Les Manifestations Oculaires des Maladies par Aberrations des Chromosomes Non Sexuels

H. SARAUX*

Summary

Ocular abnormalities associated with chromosome anomalies are discussed, and the conclusion is reached that it is often very difficult to assess the significance of the findings, and in isolated cases the associations may be fortuitous. In others, a watching brief must be held and more data awaited. In others again, striking degenerative disorders such as retinitis pigmentosa, though inherited, are not accompanied by any known chromosomal abnormality.

On the positive side, three groups are of particular interest:

(1) Group 13-15, where are located the genes responsible for the development of the optic vesicle.

(2) Group 16-18, where excess of genetic material does not influence the development of the eye except perhaps in relation to crater-like holes of the disc. Lack of chromosomal material leads to optic atrophy and sometimes to the syndrome of cleavage of the anterior chamber.

(3) In group 21-22 are located the genes responsible for the ocular manifestations of mongolism.

La notion de maladie par aberration chromosomique introduite par les travaux de Lejeune, Gauthier, et Turpin (1959) permet actuellement de rapporter à une étiologie précise toute une série de syndromes polymalformatifs. L'appareil oculaire est impliqué dans certains de ces syndromes. Les études en cours depuis 10 ans permettent peu à peu de dégager des phénotypes, c'est à dire les syndromes cliniques correspondant à chacune de ces anomalies chromosomiques. Il semble ainsi qu'actuellement on soit capable de localiser sur certains chromosomes ou groupe de chromosomes le gène responsable de l'évolution de telle partie du globe oculaire. L'étude des anomalies oculaires des

aberrations chromosomiques ne se limite donc pas à la constitution d'un musée des horreurs, elle est aussi une des voies les plus directes pour comprendre la commande génétique de l'évolution de l'appareil oculaire.

Nous étudierons successivement les différents syndromes par aberration chromosomique en insistant surtout sur ceux où les lésions oculaires sont la règle.

Les Anomalies du Groupe D (13-15)

Trisomie D1 (Patau *et al.*, 1960) (Fig. 1-5). La trisomie D1 est actuellement bien connue puisque plus d'une centaine d'observations ont été publiées. Sous la variabilité des aspects cliniques se retrouve malgré tout une certaine constance dans l'aspect des malades qui rend le diagnostic clinique aisé.

FIG. 1. Trisomie 13-15: aspect clinique.

* Address: 2 Square de L'Alboni, Paris XVI^e.

FIG. 2. Trisomie 13-15: le caryotype.

FIG. 3. Trisomie 13-15: Aspect d'un globe énucléé. La masse rétinée dysplasique est bien visible derrière le cristallin de même que le colobome à la partie inférieure.

FIG. 4. Trisomie 13-15: la dysplasie rétinienne.

FIG. 5. Trisomie 13-15: nodule de tissu osseux au contact du globe.

Les lésions visibles cliniquement. Les deux plus frappantes sont les malformations craniofaciales et les anomalies des extrémités.

Les malformations craniofaciales: elles sont constantes. La microcéphalie et la rétraction des tempes sont présentes dans 90% des cas. Le bec de lièvre est un peu moins fréquent (80% des cas) il est souvent très important. Dans certains cas les anomalies de soudure des bourgeons faciaux peuvent être discrètes, réduite à une bifidité de la lèvre (Saraux et Chigot, 1968) à un palais ogival (Rosenfield *et al.*, 1962; François, Neetens, et Carpentier, 1964; Neimann *et al.*, 1964; Kahn, 1965; Méhes et Bata, 1965; Piazzzi et Lazzari, 1965).

Il n'est pas exceptionnel de rencontrer également un micro-rétrognathisme.

On insiste aussi sur l'aspect des oreilles qui sont implantées bas et malformées.

Signalons enfin deux malformations plus inhabituelles: les angiomes et les aplasies cutanées au niveau du vertex.

Les malformations des extrémités. Il existe avec une grande fréquence une polydactylie avec parfois syndactylie. Assez caractéristique est l'attitude de la main en flexion. Cette hyperflexion permet cependant l'extension des doigts. Quant aux pieds la plante est souvent convexe réalisant le pied en

gondole. Il existe des anomalies importantes des dermatoglyphes: pli palmaire transverse, pli des cébides, triradius en T'. À côté de ces deux types d'anomalies caractéristiques l'examen clinique est souvent assez pauvre: hernie ombilicale, cryptorchidie, surtout souffle cardiaque traduisant une malformation. L'évolution est cependant rapidement fatale, la mort avant le 100 jour est la règle.

Les anomalies viscérales. L'autopsie permet de constater l'extrême diffusion des lésions. Celles-ci sont surtout cérébrales et cardiaques. La plus fréquente semble être l'agénésie des bulbes olfactifs qu'on désigne plus ou moins heureusement sous le nom d'arhinencéphalie; cette agénésie est souvent associée à une absence plus ou moins complète de la scissure interhémisphérique. Les anomalies cardiaques quasi constantes sont de type variable CIA, CIV, canal artériel, anomalie d'implantation des gros vaisseaux. Il existe également des anomalies de la lobulation pulmonaire, des rates ectopiques, des défauts de rotation de l'intestin et des anomalies des vaisseaux hépatiques ou rénaux.

Les anomalies oculaires. Elles sont un des éléments essentiels des anomalies faciales. Elles sont pratiquement constantes (plus de 90% des cas) et on ne connaît que 8 observations authentiques où elles manquaient.

Cliniquement il s'agit d'une microphthalmie bilatérale. Cette microphthalmie peut être asymétrique, un oeil étant plus microphthalme que l'autre. Dans certains cas (Smith *et al.*, 1963; Vija Aisters-Bauer et Kleinhenz, 1969; Pfeiffer, 1964; Blanck *et al.*, 1964; Conen, Phillips, et Mauntner, 1962) on a pu parler d'anophthalmie. En réalité il s'agissait sans doute d'une microphthalmie extrême car seule l'étude en coupe sériée du tissu orbitaire permet d'affirmer l'anophthalmie. Cette microphthalmie s'accompagne en règle d'un colobome de l'uvée. Le cristallin est le plus souvent transparent, mais on trouve derrière lui une masse blanchâtre et l'examen du fond d'oeil est impossible. Il n'y a pas dans les observations publiées de kystes colobomateux. Sur le plan histologique les lésions oculaires sont connues à partir de 12 observations dont deux nous sont personnelles (Saraux *et al.*, 1964; Saraux et Dhermy, 1968). Parmi celles-ci d'ailleurs seules les études en coupe sériées permettent une interprétation exacte des lésions. Dans les cas typiques l'examen retrouve: un vaste colobome s'étendant de l'iris au nerf optique, une persistance du vitré primitif, et une dysplasie rétinienne. Tout se passe comme si le feuillet interne de la vésicule optique (celui qui donne la rétine visuelle) était attiré à la face postérieure du cristallin par un bourgeon conjonctif ayant pénétré

par le colobome. La rétine ainsi attirée prolifère en formant des plis. A la coupe ces plis réalisent un aspect de pseudo rosette. Cogan et Kuwabara (1964) ont insisté sur la présence au sein de ce conjonctif d'ilots cartilagineux qu'ils considèrent comme caractéristiques. En fait la présence de cartilage peut se retrouver dans le colobome en dehors des trisomies (Yanoff et Font, 1969) et par contre dans une trisomie authentique nous avons retrouvé un ilot de tissu osseux en dehors du colobome. Il semble que le tendance du tissu conjonctif à la métaplasie puisse se retrouver ainsi dans toutes les microphthalmies.

A ces trois malformations majeures s'ajoutent: des anomalies du segment antérieur, angle immature, opacités cornéennes, synéchie antérieures.

Des anomalies du cristallin, il s'agit d'une cataracte se manifestant histologiquement par une prolifération de l'épithélium à la face postérieure et présence dans les couches les plus superficielles de

cellules vésiculeuses de Wedl. Cette atteinte histologique contraste avec la relative transparence clinique.

Signalons également la persistance de vaisseaux de la tunique vasculaire du cristallin. Revenons pour terminer sur un aspect assez particulier: le pseudo dédoublement de l'épithélium pigmentaire. On retrouve à la partie prééquatoriale du globe deux couches d'épithélium pigmenté, l'une externe suivant le tissu uvéal, l'autre interne partant de la rétine dysplasique en une série de plis successifs pour se replier en arrière vers l'équateur. Tout se passe comme si la partie non visuelle de la rétine ne pouvait rejoindre en avant la couche pigmentée à laquelle elle s'accôle habituellement.

Trisomie D1 à 46 chromosomes (Fig. 6). Dans ce cas il n'y a que 46 chromosomes mais l'un d'entre eux est anormalement grand. Il répond en

FIG. 6. Trisomie 13-15 à 46 chromosomes, le grand chromosome de la paire 13 pouvant s'interpréter, d'après l'aspect clinique, comme deux 13 accolés.

fait à deux chromosomes du groupe D accolés. Certains de ces cas sont sporadiques, d'autres sont familiaux, l'un des parents étant porteur d'une translocation balancée.

Sur le plan clinique le matériel génétique en excès est le même que dans la trisomie à 47 chromosomes; il est donc normal que la symptomatologie soit identique, c'est d'ailleurs ce que nous retrouvons dans tous les cas publiés et sur une observation personnelle (Saraux *et al.*, 1964; Saraux et Dhermy, 1968) dont nous avons pu examiner le globe sur le plan histologique.

Chromosome 13 en anneau: phénotype Dr (Lejeune *et al.*, 1968) (Fig. 7-9). Un certain nombre d'observations d'anomalies du chromosome 13 comportent un très petit chromosome 13 en anneau. Pour des raisons théoriques on doit admettre qu'un tel aspect répond à une délétion partielle pour le chromosome en question. En effet l'extrémité du chromosome, le télomère, jouit de la propriété de ne pouvoir se souder. La constitution d'un anneau n'est donc possible qu'après expulsion des extrémités du chromosome. Cependant le problème est complexe, car lors de la duplication des anneaux on assiste fréquemment à des échanges entre les anneaux qui font que pour certains anneaux peut exister en plus un excès de certains gènes. On ne peut donc réduire le

Fig. 8. Chromosome 13 en anneau; le caryotype.

Fig. 7. Chromosome 13 en anneau. Notez le profil très particulier.

Fig. 9. Chromosome 13 en anneau; aspect du globe énucléé.

phénotype Dr à un simple contre-type de la trisomie 13, il peut y avoir des éléments aberrants.

Aspect clinique du phénotype Dr. Il est actuellement bien connu: microcéphalie extrême avec hypertélorisme vrai; saillie du massif frontal médian se prolongeant par la crête nasale en effaçant le sillon nasofrontal et conférant au visage un profil grec. Oreilles grandes et bien ourlées, nuque plate sans palmature, débilité mentale sévère, anomalies de segmentation de la palette, agénésie des pouces (Sparkes, Carrel, et Wright, 1967; Bain et Gauld, 1963), syndactylie. Cardiopathies: CIV, tétralogie de Fallot. Anomalies génitales: utérus bifide, hypospadias. Anomalies cérébrales: arhinencéphalie (cas personnel, Saraux *et al.*, 1970), aplasie de la faux (Bain et Gauld, 1963), agénésie du corps calleux (Lejeune *et al.*, 1968). Les anomalies oculaires sont fréquentes. On les retrouve 7 fois sur 15 cas publiés: microphthalmie (Bain et Gauld, 1963; Materson *et al.*, 1968; Lejeune *et al.*, 1968; cas personnel, Saraux *et al.*, 1970); colobome (Sparkes *et al.*, 1967; Lejeune *et al.*, 1968; cas personnel, Saraux *et al.*, 1970); anomalie rétinienne (Lejeune *et al.*, 1968); aspect de pseudogliome avec atrophie du globe (Lejeune *et al.*, 1968). Dans notre observation personnelle nous avons pu pratiquer l'étude histologique du globe oculaire. Il existait une microphthalmie avec colobome choroido-scléral et kyste rétinien colobomateux. En arrière de ce kyste on retrouvait un petit nodule cartilagineux. Au niveau de la chambre antérieure, on retrouvait un angle immature avec quelques reliquats de la tunique vasculaire du cristallin. L'épithélium pigmenté se réfléchissait entre le moignon irien du colobome et la paroi du kyste réalisant un aspect de duplication de l'épithélium pigmenté. Le cristallin était globuleux sans prolifération de l'épithélium avec par contre en arrière quelque cellules vésiculeuses témoignant d'une cataracte.

Fait négatif enfin n'existait ni hyperplasie du vitré primitif, ni persistance de l'hyaloïde, ni dysplasie rétinienne.

En une certaine mesure on peut donc parler ici de contre-type de la trisomie 13. Dans la trisomie on assiste en effet à l'envahissement de l'ébauche oculaire par un bourgeon mésodermique qui bloque la fente foetale et attire en avant la rétine qui devient dysplasique. Ici au contraire nous avons une évagination de l'ébauche oculaire sous forme d'un kyste colobomateux sans aucune prolifération mésodermique dans le globe.

L'on peut rapprocher cet aspect de: l'hyperplasie du bourgeon médian s'opposant à son hypoplasie dans les trisomies; la mauvaise segmentation de la

palette s'opposant à son hypersegmentation dans les trisomies.

Trisomies D partielles. Il s'agit de cas exceptionnels où l'on retrouve en excès un fragment de chromosome D. Ceci est difficile à démontrer puisque par exemple si un chromosome 13 est cassé et qu'il n'en subsiste que la partie supérieure de l'aspect du fragment en excès sera très voisin de celui d'un 22. C'est donc le plus souvent sur la clinique, ou plus rarement sur l'existence d'une translocation chez les parents, que l'on sera amené à poser le diagnostic de trisomie D partielle. Dans une très belle observation de Zellweger, Mikamo, et Abbo (1962) existait une dysostose mandibulo-faciale et une myopie forte.

Anomalies du Groupe E

Trisomie E (16-18) (Edwards *et al.*, 1960). La trisomie E est au moins aussi fréquente que la trisomie D, elle s'accompagne beaucoup plus rarement de manifestations oculaires.

Sur le plan général il s'agit de nourrissons chétifs avec débilité profonde. Le crâne est allongé avec front fuyant, micro- et rétrognathisme, implantation basse des oreilles. Les mains sont fléchies, les doigts repliés sur la paume, l'index recouvrant le médius. Il existe constamment une cardiopathie et des anomalies viscérales multiples.

Sur le plan oculaire. On a signalé des anomalies des annexes: ptosis, strabisme; des anomalies du globe: opacités cornéennes, malformations de l'ébauche oculaire, réalisant le plus souvent des malformations colobomateuses, de la région papillaire. François *et al.* (1965), Ginsberg et Perrin (1965), Danis *et al.* (1969) ont insisté sur la fréquence de cette anomalie et la nécessité de la rechercher systématiquement. Danis *et al.* (1969) ont pu faire l'étude histologique d'une cas particulièrement intéressant. Plus rarement on a pu signaler une microphthalmie, un colobome irien.

Trisomie 18 partielle (Fig. 10-12). Il nous a été donné d'observer au cours d'une trisomie pour la partie supérieure d'un chromosome 18 (confirmée par la présence d'un phénotype 18q-, 19p+ chez la mère) des anomalies de formations de l'iris sous forme de tractus blancs s'étendant de la pupille à l'angle.

Phénotype 18q-. C'est la perte d'une partie du bras long d'un chromosome du groupe 18. Elle a été bien étudiée par de Grouchy *et al.* (1963) et

FIG. 10. Trisomie 18 partielle.

Lejeune *et al.* (1966). Sur le plan clinique il y a outre un retard intellectuel, une hyperplasie de l'étage moyen de la face alors que front et maxillaire sont normaux. Les doigts sont longs en fuseau. Sur le plan oculaire les lésions sont fréquentes; les plus caractéristiques nous semblent: le syndrome de clivage (observation personnelle) dont semblent relever le glaucome et les opacités cornéennes signalées dans un certain nombre d'observations, l'atrophie optique qui semble avoir été signalée avec une certaine fréquence. Elle rend compte sans doute du nystagmus signalé par certains auteurs.

Phénotype 18p-. Délétion du bras court d'une chromosome 18. Elle est relativement exceptionnelle et le phénotype semble assez variable selon les observations. Notons cependant deux cas de cyclopie (Faint et Lewis, 1969; Nitowsky *et al.*, 1966). Des opacités cornéennes, une cataracte.

FIG. 11. Trisomie 18 partielle.

FIG. 12. Mère du sujet précédent, porteuse d'une translocation balancée.

Anomalies du Groupe G (21-22)

Trisomie 21, mongolisme (Fig. 13). C'est la mieux et la plus anciennement connue des maladies par aberration chromosomique. C'est aussi la plus fréquente. Les problèmes ophtalmologiques posés par l'affection sont d'ailleurs du domaine de la pratique courante. Il est intéressant de noter qu'alors que dans les autres maladies par aberrations on rencontre surtout des malformations, la trisomie 21 s'accompagne également de manifestations ophtalmologiques évolutives: cataractes, kératocone qui rendent nécessaires des examens systématiques à intervalles réguliers. Nous n'insisterons par sur le syndrome clinique de la trisomie 21 trop connu pour que nous y revenions, par contre nous étudierons les anomalies oculaires parmi lesquelles on peut distinguer:

Les anomalies malformatives. Elles portent sur:

(a) L'iris, réalisant les taches de Brushfield. Il s'agit d'un chapelet de taches claires siégeant à la périphérie de l'iris, légèrement saillantes. Elles sont quasi constantes chez le mongolien à iris clair, rare chez le mongolien à iris foncé. Elles peuvent s'observer en dehors du mongolisme chez des sujets par ailleurs normaux. Sur le plan histologique ces taches correspondent à des zones de densification un peu différente, d'une conjonctive irienne normale.

(b) Les paupières, réalisant l'oeil mongol, fendu en amande avec obliquité en dedans de la fente palpébrale et léger épicanthus.

(c) Le globe oculaire. Il n'y a pas en règle d'anomalies majeures, on a cependant signalé quelques cas de glaucome congénital, et nous en avons personnellement observé un cas.

(d) La réfraction. Les anomalies de réfraction, hypermétropie ou myopie forte sont anormalement fréquentes chez le trisomique 21 et la répartition des différentes réfractations dans une population donnée y est très différente de ce qu'elle est chez le sujet normal.

Les anomalies métaboliques. Elles portent sur:

(a) *Le cristallin réalisant une cataracte.* Il est habituel à leur propos de multiplier les descriptions morphologiques mais ces descriptions ne correspondent pas en règle à la réalité et sont sans intérêt pratique. Il faut à notre avis distinguer:

(i) Les cataractes du nouveau né; elles existent dès la naissance et sont le plus souvent totales et bilatérales. Elles sont loin d'être exceptionnelles. Elles posent le problème d'une intervention précoce, avant le sixième mois. L'intervention est en règle aisée et le résultat satisfaisant sur le plan anatomique.

(ii) Les cataractes du mongolien enfant ou adolescent. Leur fréquence est très différemment appréciée selon les auteurs. En fait tout dépend du lot de malades examiné. La cataracte devient en effet de plus en plus fréquente au fur et à mesure qu'on a à faire à des sujets plus âgés.

A 20 ans 90% des mongoliens ont, nous semble-t-il des opacités cristalliniennes. Ces cataractes sont d'ailleurs évolutives et s'aggravent progressivement. Sur le plan clinique: On considère généralement comme caractéristique, les opacités arquées. Il s'agit d'une bande de fines opacités disposées de part et d'autre du noyau foetal dans un cristallin par ailleurs intact. Dans notre expérience ces opacités sont relativement rares et représentent moins de 10% des opacités cristalliniennes de la trisomie 21.

Fig. 13. Trisomie 21. Noter la forme de la fente palpébrale, les taches de Brushfield.

En général les opacités ont l'aspect de taches de bougie plus ou moins abondantes siégeant dans toutes les couches du cristallin. Elles augmentent peu à peu de taille et de densité et abaissent progressivement l'acuité. Lorsqu'une cataracte de ce type se complète rapidement il faut toujours penser à la survenue possible d'un décollement qui explique cette opacification. L'échographie est alors l'examen de choix.

Le problème de ces cataractes est de savoir s'il faut les opérer. Dans notre expérience il nous apparaît qu'il faut opérer le plus tard possible car : le mongolien s'adapte assez bien à une acuité médiocre (1/10) qui correspond à ses besoins; il s'adapte par contre très difficilement à l'aphaïque. La chirurgie du cristallin chez le grand mongolien est semée d'embûches : infection, uvéite, hémorragie ne sont pas exceptionnelles dans les suites opératoires.

(b) *Le kératocone*. C'est une complication qui est loin d'être exceptionnelle (5 à 10% des cas). C'est le plus souvent un kératocone frustre, à sommet très émoussé, peu évolutif. Le kératocone aigu n'est pas exceptionnel.

Ces deux anomalies cataracte et kératocone sont liées à un déficit enzymatique non encore identifié.

(c) Il faut en rapprocher la sensibilité particulière de la pupille du mongolien à l'atropine (Harris et Goodman, 1968) qui se traduit par une dilatation considérable lors de l'instillation de collyre. Cette anomalie a sans doute une signification importante qui n'a pu être encore précisée.

Au niveau des annexes il nous faut signaler enfin : Le nystagmus, il est fréquent en dehors même de toute amblyopie.

Le strabisme anormalement fréquent, lié soit aux anomalies de réfraction dont nous avons vu la fréquence soit à l'impossibilité de créer une vision binoculaire du fait de la débilité. Ces strabismes doivent être envisagés sous le seul angle esthétique. Toute rééducation orthoptique est illusoire et vouée à l'échec.

Notons enfin la *blépharite* quasi constante et qui répond à la structure particulière des téguments du trisomie 21.

Anomalie Gp+ (Fig. 14 et 15). Il nous a été donné d'observer quelques cas de satellites supplémentaires sur un chromosome 22. Le phénotype est variable mais dans un cas existait une microphthalmie avec colobome irido choroidien bilatéral sans kyste colobomateux ni anomalies du vitré ou de la rétine.

Association imperforation anale, colobome choroidien. Schachenmann *et al.*, en 1965, et plus récem-

FIG. 14 et 15. Anomalie Gp+.

ment Thomas *et al.*, 1969 ont attiré l'attention sur cette association au cours de laquelle ils ont retrouvé un chromosome surnuméraire. Il s'agissait d'un petit acrocentrique qu'on pouvait rapprocher d'un 22. Il est cependant difficile de classer avec précision ces observations. Nous avons vu par exemple qu'un chromosome D réduit par suite d'une cassure à sa partie supérieure pouvait également réaliser des aspects de cet ordre. De même un y surnuméraire peut avoir un aspect voisin et l'absence de retard important chez les malades publiés est un élément pour faire discuter cette hypothèse.

Délétion du bras court du chromosome 5
(syndrome du cri du chat: Lejeune *et al.*, 1964) (Fig. 16 et 17)

Il comporte une débilité profonde, une dysmorphie craniofaciale avec hypertélorisme, obliquité des fentes palpébrales, épicanthus, une consonance particulière du cri imitant le miaulement d'un chat. Sur le plan oculaire nous avons observé dans deux cas chez de grands enfants un aspect de dégénérescence maculaire. L'électrorétinogramme fait systématiquement dans les autres cas s'est révélé grossièrement normal.

Trisomie C ou 6-12

Nous n'avons pas retrouvé dans les observations publiées d'anomalies oculaires en dehors de l'épicanthus.

FIG. 16 et 17. Délétion du bras court du chromosome 5. Notez l'hypertélorisme et l'épicanthus.

Résumé

Nous n'avons pas insisté sur les anomalies oculaires associées à des anomalies chromosomiques occasionnelles, dont n'existe actuellement qu'une ou deux observations, ces cas sont souvent fortuits, et il y est bien difficile souvent de juger avec précision de la signification exacte de l'anomalie chromosomique. Certains d'entre eux constituent un cadre d'attente et pourront plus tard être intégrés dans un phénotype précis. De même nous avons omis volontairement un certain nombre d'observations qui ne semblent pas avoir été confirmées par des travaux ultérieurs, comme les anomalies décrites dans le syndrome de Marfan ou celui de Sturge Weber.

Il nous faut conclure de ce que nous connaissons actuellement que certaines paires chromosomiques sont muettes sur le plan oculaire ou entraînent des malformations incompatibles avec l'évolution d'une grossesse: 6-12, 19-20. Trois groupes ont un intérêt essentiel:

(1) Le groupe 13-15 qui conditionne une grande partie de l'évolution de l'ébauche oculaire.

(2) Le groupe 16-18, l'excès de matériel génétique y entraîne peu de chose sauf peut-être des fossettes colobomateuses de la papille réalisant un aspect qui est peut-être celui d'une hyperplasie du pôle postérieur. Son défaut entraîne une atrophie optique et parfois un syndrome de clivage.

(3) Le groupe 21-22 responsable de la symptomatologie oculaire du mongolisme où plus que les malformations semblent intéressantes les anomalies métaboliques.

Notons enfin que les dégénérescences rétinienues dont la fréquence est considérable en génétique oculaire ne semblent accompagner aucune des aberrations chromosomiques connues.

BIBLIOGRAPHIE

- Bain, A. D., and Gauld, I. K. (1963). Multiple congenital abnormalities associated with ring chromosome. *Lancet*, **2**, 304-305.
- Blank, C., Jalling, B., Lindsten, J., and Zetterqvist, P. (1964). Trisomy 13-15. Report of a case with clinical, cytogenetic and pathologic findings. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, **60**, 36-46.
- Cogan, D. G., and Kuwbara, T. (1964). Ocular pathology of the 13-15 trisomy syndrome. *Archives of Pathology*, **72**, 246-253.
- Conen, P. E., Phillips, K. G., and Mauntner, L. S. (1962). Multiple developmental anomalies and trisomy of a 13-15 group chromosome. ('D' syndrome). *Canadian Medical Association Journal*, **87**, 709-712.
- Danis, P., De Gandt, D., Dodion, J., and Petit, P. (1969). Trisomie E(16-18) et malformation congénitale juxta-papillaire, étude anatomique. *Bulletin de la Société Belge d'Ophthalmologie*, **152**, 497-506.
- Edwards, J. H., Harnden, D. G., Cameron, A. H., Crosse, V. M., and Wolff, O. H. (1960). A new trisomic syndrome. *Lancet*, **1**, 787-790.
- Faint, S., and Lewis, F. J. W. (1969). Presumptive deletion of the short arm of chromosome 18 in cyclops. Personal communica-

- tion to A. Ricci. Les dysplasies hyaloïdo rétinienne congenitales. *Journal de Génétique Humaine*, **17**, Suppl.
- François, J., Matton-Van Leuven, M. T., Cieters, P., and Coppeters, R. (1965). Malformations oculaires dans la trisomie 18. *Bulletin de la Société Belge d'Ophthalmologie*, **140**, 444-455.
- , Neetens, A., and Carpentier, G. (1964). Microphthalmie et trisomie D. *Bulletin de la Société Belge d'Ophthalmologie*, **137**, 294-303.
- Ginsberg, J., and Perrin, E. V. D. (1965). Ocular manifestations of 13-15 syndrome trisomy. Report of a case with clinical, cytogenetic, and pathologic findings. *Archives of Ophthalmology*, **74**, 487-495.
- Grouchy, J. de, Lamy, M., Thiffry, S., Arthuis, M., and Salmon, C. (1963). Dysmorphie complexe avec oligophrénie: déletion des bras courts d'un chromosome 17-18. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences*, **256**, 1028-1029.
- Harris, W. S., and Goodman, R. M. (1968). Hyper-reactivity to atropine in Down's syndrome. *New England Journal of Medicine*, **279**, 407-410.
- Kahn, C. (1965). Les trisomies 13, 15, et 16-18. Thèse, Nancy.
- Lejeune, J., Berger, R., Lafourcade, J., and Rethoré, M. O. (1966). La déletion partielle du bras long du chromosome 18. Individualisation d'un nouvel état morbide. *Annales de Génétique*, **9**, 32-38.
- , Gauthier, M., and Turpin, R. (1959). Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences*, **248**, 1721-1722.
- , Lafourcade, J., Berger, R., Cruveillier, J., Rethoré, M. O., Dutrillaux, B., Abonyi, B., and Jerome, H. (1968). Le phénotype Dr. Étude de 3 cas de chromosome d en anneau. *Annales de Génétique*, **11**, 79-87.
- , —, de Grouchy, J., Berger, R., Gautier, M., Salmon, C., and Turpin, R. (1964). Déletion partielle du bras court du chromosome 5. Individualisation d'un nouvel état morbide. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, **40**, 1069-1079.
- Materson, J. A., Rashad, M. N., Cahalone, S. F., and Kavangli, T. M. (1968). A malformation syndrome with ring D chromosome. *Journal of the Irish Medical Association*, **61**, 398.
- Mehes, K., and Bata, G. (1965). Congenital thrombocytopenia in 13-15 trisomy. *Lancet*, **1**, 1279.
- Neimann, N., Pierson, M., Gilgenkrantz, S., Olive, D., and Kahn, C. (1964). La trisomie 13-15. *Archives Françaises de Pédiatrie*, **21**, 661-686.
- Nitowsky, H. M., Sindhvanda, N., Konigsberg, U. R., and Weinberg, T. (1966). Partial 18 monosomy in the cyclops malformation. *Pediatrics*, **37**, 260-269.
- Patau, K., Smith, D. W., Therman, E., Inhorn, S. L., and Wagner, H. P. (1960). Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet*, **1**, 790-793.
- Pfeiffer, R. A. (1964). Chromosomenanomalie bei einem Neugeborenen mit renofazialer Dysplasie. Reziproke Translokation zwischen akrozentrischen Chromosomen der Gruppe D(13-15). *Deutsche medizinische Wochenschrift*, **89**, 2192-2195.
- Piazzi, G., and Lazzari, R. (1965). La trisomia 13-15: presentazione di un caso. *Clinica Pediatrica*, **47**, 302-314.
- Rosenfield, R. L., Breibart, S., Isaacs, H., Jr., Kleivit, H. D., and Mellman, W. J. (1962). Trisomy of chromosomes 13-15 and 17-18: its association with infantile arteriosclerosis. *American Journal of the Medical Sciences*, **244**, 763-779.
- Saraux, H., and Chigot, P. L. (1968). La trisomie 13-15: étude clinique. *Comptes Rendus du Premier Congrès International de Neuro-génétique et Neuro-ophtalmologie*, pp. 295-303. Karger, Basle.
- , and Dhermy, P. (1968). La trisomie 13-15: étude histologique des anomalies oculaires. *Comptes Rendus du Premier Congrès International de Neuro-génétique et Neuro-ophtalmologie*, p. 303. Karger, Basle.
- , Lafourcade, J., Lejeune, J., Dhermy, P., Cruveillier, J., and Turpin, R. (1964). La trisomie 13 et son expression ophtalmologique. *Archives d'Ophthalmologie et Revue Générale d'Ophthalmologie*, **24**, 581-601.
- , Rethore, M. O., Aussannaire, M., Dhermy, P., Joly, C., Le loch, J., Praud, E., and Lejeune, J. (1970). Les anomalies oculaires du phénotype Dr. A paraître prochainement dans les *Annales d'Oculistique*.

- Schachenmann, G., Schmid, W., Fraccaro, M., Mannini, A., Tiepolo, L., Perona, G. P., and Sartori, E. (1965). Chromosomes in coloboma and anal atresia. *Lancet*, **2**, 290.
- Smith, D. W., Patau, K., Therman, E., Inhorn, S. L., and DeMars, R. I. (1963). The D₁ trisomy syndrome. *Journal of Pediatrics*, **62**, 326-341.
- Sparkes, R. S., Carrel, R. E., and Wright, S. W. (1967). Absent thumbs with a ring D2 chromosome. A new deletion syndrome. *American Journal of Human Genetics*, **19**, 644-659.
- Thomas, Ch., Cordier, J., Gilgenkrantz, S., Reny, A., and Raspiller, A. (1969). Un syndrome rare: atteinte colobomateuse du globe oculaire, atrésie anale, anomalies congénitales multiples et présence d'un chromosome surnuméraire. *Annales d'Oculistique*, **202**, 1021-1031.
- Vija Aisters-Bauer, L., and Kleinhenz, R. J. (1969). Chromosomes in 15 cases of congenital anomalies. Personal communication to A. Ricci. Les dysplasies hyaloido rétiniennes congénitales. *Journal de Génétique Humaine*, **17**, Suppl.
- Yanoff, M., and Font, R. L. (1969). Intraocular cartilage in a microphthalmic eye of an otherwise healthy girl. *Archives of Ophthalmology*, **81**, 238-240.
- Zellweger, H., Mikamo, K., and Abbo, G. (1962). Two cases of multiple malformations with an autosomal chromosomal aberration partial trisomy D? *Helvetica Paediatrica Acta*, **17**, 290-300.