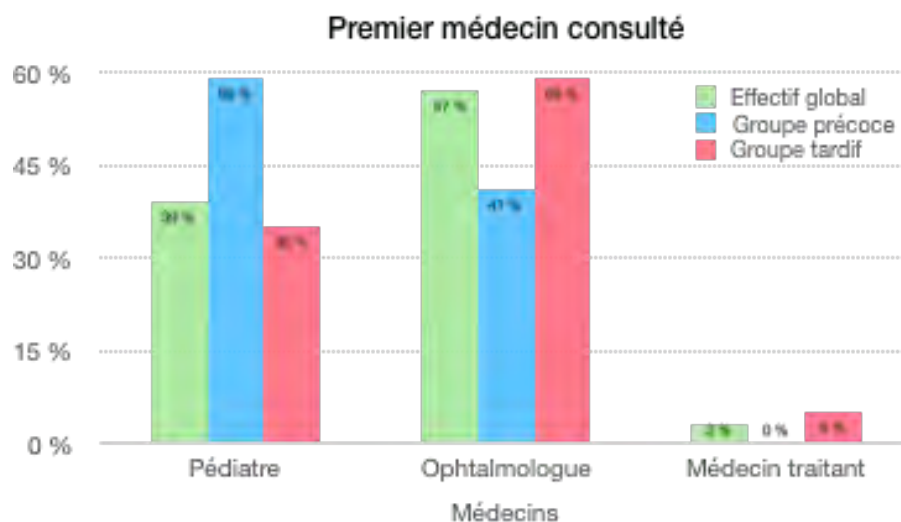


Figure 42 : Représentation du premier médecin consulté.

- Les signes cliniques initiaux qui justifiaient la demande d'un avis spécialisé étaient par ordre de fréquence :
 - L'œdème cornéen dans 28 % des cas (n=34),
 - La buphtalmie dans 19 % des cas (n=23),
 - Un épiphora (larmoiement) dans 16 % des cas (n=20),
 - La photophobie dans 15 % des cas (n=18).

- D'autres points d'appel étaient plus rares :
 - Autres : 11 % : mégalocornée, excavation papillaire, nystagmus,
 - Frottement oculaire (5 %), blépharospasme (2 %),
 - Anomalies oculomotrices : strabisme (3 %).

Cette répartition avec une analyse en sous-groupes est détaillée dans le tableau 8, il semblerait que l'œdème soit le point d'appel le plus fréquent aussi bien dans le groupe précoce que tardif, respectivement 38 % contre 24 %. Le larmoiement semble plus représenté dans le groupe tardif que dans le groupe précoce. L'analyse en sous-groupes est la suivante :

- L'œdème cornéen dans 38 % des cas (n=13) du groupe précoce contre 24 % du groupe tardif (n=19)
- La buphtalmie dans 26 % des cas (n=9) du groupe précoce contre 15% du groupe tardif (n=12)
- Un épiphora (larmoiement) dans 12 % des cas (n=4) du groupe précoce contre 19% du groupe tardif (n=15)
- La photophobie dans 6 % des cas (n=2) du groupe précoce contre 17 % du groupe tardif (n=13).

Tableau 8 : Données en sous-groupes des premiers signes cliniques.

Premiers signes cliniques	Effectif global n= 62	Analyse en sous-groupes	
		Précoce n= 17	Tardif n= 37
Buphtalmie			
• Effectif	23	9	12
• %	19	26	15
Epiphora/larmoiement			
• Effectif	20	4	15
• %	16	12	19
Œdème de cornée			
• Effectif	34	13	19
• %	28	38	24
Photophobie			
• Effectif	18	2	13
• %	15	6	17
Frottement des yeux			
• Effectif	6	1	5
• %	5	3	6
Blépharospasme			
• Effectif	3	0	3
• %	2	0	4
Strabisme			
• Effectif	4	1	2
• %	3	3	3
Autre			
• Effectif	14	4	9
• %	11	12	12

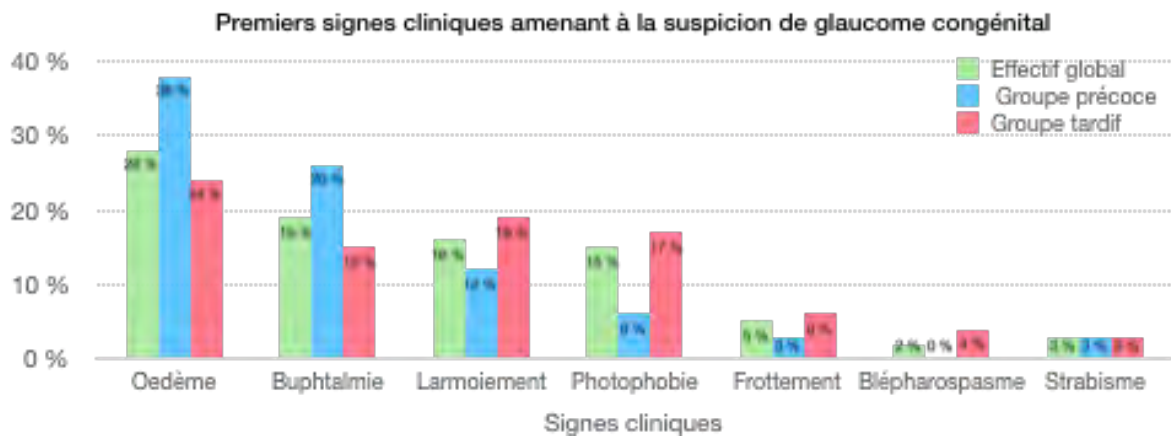


Figure 43 : Représentation des premiers signes cliniques.

- L'âge moyen à la découverte des premiers signes était de 151 jours pour l'effectif global (écart-type = 230), 0,29 jour pour le groupe précoce (écart-type = 0,47) et 220 jours pour le groupe tardif (écart-type = 249) (8 données manquantes).

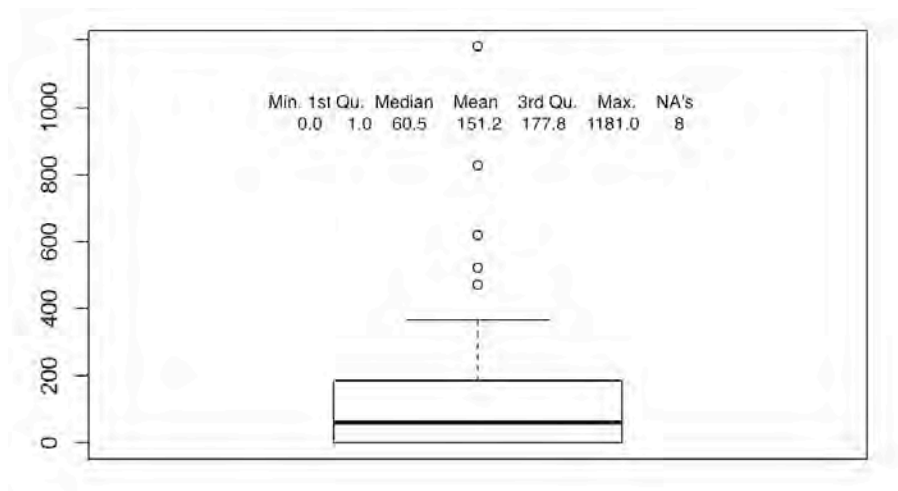


Figure 44 : Répartition de l'âge moyen de la découverte des premiers signes.

- Le délai de prise en charge, correspondant au délai écoulé entre la découverte des premiers signes et le premier examen sous AG, était de 109 jours (écart-type = 139) pour l'effectif global, 205 jours (écart-type = 203) pour le groupe précoce et 63 jours (écart-type = 58) pour le groupe tardif (12 données manquantes).

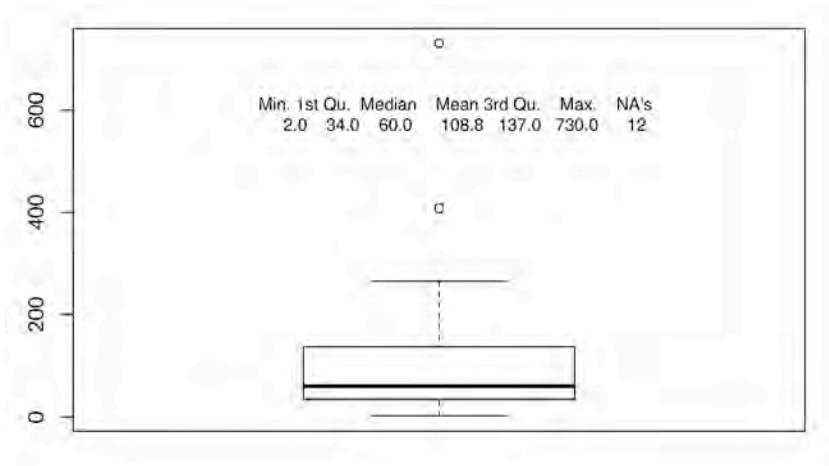


Figure 45 : Répartition du délai de prise en charge.

- Quant au délai d'efficacité ophtalmologique, correspondant au délai entre la date du premier examen en consultation éveillée et la date du premier examen sous AG, il était de 37 jours pour l'effectif global (écart-type = 24), 37 jours (écart-type = 22) pour le groupe précocé et 36 jours (écart-type = 25) pour le groupe tardif.

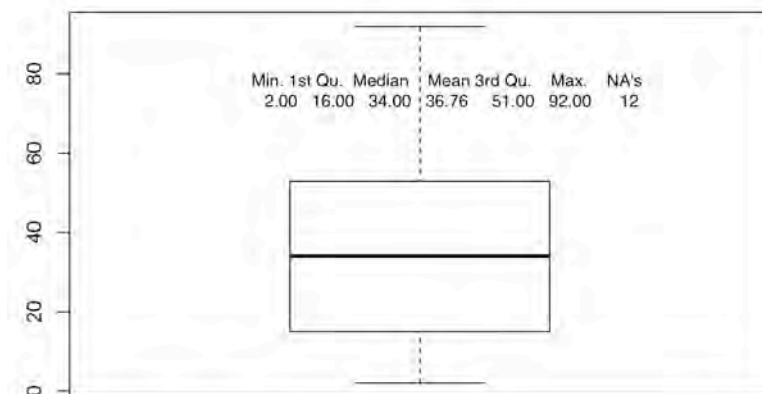


Figure 46 : Répartition du délai d'efficacité ophtalmologique.

Tableau 9 : Estimation des différents délais.

Prise en charge	Effectif global Moyenne (écart type) en jours	Analyse en sous-groupes (en jours)	
		Précocé Moyenne (écart-type)	Tardif Moyenne (écart-type)
Age à la découverte des premiers signes	151 (230)	0.29 (0.47)	220 (249)
Délai de prise en charge	109 (139)	205 (203)	63 (58)
Délai d'efficacité ophtalmologique	37 (24)	37 (22)	36 (25)

B. Caractéristiques de l'examen sous anesthésie générale préopératoire

- L'étude des caractéristiques de l'examen sous AG préopératoire est résumée dans le tableau 10 avec analyse en sous-groupes :
 - Le diamètre cornéen moyen préopératoire était de 12.32 mm (écart-type = 1.44)
 - La pachymétrie moyenne était de 610.50 μm (écart-type = 134.40)
 - La longueur axiale moyenne était de 20.71 mm (écart-type = 2.52)
 - La pression intraoculaire préopératoire moyenne non corrigée était de 15.40 mmHg (écart-type = 6.90) pour l'effectif global.

Tableau 10 : Données en sous-groupes de l'examen sous anesthésie générale initial préopératoire.

	Effectif global	Ecart-type	Glaucome	Moyenne	Ecart-type	Normes pour l'âge
Diamètre cornéen moyen (mm)	12.30	1.44	Précoce Tardif	12.15 12.30	0.97 1.25	≤ 10.50 mm ≤ 12.00 mm
Longueur axiale (mm)	20.71	2.52	Précoce Tardif	19.97 21.19	1.88 2.69	≤ 18.7 mm ≤ 22 mm
Pachymétrie moyenne (μm)	610.50	134.40	Précoce Tardif	637.80 610.50	158.30 122.70	≤ 548 μm ≤ 561 μm
PIO (mmHg) brute	15.40	6.90	Précoce Tardif	16.40 15.30	6.60 6.70	≤ 10 mmHg ≤ 12.6 mmHg

C. Type de glaucome

- Dans 83 % des cas, l'atteinte était bilatérale (n=40) (14 données manquantes).
- La répartition globale du type de glaucome montre une large prédominance de glaucomes primitifs isolés : 81 %, suivis des cornéo-trabéculodysgénésies dans 11 % des cas (mégalo-cornée) et des irido-trabéculodysgénésies dans 4 % (un seul cas, il s'agissait d'une aniridie). Lorsque la pathologie est bilatérale, le type de glaucome est identique sur les deux yeux (13 données manquantes). Une suspicion de glaucome n'était finalement pas positivée : il s'agissait d'une rupture cornéenne par forceps ; un glaucome s'intégrait dans un syndrome de Sturge Weber Krabbe.

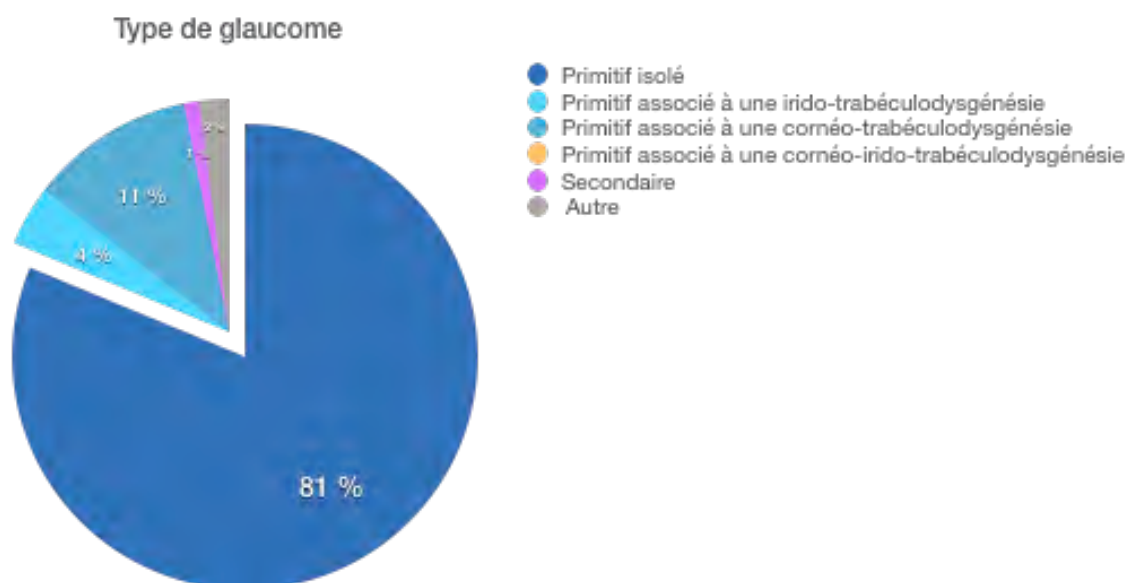


Figure 47 : Répartition selon le type de glaucome.

Tableau 11 : Type de glaucome.

Type de glaucome	Effectif global n= 49 enfants	Analyse en sous-groupes	
		Précoce n= 16	Tardif n= 33
Primitif isolé			
• Effectif	39	14	25
• %	81	88	76
Primitif associé à une irido-trabéculodysgénésie			
• Effectif	2	0	2
• %	4	0	6
Primitif associé à une cornéo-trabéculodysgénésie			
• Effectif	6	2	4
• %	11	12	12
Primitif associé à une cornéo-Irido-trabéculodysgénésie			
• Effectif	0	0	0
• %	0	0	0
Secondaire			
• Effectif	1	0	1
• %	1	0	3
Autre			
• Effectif	1	0	1
• %	2	0	3

IV. Prise en charge et suivi

A. Prise en charge chirurgicale

- Un retard diagnostique (délai de prise en charge > 1 mois) était présent dans 76 % des cas (n=38) (12 données manquantes).
 - 75 % des cas dans le groupe précoce (n=11)
 - 76 % des cas dans le groupe tardif (n=27)
- Le délai chirurgical : une fois le diagnostic établi, le délai de la prise en charge chirurgicale est immédiat dans 100 % des cas unilatéraux et dans 88 % des cas bilatéraux. Lorsque le glaucome est bilatéral, on note que dans 12 % des cas, l'intervention du premier œil est retardée : à une semaine dans 5 % des cas, à 15 jours dans 2.5 % des cas, et très rarement après un mois.
- Le deuxième œil est opéré dans ¼ des cas le même jour que le premier œil, dans ¼ des cas à une semaine, dans 18 % des cas à 15 jours et dans 1/3 des cas, un délai de un mois est requis entre les deux yeux.

Tableau 12 : Délai d'intervention chirurgicale.

Délai d'intervention chirurgicale	Cas unilatéraux (n= 8)	Cas bilatéraux (n= 40)	
		1 ^{er} œil	2 ^{eme} œil
Immédiat			
• Effectif	8	35	10
• %	100	88	25
1 semaine			
• Effectif	0	2	9
• %	0	5	23
15 jours			
• Effectif	0	1	7
• %	0	2.5	18
1 mois			
• Effectif	0	1	11
• %	0	2.5	28
2 mois			
• Effectif	0	1	3
• %	0	2.5	8

Délai de la prise en charge chirurgicale du deuxième oeil dans les cas bilatéraux

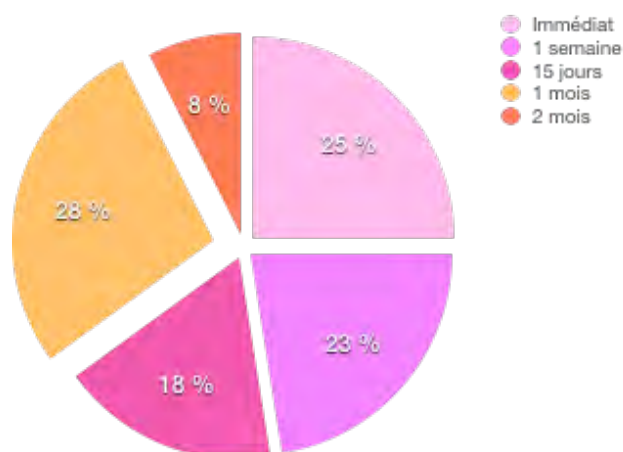


Figure 48 : Délai de la prise en charge chirurgicale du deuxième œil dans les cas bilatéraux.

Le type de chirurgie était représenté dans 27 % des cas par la trabéculotomie isolée, 14 % par la trabéculotomie, 16 % par la trabéculotomie combinée à la trabéculotomie et 9 % par la sclérectomie. La trabéculotomie était toutefois réalisée dans 60 % des cas si l'on considère l'ensemble des chirurgies combinées réalisant une trabéculotomie. On notait également la combinaison d'une ou plusieurs de ces chirurgies avec la mise en place d'un implant de drainage, pratique uniquement réalisée dans un centre.

Tableau 13 : Type de chirurgie initiale (n= 77 yeux)

Type de chirurgie	Répartition	Type de chirurgie	Répartition
Goniotomie		Trabéculotomie	
• Effectif	1	• Effectif	21
• %	1.3	• %	27
Trabéculo / lectomie		Implant + sclérectomie	
• Effectif	12	• Effectif	13
• %	16	• %	17
Trabéculotomie + sclérectomie		Implant + sclérectomie + trabéculotomie	
• Effectif	8	• Effectif	3
• %	10	• %	4
Sclérectomie		Implant + sclérectomie + trabéculotomie + trabéculotomie	
• Effectif	7	• Effectif	1
• %	9	• %	1.3
Trabéculotomie			
• Effectif	11		
• %	14		

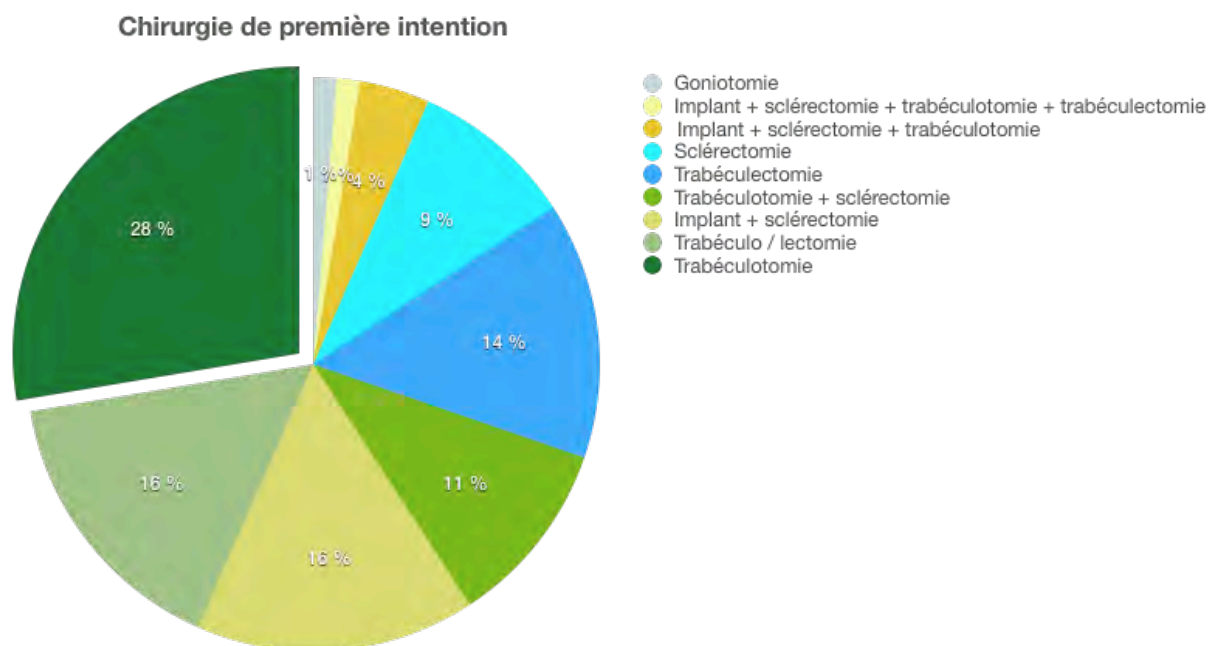


Figure 49 : Répartition globale du type de chirurgie de première intention.

Tableau 14 : Type de chirurgie initiale selon les trois centres principaux.

Type de chirurgie	Marseille (n=29 yeux)	Lille (n= 17 yeux)	Rothschild (n= 11 yeux)
Trabéculotomie			
• Effectif	0	17	0
• %	0	100	0
Trabéculo / lectomie			
• Effectif	0	0	8
• %	0	0	73
Trabéculotomie + sclérectomie			
• Effectif	7	0	0
• %	24	0	0
Implant + sclérectomie			
• Effectif	13	0	0
• %	45	0	0
Trabéculectomie			
• Effectif	0	0	2
• %	0	0	18
Goniotomie			
• Effectif	0	0	1
• %	0	0	9
Implant + sclérectomie + trabéculotomie			
• Effectif	3	0	0
• %	10	0	0
Implant + sclérectomie + trabéculotomie + trabéculectomie			
• Effectif	1	0	0
• %	3	0	0
Sclérectomie			
• Effectif	5	0	0
• %	18	0	0

La surveillance peut amener à la réalisation d'une nouvelle intervention chirurgicale. Sur une année de suivi des patients inclus, la moitié des enfants (52 %) n'ont bénéficié que d'une seule intervention, tandis que 29 % ont bénéficié de deux interventions, 9 % de trois interventions, 8 % de quatre interventions. Nous avons analysé le type de la seconde intervention selon la première :

- trabéculotomie → trabéculectomie
- trabéculectomie → trabéculo-lectomie
- trabéculo-lectomie → trabéculo-lectomie
- sclérectomie → needling ou trabéculo-lectomie ou trabéculectomie

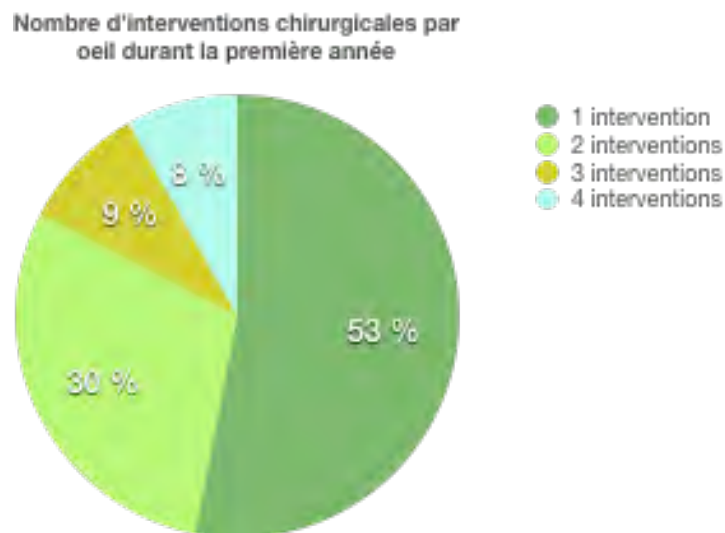


Figure 50 : Nombre moyen d'interventions par oeil durant la première année de suivi.

B. Suivi

L'analyse du rythme de suivi sur la première année a été réalisée uniquement sur les patients lillois (n=17), faute de données pour les autres centres. On retrouve un suivi classique pour l'ensemble des patients pris en charge : examen sous AG à 1 mois, 3 mois, 6 mois puis tous les 6 mois après l'intervention.

L'analyse du critère de jugement principal ne peut être réalisée lors d'un PHRC-N en cours. De plus, le recul est insuffisant pour analyser l'acuité visuelle.

Nous avons toutefois analysé la baisse pressionnelle (PIO) à un mois postopératoire selon l'intervention chirurgicale.

La PIO moyenne sous AG préopératoire était de 15.40 mmHg (écart-type = 6.90) pour l'effectif global, 16.40 mmHg pour le groupe précoce et 15.30 mmHg pour le groupe tardif. Cette valeur moyenne doit être corrigée à la hausse (40 %) pour être significative car elle est obtenue sous AG. Pour rappel, la PIO pour un âge inférieur à un an ne doit pas dépasser 10 mmHg.

La PIO postopératoire à 1 mois, était en moyenne de 10.10 mmHg pour l'effectif global, de 8.80 mmHg pour le groupe précoce et de 10.30 mmHg pour le groupe tardif. Cela correspond à une baisse pressionnelle de 31% globalement, 41 % pour le groupe précoce et de 29 % pour le groupe tardif à un mois postopératoire.

Tableau 15 : Baisse pressionnelle à 1 mois postopératoire avec analyse en sous-groupes.

PIO préopératoire (mmHg) moyenne (écart-type)			PIO à un mois postopératoire (mmHg) moyenne (écart-type)			% de baisse pressionnelle moyenne (écart-type)		
G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
15.40 (6.90)	16.40 (6.60)	15.30 (6.7)	10.10 (3.50)	8.80 (3.00)	10.30 (3.60)	- 31 % - 4.70 (7.20)	- 41 % - 6.70 (6.00)	- 29 % - 4.50 (7.30)

G1: global G2: précoce G3: tardif

On remarque une baisse pressionnelle moyenne de 49 % si l'intervention initiale était une trabéculotomie, de 47 % en cas de trabéculotomie combinée à la sclérectomie, de 42 % en cas de sclérectomie, de 39 % en cas de trabéculectomie, de 35 % en cas de trabéculotomie combinée à la trabéculectomie, et de 23% en cas de chirurgie associant un implant avec un autre type de chirurgie. On ne peut évaluer le succès pressionnel car celui-ci ne s'évalue pas à un mois postopératoire et le succès n'est pas ramené qu'à un chiffre.

Tableau 16 : Baisse pressionnelle à un mois postopératoire selon le type de chirurgie.

Type de chirurgie	PIO préopératoire (mmHg) moyenne (écart-type)	PIO à un mois postopératoire (mmHg) moyenne (écart-type)	% de baisse pressionnelle % / moyenne (écart-type)
Trabéculotomie	17.80 (6.80)	9.00 (2.50)	- 49 % / - 8.60
Trabéculo / lectomie	14.20 (5.50)	9.20 (2.30)	- 35 % / - 5.00
Trabéculotomie + sclérectomie	17.20 (8.60)	9.10 (3.70)	- 47 % / - 8.10
Implant + sclérectomie	14.00 (3.30)	10.75 (4.90)	- 23 % / - 3.20
Trabéculectomie	19.50 (7.50)	11.80 (3.40)	- 39 % / - 7.70
Sclérectomie	16.20 (6.80)	9.50 (3.20)	- 42 % / - 6.70

G1: global G2: précoce G3: tardif

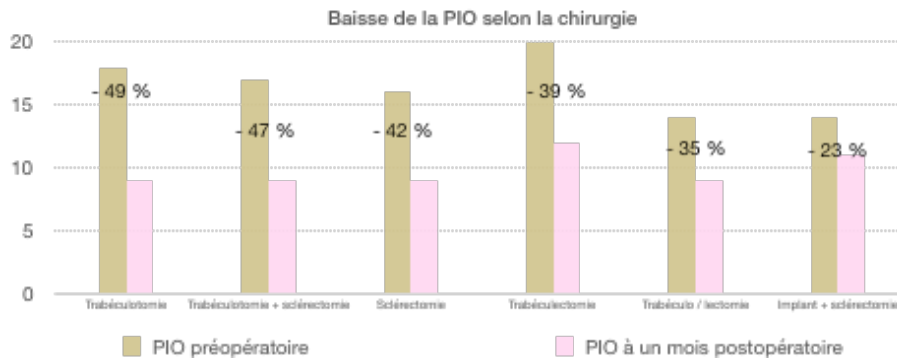


Figure 51 : Evaluation de la PIO en fonction des deux groupes.

Il sera ensuite intéressant d'analyser l'évolution du diamètre cornéen, de la longueur axiale et de la pachymétrie postopératoire. Cependant les résultats à un mois sont trop précoces pour qu'il soit pertinent de les évaluer.

Il faudra également réaliser une analyse en sous-groupes selon la baisse pressionnelle. Cette analyse sera faite en fin de PHRC-N.

Nous n'avons pas analysé les complications chirurgicales, le devenir visuel (amblyopie), le statut réfractif, en raison du très jeune âge de la majorité des enfants. L'ensemble de ces points sera évalué avec une analyse en sous-groupes selon le type de chirurgie effectuée, afin de déterminer une éventuelle référence chirurgicale permettant le meilleur pronostic visuel pour l'enfant. Il faut cependant noter qu'il s'agit d'une pathologie rare dont la chirurgie est difficile, et que cette prise en charge chirurgicale est également influencée par les habitudes chirurgicales de l'opérateur.

DISCUSSION

I. Difficultés du PHRC-N

Il s'agit d'une étude de grande envergure de type prospectif, à inclusion multicentrique, de dimension nationale, avec un suivi des enfants sur 4 ans, qui comporte également une analyse génétique permettant d'étudier les mutations responsables. Celle-ci permettra d'unifier les pratiques dans le traitement des glaucomes de l'enfant.

La mise en place de notre étude comporte plusieurs difficultés.

Ces difficultés sont dues premièrement à son caractère multicentrique : l'ouverture des centres nécessite un entretien individualisé avec chaque investigateur afin de présenter l'étude, son objectif et ses modalités de réalisation ; un entretien téléphonique doit être ainsi réalisé. Ceci engendre une ouverture décalée des centres et un reflet un peu altéré de l'incidence de la pathologie.

Concernant notre étude, débutée en avril 2013, actuellement un centre n'est pas encore ouvert. Cela n'interférera pas dans l'analyse des critères de jugement principaux et secondaires puisqu'ils sont basés sur un calcul de sujets nécessaires. Aussi la durée de l'étude sera plus longue car le nombre d'enfants à inclure est retardé par la mise en place non encore effectuée dans tous les centres.

Il est également important de souligner que l'ouverture se fait auprès de l'investigateur principal, c'est-à-dire très souvent le chef de service qui n'est cependant pas nécessairement l'opérateur principal de la pathologie concernée. Ce point doit être reconnu car il entraîne lui aussi un retard à l'inclusion.

C'est ainsi que cette analyse nous a permis de constater que des gros centres nationaux n'avaient, au terme d'un an d'ouverture, inclus aucun enfant dans l'étude, ce qui ne correspond pas à la réalité de la pratique dans les services concernés. Il

est clair que le taux d'inclusion inférieur à celui attendu aura des conséquences en termes de coût de l'essai et de la pertinence de l'étude, et représente un point négatif pour un PHRC-N.

De là, repose tout l'intérêt des évaluations intermédiaires pour repérer les centres ouverts mais non participatifs. Il est essentiel de prendre contact avec chaque investigateur, de connaître l'opérateur principal et de leur présenter, d'une manière commune, le protocole ainsi que les informations qui doivent être recueillies. Cette étape est indispensable pour permettre un taux d'inclusion optimal et va être réalisée à la suite de notre analyse.

En effet, l'ARC a pour mission d'identifier les causes de sous-inclusion en enquêtant auprès des investigateurs (appels téléphoniques), en consultant le screening log / registre des éligibles non inclus, en consultant le rapport du nombre d'études menées par le centre et en consultant l'enquête de faisabilité (nombre de personnes éligibles par an dans le centre).

Communiquer régulièrement au cours d'un PHRC-N pour transmettre aux intervenants d'une recherche, les informations relatives au bon déroulement du protocole, à la réglementation ou à la vigilance, pour améliorer le taux d'inclusion, pour motiver l'investigateur et ses collaborateurs, et au final pour améliorer la qualité des données recueillies, est primordial.

Dans ce contexte, nous avons mis en place une newsletter semestrielle permettant aux centres de suivre les inclusions. Il est nécessaire de cibler les investigateurs mais surtout leurs collaborateurs.

Notre seconde difficulté est l'absence d'ARC sur les sites principaux ou de financement auprès de ces centres. En effet, nous avons mis en évidence par cette analyse trois centres principaux d'inclusions. L'analyse du e-CRF montre un remplissage partiel voire absent pour de nombreux patients. Nous avons interrogé les centres investigateurs sur ce défaut d'inclusion ou de remplissage des données et la raison principale évoquée est la logistique lourde de l'essai.

Le e-CRF présente de nombreux avantages : premièrement il accélère et simplifie le recueil, la validation, et le traitement des données ; deuxièmement il améliore la qualité des données par des contrôles a priori ; troisièmement il fournit des services de suivi continu pour les moniteurs et les promoteurs. L'avantage par

rapport à un CRF papier est une logistique plus légère, une optimisation des visites sur site par une préparation en amont, une meilleure qualité des données en entrée, une confidentialité et une sécurité, un contrôle automatisé pendant la saisie des données (queries automatiques) et un contrôle qualité centralisé en temps réel (indicateurs, tableaux de bords).

Cependant, il nécessite un travail de retranscription des données qui peut être chronophage pour l'investigateur principal et donc partiellement réalisé. Ainsi nous étudions la possibilité d'un financement pour développer des ARC dans ces centres principaux ou pour mettre en place un ARC mobile qui remplirait le e-CRF.

Le e-CRF étant complété a posteriori (nécessité d'un ordinateur, d'un réseau internet et d'un code investigateur), il est également important d'informer les investigateurs et leurs collaborateurs de l'intérêt d'un remplissage correct des dossiers de consultation : nous recommandons ainsi aux investigateurs d'imprimer le protocole pour chaque patient et de le compléter directement lors de la consultation (qui peut être réalisée par un quelconque médecin du service) ou de l'examen sous anesthésie générale. Cela permet une retranscription largement simplifiée dans le e-CRF et donc un meilleur recueil des données.

Un premier état des lieux a été présenté en mai 2015 lors du congrès national de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO), un second sera présenté en 2016 correspondant aux résultats de notre travail de thèse. Il est en effet reconnu que de transmettre les informations sur le déroulement de l'étude, l'état d'avancement, le taux d'inclusion atteint, les difficultés rencontrées et les réponses apportées est essentiel au bon déroulement d'une étude de cette amplitude.

Par cette analyse, nous relançons notre ARC, coordinatrice principale entre les investigateurs des centres, leurs collaborateurs et le promoteur. Après avoir mis en place l'étude dans les centres, il est nécessaire de réaliser des reportings rapprochés qui renforceront la puissance de l'étude, en évitant d'avoir des données erronées ou insuffisantes : il faut relever les problèmes rencontrés par les centres et y apporter des solutions, répertorier les difficultés rencontrées lors d'un monitoring et ainsi avoir une action corrective pour améliorer le PHRC-N. Il est probable que la formation des intervenants au protocole au début de l'étude et en cours de l'étude n'ait pas été

suffisante ; celle-ci va être renouvelée au cours de l'année 2016 en ciblant les acteurs principaux de la pathologie dans les services.

Au terme de ce travail, nous avons pu établir un questionnaire qui sera remis aux investigateurs afin de cibler les causes de sous-inclusion ou de mauvaise qualité des données (données manquantes) :

- Participation à un essai en parallèle de leur activité (prise en charge des patients et tâches administratives)
- Participation à un essai avec la même population
- Logistique lourde et compliquée
- Logistique ou CRF de l'étude inadaptée
- Mauvais ciblage des investigateurs : le médecin du service traitant les glaucomes congénitaux est-il au courant de la mise en place du PHRC dans son centre ?
- Manque de personnel dédié à la recherche
- Absence de reconnaissance ou de compensation du temps dédié à la recherche

Après avoir identifié les causes, une action ciblée pourra ainsi être menée envers chaque centre :

- Identifier éventuellement un autre investigateur principal dans le centre et organiser une nouvelle réunion de mise en place.
 - présentation du protocole avec explication détaillée de l'essai, confrontation investigateurs réticents / convaincus, recrutement des patients, explication du e-CRF
- Identifier un référent de l'étude plus approprié.
- Développer un ARC mobile pour le remplissage des données : alléger la tâche des investigateurs.
- Rappeler l'intérêt de l'étude pour tous : motiver les investigateurs et collaborateurs impliqués dans l'étude.
- Appels téléphoniques réguliers, monitoring.

Une modification sur le e-CRF n'est pas envisageable car l'ensemble des données recueillies est indispensable à l'analyse des critères de jugement du PHRC-N. De

plus, s'agissant d'une pathologie rare, le recueil de ces données est tout à fait gérable. Aussi, les critères d'inclusion sont déjà très étendus et ne peuvent être élargis.

La communication autour de ce PHRC est indispensable et sera poursuivie afin de motiver et fidéliser les investigateurs : newsletters régulières, communication annuelle lors du congrès de la SFO, réunions avec les investigateurs, e-mails de remerciement après chaque inclusion.

II. Données épidémiologiques et cliniques, comparaison à la littérature

A. Etude de la population

Nous avons inclus 62 patients. Cet effectif est tout à fait conséquent en regard de la rareté de la pathologie et nous permet d'avoir des résultats fiables. Depuis avril 2013, en France, le nombre de naissances enregistrées est d'environ 1 600 000 (190). On enregistre 62 enfants présentant un GC, correspondant à une incidence de 1/25 000 en France sur cette période. Cette incidence est à mesurer avec précaution étant donné que l'ouverture des centres s'est déroulée sur plusieurs années et que tous les centres nationaux ne sont pas ouverts depuis avril 2013. En effet, la plupart des centres ne sont ouverts que depuis 2014 et comme nous l'avons indiqué dans la première partie de la discussion, le taux d'inclusion est sous-évalué par des inclusions manquantes dans certains centres. Cette incidence est donc actuellement sous-évaluée : les valeurs s'affineront avec la durée de l'étude.

L'incidence attendue était le double de celle retrouvée. Il ne nous a pas été possible de recenser le nombre exact d'enfants ayant eu un GC dans les centres investigateurs qui n'auraient pas été inclus, mais on peut largement supposer que certains centres comme Bordeaux, Toulouse, Necker, Caen, Dijon ont dû drainer des glaucomes congénitaux depuis leur participation à l'étude.

Il est à noter que, considérant la rareté de la pathologie étudiée, certains centres ne recrutent aucun patient.

Il est cependant nettement identifié une disparité inter-régionale, et l'on recense trois centres principaux de GC en France : le centre de Marseille, de Lille et celui de la fondation Rothschild. Cette répartition sera responsable d'un effet centre sur les données analysées et notamment sur les facteurs pronostiques. Une étude très récente, rétrospective, évaluant l'épidémiologie du glaucome congénital en région PACA retrouvait une incidence de 1/13 000 (191). Une étude sur l'incidence en Europe occidentale, prospective menée en Grande-Bretagne par Papadopoulos et Al. chiffrait une incidence du GCP à 1/18 500 (2). À plus grande échelle, un travail international ayant des objectifs similaires à notre étude CONGLAU est en cours depuis 2011 : il s'agit de The Childhood Glaucoma Research Network (CGRN) (192) qui tente d'établir des recommandations dans nos pratiques autour du glaucome congénital.

Le sex-ratio retrouvé est de 1.14, reflétant une quasi égalité entre les sexes comme l'avait décrit Papadopoulos (2). D'autres études retrouvaient une prédominance masculine, avec un ratio de 3 garçons pour une fille (193,194). Il est possible que nos résultats tendent à évoluer vers cette prédominance masculine. En effet, on recensait actuellement 53 % de garçons contre 49 % lors de notre présentation au congrès de la SFO en 2015. Seul Quaranta (8) retrouvait une prépondérance féminine. La différence de répartition des sexes entre le groupe précoce et tardif ne semble pas avoir été mise en évidence dans des études antérieures, et nous n'avons pas d'explication rationnelle à cette différence.

B. Antécédents familiaux

A propos de la consanguinité, il est reconnu que le GC est une pathologie plus fréquente dans les populations consanguines (193–195). Il n'est donc pas surprenant de retrouver un taux de 15 % dans notre étude, ceci corrobore avec la littérature. Papadopoulos et al. retrouvaient chez les patients présentant un GCP, un taux de 16 % de consanguinité : il s'agissait d'une population principalement Pakistanaise (2). Le fait de retrouver un taux qui semble plus important dans le groupe précoce peut s'expliquer par le fait que la connaissance de la consanguinité entraîne une attitude plus attentive aux pathologies qui peuvent lui en être liées et donc une mise en évidence souvent plus précoce des premiers signes cliniques. L'étude menée en

PACA retrouvait un taux de 11.8 % de consanguinité (191), expliqué par une forte proportion d'enfants appartenant à une population migratoire d'origine nord-africaine où le taux de consanguinité entre les deux parents est plus important. En effet, La fréquence et la gravité des glaucomes congénitaux sont plus élevées dans certaines populations notamment au Maghreb et au Moyen-Orient, en lien avec une fréquence plus grande des mariages consanguins (178,196). Ainsi Il représente la première cause de cécité de l'enfant dans ces pays avec un taux de consanguinité chez les enfants présentant un glaucome congénital atteignant jusqu'à 87 %.

Dans l'étude CONGLAU, le recueil des origines ethniques des parents des enfants inclus dans l'étude a été supprimé, car il s'agit d'une donnée sensible. La loi est très claire sur ce point, puisque dans le cadre de la recherche biomédicale, l'origine ethnique ne peut être collectée que dans les seuls cas où elle est justifiée par la finalité de la recherche (197). L'objectif principal du protocole étant la mise en évidence d'une relation entre l'âge de la découverte du glaucome congénital et l'acuité visuelle à l'âge de 4 ans, cette donnée n'est pas justifiée.

Deuxième point, au cours de la première année de l'étude, un amendement auprès du CPP avait été réalisé concernant le critère d'inclusion suivant : garçons ou filles âgés de moins de 4 ans. Il était prévu initialement que l'âge gestationnel des nouveau-nés devait être d'au moins 36 semaines d'aménorrhée. Il était cependant nécessaire que l'étude puisse inclure les prématurés, ce qui est le cas actuellement. En effet, les prématurés à très faible poids de naissance et/ou à l'âge gestationnel inférieur à 32 semaines d'aménorrhée sont à risque élevé d'anomalies oculaires (1). La proportion plus élevée de GC précoce chez les prématurés est expliquée par la présence d'un trabéculum immature. Tawara et Inomata montrent que la formation du trabéculum débute sur son versant antérieur pour avancer en direction du Schlemm ; la partie indifférenciée du trabéculum resterait à l'état de réseau endothélial avec la présence d'un tissu épais subcanaliculaire qui produit un obstacle à l'écoulement et est donc responsable d'une élévation de la PIO (36). Le fait d'inclure les enfants nés avant 36 semaines d'aménorrhée n'a pas d'incidence sur la population et ne modifie donc pas l'homogénéité de l'étude. Par ailleurs, notre étude ne modifie absolument pas le protocole de surveillance habituel de ces patients, ni leur prise en charge. La suspicion d'un GC conduit à la réalisation d'un examen sous

anesthésie générale qui confirmera le diagnostic et permettra la réalisation dans le même temps du geste chirurgical thérapeutique. Cet examen est toujours réalisé lorsque l'enfant, prématuré ou non, ne présente aucune contre-indication à l'anesthésie générale. L'enfant ne court aucun risque lors de cette étude car les visites, les examens et la prise en charge réalisés sont nécessaires et sont ceux recommandés, qu'il soit ou non prématuré. Le taux de patients prématurés pris en charge pour un glaucome congénital est important : ne pas les inclure aurait diminué fortement le taux d'inclusion et aurait entraîné un biais sur la représentativité de la population lors de l'analyse de l'étude.

Cependant, la prématurité n'est pas un critère pronostique évalué dans notre étude. Aziz et Al. ont récemment montré que le taux de prématurité dans leur étude avoisinait les 24 % de manière globale (191). Cette donnée était conforme au chiffre retrouvé de 30.9 % de prématurité par Fen'Kova et al.(198).

Concernant les antécédents familiaux, dans plus d'un tiers des cas, est retrouvé un antécédent familial de glaucome congénital. Ce taux élevé d'atteinte familiale s'explique d'un point de vue génétique, la forme primitive pouvant être autosomique récessive liée à une atteinte du gène CYP1B1 avec une pénétrance variable (199) ; elle peut être également liée à une mutation récessive LTBP2 et dominante MYOC (18,24,195,200). Malgré tout, la connaissance des déterminants génétiques n'est pas complète (201). Notre étude CONGLAU comporte une analyse génétique systématique proposée à la famille après avoir délivré une information sur les risques de GC chez l'enfant et sa future descendance. Elle permettra de connaître davantage les mutations responsables de cette pathologie, en recherchant les facteurs génétiques ayant un impact sur le pronostic ou la thérapeutique du GC. Cette analyse est d'autant plus motivée lorsqu'une notion de consanguinité est mise en évidence. L'identification des gènes sera utile pour le dépistage des porteurs et le dépistage de masse, sera intéressante sur le diagnostic et la prise en charge thérapeutique en établissant des facteurs pronostiques, et permettra également un diagnostic anténatal. Notre proportion d'antécédents familiaux est concordante avec les données de la littérature et notamment avec celles de Tamçelik et al. (195). Papadopoulos et al., dans leur étude, ont mis en évidence un taux un peu plus faible de 11 % (2).

C. Circonstances de découverte et caractéristiques cliniques au diagnostic

On note une prédominance du glaucome tardif, représenté dans notre étude dans 65 % des cas. Il n'est pas possible de comparer les deux groupes en termes de baisse pressionnelle ou de comportement visuel car il s'agirait d'évaluer des facteurs pronostiques, non analysables en cours de PHRC-N. Il sera intéressant d'évaluer le pronostic visuel et de le comparer entre les deux groupes. L'équipe de Papadopoulos retrouve une répartition similaire avec 40 % de glaucomes survenus dans les 3 premiers mois de vie (2) ; l'étude menée en région PACA (191) note une répartition largement différente avec 70 % des enfants appartenant au groupe précoce dans cette étude. Une explication de cette différence, proposée par Aziz et Al. est que dans leur série, le référent initial était le pédiatre, ce qui permettait un diagnostic plus rapide dès les premiers jours de l'enfant.

Dans notre étude et celle de Papadopoulos, les premiers signes cliniques alertant à la suspicion de GC étaient repérés dans la moitié des cas par la famille elle-même, beaucoup moins formée à détecter les signes précoces de la maladie, sans qu'une différence ne semble exister entre les deux groupes. Le pédiatre et la maternité sont les référents initiaux dans un tiers des cas. On remarque également que lorsque le diagnostic est suspecté, le premier médecin consulté est l'ophtalmologiste dans 57 % des cas ; mais dans près de 40 % des cas, la famille se réfère au pédiatre. Le diagnostic n'a jamais été suspecté par le médecin traitant et devant des signes alarmants, il n'est que très rarement consulté. Cette répartition souligne l'importance d'une formation spécifique sur les signes cliniques évocateurs de glaucome congénital auprès des professionnels de santé mais également auprès des parents, très souvent à l'origine de la suspicion. Morin (156) estime qu'un médecin généraliste en France rencontrera un seul cas de glaucome congénital non dépisté dans toute sa carrière, un pédiatre en ville un cas en dix ans, un ophtalmologiste en ville, un cas tous les cinq ans.

Concernant les signes cliniques initiaux, l'œdème cornéen est le principal point d'appel suivi de la buphtalmie et du larmoiement. La buphtalmie et l'œdème cornéen étaient davantage représentés dans le groupe précoce, en lien avec une

déformabilité moindre des tissus oculaires dans le groupe tardif. Dans le groupe tardif, les signes cliniques tels que le larmolement et la photophobie étaient plus représentés. Ces données sont concordantes avec celles décrites dans l'étude indienne de Tamçelik (195).

La répartition était différente dans l'étude de Aziz et al. où la mégalocornée est le premier point d'appel dans 71.7 % du groupe précoce et dans 47.6 % du groupe tardif alors que l'œdème cornéen n'était représenté que dans 38.4 % du groupe précoce et 9.5 % du groupe tardif (191). La justification apportée par Aziz et Al. était que dans l'étude indienne l'accès aux soins était plus difficile et les enfants consultaient donc avec une pathologie plus avancée, où l'œdème avait déjà eu le temps de se constituer. Cette raison évoquée semble critiquable car l'âge moyen du diagnostic était dans l'étude indienne, de 119 jours (4 mois) pour les cas précoces. Cette étude épidémiologique portait sur 311 patients, 600 yeux (195). Aziz et Al. retrouvaient un âge moyen au diagnostic similaire à 4.7 mois. Il n'y a donc pas de retard au diagnostic plus important dans l'étude indienne en comparaison à celle menée en PACA. Par contre, dans notre étude, l'âge moyen du diagnostic était de 234 jours de manière globale (8 mois), 7 mois pour le groupe précoce et 8 mois pour le groupe tardif pouvant expliquer cette répartition plus importante d'œdème cornéen et de buphtalmie, liés à une distension majeure du globe et une PIO non contrôlée. Ce résultat est plus élevé que dans la littérature mais nous sommes en concordance avec le fait que 80 % des glaucomes congénitaux sont diagnostiqués la première année de vie. L'étude de Morgan (9) retrouvait un âge moyen du diagnostic des glaucomes congénitaux primitifs de 5.9 mois.

Si l'on analyse par contre l'âge moyen de la découverte des premiers signes, de 151 jours pour l'effectif global, 0.29 pour le groupe précoce et 220 jours pour le groupe tardif, on s'aperçoit que la majorité des signes cliniques étaient présents dès la naissance pour le groupe précoce et que le diagnostic aurait pu être établi plus rapidement. Nous analysons ci-dessous le retard du diagnostic.

D. Caractéristiques de l'examen sous anesthésie générale

Concernant les données de l'examen sous anesthésie générale préopératoire, elles sont supérieures à la normale. Nos données sont similaires avec celles de la littérature. Meyer (131) retrouvait un diamètre cornéen moyen préopératoire de 13.1

mm et une longueur axiale de 22.3 mm. Henriques et al. avaient montré une relation significative négative entre le diamètre cornéen et la pachymétrie (181). Cette relation n'est pas mise en évidence dans notre étude car elle est faussée par l'œdème cornéen qui augmente l'épaisseur cornéenne. L'hypertonie retrouvée lors de l'examen sous AG est responsable d'un étirement du globe, d'un amincissement cornéen et d'une augmentation du diamètre cornéen puis d'une augmentation de l'épaisseur lorsque la PIO dépasse les capacités endothéliales de la cornée. Selon Mastropasqua et al, cet amincissement est lié à une baisse de la densité des kératinocytes stromaux analysés en microscopie confocale, provoquée par la distension cornéenne (202). Sauer et al. précisait en 2011, dans une étude réalisée chez 160 enfants, qu'il n'existe pas de corrélation entre les millimètres de PIO et les micromètres de la pachymétrie cornéenne (203). Il est ainsi nécessaire lors de la mesure de la PIO à l'aplanation, de ne pas sous-estimer sa valeur par une pachymétrie fine. Aussi par l'étude de Sauer, il convient, lors d'une pachymétrie épaisse, de ne pas établir un facteur correctif sur la mesure de la PIO.

E. Type de glaucome

Dans notre étude, le glaucome est bilatéral dans 83 % des cas. Cette observation est concordante avec les études présentes dans la littérature sur le glaucome congénital dans son ensemble, menées sur des larges populations et qui retrouvent un taux de 70 à 80 % (2,193). Notre étude confirme que la trabéculodysgénésie isolée est largement dominante par rapport aux autres trabéculodysgénésies. L'étude menée en PACA est surprenante par son taux très élevé de bilatéralité (99.3 %).

III. Analyse de la prise en charge chirurgicale

A. Caractéristiques de la prise en charge

Concernant le retard de prise en charge (correspondant au délai entre les premiers signes et le premier examen sous AG), on note un délai supérieur à un mois dans 75 % des cas. Papadopoulos et al. retrouvent un âge moyen de 22 mois (2) correspondant à un retard de diagnostic. Aussi en 2008, une étude menée par Denis et al. à Marseille (204) retrouvait un retard à la prise en charge chez 42.8 %

des enfants. Ce retard de prise en charge rejoint la conclusion faite plus haut de la nécessité de former l'ensemble des intervenants autour de l'enfant, afin qu'un avis spécialisé soit émis dans des délais plus brefs. Lors des consultations, il n'est pas anodin d'entendre de la part des parents, que le diagnostic n'a pas été suspecté devant un simple larmolement de l'enfant, rapporté à un problème d'imperforation des voies lacrymales. La mesure du diamètre cornéen et l'attention particulière portée à l'aspect de la cornée peuvent permettre d'éviter ce retard au diagnostic.

Dans tous les cas, une fois le diagnostic posé, le caractère urgent de la prise en charge chirurgicale n'est pas remis en doute par notre étude. Celle-ci est effectuée immédiatement après avoir posé le diagnostic dans 100 % des cas unilatéraux, et dans 88 % des cas bilatéraux. Pour les cas bilatéraux, $\frac{1}{4}$ des deuxièmes yeux étaient opérés le même jour et le délai était inférieur à 1 mois dans 90 % des cas. La plupart des auteurs opèrent les cas bilatéraux au cours de deux interventions rapprochées. Certains auteurs comme Mandal (159) considèrent que le risque anesthésique est très important à cet âge et préfèrent opérer les deux yeux en un seul temps chirurgical. Nous retiendrons toutefois qu'un quart des deuxièmes yeux sont opérés le même jour que le premier, ce qui concorde peu avec l'attitude dictée par une concertation entre 500 ophtalmologistes spécialisés en ophtalmologie pédiatrique et en glaucome, qui ne recommandent pas la réalisation d'interventions simultanées sur les deux yeux.

Les différentes techniques chirurgicales ont évolué. En 1940, la goniotomie décrite par Barkan était la technique de référence (161), puis a suivi, dans les années 1970, la trabéculotomie permettant une prise en charge dans les cas de cornée trouble. Dans les années 1980, la trabéculéctomie devient la technique de référence. Les résultats montrent des taux de succès supérieurs à 80 % après goniotomie (205), compris entre 82 et 92 % après trabéculotomie (206,207), de 87 à 100 % après trabéculéctomie (208), et de 45 à 91 % avec la technique combinée trabéculéctomie-trabéculotomie, en fonction de la présence ou non d'une anomalie du segment antérieur (170). L'étude de Papadopoulos a analysé ces techniques chirurgicales (2) : la goniotomie a été pratiquée dans 71 % des cas, la trabéculotomie dans 16 % des cas et la trabéculéctomie dans 6 % des cas. Le taux de succès

chirurgical défini comme une PIO inférieure à 17 mmHg est de 54 % sans traitement associé et de 78 % avec traitement.

Dans notre étude, l'analyse des pratiques en France est biaisée par un effet centre et opérateur dépendant. Les interventions les plus communément réalisées sont : la trabéculotomie dans 27 % des cas, principalement effectuée à Lille (dans 100 % des cas) ; la mise en place d'un implant de drainage associé au minimum à une sclérectomie dans 22 % des cas, effectuée surtout à Marseille (58 %) ; la trabéculotomie combinée à la trabéculéctomie dans 16 % des cas : chirurgie principalement effectuée à la fondation Rothschild (73 %). Une place importante est également faite à la trabéculotomie associée à la sclérectomie à Marseille dans 24 % des cas. La sclérectomie et la trabéculéctomie seules ne sont réalisées que dans respectivement 9% et 14 % des cas.

A la différence de l'étude de Papadopoulos menée en 2007, un seul cas de goniotomie a été effectué, probablement lié au fait que les pratiques ont évolué depuis 2007 et que nous avons une part importante de patients présentant un œdème cornéen ne permettant pas sa réalisation. En effet, la trabéculotomie présente l'avantage d'être une approche micro-chirurgicale externe. Ainsi, le risque de blesser la cornée ou le cristallin est beaucoup plus faible et l'intervention peut être réalisée même en cas d'opalescence cornéenne. La goniotomie est moins précise et l'on peut inciser diverses structures de l'angle par cette technique, comme l'ont prouvé des coupes histologiques. Dans notre étude, la trabéculotomie semble être toutefois le geste le plus souvent réalisé (60 % des interventions) combinée ou non à une autre chirurgie.

On notait chez certains enfants des interventions récurrentes après l'intervention initiale. Il s'agit principalement d'enfants ayant bénéficié d'une sclérectomie profonde non perforante qui bénéficient, pour lutter contre la fibrose réactionnelle au niveau du site opératoire, d'une injection sous conjonctivale de 5FU diluée au 7^{ème} jour, à un mois et en cas de remontée pressionnelle ultérieure.

Dans 52 % des cas, aucune reprise chirurgicale n'a été réalisée. Le nombre de ré-interventions est plus faible que dans l'étude de Papadopoulos qui rapporte à l'issue de la première année de suivi, 50 % de secondes interventions, 30 % de troisièmes interventions et 15 % de quatrièmes (2). Cela suggère une probable

meilleure efficacité de la chirurgie, ou amélioration de la technique chirurgicale. Aziz et al. (191) dans l'étude ne portant que sur la sclérectomie profonde non perforante, ne retrouvent que 20 % des cas pour lesquels une seconde intervention a été nécessaire. Ils évoquent une supériorité de la sclérectomie sur les autres techniques chirurgicales perforantes employées.

Dans notre étude, si l'on analyse uniquement la chirurgie par trabéculotomie initiale, aucune indication de reprise n'a été posée. Cependant nous n'avons pas réalisé d'analyse en sous-groupes selon la chirurgie car ce n'est pas le but de l'évaluation intermédiaire du PHRC.

Le nombre d'interventions peut être important : ainsi dans une série de 68 yeux, on notait 2.5 interventions en moyenne \pm 2.4 avec des extrêmes de 1 à 11, au cours d'un suivi moyen de 57.3 ± 36.8 mois (6 à 161 mois) ; l'âge initial de la première chirurgie de glaucome congénital était de 6 ± 5.3 mois (0.7 à 28 mois) (209,210). Il n'est pas encore d'actualité d'évaluer le pronostic visuel selon le type de chirurgie effectuée mais il s'agit d'un des objectifs du PHRC.

Notons également que pour les 52 % d'interventions n'ayant pas bénéficié de reprise chirurgicale, toutes étaient liées à un succès sur les paramètres de contrôle ; aucun cas ne correspondait à un « œil dépassé » par toute ressource thérapeutique. Quant aux reprises chirurgicales, elles sont bien en rapport avec un certain caractère réfractaire du glaucome et non pas à des carences techniques lors des opérations ; tous les opérateurs étant entraînés.

Un des éléments que l'on peut observer est l'absence de paramètres indiquant la nécessité de ré intervention : les paramètres positivant une rechute semblent être une augmentation de la PIO, du diamètre cornéen, de la pachymétrie, de la longueur axiale ou de l'excavation papillaire ; sans pour autant qu'il y ait des critères fiables définis.

Il sera donc très intéressant sur toute la durée du suivi d'évaluer la stabilité ou l'évolution de ces paramètres, que ce soit dans le sens péjoratif ou non, et d'évaluer si cette évolution est en rapport avec une évolution du glaucome ou un succès thérapeutique. C'est le but du PHRC-N.

B. Suivi

La valeur du tonus oculaire postopératoire est à moduler en fonction de l'anesthésie et en fonction de l'âge du patient pour le suivi ultérieur. Pour Mandal (159), le tonus oculaire sous anesthésie générale est considéré comme normal en dessous de 16 mmHg avant l'âge de 1 an, et en dessous de 18 mmHg entre l'âge de 1 an et 3 ans.

L'analyse de la baisse pressionnelle ne peut pas permettre une conclusion en termes d'efficacité et de succès de prise en charge. En effet, le temps de suivi est trop court, et l'on ne peut pas conclure à l'efficacité réelle de l'intervention chirurgicale à un mois postopératoire. A un mois, la transparence cornéenne peut ne pas être redevenue parfaite ; une normalisation de la pachymétrie est un argument fort de guérison ; si l'autre œil a une pachymétrie à 700 microns avec une asymétrie également de longueur axiale, alors on peut suspecter une guérison partielle pouvant nécessiter un traitement chirurgical complémentaire ou un traitement médical adjuvant.

En 1999, Tixier et al. (141) avaient réalisé une étude qui traitait du succès pressionnel de la sclérectomie profonde non perforante ; ils retrouvaient un taux de succès (PIO inférieure à 16 mmHg) de 75 %. Une limite de cette étude était le faible nombre de patients inclus et le suivi court sur 12 mois. Une étude menée à Marseille en 2008 retrouvait un taux de succès de 56 % sans traitement et de 89 % avec traitement à 3 ans pour le glaucome congénital pris précocement en charge (204).

Nous avons retrouvé une différence entre la PIO préopératoire et postopératoire, avec une baisse pressionnelle moyenne de 31% quelle que soit l'intervention réalisée. Ceci est concordant avec les données de la littérature portant sur les techniques chirurgicales étudiées. Par ailleurs, la baisse pressionnelle à un mois semble être plus importante dans le groupe précoce (41 %) que dans le groupe tardif (29 %) sans pour autant qu'on puisse conclure à une différence significative. Cela rejoint l'analyse de Dascotte et al. (177) montrant qu'il existe une relation entre l'âge au moment du diagnostic et le résultat tonométrique à court terme, et que les meilleurs résultats, quelle que soit l'intervention, étaient obtenus entre 3 mois et un an. Aussi dans leur étude, la PIO à très long terme d'une trabéculotomie était dans 74 % des cas inférieure à 21 mmHg sans traitement.

Beaucoup d'auteurs se contentent de pressions beaucoup plus élevées en postopératoire pour affirmer le succès du geste. Morgan (9) estime que lorsque la PIO est inférieure ou égale à 25 mmHg après une intervention, celle-ci est considérée arbitrairement comme un succès vis-à-vis du contrôle du tonus oculaire, que le patient soit traité ou non médicalement. Mullaney (171) estime que le succès chirurgical est obtenu pour une PIO inférieure à 21mmHg. Mandal (159) considère que l'intervention chirurgicale est un succès si la PIO est inférieure à 16 mmHg sous anesthésie générale ou à moins de 21 mmHg au tonomètre de Goldmann, en l'absence de progression de l'excavation papillaire.

Nous insistons sur le fait que la pression intraoculaire peut être un outil précieux dans le suivi pour juger de l'efficacité de la prise en charge chirurgicale. Mais la nécessité de ré intervenir est davantage liée à un faisceau d'arguments basés sur le diamètre cornéen, la PIO, la longueur axiale, la pachymétrie et l'étude du nerf optique. La valeur de la PIO seule n'est pas pertinente étant donné que l'élasticité cornéenne est affectée par l'œdème cornéen. Le chiffre de tonus oculaire a une moindre valeur, du fait de la variabilité des résultats en fonction de l'anesthésie et de l'élasticité cornéenne perturbée.

Les conclusions du PHRC seront d'un grand intérêt, en particulier sur l'évaluation du pronostic visuel. L'étude de Aziz et al.(191) retrouve une mesure de l'acuité visuelle $\leq 0.2 \log \text{Mar}$ ($6/10^{\text{ème}}$) dans 61 % des cas. Ces résultats sont en accord avec ceux d'Ikeda et al (208) qui retrouvent une acuité visuelle inférieure à $0.3 \log \text{Mar}$ ($5/10^{\text{ème}}$) dans 59.5 % des cas. Aussi Papadopoulos et al. (2) retrouvent 41 % des cas ayant une acuité visuelle inférieure à $0.3 \log \text{Mar}$. Dascotte et al. (177) sur le long terme retrouvaient avec la trabéculotomie une acuité visuelle supérieure à $4/10^{\text{ème}}$ dans 55 % des cas et 9 % de cécité ; l'acuité visuelle dans les cas où elle était supérieure à $1/10^{\text{ème}}$ semblait se maintenir. Bodin (211) comme Doucet (158) dans son travail de thèse retrouvait une acuité visuelle finale moyenne de 0,25 LogMAR, soit entre $5/10$ et $6/10$. Tous suivaient une scolarité normale. La sévérité de l'amblyopie étant liée au niveau des lésions oculaires cornéennes et du nerf optique responsables d'une amblyopie mixte, tout d'abord de privation puis réfractive et fonctionnelle.

De là, on reconnaît de nouveau le rôle primordial de l'ophtalmologiste et des orthoptistes dans la prise en charge de l'amblyopie, par correction optique totale et pénalisation du meilleur œil. Une bonne réfraction est indispensable chez ces enfants dont le risque amblyogène est élevé. Les erreurs réfractives les plus souvent rencontrées étant la myopie et l'astigmatisme inverse.

Les résultats épidémiologiques et cliniques de notre étude sont comparables avec ceux retrouvés dans la littérature nationale et internationale pour la même population. Ces résultats seront affinés par l'augmentation des inclusions. Cette étude nous a permis de faire un premier état des lieux épidémiologique mais également sur les différentes pratiques en France dans la prise en charge du glaucome congénital. Une campagne d'information auprès des professionnels de santé autour de l'enfant peut déjà être menée afin de les sensibiliser et d'éviter le retard au diagnostic mis en évidence dans cette étude.

L'étude a par ailleurs permis de souligner les problèmes rencontrés dans notre PHRC-N et de planifier les mesures à prendre. Les principales difficultés rencontrées sont les données manquantes et le défaut d'inclusion. Les biais principaux qui se dégagent de cette étude sont l'effet centre et le biais d'information.

Suite à cette étude, une présentation sera réalisée lors du congrès national de mai 2016 avec pour but de relancer les centres pour augmenter la puissance de l'étude.

CONCLUSION

Le glaucome congénital est une pathologie rare qui englobe plusieurs entités cliniques allant du glaucome primitif isolé jusqu'aux formes associées à des poly malformations oculaires et somatiques.

Notre étude intermédiaire issue du PHRC-N est fiable grâce à son effectif important pour cette pathologie rare dans la population générale. Les résultats épidémiologiques sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature internationale pour des populations similaires. Le traitement du glaucome congénital est aujourd'hui bien connu : il est avant tout chirurgical et vise à rétablir une évacuation plus ou moins physiologique de l'humeur aqueuse. Malgré tout, notre étude montre que les attitudes sont différentes selon les centres et qu'une prise en charge codifiée n'est pas encore établie.

Cette ambitieuse étude nationale qui regroupe l'ensemble des sites traitants des enfants atteints de GC va nous permettre de dresser une description épidémiologique complète du GC en France. Elle mettra en lumière les différences de prise en charge de cette pathologie dans les services d'ophtalmologie en France.

Cette étude sera un outil précieux à la disposition des différents investigateurs, permettant de dégager des facteurs pronostiques, d'améliorer et d'harmoniser la prise en charge de cette pathologie complexe à travers la rédaction de recommandations cliniques : recommandations sur la précocité de la prise en charge, sur la chirurgie de référence, sur la baisse pressionnelle à obtenir pour un bon résultat visuel, sur les facteurs influençant les caractéristiques cliniques (pachymétrie, longueur axiale, diamètre cornéen, excavation papillaire) à atteindre pour préserver un état anatomique optimal et ainsi obtenir l'acuité visuelle la plus fonctionnelle, avec une amblyopie réfractive et organique minimale. Le suivi nous permettra également d'obtenir des normes à atteindre en terme de PIO, de

déterminer les paramètres permettant de conclure à une rechute et à une éventuelle nécessité de reprise chirurgicale. En résumé, tenter de codifier la prise en charge du GC reste le défi de cette étude nationale.

Sur le plan héréditaire, la découverte récente de gènes et de loci responsables en partie de la pathologie permet d'espérer pour l'avenir une meilleure connaissance de la maladie sur le plan moléculaire et un éventuel espoir de thérapie génique. La DNAtèque constituera une base de données unique pour la recherche des gènes liés au GC nous permettant de proposer dans le futur un dépistage et un conseil génétique. Ces recherches nous ouvriront la possibilité de développer un jour une prise en charge personnalisée adaptée au génotype de chaque patient, et nous permettront ainsi de répondre à ce qui constitue aujourd'hui l'un des grands défis de la médecine moderne.

Notre travail nous aura permis également d'apporter des modifications essentielles dans le PHRC-N afin d'en assurer le bon déroulement. En effet, grâce à ce travail une étude sur l'état d'avancement a été réalisée. Des difficultés dans l'inclusion et le suivi des patients ont été relevées. Nous avons également constaté un nombre important de données manquantes, constat qui permettra à notre ARC de mener une action ciblée dans les centres.

Concernant l'analyse des données, une autre difficulté mérite d'être soulignée. Les données à recueillir sont très conséquentes mais essentielles pour répondre aux objectifs du PHRC. Cela engendre une base de données composée d'une quantité volumineuse de variables compliquant l'analyse par les statisticiens. Il sera donc également nécessaire de retravailler avec le data manager sur le report des variables dans un logiciel qui en facilitera l'analyse. On pourrait en effet envisager de classer les données par œil, plutôt que chronologiquement, ce qui permettrait d'éviter de se tromper dans les délais postopératoires qui sont différents pour les deux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dureau P. Glaucome congénital et trabéculodysgénésies : aspects cliniques et génétiques. *J Fr Ophtalmol*. 2006 Feb;29(2):198–215.
2. Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT, BIG Eye Study Investigators. The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Sep;48(9):4100–6.
3. Gregersen E, Kessing SV. Congenital glaucoma before and after the introduction of microsurgery. Results of “macrosurgery” 1943-1963 and of microsurgery (trabeculotomy/ectomy) 1970-1974. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1977 Jun;55(3):422–30.
4. Walton DS. Primary congenital open angle glaucoma: a study of the anterior segment abnormalities. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1979;77:746–68.
5. Gencik A, Gencikova A, Ferák V. Population genetical aspects of primary congenital glaucoma. I. Incidence, prevalence, gene frequency, and age of onset. *Hum Genet*. 1982;61(3):193–7.
6. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Congenital eye malformations: clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet*. 1998 Feb 17;75(5):497–504.
7. Elder MJ. Congenital glaucoma in the West Bank and Gaza Strip. *Br J Ophthalmol*. 1993 Jul;77(7):413–6.
8. Quaranta CA, Rossi Brunori P, Vigasio F, Gatta GP, Semeraro F, Quaranta L. La goniectomie dans le glaucome congénital: résultats thérapeutiques. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 1989 Sep;89(8-9):1061–7.
9. Morgan KS, Black B, Ellis FD, Helveston EM. Treatment of congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1981 Dec;92(6):799–803.
10. Moller PM. Goniectomy and congenital glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1977 Jun;55(3):436–42.
11. Youn DH, Yu YS, Park IW. Intraocular pressure and axial length in children. *Korean J Ophthalmol*. 1990 Jun;4(1):26–9.
12. Tokoro T, Funata M, Akazawa Y. Influence of intraocular pressure on axial elongation. *J Ocul Pharmacol*. 1990;6(4):285–91.

13. Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Anterior chamber cleavage syndrome. A stepladder classification. *Surv Ophthalmol*. 1975 Aug;20(1):3–27.
14. Demenais F, Bonaiti C, Briard ML, Feingold J, Frézal J. Congenital glaucoma: genetic models. *Hum Genet*. 1979 Feb 15;46(3):305–17.
15. Sarfarazi M, Stoilov I, Schenkman JB. Genetics and biochemistry of primary congenital glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003 Dec;16(4):543–554.
16. Bardelli AM, Hadjistilianou T, Frezzotti R. Etiology of congenital glaucoma. Genetic and extragenetic factors. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1985 Aug;6(1-2):265–70.
17. Hafez M, Moustafa EE, Mokpel TH, Settein S, el-Serogy H. Evidence of HLA-linked susceptibility gene(s) in primary congenital glaucoma. *Dis Markers*. 1990 Aug;8(4):191–7.
18. Stoilov I, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Genet*. 1997 Apr;6(4):641–7.
19. Sarfarazi M, Akarsu AN, Hossain A, Turacli ME, Aktan SG, Barsoum-Homsy M, et al. Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics*. 1995 Nov 20;30(2):171–7.
20. Martin SN, Sutherland J, Levin AV, Klose R, Priston M, Héon E. Molecular characterisation of congenital glaucoma in a consanguineous Canadian community: a step towards preventing glaucoma related blindness. *J Med Genet*. 2000 Jun;37(6):422–7.
21. Akarsu AN, Turacli ME, Aktan SG, Barsoum-Homsy M, Chevrette L, Sayli BS, et al. A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) maps to the 1p36 region. *Hum Mol Genet*. 1996 Aug;5(8):1199–203.
22. Broadway DC, Lyons CJ, McGillivray BC. Anterior segment dysgenesis and congenital glaucoma associated with partial trisomy of chromosome 1 (1q32-qter). *J AAPOS*. 1998 Jun;2(3):188–90.
23. Narooie-Nejad M, Chitsazian F, Khoramian Tusi B, Mousavi F, Houshmand M, Rohani MR, et al. Genotyping results of Iranian PCG families suggests one or more PCG locus other than GCL3A, GCL3B, and GCL3C exist. *Mol Vis*. 2009;15:2155–61.
24. Kaur K, Reddy A, Mukhopadhyay A, Mandal A, Hasnain S, Ray K, et al. Myocilin gene implicated in primary congenital glaucoma. *Clin Genet*. 2005 Apr 1;67(4):335–40.
25. Zhuo Y, Wang M, Wei Y, Huang Y, Ge J. Analysis of MYOC gene mutation in a Chinese glaucoma family with primary open-angle glaucoma and primary congenital glaucoma. *Chin Med J (Engl)*. 2006 Jul 20;119(14):1210–4.

26. Bui Quoc E, Costantini E. Glaucomes congénitaux. In *Encycl Med Chir (Elsevier Masson SAS, Paris). Ophtalmologie*. 2011.
27. Johnston MC, Noden DM, Hazelton RD, Coulombre JL, Coulombre AJ. Origins of avian ocular and periocular tissues. *Exp Eye Res*. 1979 Jul;29(1):27–43.
28. Le Douarin NM. The Claude Bernard lecture, 1987. Embryonic chimeras: a tool for studying the development of the nervous and immune systems. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1988 Oct 22;235(1278):1–17.
29. Van Buskirk EM. Clinical implications of iridocorneal angle development. *Ophthalmology*. 1981 Apr;88(4):361–7.
30. McMenamin PG. Human fetal iridocorneal angle: a light and scanning electron microscopic study. *Br J Ophthalmol*. 1989 Nov;73(11):871–9.
31. McMenamin PG. A quantitative study of the prenatal development of the aqueous outflow system in the human eye. *Exp Eye Res*. 1991 Oct;53(4):507–17.
32. Lockie P, Elder J. Spontaneous resolution of primary congenital glaucoma. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1989 Feb;17(1):75–7.
33. Remé C, d' Epinay SL. Periods of development of the normal human chamber angle. *Doc Ophthalmol*. 1981 Jul 15;51(3):241–68.
34. Barkan O. Pathogenesis of congenital glaucoma: gonioscopic and anatomic observation of the angle of the anterior chamber in the normal eye and in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1955 Jul;40(1):1–11.
35. Maul E, Strozzi L, Muñoz C, Reyes C. The outflow pathway in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1980 May;89(5):667–73.
36. Tawara A, Inomata H. Developmental immaturity of the trabecular meshwork in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1981 Oct;92(4):508–25.
37. Maumenee AE. Further observations on the pathogenesis of congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1963 Jun;55:1163–76.
38. Hoskins HD, Shaffer RN, Hetherington J. Anatomical classification of the developmental glaucomas. *Arch Ophthalmol*. 1984 Sep;102(9):1331–6.
39. Kanski JJ, Bowling B, Nischal KK, Pearson A. *Clinical Ophthalmology: A systematic approach*. 7th ed. New York:Elsevier/Saunders; 2011.
40. Shields MB. Axenfeld-Rieger syndrome: a theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1983;81:736–84.
41. Candaele C, Lefebvre A, Meire F, Kestelyn P. Ectropion congénital de l'uvée avec glaucome. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 1993;249:131–7.

42. Dowling JL, Albert DM, Nelson LB, Walton DS. Primary glaucoma associated with iridotrabecular dysgenesis and ectropion uveae. *Ophthalmology*. 1985 Jul;92(7):912–21.
43. Laaks D, Freeman N. Congenital iris ectropion uveae presenting with glaucoma in infancy. *J AAPOS*. 2013 Apr;17(2):214–6.
44. Hingorani M, Hanson I, van Heyningen V. Aniridia. *Eur J Hum Genet*. 2012 Oct;20(10):1011–7.
45. Shaw MW, Falls HF, Neel JV. Congenital Aniridia. *Am J Hum Genet*. 1960 Dec;12(4):389–415.
46. Lee H, Khan R, O’Keefe M. Aniridia: current pathology and management. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2008 Nov;86(7):708–15.
47. Lee HJ, Colby KA. A review of the clinical and genetic aspects of aniridia. *Semin Ophthalmol*. 2013 Nov;28(5-6):306–12.
48. Kokotas H, Petersen MB. Clinical and molecular aspects of aniridia. *Clin Genet*. 2010 May;77(5):409–20.
49. Ton CC, Hirvonen H, Miwa H, Weil MM, Monaghan P, Jordan T, et al. Positional cloning and characterization of a paired box- and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell*. 1991 Dec 20;67(6):1059–74.
50. Muto R, Yamamori S, Ohashi H, Osawa M. Prediction by FISH analysis of the occurrence of Wilms tumor in aniridia patients. *Am J Med Genet*. 2002 Apr 1;108(4):285–9.
51. Swanner JC, Walton DS, Chen TC. Prevention of aniridic glaucoma with goniosurgery. *Int Ophthalmol Clin*. 2004;44(1):67–71.
52. Tiller AM, Odenthal MTP, Verbraak FD, Gortzak-Moorstein N. The influence of keratoplasty on visual prognosis in aniridia: a historical review of one large family. *Cornea*. 2003 Mar;22(2):105–10.
53. Ivanov I, Shuper A, Shohat M, Snir M, Weitz R. Aniridia: recent achievements in paediatric practice. *Eur J Pediatr*. 1995 Oct;154(10):795–800.
54. Grant WM, Walton DS. Progressive changes in the angle in congenital aniridia, with development of glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1974 Nov;78(5):842–7.
55. Nishida K, Kinoshita S, Ohashi Y, Kuwayama Y, Yamamoto S. Ocular surface abnormalities in aniridia. *Am J Ophthalmol*. 1995 Sep;120(3):368–75.
56. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics*. 2005 Oct;116(4):984–8.
57. Fraumeni JF, Glass AG. Wilms’ tumor and congenital aniridia. *JAMA*. 1968 Oct 21;206(4):825–8.

58. François J, Coucke D, Coppieters R. Aniridia-Wilms' tumour syndrome. *Ophthalmologica*. 1977;174(1):35–9.
59. Ozeki H, Shirai S, Ikeda K, Ogura Y. Anomalies associated with Axenfeld-Rieger syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999 Sep;237(9):730–4.
60. Shields MB. Axenfeld-Rieger and iridocorneal endothelial syndromes: two spectra of disease with striking similarities and differences. *J Glaucoma*. 2001 Oct;10(5):S36–38.
61. Pearce WG, Mielke BC, Kulak SC, Walter MA. Histopathology and molecular basis of iridogoniodysgenesis syndrome. *Ophthalmic Genet*. 1999 Jun;20(2):83–8.
62. Amendt BA, Semina EV, Alward WL. Rieger syndrome: a clinical, molecular, and biochemical analysis. *Cell Mol Life Sci*. 2000 Oct;57(11):1652–66.
63. Fitch N, Kaback M. The Axenfeld syndrome and the Rieger syndrome. *J Med Genet*. 1978 Feb;15(1):30–4.
64. Hodes BL, Noecker RJ, Prendiville KJ. Autosomal dominant inheritance of iridogoniodysgenesis and cataract. *Ophthalmology*. 1993 Feb;100(2):168–72.
65. Semina EV, Reiter R, Leysens NJ, Alward WL, Small KW, Datson NA, et al. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome. *Nat Genet*. 1996 Dec;14(4):392–9.
66. Komatireddy S, Chakrabarti S, Mandal AK, Reddy ABM, Sampath S, Panicker SG, et al. Mutation spectrum of FOXC1 and clinical genetic heterogeneity of Axenfeld-Rieger anomaly in India. *Mol Vis*. 2003 Feb 18;9:43–8.
67. Jorgenson RJ, Levin LS, Cross HE, Yoder F, Kelly TE. The Rieger syndrome. *Am J Med Genet*. 1978;2(3):307–18.
68. Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, Thresher R. Axenfeld-Rieger syndrome. A spectrum of developmental disorders. *Surv Ophthalmol*. 1985 Jun;29(6):387–409.
69. Chang TC, Summers CG, Schimmenti LA, Grajewski AL. Axenfeld-Rieger syndrome: new perspectives. *Br J Ophthalmol*. 2012 Mar;96(3):318–22.
70. Bhandari R, Ferri S, Whittaker B, Liu M, Lazzaro DR. Peters anomaly: review of the literature. *Cornea*. 2011 Aug;30(8):939–44.
71. Harissi-Dagher M, Colby K. Anterior segment dysgenesis: Peters anomaly and sclerocornea. *Int Ophthalmol Clin*. 2008;48(2):35–42.
72. Nischal KK. A new approach to the classification of neonatal corneal opacities. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012 Sep;23(5):344–54.
73. Tümer Z, Bach-Holm D. Axenfeld-Rieger syndrome and spectrum of PITX2 and FOXC1 mutations. *Eur J Hum Genet*. 2009 Dec;17(12):1527–39.
74. Kuper C, Kuwabara T, Stark WJ. The histopathology of Peters' anomaly. *Am J Ophthalmol*. 1975 Oct;80(4):653–60.

75. Nischal KK, Naor J, Jay V, MacKeen LD, Rootman DS. Clinicopathological correlation of congenital corneal opacification using ultrasound biomicroscopy. *Br J Ophthalmol*. 2002 Jan;86(1):62–9.
76. Traboulsi EI, Maumenee IH. Peters' anomaly and associated congenital malformations. *Arch Ophthalmol*. 1992 Dec;110(12):1739–42.
77. De Almeida JC, Reis DF, Llerena Júnior J, Barbosa Neto J, Pontes RL, Middleton S, et al. Short stature, brachydactyly, and Peters' anomaly (Peters'-plus syndrome): confirmation of autosomal recessive inheritance. *J Med Genet*. 1991 Apr;28(4):277–9.
78. Frydman M, Weinstock AL, Cohen HA, Savir H, Varsano I. Autosomal recessive Peters anomaly, typical facial appearance, failure to thrive, hydrocephalus, and other anomalies: further delineation of the Krause-Kivlin syndrome. *Am J Med Genet*. 1991 Jul 1;40(1):34–40.
79. Schanzlin DJ, Robin JB, Erickson G, Lingua R, Minckler D, Pickford M. Histopathologic and ultrastructural analysis of congenital corneal staphyloma. *Am J Ophthalmol*. 1983 Apr;95(4):506–14.
80. Leff SR, Shields JA, Augsburger JJ, Sakowski AD, Blair CJ. Congenital corneal staphyloma: clinical, radiological, and pathological correlation. *Br J Ophthalmol*. 1986 Jun;70(6):427–30.
81. Mullaney PB, Risco JM, Heinz GW. Congenital corneal staphyloma. *Arch Ophthalmol*. 1995 Sep;113(9):1206–7.
82. Matsubara A, Ozeki H, Matsunaga N, Nozaki M, Ashikari M, Shirai S, et al. Histopathological examination of two cases of anterior staphyloma associated with Peters' anomaly and persistent hyperplastic primary vitreous. *Br J Ophthalmol*. 2001 Dec;85(12):1421–5.
83. Schauwvlieghe P, De Laey JJ. Syndrome de clivage de la chambre antérieure ou dysgénésie mésodermique de l'iris et de la cornée. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1985;214:113–22.
84. Howard RO, Abrahams IW. Sclerocornea. *Am J Ophthalmol*. 1971 Jun;71(6):1254–8.
85. Frueh BE, Brown SI. Transplantation of congenitally opaque corneas. *Br J Ophthalmol*. 1997 Dec;81(12):1064–9.
86. Yi K, Chen TC. Aphakic glaucoma after congenital cataract surgery. *Int Ophthalmol Clin*. 2008;48(2):87–94.
87. Robinson PN, Booms P, Katzke S, Ladewig M, Neumann L, Palz M, et al. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies. *Hum Mutat*. 2002 Sep;20(3):153–61.
88. Dureau P. Pathophysiology of zonular diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Jan;19(1):27–30.

89. Pollard ZF. Phacolytic glaucoma secondary to ectopia lentis. *Ann Ophthalmol.* 1975 Jul;7(7):999–1001.
90. Harrison DA, Mullaney PB, Mesfer SA, Awad AH, Dhindsa H. Management of ophthalmic complications of homocystinuria. *Ophthalmology.* 1998 Oct;105(10):1886–90.
91. Kimbrough RL, Trempe CS, Brockhurst RJ, Simmons RJ. Angle-closure glaucoma in nanophthalmos. *Am J Ophthalmol.* 1979 Sep;88(3):572–9.
92. Ritch R, Chang BM, Liebmann JM. Angle closure in younger patients. *Ophthalmology.* 2003 Oct;110(10):1880–9.
93. Tawara A, Itou K, Kubota T, Harada Y, Tou N, Hirose N. Congenital microcoria associated with late-onset developmental glaucoma. *J Glaucoma.* 2005 Oct;14(5):409–13.
94. Shields CL, Shields JA, Shields MB, Augsburger JJ. Prevalence and mechanisms of secondary intraocular pressure elevation in eyes with intraocular tumors. *Ophthalmology.* 1987 Jul;94(7):839–46.
95. Liu JC, Ball SF. Nevus of Ota with glaucoma: report of three cases. *Ann Ophthalmol.* 1991 Aug;23(8):286–9.
96. Goldberg MF. 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 Nov;124(5):587–626.
97. Sisk RA, Berrocal AM, Feuer WJ, Murray TG. Visual and anatomic outcomes with or without surgery in persistent fetal vasculature. *Ophthalmology.* 2010 Nov;117(11):2178–183.
98. Wilson MC, Shields MB. A comparison of the clinical variations of the iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1989 Oct;107(10):1465–8.
99. Denis P. Le glaucome du syndrome irido-cornéo-endothélial. *J Fr Ophtalmol.* 2007 Feb;30(2):189–95.
100. Denis P, Baudrimont M, Nordmann JP, Laroche L, Saraux H. Immunohistochemical and ultrastructural study of the cornea in Chandler's syndrome. Report of a case. *Ophthalmologica.* 1994;208(5):289–93.
101. Comi AM. Advances in Sturge-Weber syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2006 Apr;19(2):124–8.
102. Cibis GW, Tripathi RC, Tripathi BJ. Glaucoma in Sturge-Weber syndrome. *Ophthalmology.* 1984 Sep;91(9):1061–71.
103. Gambrelle J, Kivelä T, Grange J-D. Sturge-Weber syndrome: decrease in intraocular pressure after transpupillary thermotherapy for diffuse choroidal haemangioma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2011 Mar;89(2):190–3.

104. Olsen KE, Huang AS, Wright MM. The efficacy of goniotomy/trabeculotomy in early-onset glaucoma associated with the Sturge-Weber syndrome. *J AAPOS*. 1998 Dec;2(6):365–8.
105. Patrianakos TD, Nagao K, Walton DS. Surgical management of glaucoma with the sturge weber syndrome. *Int Ophthalmol Clin*. 2008;48(2):63–78.
106. Chen L, Wu J, Xu M, Chen N, Yang Y. Sturge-weber syndrome. *Ann Dermatol*. 2011 Nov;23(4):551–3.
107. Greenwald MJ, Paller AS. Ocular and dermatologic manifestation of neurocutaneous syndromes. *Dermatol Clin*. 1992 Jul;10(3):623–39.
108. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol*. 2007 Mar;61(3):189–98.
109. Castillo M, Quencer RM, Glaser J, Altman N. Congenital glaucoma and buphthalmos in a child with neurofibromatosis. *J Clin Neuroophthalmol*. 1988 Mar;8(1):69–71.
110. Payne MS, Nadell JM, Lacassie Y, Tilton AH. Congenital glaucoma and neurofibromatosis in a monozygotic twin: case report and review of the literature. *J Child Neurol*. 2003 Jul;18(7):504–8.
111. Morales J, Chaudhry IA, Bosley TM. Glaucoma and globe enlargement associated with neurofibromatosis type 1. *Ophthalmology*. 2009 Sep;116(9):1725–30.
112. Colás-Tomás T, Gutiérrez-Díaz E, Tejada-Palacios P, Barceló-Mendiguchía A, Mencía-Gutiérrez E. Management of congenital glaucoma in neurofibromatosis type 1: a report of two cases. *Int Ophthalmol*. 2010 Apr;30(2):211–4.
113. Grant WM, Walton DS. Distinctive gonioscopic findings in glaucoma due to neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol*. 1968 Feb;79(2):127–34.
114. Burke JP, Leitch RJ, Talbot JF, Parsons MA. Choroidal neurofibromatosis with congenital iris ectropion and buphthalmos: relationship and significance. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1991 Oct;28(5):265–7.
115. Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger C, Maumenee IH. Glaucoma in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1992;90:111–117; discussion 118–122.
116. Kainulainen K, Karttunen L, Puhakka L, Sakai L, Peltonen L. Mutations in the fibrillin gene responsible for dominant ectopia lentis and neonatal Marfan syndrome. *Nat Genet*. 1994 Jan;6(1):64–9.
117. Lieberman TW, Podos SM, Hartstein J. Acute glaucoma, ectopia lentis and homocystinuria. *Am J Ophthalmol*. 1966 Feb;61(2):252–5.
118. Jezegabel C, Duprey G, Zafimehy E. Lowe's syndrome. *Arch Ophtalmol (Paris)*. 1977;37(2):101–12.

119. Wright KW, Chrousos GA. Weill-Marchesani syndrome with bilateral angle-closure glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1985 Aug;22(4):129–32.
120. Erkkilä H, Laatikainen L. Characteristics of optic disc in healthy school children. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1979 Oct;57(5):914–21.
121. Mochizuki H, Lesley AG, Brandt JD. Shrinkage of the scleral canal during cupping reversal in children. *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):2008–13.
122. Kessing SV, Gregersen E. The distended disc in early stages of congenital glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1977 Jun;55(3):431–5.
123. Quigley HA. The pathogenesis of reversible cupping in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1977 Sep;84(3):358–70.
124. Roche O, Dureau P, Uteza Y, Dufier JL. La mégalocornée congénitale. *J Fr Ophthalmol*. 2002 Mar;25(3):312–8.
125. Maumenee AE. Congenital hereditary corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1960 Dec;50:1114–24.
126. Papadopoulos M, Khaw PT. Advances in the management of paediatric glaucoma. *Eye Lond Engl*. 2007 Oct;21(10):1319–25.
127. Barkan O. Surgery of congenital glaucoma; review of 196 eyes operated by goniotomy. *Am J Ophthalmol*. 1953 Nov;36(11):1523–34.
128. Shaffer RN. Prognosis of goniotomy in primary infantile glaucoma (trabeculodysgenesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1982;80:321–5.
129. Broughton WL, Parks MM. An analysis of treatment of congenital glaucoma by goniotomy. *Am J Ophthalmol*. 1981 May;91(5):566–72.
130. Hoskins HD, Shaffer RN, Hetherington J. Goniotomy vs trabeculotomy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1984 Aug;21(4):153–8.
131. Shaffer RN, Hoskins HD. Montgomery lecture. Goniotomy in the treatment of isolated trabeculodysgenesis (primary congenital [infantile] developmental glaucoma). *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1983;103:581–5.
132. Meyer G, Schwenn O, Grehn F. Trabeculotomy in congenital glaucoma: comparison to goniotomy. *Ophthalmologe*. 2000 Sep;97(9):623–8.
133. Grehn F. The value of trabeculotomy in glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 1995 Apr;6(2):52–60.
134. Tamcelik N, Ozkiris A, Sarici AM. Long-term results of combined viscotrabeculotomy-trabeculectomy in refractory developmental glaucoma. *Eye Lond Engl*. 2010 Apr;24(4):613–8.
135. Tamcelik N, Ozkiris A. Long-term results of viscotrabeculotomy in congenital glaucoma: comparison to classical trabeculotomy. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jan;92(1):36–9.

136. Burke JP, O'Keefe M, Bowell R, Naughten ER. Ocular complications in homocystinuria--early and late treated. *Br J Ophthalmol*. 1989 Jun;73(6):427–31.
137. Fulcher T, Chan J, Lanigan B, Bowell R, O'Keefe M. Long-term follow up of primary trabeculectomy for infantile glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1996 Jun;80(6):499–502.
138. Dureau P, Dollfus H, Cassegrain C, Dufier JL. Long-term results of trabeculectomy for congenital glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1998 Aug;35(4):198–202.
139. Mermoud A, Schnyder CC, Sickenberg M, Chiou AG, Hédiguer SE, Faggioni R. Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 1999 Mar;25(3):323–31.
140. Lüke C, Dietlein TS, Jacobi PC, Konen W, Krieglstein GK. Risk profile of deep sclerectomy for treatment of refractory congenital glaucomas. *Ophthalmology*. 2002 Jun;109(6):1066–71.
141. Tixier J, Dureau P, Becquet F, Dufier JL. Sclérectomie profonde dans le glaucome congénital. Résultats préliminaires. *J Fr Ophtalmol*. 1999 May;22(5):545–8.
142. Mandal AK, Walton DS, John T, Jayagandan A. Mitomycin C-augmented trabeculectomy in refractory congenital glaucoma. *Ophthalmology*. 1997 Jun;104(6):996–1001; discussion 1002–1003.
143. Mandal AK, Prasad K, Naduvilath TJ. Surgical results and complications of mitomycin C-augmented trabeculectomy in refractory developmental glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999 Jun;30(6):473–80.
144. Zalish M, Leiba H, Oliver M. Subconjunctival injection of 5-fluorouracil following trabeculectomy for congenital and infantile glaucoma. *Ophthalmic Surg*. 1992 Mar;23(3):203–5.
145. al-Hazmi A, Zwaan J, Awad A, al-Mesfer S, Mullaney PB, Wheeler DT. Effectiveness and complications of mitomycin C use during pediatric glaucoma surgery. *Ophthalmology*. 1998 Oct;105(10):1915–20.
146. Agarwal HC, Sood NN, Sihota R, Sanga L, Honavar SG. Mitomycin-C in congenital glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997 Dec;28(12):979–85.
147. Kirwan JF, Shah P, Khaw PT. Diode laser cyclophotocoagulation: role in the management of refractory pediatric glaucomas. *Ophthalmology*. 2002 Feb;109(2):316–23.
148. Plager DA, Neely DE. Intermediate-term results of endoscopic diode laser cyclophotocoagulation for pediatric glaucoma. *J AAPOS*. 1999 Jun;3(3):131–7.
149. Morales J, Al-Shahwan S, Al-Dawoud A, Vila-Coro AA, Kumarasamy M. Scleral thinning after transscleral diode laser cycloablation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007 Aug;38(4):301–6.

150. Hamard P, May F, Quesnot S, Hamard H. La cyclophotocoagulation transsclérale au laser diode dans le traitement des glaucomes réfractaires du sujet jeune. *J Fr Ophtalmol*. 2000 Oct;23(8):773–80.
151. Schlote T, Derse M, Rassmann K, Nicaeus T, Dietz K, Thiel HJ. Efficacy and safety of contact transscleral diode laser cyclophotocoagulation for advanced glaucoma. *J Glaucoma*. 2001 Aug;10(4):294–301.
152. Beck AD, Freedman S, Kammer J, Jin J. Aqueous shunt devices compared with trabeculectomy with Mitomycin-C for children in the first two years of life. *Am J Ophthalmol*. 2003 Dec;136(6):994–1000.
153. Djodeyre MR, Peralta Calvo J, Abelairas Gomez J. Clinical evaluation and risk factors of time to failure of Ahmed Glaucoma Valve implant in pediatric patients. *Ophthalmology*. 2001 Mar;108(3):614–20.
154. Budenz DL, Gedde SJ, Brandt JD, Kira D, Feuer W, Larson E. Baerveldt glaucoma implant in the management of refractory childhood glaucomas. *Ophthalmology*. 2004 Dec;111(12):2204–10.
155. Autrata R, Helmanova I, Oslejskova H, Vondracek P, Rehurek J. Glaucoma drainage implants in the treatment of refractory glaucoma in pediatric patients. *Eur J Ophthalmol*. 2007 Dec;17(6):928–37.
156. Morin JD, Bryars JH. Causes of loss of vision in congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1980 Sep;98(9):1575–6.
157. Tsampanlakis J, Alexakis J, Stavropoulos A. Visual development in successfully treated cases of congenital glaucoma. *Child Care Health Dev*. 1979 Dec;5(6):431–8.
158. Doucet C. Pronostic fonctionnel et devenir scolaire des glaucomes congénitaux. Etude rétrospective sur 20 ans. [Thèse de Doctorat d'Université, Médecine, Ophtalmologie]. Lille: Faculté de Médecine Henry Warembourg; 2006.
159. Mandal AK, Gothwal VK, Bagga H, Nutheti R, Mansoori T. Outcome of surgery on infants younger than 1 month with congenital glaucoma. *Ophthalmology*. 2003 Oct;110(10):1909–15.
160. Debnath SC, Teichmann KD, Salamah K. Trabeculectomy versus trabeculotomy in congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1989 Aug;73(8):608–11.
161. Ou Y, Caprioli J. Surgical management of pediatric glaucoma. *Dev Ophthalmol*. 2012;50:157–72.
162. Barkan O. Goniotomy for congenital glaucoma; urgent need for early diagnosis and operation. *J Am Med Assoc*. 1947 Feb 22;133(8):526–33.
163. Rouland J-F. Surgical key points. La trabéculotomie. *J Fr Ophtalmol*. 2007 May;30(5):3S62–65.
164. Harms H, Dannheim R. Epicritical consideration of 300 cases of trabeculotomy "ab externo". *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1970;89:491–9.

165. Smith R. The comparison between a group of drainage operations and trabeculotomy, after a follow-up of five years. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1970;89:511–8.
166. Katan A, Théron HP. Glaucome congénital opéré par héli-trabeculectomie-trabéculotomie. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 1986 Jan;86(1):23–5.
167. Yalvac IS, Satana B, Suveren A, Eksioglu U, Duman S. Success of trabeculotomy in patients with congenital glaucoma operated on within 3 months of birth. *Eye Lond Engl*. 2007 Apr;21(4):459–64.
168. Turut P, Ribstein G, Milazzo S, Madelain J. Trabéculotomie et trabéculectomie combinées dans le glaucome congénital primitif. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 1988 Sep;88(8-9):1021–4.
169. Demailly P, Lavat P, Kretz G, Jeanteur-Lunel MN. Non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) with or without collagen device (CD) in primary open-angle glaucoma: middle-term retrospective study. *Int Ophthalmol*. 1996 1997;20(1-3):131–40.
170. Giampani J, Borges-Giampani AS, Carani JCE, Oltrogge EW, Susanna R. Efficacy and safety of trabeculectomy with mitomycin C for childhood glaucoma: a study of results with long-term follow-up. *Clinics*. 2008 Aug;63(4):421–6.
171. Mullaney PB, Selleck C, Al-Awad A, Al-Mesfer S, Zwaan J. Combined trabeculotomy and trabeculectomy as an initial procedure in uncomplicated congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1999 Apr;117(4):457–60.
172. Razeghinejad MR, Nowroozzadeh MH. Mitomycin-C and pediatric Ahmed valves. *Ophthalmology*. 2010 Jul;117(7):1464–1465.
173. Suzuki Y, Araie M, Yumita A, Yamamoto T. Transscleral Nd: YAG laser cyclophotocoagulation versus cyclocryotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;229(1):33–6.
174. Eid TE, Katz LJ, Spaeth GL, Augsburger JJ. Tube-shunt surgery versus neodymium:YAG cyclophotocoagulation in the management of neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 1997 Oct;104(10):1692–700.
175. Ang GS, Crowston JG, Wells AP. Pediatric Ahmed valves. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1277–1278.
176. McMahon CD, Hetherington J, Hoskins HD, Shaffer RN. Timolol and pediatric glaucomas. *Ophthalmology*. 1981 Mar;88(3):249–52.
177. Dascotte JC, Asseman R, Huron JC, Houliez T. Traitement chirurgical du glaucome congénital. Résultats à long terme. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 1989 Nov;89(11):1269–71.
178. Al-Hazmi A, Awad A, Zwaan J, Al-Mesfer SA, Al-Jadaan I, Al-Mohammed A. Correlation between surgical success rate and severity of congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005 Apr;89(4):449–53.

179. Dietlein TS, Jacobi PC, Krieglstein GK. Assessment of diagnostic criteria in management of infantile glaucoma. An analysis of tonometry, optic disc cup, corneal diameter and axial length. *Int Ophthalmol*. 1996 1997;20(1-3):21–7.
180. Beck AD. Diagnosis and management of pediatric glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2001 Sep;14(3):501–12.
181. Henriques MJ, Vessani RM, Reis FAC, de Almeida GV, Betinjane AJ, Susanna R. Corneal thickness in congenital glaucoma. *J Glaucoma*. 2004 Jun;13(3):185–8.
182. Pensiero S, Da Pozzo S, Perissutti P, Cavallini GM, Guerra R. Normal intraocular pressure in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1992 Apr;29(2):79–84.
183. Madan R, Tamilselvan P, Sadhasivam S, Shende D, Gupta V, Kaul HL. Intraocular pressure and haemodynamic changes after tracheal intubation and extubation: a comparative study in glaucomatous and nonglaucomatous children. *Anaesthesia*. 2000 Apr;55(4):380–4.
184. Ausinsch B, Munson ES, Levy NS. Intraocular pressures in children with glaucoma during halothane anesthesia. *Ann Ophthalmol*. 1977 Nov;9(11):1391–4.
185. Jones L, Sung V, Lascaratos G, Nagi H, Holder R. Intraocular pressures after ketamine and sevoflurane in children with glaucoma undergoing examination under anaesthesia. *Br J Ophthalmol*. 2010 Jan 1;94(1):33–5.
186. Law SK, Bui D, Caprioli J. Serial axial length measurements in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001 Dec;132(6):926–8.
187. Fledelius HC, Christensen AC. Reappraisal of the human ocular growth curve in fetal life, infancy, and early childhood. *Br J Ophthalmol*. 1996 Oct;80(10):918–21.
188. Dietlein TS, Engels BF, Jacobi PC, Krieglstein GK. Ultrasound biomicroscopic patterns after glaucoma surgery in congenital glaucoma. *Ophthalmology*. 2000 Jun;107(6):1200–5.
189. Achiron R, Kreiser D, Achiron A. Axial growth of the fetal eye and evaluation of the hyaloid artery: in utero ultrasonographic study. *Prenat Diagn*. 2000 Nov;20(11):894–9.
190. Insee. (page consultée le 05/12/2015). Source Insee Etat Civil, données du 31 décembre 2014, [en ligne]. <http://www.insee.fr/>
191. Aziz A, Fakhoury O, Matonti F, Pieri E, Denis D. Epidémiologie et caractéristiques cliniques du glaucome congénital primitif. *J Fr Ophtalmol*. 2015 Oct 29;
192. GL Foundation for Children with Glaucoma. (page consultée le 05/12/2015). Foundation for Children with Glaucoma, [en ligne]. <http://www.gl-foundation.org/>

193. Aponte EP, Diehl N, Mohny BG. Incidence and clinical characteristics of childhood glaucoma: A population-based study. *Arch Ophthalmol*. 2010 Apr 1;128(4):478–82.
194. Taylor RH, Ainsworth JR, Evans AR, Levin AV. The epidemiology of pediatric glaucoma: The Toronto experience. *J AAPOS*. 1999 Oct 1;3(5):308–15.
195. Tamçelik N, Atalay E, Bolukbasi S, Çapar O, Ozkok A. Demographic features of subjects with congenital glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2014 May;62(5):565–9.
196. Detry-Morel M. Glaucome congénital. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2001;(281):49–58.
197. Journal Officiel de la République Française. (page consultée le 13/12/2015). Décision du 5 Janvier 2006, [en ligne]. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000818591&categorieLien=cid/>
198. Fen'kova OG, Fursova AZ, Gusarevich OG. Perinatal risk factors of congenital glaucoma. *Vestn Oftalmol*. 2011 Oct;127(5):47–9.
199. Micheal S, Ayub H, Zafar SN, Bakker B, Ali M, Akhtar F, et al. Identification of novel CYP1B1 gene mutations in patients with primary congenital and primary open-angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2015 Feb;43(1):31–9.
200. Ali M, McKibbin M, Booth A, Parry DA, Jain P, Riazuddin SA, et al. Null Mutations in LTBP2 Cause Primary Congenital Glaucoma. *Am J Hum Genet*. 2009 May 15;84(5):664–71.
201. Lim S-H, Tran-Viet K-N, Yanovitch TL, Freedman SF, Klemm T, Call W, et al. CYP1B1, MYOC, and LTBP2 mutations in primary congenital glaucoma patients in the United States. *Am J Ophthalmol*. 2013 Mar;155(3):508–517.e5.
202. Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Nubile M, Doronzo E. In vivo confocal microscopy in primary congenital glaucoma with megalocornea. *J Glaucoma*. 2002 Apr;11(2):83–9.
203. Sauer A, Abry F, Blavin J, Saleh M, Gaucher D, Meyer N, et al. Mesure de la pression intraoculaire et de l'épaisseur cornéenne centrale d'enfants de zéro à dix ans sous anesthésie générale. *J Fr Ophtalmol*. 2011 Apr;34(4):238–42.
204. Denis D, Pommier S, Coste R, Fogliarini C, Benso C, Cornand E. Glaucome congénital et sclérectomie profonde : résultats d'une étude sur plus de 3 années. *J Fr Ophtalmol*. 2008 Feb;31(2):173–9.
205. Russell-Eggitt IM, Rice NS, Jay B, Wyse RK. Relapse following goniotomy for congenital glaucoma due to trabecular dysgenesis. *Eye Lond Engl*. 1992;6:197–200.
206. Dietlein TS, Jacobi PC, Krieglstein GK. Prognosis of primary ab externo surgery for primary congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1999 Mar;83(3):317–22.
207. Filous A, Brunová B. Results of the modified trabeculotomy in the treatment of primary congenital glaucoma. *J AAPOS*. 2002 Jun;6(3):182–6.

208. Ikeda H, Ishigooka H, Muto T, Tanihara H, Nagata M. Long-term outcome of trabeculotomy for the treatment of developmental glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004 Aug;122(8):1122–8.
209. Tanimoto SA, Brandt JD. Options in pediatric glaucoma after angle surgery has failed. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Apr;17(2):132–7.
210. Alsheikheh A, Klink J, Klink T, Steffen H, Grehn F. Long-term results of surgery in childhood glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Feb;245(2):195–203.
211. Bodin H. Devenir à long terme des glaucomes congénitaux primitifs: à propos de 26 patients. [Thèse de Doctorat d'Université, Médecine, Ophtalmologie]. Rouen: Université de Rouen; 2013.

ANNEXES

Annexe 1 : Co-investigateurs

Docteur DUREAU Pascal
Fondation Rothschild, Paris

Professeur MURAINÉ Marc
CHU Rouen

Professeur MILAZZO Solange
CHU Hôpital Saint Victor, Amiens

Professeur DENIS Philippe
CHU- Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Docteur CAMPOLMI Nelly
CHU Saint Etienne/ Hôpital Nord

Professeur DUCASSE Alain
CHU Hôpital Robert Debré, Reims

Professeur PISELLA Pierre-Jean
CHU Tours- Bretonneau

Docteur LEMEUR Guylène
CHU Hôtel Dieu, Nantes

Professeur ROBERT Pierre-Yves
Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges

Docteur MERCIE Martial
CHU-pole Medipool, Poitiers

Docteur ROZET Jean-Michel
CHU Necker – Enfants malades, Paris

Docteur COCHARD-MARIANOWSKI Catherine
CHU Brest

Docteur PALOMBI Karine
CHU de Grenoble

Docteur ROCHE Olivier
CHU Necker – Enfants malades, Paris

Docteur DENION Eric
CHU Caen

Professeur SPEEG-SCHATZ Claude
CHU- Hôpital civil, Strasbourg

Professeur GAIN Philippe
CHU Hôpital Bellevue, Saint-Étienne

Docteur MANOLI Pierre
CHU Saint Etienne/ Hôpital Nord

Professeur PECHEREAU Alain
CHU Nantes

Professeur BRON Alain
CHU Dijon

Docteur JALLET Ghislaine
CHU Angers

Professeur MALECAZE François
Hôpital Purpan, Toulouse

Professeur MORTEMOUSQUE Bruno
CHU Rennes

Professeur DELBOSC Bernard
CHU de Besançon

Professeur DENIS Danièle
CHU Marseille

Annexe 2 : Financement de l'étude

PHRC-N 2011 Appel à Projets National - Détail de la demande financière						
NATURE DE LA DEPENSE	DETAIL	2011	2012	2013	2014	
Frais de promotion		4400	4400	4400	4400	
DEPENSES DU PERSONNEL						Total en K€
Personnel médical						17 600,00
Personnel non médical	ARC Lillois	30 000,00	30 000,00	30 000,00	30 000,00	
<i>Sous total (1)</i>						
DEPENSES MEDICALES						120 000,00
Fournitures de laboratoires	Tubes	100,00	100,00	100,00	100,00	132 000,00
<i>Sous total (2)</i>						
DEPENSES HOTELIERES ET GENERALES						400,00
Papeterie	CRF	3 000,00				400,00
Petit matériel			300,00	300,00	300,00	300,00
Transport patients	transport prélèvements	1 500,00	1 500,00	1 500,00	1 500,00	3 000,00
Missions	monitoring-déplacements tous centres	2 500,00	1 500,00	1 500,00	1 500,00	1 200,00
<i>Sous total (3)</i>						6 000,00
DEPENSES FINANCIERES						7 000,00
Frais financiers (mat. médical)	frais gestion: statistique					17 200,00
<i>Sous total (4)</i>						
TOTAL (1) + (2) + (3) + (4)						170 200,00
						3 000,00
						170 200,00

Annexe 3 : Présentation du PHRC

INITIALES PATIENT : [][]- [][] N° CENTRE : [][] N° DE PATIENT [][][][]



PHRC Glaucome Congénital

CAHIER D'OBSERVATION	
INITIALES PATIENT : [][]- [][] (première lettre du nom et première du prénom)	N° D'INCLUSION [][][][]
DATE DE NAISSANCE : [][][][]-[][][]-[][][][]	
DATE D'INCLUSION [][][][]-[][][][]-[][][][]	
N° DE CENTRE [][]	

N° de centre :

01 Amiens	15 Nantes
02 Angers	16 Nice
03 Besançon	17 Paris - Fondation Rothschild
04 Bordeaux	18 Paris - Necker
05 Brest	19 Paris—Quinze-Vingts
06 Caen	20 Poitiers
07 Dijon	21 Reims
08 Grenoble	22 Rouen
09 Lyon	23 Saint Etienne
10 Limoges	24 Strasbourg
11 Lille	25 Rennes
12 Marseille	26 Toulouse
13 Montpellier	27 Tours
14 Nancy—	

Investigateur Coordonnateur :

Professeur Jean François ROULAND
Service d'Ophtalmologie du CHRU de Lille
Tel : 03 20 44 53 54
jfrouland@chru-lille.fr

INITIALES PATIENT : [][]- [][] N° CENTRE : [][] N° DE PATIENT [][][][]

RAPPEL :
POUR TOUT EVENEMENT INDESIRABLE

⇒ **Attention :**

Tout événement indésirable survenant pendant la durée de l'étude doit faire l'objet d'une déclaration sur formulaire standardisé :

Dans les 24 heures pour tout événement indésirable grave (Décès, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, invalidité ou incapacité durable).

Pour la conduite à tenir, prendre contact avec le promoteur :
Fax : 03 20 44 57 11
Tel.: 03 20 44 41 45 (messagerie vocale en dehors des horaires ouvrables).

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_| N°DE PATIENT |_|_|_|

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_| N°DE PATIENT |_|_|_|

VERIFICATION DES CRITERES INCLUSION / NON INCLUSION**Critères inclusion :**Garçon ou fille âgés de moins de 4 ans oui nonL'hypothèse d'un glaucome congénital conduit à la réalisation d'un examen ophtalmologique sous anesthésie générale. oui nonObtention d'un formulaire de consentement éclairé, daté, et signés des parents / du représentant légal documentant qu'il(s) a / ont été informé(s) de tous les aspects de l'étude. oui nonêtre ayant droit d'assuré social. oui non**Critères de non inclusion :**Patient ayant déjà bénéficié d'une intervention pour prise en charge d'un glaucome congénital. oui non

Visite d'inclusion



Attention si un patient ne remplit pas les critères d'inclusion, il ne pourra pas être inclus dans l'étude.

INITIALES PATIENT : | | - | | N° CENTRE : | | | N° DE PATIENT | | | |

INITIALES PATIENT : | | - | | N° CENTRE : | | | N° DE PATIENT | | | |

DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES

Date de naissance (jj/mm/aa) :

Sexe :

Masculin Féminin

Prise en charge

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_|_| N°DE PATIENT |_|_|_|

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Date de découverte des premiers signes (jj/mm/aa) :

|_|/|_|/|_|_|

Premier(s) signe(s) de découverte :

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Œdème de cornée | <input type="checkbox"/> Photophobie |
| <input type="checkbox"/> Larmolement | <input type="checkbox"/> Frottement des yeux |
| <input type="checkbox"/> Buphtalmie | <input type="checkbox"/> Blépharospasme |
| <input type="checkbox"/> Nystagmus | <input type="checkbox"/> Strabisme |
| <input type="checkbox"/> Autre : | |

Personne ayant découvert ces premiers signes : (un seul choix)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Famille | <input type="checkbox"/> Garderie/crèche |
| <input type="checkbox"/> Pédiatre | <input type="checkbox"/> Médecin traitant |
| <input type="checkbox"/> Ophtalmologiste | <input type="checkbox"/> Maternité |
| <input type="checkbox"/> Autre : | |

Médecin consulté en premier :

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Pédiatre | <input type="checkbox"/> Médecin généraliste |
| <input type="checkbox"/> Ophtalmologiste | <input type="checkbox"/> Autre : |

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_|_| N°DE PATIENT |_|_|_|

ETUDE GENETIQUEPrélèvement pour DNAtèque :

Lien de consanguinité des parents

- 1^{er} degré (frère et sœur).
 2^{ème} degré (cousin cousine germains).
 3^{ème} degré (cousins et cousines issus de germain).
 Sup au 3^{ème} degré :
 Pas de lien connu.

Antécédents familiaux de glaucome congénital

- Oui
 Non

Gène responsable du glaucome congénital déjà identifié :

Chez le sujet : Non Oui Gène identifié :Chez un collatéral : Non Oui

- | | | |
|----------------------|----|------------------|
| Lien avec le sujet : | a. | Gène identifié : |
| | b. | Gène identifié : |
| | c. | Gène identifié : |
| | d. | Gène identifié : |
| | e. | Gène identifié : |

INITIALES PATIENT : []-[] N° CENTRE : []-[] N° DE PATIENT []-[]-[]

Arbre Généalogique

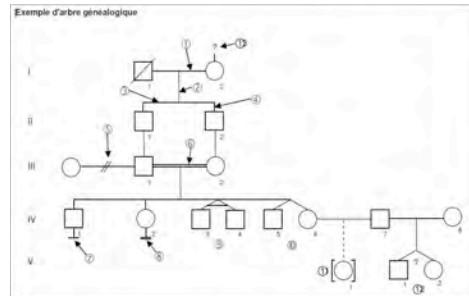
Préciser toutes pathologies génétiques et pour les patients atteints de glaucome congénital, le type de glaucome congénital et son caractère uni ou bilatéral.

Recommandations

1. Une légende doit indiquer la signification des "remplissages".
 2. Indiquer : - la date de naissance, la date de naissance des individus représentés (sauf possibilité pour le laboratoire de relier une nouvelle famille à une famille déjà connue).
 - le nom de la personne ayant dressé l'arbre.
 - le nom de l'individu de la famille ayant donné les indications portées sur l'arbre.
 - la date à laquelle l'arbre a été dressé.
 3. Indiquer : - les résultats des investigations sous chaque individu.

	Homme	Femme	Sexe inconnu	Commentaires
1. Individu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sexe selon le phénotype
2. Plusieurs individus, nombre connu	5	5	5	Les individus atteints ne sont pas inclus dans ce symbole
3. Plusieurs individus, nombre inconnu	n	n	n	
4. Individu décédé	☒	☒	☒	Indiquer l'âge au décès. Dans le cas d'enfant mort-né, indiquer l'âge gestationnel
5a. Individu atteint	■	●	◆	Pathologie unique. Si plusieurs pathologies dans la famille, utiliser un remplissage différent pour chaque
5b. Individu atteint	▨	◐	◑	Plusieurs pathologies par individu
6. Porteur obligatoire	◻	◐	◑	Femme conductrice pour maladie récessive liée à l'X. Parents d'un enfant atteint pour maladie AR.
7. Porteur asymptomatique	◻	◐	◑	Maladie AD : individu porteur de la mutation mais cliniquement asymptomatique à la date de l'examen
8. Grossesse en cours	◻	◐	◑	Indiquer l'âge gestationnel ou la date des dernières règles. Si atteint, indiquer par un remplissage ad hoc
9. Proband	◻	◐	◑	Premier individu de la famille ayant été diagnostiqué
10. Consultant	◻	◐	◑	Individu vu en consultation en conseil génétique

maladie AR : maladie autosomique récessive
 maladie AD : maladie autosomique dominante



- ① ligne de relation
 - ② ligne de descendance
 - ③ ligne de fratrie
 - ④ ligne d'individu
 - ⑤ indique que la relation n'existe plus
 - ⑥ indique une relation consanguine
 - ⑦ pas d'enfant (choix ou raison inconnue)
 - ⑧ infertilité
 - ⑨ jumeaux monozygotes
 - ⑩ jumeaux dizygotes
 - ⑪ adoption
 - ⑫ jumeaux mono ou dizygotes
 - ⑬ histoire familiale inconnue
- D'après Recommendations for Standardized Human Pedigree Nomenclature, Bennett et al. Am J Hum Genet 56:745-752, 1995

INITIALES PATIENT : []-[] N° CENTRE : []-[] N° DE PATIENT []-[]-[]

PRISE EN CHARGE IMMEDIATE

1. Date du premier examen spécialisé éveillé (jj/mm/aa) :

[]/[]/[]

2. Première observation spécialisée ophtalmologique éveillé :

Si normal : inscrire N
 Si non vu : inscrire NV
 Si non recherché : inscrire NR

Œil droit	Œil gauche	
Comportement général de l'enfant et comportement visuel :		
PIO <input type="checkbox"/> mesurée <input type="checkbox"/> non mesurée Si mesurée, méthode utilisée :		
mmHg	mmHg	
Segment antérieur		
Fond d'œil		
Examen(s) complémentaire(s) ophtalmologique(s) : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (préciser)		
Traitement local et général préopératoire (préciser spécialité et posologie)		
Général à visée ophtalmologique : <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC* : <input type="checkbox"/> Autre(s) : <input type="checkbox"/> Aucun	Topique <input type="checkbox"/> Pas de traitement <input type="checkbox"/> β-bloquant : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Prostaglandine : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Alpha2 adrénergique : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Autre hypotonisant : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Autre(s) collyre(s) :	Topique <input type="checkbox"/> Pas de traitement <input type="checkbox"/> β-bloquant : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Prostaglandine : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Alpha2 adrénergique : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Autre hypotonisant : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Autre(s) collyre(s) :

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_|_| N°DE PATIENT |_|_|_|

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_|_| N°DE PATIENT |_|_|_|

EXAMEN GENERAL**Réalisation d'un examen pédiatrique général :** (Joindre compte-rendu)

Date (jj/mm/aa) : |_|_|/|_|_|/|_|_|

- Normal
 Anormal (préciser) :

Examens complémentaires généraux : (Joindre compte-rendu)

- Non
 Oui (préciser) :

PREMIER EXAMEN SOUS AG**1. Date de l'examen (jj/mm/aa) :**

|_|_|/|_|_|/|_|_|

2. Protocole anesthésique complet (préciser DCI et posologie) :Prémédication : oui non

Préciser :

Induction :

 Morphinique : Hypnotique : IV :

Halogéné :

 Curare : Autre :

Entretien :

 Morphinique : Hypnotique : IV :

Halogéné :

 Curare : Autre :

Analgésie post-opératoire :

3. Bilan ophtalmologique sous AG : tableau page suivante

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_|_| N° DE PATIENT |_|_|_|

normal : inscrire N
non vu : inscrire NV
non recherché : inscrire NR

PREMIER EXAMEN SOUS ANESTHESIE GENERALE

	Œil droit			Œil gauche		
Réfraction	Sphère	Cylindre	Angle	Sphère	Cylindre	Angle
Examen de la cornée	Méthode de mesure du diamètre cornéen :					
Diamètre cornéen	mm			mm		
Transparence cornéenne	Nb : Cotation de 1 (transparente ou œdème minime) à 3 (opaque)					
Strie(s) de Haab	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, atteinte de l'axe visuel : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Nbre de Strie(s) :			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, atteinte de l'axe visuel : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Nbre de Strie(s) :		
Pachymétrie	micromètres			micromètres		
Autre anomalie cornéenne						
PIO	<input type="checkbox"/> mesurée <input type="checkbox"/> non mesurée		Si mesurée, méthode utilisée :			
Valeur mesurée	mmHg			mmHg		
Segment antérieur						
Chambre antérieure						
Iris						
Angle irido-cornéen						
Cristallin						
Fond d'œil	(si photographie, joindre cliché)					
Papille : Taille	mm			mm		
Rapport c/d Anomalie						
Macula / Périphérie	/			/		
Examens complémentaires						
Echo mode B (Préciser longueur axiale en mm)						
UBM	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		(si oui joindre les images)			
Résultats :						

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_|_| N° DE PATIENT |_|_|_|

Décision thérapeutique (préciser spécialité et posologie) Si chirurgicale, se reporter au feuillet « intervention chirurgicale ».	Chirurgicale : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Délai :	Chirurgicale : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Délai :
	Topique : <input type="checkbox"/> Pas de traitement <input type="checkbox"/> β-bloquant : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC : 1 goutte fois par jour Traitement général <input type="checkbox"/> Pas de traitement <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC : <input type="checkbox"/> Autre(s) :	<input type="checkbox"/> Prostaglandine : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Agoniste alpha 2 adrénergique : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Autre(s) hypotonisant(s) :
Occlusion <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non préciser œil et rythme :	<input type="checkbox"/> Anti inflammatoire stéroïdien : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Anti inflammatoire non stéroïdien : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Autre(s) collyre(s) :	<input type="checkbox"/> Anti inflammatoire stéroïdien : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Anti inflammatoire non stéroïdien : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Autre(s) collyre(s) :
Si traitement combiné cocher toutes les classes thérapeutiques concernées		

INITIALES PATIENT : []-[]-[] N° CENTRE : []-[] N° DE PATIENT []-[]-[]

TYPE DE GLAUCOME

(À compléter après réalisation du 1^{er} examen sous anesthésie générale)

	Œil droit	Œil gauche
1. Glaucome congénital uni ou bilatéral :	Unilatéral..... <input type="checkbox"/> Bilatéral..... <input type="checkbox"/>	
2. Classification :	a. Primitif isolé. Trabéculodysgénésie (Buphtalmie)..... <input type="checkbox"/>	a. Primitif isolé. Trabéculodysgénésie (Buphtalmie)..... <input type="checkbox"/>
	b. Primitif associé à d'autre neurocristopathie : <u>Irido-trabéculodysgénésie :</u> Aniridie <input type="checkbox"/> Ectropion de l'uvée <input type="checkbox"/> Axenfeld Rieger <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Préciser : <u>Cornéo-trabéculodysgénésie :</u> Mégalocornée..... <input type="checkbox"/> Sclérocornée congénitale. <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Préciser : <u>Cornéo-irido-trabéculodysgénésie :</u> Anomalie de Peters..... <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Préciser : <u>Autre</u> <input type="checkbox"/> Diagnostic :	b. Primitif associé à d'autre neurocristopathie : <u>Irido-trabéculodysgénésie :</u> Aniridie <input type="checkbox"/> Ectropion de l'uvée <input type="checkbox"/> Axenfeld Rieger <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Préciser : <u>Cornéo-trabéculodysgénésie :</u> Mégalocornée..... <input type="checkbox"/> Sclérocornée congénitale. <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Préciser : <u>Cornéo-irido-trabéculodysgénésie :</u> Anomalie de Peters..... <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Préciser : <u>Autre</u> <input type="checkbox"/> Diagnostic :
	c. Secondaire (<i>préciser le diagnostic</i>) : <input type="checkbox"/> Diagnostic :	d. Secondaire (<i>préciser le diagnostic</i>) : <input type="checkbox"/> Diagnostic :
Pathologie générale associée :		

14

Annexe 4 : Fiches supplémentaires du suivi

INITIALES PATIENT : |_|_| N° CENTRE : |_|_| N° DE PATIENT |_|_|

EXAMEN EN CONSULTATION EVEILLE

Si normal : inscrire N
Si non vu : inscrire NV
Si non recherché : inscrire NR

Date (j/mm/aa) |_|_| / |_|_| / |_|_|

Œil droit		Œil gauche	
Comportement général de l'enfant et comportement visuel :			
Acuité visuelle <input type="checkbox"/> Zanolighi à 2,5m <input type="checkbox"/> EDPS <input type="checkbox"/> Autre, précisez :			
Résultat :			
Orientation : <input type="checkbox"/> Scolarisé sans aide <input type="checkbox"/> Déscolarisé <input type="checkbox"/> Institut spécialisé <input type="checkbox"/> Scolarisé avec aide, précisez :			
Réfraction			
Sphère	Cylindre	Angle	Sphère Cylindre Angle
PIO <input type="checkbox"/> mesurée <input type="checkbox"/> non mesurée Si mesurée, méthode utilisée :			
Valeur mesurée		mmHg	
Segment antérieur			
Conjonctive (+/- aspect de la bulle de filtration)			
Cornée : Taille	mm	mm	
Transparence			
Pachymétrie	micromètres	micromètres	
Anomalie			
Chambre antérieure			
Iris			
Cristallin			
Fond d'œil			
Papille : Taille	mm	mm	
Rapport c/d			
Anomalie			
Macula / Périphérie			
Examen(s) complémentaire(s) ophtalmologique(s) : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (préciser)			
Echographie (Préciser longueur axiale)			
mm		mm	
Prochain examen : <input type="checkbox"/> Eveillé <input type="checkbox"/> Sous AG +/- intervention chirurgicale			

INITIALES PATIENT : |_|_| N° CENTRE : |_|_| N° DE PATIENT |_|_|

Décision thérapeutique (préciser spécialité et posologie) Si chirurgicale, se reporter au feuille « intervention chirurgicale ». Topique : <input type="checkbox"/> Pas de traitement <input type="checkbox"/> β -bloquant : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC : 1 goutte fois par jour Traitement général <input type="checkbox"/> Pas de traitement <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Prostaglandine : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Agoniste alpha 2 adrénergique : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Autre(s) hypotonisant(s) :	Chirurgicale : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Délai :	Chirurgicale : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Délai :
	<input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Autre(s) :	<input type="checkbox"/> Topique : <input type="checkbox"/> Pas de traitement <input type="checkbox"/> β -bloquant : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Prostaglandine : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Agoniste alpha 2 adrénergique : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Autre(s) hypotonisant(s) :
Occlusion <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Préciser œil et rythme :	<input type="checkbox"/> Anti inflammatoire stéroïdien : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Anti inflammatoire non stéroïdien : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Antibiotique(s) : <input type="checkbox"/> Autre(s) collyre(s) :	<input type="checkbox"/> Anti inflammatoire stéroïdien : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Anti inflammatoire non stéroïdien : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Antibiotique(s) : <input type="checkbox"/> Autre(s) collyre(s) :
<input type="checkbox"/> Si traitement combiné cocher toutes les classes thérapeutiques concernées		

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_|_| N°DE PATIENT |_|_|_|

EXAMEN SOUS ANESTHESIE GENERALE

1. Date de l'examen (jj/mm/aa) :

|_|/|_|/|_|_|

2. Protocole anesthésique complet (préciser DCI et posologie) :

- Prémédication : oui non
 Préciser :
 Induction :
 Morphinique :
 Hypnotique : IV :
 Halogéné :
 Curare :
 Autre :
 Entretien :
 Morphinique :
 Hypnotique : IV :
 Halogéné :
 Curare :
 Autre :
 Analgésie post-opératoire :

3. Bilan ophtalmologique sous AG : tableau page suivante

¹ Cotation de 1 (transparente ou opacité minima) à 3 (opaque)

Numéro de page :

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_|_| N°DE PATIENT |_|_|_|

EXAMEN SOUS ANESTHESIE GENERALE

<small>1) normal : inscrire N 2) non vu : inscrire NV 3) non recherché : inscrire NR</small>	Œil droit			Œil gauche		
	Réfraction	Sphère	Cylindre	Angle	Sphère	Cylindre
Examen de la cornée	Méthode de mesure du diamètre cornéen :					
Diamètre cornéen	mm			mm		
Transparence cornéenne ¹						
Pachymétrie	micromètres			micromètres		
Autre anomalie cornéenne						
PIO	<input type="checkbox"/> mesurée <input type="checkbox"/> non mesurée Si mesurée, méthode utilisée :					
Valeur mesurée	mmHg			mmHg		
Segment antérieur						
Conjonctive (+/- aspect de la bulle de filtration)						
Chambre antérieure						
Inis						
Angle irido-cornéen						
Cristallin						
Fond d'œil	<i>(si photographie, joindre cliché)</i>					
Papille : Taille Rapport c/d Anomalie	mm			mm		
Macula / Périphérie	/			/		
Examens complémentaires						
Echographie (Préciser longueur axiale en mm)	mm			mm		
UBM	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <i>(si oui joindre les images)</i>					
	Résultats :					
Décision thérapeutique	Chirurgicale : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Délai :			Chirurgicale : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Délai :		
<i>(préciser spécialité et posologie) Si chirurgicale, se reporter au feuillelet « intervention chirurgicale ».</i>	Topique : <input type="checkbox"/> Pas de traitement <input type="checkbox"/> β-bloquant : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Prostaglandine : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Agoniste alpha 2 adrénergique : 1 goutte fois par jour			Topique : <input type="checkbox"/> Pas de traitement <input type="checkbox"/> β-bloquant : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Prostaglandine : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Agoniste alpha 2 adrénergique : 1 goutte fois par jour		
Traitement général	<input type="checkbox"/> Pas de traitement <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Autret(s) :			<input type="checkbox"/> Pas de traitement <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC : 1 goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Autret(s) :		

¹ Cotation de 1 (transparente ou opacité minima) à 3 (opaque)

Numéro de page :

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_|_| N°DE PATIENT |_|_|

Occlusion <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non préciser œil et rythme :	<input type="checkbox"/> Autre(s) hypotonisant(s) :	<input type="checkbox"/> Autre(s) hypotonisant(s) :
	<input type="checkbox"/> Anti inflammatoire stéroïdien : goutte fois par jour	<input type="checkbox"/> Anti inflammatoire stéroïdien : goutte fois par jour
	<input type="checkbox"/> Anti inflammatoire non stéroïdien : goutte fois par jour	<input type="checkbox"/> Anti inflammatoire non stéroïdien : goutte fois par jour
	<input type="checkbox"/> Antibiotiques(s) :	<input type="checkbox"/> Antibiotiques(s) :
<input type="checkbox"/> Autre(s) collyre(s) :		<input type="checkbox"/> Autre(s) collyre(s) :
Si traitement combiné cocher toutes les classes thérapeutiques concernées		

1 Collyre de 1 (travaux sur œil) à 2 (œuvres)

Nombres de pages :

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_|_| N°DE PATIENT |_|_|

INTERVENTION CHIRURGICALE

1. **Œil droit ou œil gauche** (Si chirurgie des 2 yeux, utiliser 2 fiches différentes)

Œil droit Œil gauche

2. **Date de l'intervention chirurgicale (jj/mm/aaaa)** : |_|/|_|/|_|_|

3. **Technique chirurgicale retenue** (joindre copie du compte rendu opératoire) :

- Goniotomie Trabéculotomie
- Trabéculéctomie Trabéculotomie-Trabéculéctomie combinée
- Laser Diode Sclérectomie non perforante
- Valves (préciser) :
- Autre (préciser) :

Utilisation d'anti-mitotique per-opératoire : oui non

5 FU Mitomycine Autre (préciser) :

4. **Traitement local de l'œil opéré et général post opératoire** : (préciser spécialité et posologie)

Topique : <input type="checkbox"/> Pas de traitement <input type="checkbox"/> β-bloquant : goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC : goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Prostaglandine : goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Agoniste alpha 2 adrénergique : goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Autre(s) hypotonisant(s) : <input type="checkbox"/> Anti inflammatoire stéroïdien : goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Anti inflammatoire non stéroïdien : goutte fois par jour <input type="checkbox"/> Antibiotique(s) : <input type="checkbox"/> Autre(s) collyre(s) :	Général à visée ophtalmologique : <input type="checkbox"/> Pas de traitement <input type="checkbox"/> Inhibiteur de l'AC : <input type="checkbox"/> Autre(s) : Occlusion <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Préciser œil et rythme : Si traitement combiné cocher toutes les classes thérapeutiques concernées
---	--

Nombres de pages :

Annexe 5 : Fin d'étude PHRC

INITIALES PATIENT : []-[] N° CENTRE : [] [] N° DE PATIENT [] [] []

INITIALES PATIENT : []-[] N° CENTRE : [] [] N° DE PATIENT [] [] []

SORTIE D'ETUDE

1. Date de sortie d'essai : [] [] [] [] [] []

2. Causes de sortie d'étude :

- Diagnostic de glaucome congénital non retenu
 - Violation du protocole
 - Retrait consentement
 - Décès Date : [] [] [] [] [] []
- Décès en rapport avec le remplissage vasculaire : Oui Non
cause(s) du décès : *(en toutes lettres)* :

.....

- Décision médicale
- Autre. *(Préciser)* :

.....

3. Si diagnostic de glaucome congénital non retenu, préciser le diagnostic final retenu :

.....

Signature de l'investigateur : Date : [] [] [] [] [] []

Sortie et fin d'étude

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_|_| N°DE PATIENT |_|_|_|

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_|_| N°DE PATIENT |_|_|_|

FIN D'ETUDE

Attestation de fin d'étude

Date d'entrée dans l'étude : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|

Date de sortie : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|

Le sujet a-t-il effectué l'intégralité de l'étude : Oui Non

Déviat ion(s) au protocole : Oui Non

.....
.....
.....

Y'a-t-il eu des événements indésirables graves déclarés ?

Oui Non

Nombre : |_|_|_|

Signature

Je certifie que les données reportées dans le présent cahier d'observation sont complètes et exactes.

Nom de l'investigateur : _____

Date : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|

Signature :

**Evénements indésirables et
Evénements indésirables
graves**

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_|_| N° DE PATIENT |_|_|_|

POUR TOUT EVENEMENT INDESIRABLE

Tout événement indésirable survenant pendant la durée de

l'étude doit faire l'objet d'une déclaration sur formulaire standardisé :

Dans les 24 heures pour tout événement indésirable grave

Décès, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, invalidité ou incapacité durable,

Pour la conduite à tenir :

Prendre contact avec le promoteur :

Fax : 03 20 44 57 11

Tel.: 03 20 44 41 45 (messagerie vocale en dehors des horaires ouvrables).

INITIALES PATIENT : |_|-|_| N° CENTRE : |_|_| N° DE PATIENT |_|_|_|

EVENEMENTS INDESIRABLES

Événement	N° Événement indésirable : _ _ Description de l'événement : _____ _____	N° Événement indésirable : _ _ Description de l'événement : _____ _____
Gravité	<input type="checkbox"/> Grave* <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Grave* <input type="checkbox"/> Non grave
Date de début	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _
Date de fin	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _
Intensité	<input type="checkbox"/> Légère <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère	<input type="checkbox"/> Légère <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère
Conséquence vis à vis de l'étude	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Interruption <input type="checkbox"/> Arrêt de l'étude	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Interruption <input type="checkbox"/> Arrêt de l'étude
Actions mises en œuvre pour traiter l'événement	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Traitement spécifique, préciser : _____ _____ <input type="checkbox"/> Autre, préciser : _____ _____	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Traitement spécifique, préciser : _____ _____ <input type="checkbox"/> Autre, préciser : _____ _____

En cas d'Événement Indésirable Grave (EIG), compléter la page du CRF « Formulaire de notification d'un Événement Indésirable Grave »

**Événement indésirable grave : décès, mise en jeu du pronostic vital, invalidité ou incapacité durable, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, anomalie congénitale, événement considéré comme grave par l'investigateur.*

INITIALES PATIENT : |_|-|_|

N° CENTRE : |_|_|

N°DE PATIENT |_|_|_|

INITIALES PATIENT : |_|-|_|

N° CENTRE : |_|_|

N°DE PATIENT |_|_|_|

EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES

A déclarer dans les 24 heures pour tout EIG

Compléter le formulaire ci-joint

Prendre contact avec le promoteur :


Fax : 03 20 44 57 11

Tel.: 03 20 44 41 45 (messagerie vocale en dehors des horaires ouvrables).

EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES

Déclaration initiale <input type="checkbox"/>		Suivi d'évènement <input type="checkbox"/>	
1- Description de l'évènement indésirable : _____ _____ _____			
Date début de l'évènement : _ _ / _ _ / _ _		Date de fin de l'évènement : _ _ / _ _ / _ _	
2- Antécédents pertinents : _____ _____			
3- Critère de gravité : <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Invalidité ou incapacité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale <input type="checkbox"/> Evènement considéré comme grave par l'investigateur			
4- Mesures prises : Concernant l'étude (cocher une seule réponse) <input type="checkbox"/> Pas de changement <input type="checkbox"/> Interruption <input type="checkbox"/> Arrêt Traitement associé ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui, le(s)quel(s) : _____ _____ _____ Autres ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (<i>Préciser</i>) _____ _____ _____		5- Relation causale : <input type="checkbox"/> Maladie traitée ou associée <input type="checkbox"/> Traitement(s) associé(s) (<i>préciser</i>) _____ _____ _____ <input type="checkbox"/> Autre cause connue ou suspectée (<i>préciser</i>) _____ _____ _____	
6- Intensité : (cocher une seule réponse) : <input type="checkbox"/> Légère <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère		7- Evolution : (cocher une seule réponse) A la date du : _ _ / _ _ / _ _ <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Séquelles <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> En cours	
8- Commentaires : Nom de l'investigateur : Signature :			

Annexe 6 : Fiche prélèvement

Etude CONGLAU		 Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille																															
Investigateur Principal : Pr Jean-François ROULAND Service ophtalmologie CHRU de Lille, Place Verdun 59037 Lille Cedex Tel. : 03 20 44 53 54		FICHE PRELEVEMENT Centres extérieurs V1 du 31.05.2013																															
IDENTIFICATION PATIENT																																	
INITIALES :	<input type="text"/> <small>NOM</small> <input type="text"/> <small>PRENOM</small>	IDENTIFIANT : Numéro patient	<input type="text"/> <small>CENTRE</small> <input type="text"/> <small>NUMERO D'INCLUSION</small>																														
SEXE :	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	VISITE :	<input type="text" value="Inclusion"/>																														
CONSENTEMENT SIGNE : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON																																	
<small>Identifiant : première lettre du nom + première lettre du prénom</small> Centres : <table border="0"> <tr> <td>01 Amiens</td> <td>06 Caen</td> <td>11 Lille</td> <td>16 Nice</td> <td>21 Reims</td> <td>26 Toulouse</td> </tr> <tr> <td>02 Angers</td> <td>07 Dijon</td> <td>12 Marseille</td> <td>17 Paris - Fondation Rothschild</td> <td>22 Rouen</td> <td>27 Tours</td> </tr> <tr> <td>03 Besançon</td> <td>08 Grenoble</td> <td>13 Montpellier</td> <td>18 Paris - Necker</td> <td>23 Saint Etienne</td> <td></td> </tr> <tr> <td>04 Bordeaux</td> <td>09 Lyon</td> <td>14 Nancy</td> <td>19 Paris - Quinze Vingts</td> <td>24 Strasbourg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>05 Brest</td> <td>10 Limoges</td> <td>15 Nantes</td> <td>20 Poitiers</td> <td>25 Rennes</td> <td></td> </tr> </table>				01 Amiens	06 Caen	11 Lille	16 Nice	21 Reims	26 Toulouse	02 Angers	07 Dijon	12 Marseille	17 Paris - Fondation Rothschild	22 Rouen	27 Tours	03 Besançon	08 Grenoble	13 Montpellier	18 Paris - Necker	23 Saint Etienne		04 Bordeaux	09 Lyon	14 Nancy	19 Paris - Quinze Vingts	24 Strasbourg		05 Brest	10 Limoges	15 Nantes	20 Poitiers	25 Rennes	
01 Amiens	06 Caen	11 Lille	16 Nice	21 Reims	26 Toulouse																												
02 Angers	07 Dijon	12 Marseille	17 Paris - Fondation Rothschild	22 Rouen	27 Tours																												
03 Besançon	08 Grenoble	13 Montpellier	18 Paris - Necker	23 Saint Etienne																													
04 Bordeaux	09 Lyon	14 Nancy	19 Paris - Quinze Vingts	24 Strasbourg																													
05 Brest	10 Limoges	15 Nantes	20 Poitiers	25 Rennes																													
Commentaires :																																	
PRELEVEMENT SANGUIN																																	
Prélèvement réalisé à jeun		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON																															
TUBES PRELEVES (cochez la case si les tubes ont été prélevés)																																	
TUBES EDTA (K2E) 2.5 mL : _____ 2 <input type="checkbox"/>		Si tous les tubes n'ont pas été prélevés, indiquez la quantité exacte à coté de la case à cocher.																															
Date du Prélèvement : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 2 0 <input type="text"/> <input type="text"/>																																	
Heure du Prélèvement : <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>																																	
Nom du Préleveur (<i>capitales</i>)		Signature																															
Heure de congélation : <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> Nom et signature :		Réception CRB - CHRU Lille : Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 2 0 <input type="text"/> <input type="text"/> Nom et signature :																															

Annexe 7 : Fiches d'information et de consentement

LETTRE D'INFORMATION

Etude prospective de la prise en charge diagnostique et thérapeutique du glaucome congénital en France.

Promoteur : CHRU de LILLE
Investigateur Coordinateur : Pr ROULAND

Madame, Monsieur,

Le présent document décrit l'étude pour laquelle le CHRU de Lille sollicite la participation de votre enfant. Il résume les informations actuellement disponibles en répondant aux différentes questions que vous pouvez vous poser dans le cadre de la participation de votre enfant à cette recherche.

- 1) Pourquoi participer à cette étude.

Vous avez été adressé dans le service d'ophtalmologie car votre enfant présente certains signes laissant à penser qu'il puisse présenter un glaucome congénital. L'examen ophtalmologique permettant de s'assurer de ce diagnostic doit être fait sous anesthésie générale.

La pathologie suspectée chez votre enfant, le glaucome congénital, est désormais connu comme pouvant avoir un lien avec certaines anomalies au niveau de l'ADN (le support de l'information génétique). Seules quelques rares anomalies sont connues car les études déjà réalisées concernent un trop petit nombre d'enfants. Nous souhaitons faire participer un grand nombre d'enfants atteints de glaucome congénital à une étude en vue d'identifier les anomalies génétiques en lien avec cette pathologie.

- 2) Quel est l'objectif de la recherche ?

Nous recherchons un lien entre l'âge lors du diagnostic de la maladie dont est potentiellement atteint votre enfant et son acuité visuelle à l'âge de 4 ans.

Nous souhaitons également faire un état des lieux de la prise en charge du glaucome congénital en France.

- 3) Comment va se dérouler la recherche ?

Lors d'une première visite, le médecin vous posera quelques questions sur vos antécédents médicaux personnels et familiaux et sur ceux de votre enfant, ainsi que sur les circonstances qui ont amené à la découverte de la maladie de votre enfant.

Dans le cadre de la suspicion de glaucome congénital chez votre enfant, un examen sous anesthésie générale va être réalisé. Si le diagnostic est confirmé par cet examen, votre enfant nécessitera une prise en charge ophtalmologique spécialisée en long cours.

Au cours de ce suivi, un certain nombre de données concernant l'évolution et la prise en charge de la maladie seront recueillies.

En aucun cas, l'étude que nous menons n'interférera avec la prise en charge de votre enfant.

En cas de confirmation du diagnostic de glaucome congénital, nous souhaitons également réaliser sur votre enfant un prélèvement sanguin à visée d'analyse génétique. Ce prélèvement est d'un faible volume (2 x 2,5 millilitres de sang), et ne comporte aucun risque spécifique. Le prélèvement sera réalisé au bloc opératoire, sous anesthésie, en même temps que les prélèvements nécessaires à la prise en charge normale de votre enfant et grâce à la même voie veineuse.

Les prélèvements seront ensuite congelés et adressés au Centre de Ressources Biologiques du CHRU de Lille, pour pouvoir extraire l'ADN du sang de votre enfant et le conserver en attendant l'analyse.

L'analyse génétique qui est envisagée actuellement est une analyse dite « pangénomique ». Cette approche permet de réaliser une analyse complète de tous les

V1 du 18/07/2012

Page 1 sur 3

gènes de votre enfant, à la recherche d'une anomalie dans la chaîne d'information. Cette méthode est particulièrement puissante pour rechercher les anomalies ponctuelles et a permis, dans le cadre d'autres maladies d'en découvrir les gènes en cause.

Nous espérons, grâce à ces analyses et à plus ou moins long terme, pouvoir identifier des éléments modifiés au sein de l'ADN de patients atteints de glaucome congénital, ce qui permettrait d'améliorer le diagnostic et la prise en charge de ces patients. Toutefois, compte tenu du temps nécessaire à la réalisation de toutes ces étapes analytiques, il est peu probable que votre enfant tire un bénéfice direct, à court terme, de ces analyses.

Si de l'ADN devait être conservé après la majorité de votre enfant, nous retournerons vers lui afin de recueillir son consentement exprès pour cette partie de l'étude.

- 4) Quels sont les bénéfices attendus ?

Votre enfant ne tirera pas de bénéfice individuel de sa participation à l'étude. Toutefois, sa participation est importante, car elle permettra d'apporter une meilleure connaissance du glaucome congénital. Nous pourrions ainsi, en fonction des résultats de cette étude, proposer des éléments qui permettront une prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale.

- 5) La recherche comporte-t-elle des risques, des effets indésirables et/ou des contraintes particulières ?

Votre enfant ne court aucun risque lors de sa participation à l'étude. Les visites ou consultations au cours desquelles seront recueillies les données seront celles nécessaires à sa prise en charge.

- 6) Quelles sont les conditions de participation à la recherche ?

Afin de pouvoir participer à cette étude, vous devez être affilié(e) à un régime obligatoire d'Assurance Maladie et votre enfant être ayant droit. Votre participation à cette étude nécessite que nous informions votre médecin traitant, sauf si vous le refusez.

Si vous acceptez que votre enfant participe à cette étude, et si ce dernier ne s'y oppose pas, il pourra être inclus dans toute autre étude à laquelle vous consentirez, et ce pendant toute la durée de sa participation à notre recherche.

- 8) Quels sont mes droits en tant que participant à la recherche ?

La participation de votre enfant à cette étude n'est pas une obligation pour vous. Vous êtes donc libre de refuser de participer à la recherche sans avoir à vous justifier et sans que cela modifie la relation de soin existant avec l'équipe médicale qui prend votre enfant en charge. Vous êtes libre de demander un délai de réflexion, si vous le désirez.

Si vous acceptez cette participation, vous ou votre enfant pourrez revenir sur votre décision à tout moment, sans avoir à vous justifier et sans que cela modifie la relation de soin existant dans le cadre de votre prise en charge médicale. Par ailleurs, vous pourrez obtenir au cours ou à l'issue de la recherche, la communication des données de santé détenues par votre médecin, le Docteur _____.

Dans le cadre de la recherche, un traitement de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'étude au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales concernant votre enfant ou tout autre type de données existantes seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et les initiales de votre enfant. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Conformément aux dispositions de la loi

V1 du 18/07/2012

Page 2 sur 3

relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous a proposé de participer à cette étude.

Si vous le souhaitez, à son terme, vous serez informé(e) par l'investigateur des résultats globaux de cette recherche, sur simple demande de votre part.

Vous n'aurez à supporter aucune charge financière supplémentaire du fait de votre participation à cette étude.

-9) Le CHRU de Lille est-il autorisé à réaliser ce type de recherche?

Oui, en application de la loi, cette étude a été autorisée par l'ANSM¹, le 19 Septembre 2012, ; elle a également reçu, le 13 Novembre 2012, un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV, organisme officiel et indépendant qui a pour vocation notamment de protéger la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche .

En outre, le CHRU de Lille, en sa qualité de promoteur, a souscrit une assurance couvrant notamment votre responsabilité civile dans le cadre de cette étude.

- 10) A qui dois-je m'adresser en cas de questions ou de problèmes ?

Vous pourrez poser toutes les questions que vous souhaitez, avant, pendant et après l'étude.

Pour toute information complémentaire, vous pouvez vous adresser au Professeur ROULAND, au 03.20.44.43.05

Nous vous remercions de bien vouloir parapher chaque page de ce document (réalisé en quatre exemplaires), afin d'attester que vous l'avez bien lu et compris.

Si vous êtes d'accord pour que votre enfant participe à cette étude, nous vous remercions également de bien vouloir donner votre consentement écrit en signant le formulaire ci-après, préparé à cet effet.

Fait à, le

Signature de l'investigateur

Fait à, le

Signature du Volontaire

¹ ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Autorité de santé ayant notamment pour mission d'autoriser, de suivre et de contrôler le déroulement de la recherche.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DE PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE POUR UN MINEUR
 Etude prospective de la prise en charge diagnostique et thérapeutique du glaucome congénital en France
 Promoteur : CHRU de Lille
 Investigateur coordonnateur : Pr ROULAND

Je, soussigné (e)
 M^e, M^{lle} (nom, prénom) (Mère titulaire de l'autorité parentale, ou autre représentant légal [barre mention inutile])
 Et

Je soussigné
 M. (nom, prénom)(Père titulaire de l'autorité parentale, ou autre représentant légal [barre mention inutile])

Accepte librement et volontairement que mon enfant :
 participe à la recherche biomédicale intitulée « **Etude prospective de la prise en charge diagnostique et thérapeutique du glaucome congénital en France** » dont le CHRU de Lille est promoteur et qui m'a été proposée par le Docteur/Professeur (nom, prénom, téléphone, service).....

- Etant entendu que :
- Le médecin qui m'a informé et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que ma décision est libre et que mon enfant est libre de refuser cette participation sans que la relation de soins avec l'équipe médicale soit altérée,
 - J'ai été clairement informé (e) des éléments suivants : But de la Recherche- Méthodologie- Durée de ma participation- Bénéfices attendus- Contraintes- Risques prévisibles et j'ai réexpliqué ces informations à mon enfant, en concertation avec le médecin.
 - J'ai bien compris que pour pouvoir participer à cette recherche, mon enfant doit être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou ayant-droit d'un assuré social. Je confirme que c'est bien le cas,
 - Il m'a été clairement précisé que je peux retirer à tout moment mon consentement à cette participation, sans avoir à me justifier et sans que cela porte atteinte à la qualité des soins qui sont dispensés à mon enfant ; dans ce cas, je m'engage néanmoins, à en informer le médecin en charge de mon enfant,
 - Si mon enfant et moi le souhaitons, à son terme, nous serons informés par le médecin des résultats globaux de cette recherche selon les modalités figurant dans la note d'information qui m'a été remise,
 - Mon consentement ne décharge en rien le médecin et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.
 - J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la CNIL (loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (art. 39)) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui suit mon enfant dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin, qui contactera le promoteur de la recherche.

-Dans le cadre de cette étude, un examen des caractéristiques génétiques va être effectué. Cet examen vise à identifier des éléments modifiés au sein de l'ADN de patients atteints de glaucome congénital, ce qui permettrait d'améliorer le diagnostic et la prise en charge de ces patients.
 J'accepte qu'il soit procédé à l'examen des caractéristiques génétiques de mon enfant dans le cadre de cette étude, conformément à ce qui m'a été expliqué.
 Je refuse que cet examen des caractéristiques génétiques de mon enfant soit effectué.
 -J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche comportant des données génétiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la CNIL (loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (art. 39)) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin, qui contactera le promoteur de la recherche.

Fait à, le

Signature du père, titulaire de l'autorité parentale :
 (J'atteste être le seul titulaire de l'autorité parentale : barrer si inutile)

Signature de la mère, titulaire de l'autorité parentale :
(J'atteste être le seul titulaire de l'autorité parentale : barrer si inutile)

Signature : autre représentant légal : (uniquement si le mineur est placé sous tutelle : dans ce cas : barrer les mentions père/mère ci-dessus)

L'enfant refuse-t-il de signer ? : oui non
(à remplir par l'enfant, ou par les titulaires de l'autorité parentale/représentant légal)

Signature éventuelle de l'enfant :

Fait à, le/...../.....

Signature du médecin investigateur ou du médecin qui le représente (barrer la mention inutile) :

**Le présent formulaire ainsi que la note d'information sont réalisés en quatre exemplaires, dont deux sont remis aux parents.
Un exemplaire sera conservé par l'investigateur ; le dernier sera conservé par le promoteur en toute confidentialité, conformément à la loi.**

AUTEUR : Nom : GOGNEAUX

Prénom : Lucile

Date de Soutenance : 1^{er} Février 2016

Titre de la Thèse :

Description de la population incidente du glaucome congénital en France. Enjeux et difficultés de la mise en place d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique National.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Médecine

DES d'Ophtalmologie

Mots-clés : glaucome, congénital, épidémiologie, pronostic, pression intraoculaire, chirurgie

Résumé :

Contexte Cette étude est une description épidémiologique du glaucome congénital (CG) en France et réalise un état des lieux de l'étude nationale CONGLAU (PHRC-N) afin d'identifier les ajustements qui optimiseraient sa puissance.

Méthode : Etude prospective sur dossiers menée dans 23 centres, entre avril 2013 et décembre 2015. Ont été inclus les enfants de moins de 4 ans, pour qui l'hypothèse d'un GC a conduit à un examen sous anesthésie générale (AG). Deux groupes ont été définis : précoce (durée entre la naissance et la date des premiers signes inférieure à 3 mois) et tardif (supérieure à 3 mois). Un délai entre les premiers signes et le premier examen sous AG supérieur à 1 mois est considéré comme un retard diagnostique. L'étude de la population, les caractéristiques cliniques, de l'examen sous AG, les caractéristiques chirurgicales, le type de glaucome et la pression intra-oculaire ont été analysés. L'étude CONGLAU évaluera l'acuité visuelle à l'âge de 4 ans et constituera une recherche génétique pour identifier les facteurs pronostiques et établir des recommandations.

Résultats : Sur 22 centres, 62 patients ont été inclus. 31% appartenaient au groupe précoce. La consanguinité des parents (15%) semblait plus importante dans ce groupe. 35% avaient un antécédent familial de GC. Bilatéral dans 83% des cas et à prédominance masculine. L'âge moyen des premiers signes était de 151 jours ; présents dès la naissance pour le groupe précoce. Un retard du diagnostic était retrouvé dans 76% des cas. Le délai de prise en charge semblait plus important pour le groupe précoce. L'œdème cornéen (28%) et la buphtalmie (19%) étaient plus représentés dans le groupe précoce, à la différence du larmoiement (16%) et la photophobie (15%). Découverts dans la moitié des cas par la famille, à 27% par les pédiatres. Le médecin consulté était l'ophtalmologue dans 57% des cas suivi du pédiatre dans 39 % des cas, répartition inverse pour le groupe précoce. Primitif isolé dans 81% des cas, la prise en charge chirurgicale, différente selon les centres (60% de trabéculotomie) était réalisée immédiatement et dans un délai inférieur à 1 mois pour le 2ème œil. La baisse pressionnelle moyenne était de 31%, 49% si trabéculotomie. Une seconde intervention était nécessaire dans 48% des cas.

Conclusion : Nous notons une disparité selon les centres, en rapport avec des facteurs démographiques, ethniques, économiques. Concernant le PHRC, il faut optimiser la retranscription des données et ne pas limiter les inclusions.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs : Monsieur le Professeur Laurent STORME - Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE – Madame le Docteur Françoise ERNOULD - Monsieur le Docteur Rémi ROSENBERG