

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Le syndrome Axenfeld-Rieger

Ce PNDS a été dirigé par le Pr Dominique BREMOND-GIGNAC

**Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie
OPHTARA**

Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades

28/10/2023



FILIÈRE
DE SANTÉ
MALADIES
RARES



TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	5
TEXTE DU PNDS	9
1. INTRODUCTION.....	9
1.1. Thème et objectifs du PNDS.....	9
1.2. Définition du syndrome d’Axenfeld-Rieger et épidémiologie	10
1.2.1. Résumé des caractéristiques cliniques et du diagnostic clinique	10
1.2.2. Epidémiologie	12
1.2.3. Résumé du diagnostic génétique	12
2. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	14
2.1. Objectifs	14
2.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination.....	14
2.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	14
2.4. Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel	15
2.4.1. Diagnostic clinique initial et bilan du syndrome d’Axenfeld-Rieger	15
2.4.2. Examen ophtalmologique.....	16
2.4.3. Examens complémentaires ou autres examens	16
2.4.4. Examen génétique – étude cytogénétique et génétique moléculaire	17
2.4.5. Diagnostic prénatal (DPN)	18
2.4.6. Diagnostic différentiel.....	19
2.5. Suivi et évolution du syndrome d’Axenfeld-Rieger	19
2.6. Complications du syndrome d’Axenfeld-Rieger	20
2.7. Annonce du diagnostic et information du patient	20
2.8. Conduite du diagnostic génétique – conseil génétique.....	21
3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	21
3.1. Objectifs	22
3.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination.....	22
3.3. Prise en charge clinique	23
3.4. Prise en charge paramédicale	24

3.4.1. Objectif.....	24
3.4.2. Professionnels impliqués dans la prise en charge du syndrome d’Axenfeld-Rieger, modalités de coordination, et prise en charge	24
3.5. Rééducation, réadaptation thérapeutique et modification du mode de vie.	25
3.5.1. Education thérapeutique	25
3.5.2. Adaptation et modification / aménagement du mode de vie.....	25
3.5.3. Implication des associations de patients	26
3.5.4. Suivi et accompagnement des aidants.....	26
4. SUIVI CLINIQUE ET PARACLINIQUE DU PATIENT	26
4.1. Objectifs	27
4.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination.....	27
4.3. Rythme et contenu des consultations	28
4.4. Hospitalisation – chirurgie, hospitalisation	28
4.5. Examens complémentaires	29
4.6. Organisation de la prise en charge médico-sociale	29
4.7. Droit et prestations sociales.....	30
4.8. Vivre avec les situations de handicap au quotidien	30
5. ANNEXES.....	33
Annexe 1 : Liste des participants.....	33
Annexe 2 : Méthode d’élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire syndrome d’Axenfeld-Rieger	34
Annexe 3 : Coordonnées d’ensemble des sites du centre de référence des maladies Rares en Ophtalmologie OPHTARA	37
Annexe 3A - Site coordonnateur, centres constitutifs et des CCMR	37
Annexe 3B - Labellisation d’OPHTARA 2017 – cartographie.....	40
Annexe 4 : Coordonnées des centres de références au sein de la FSMR – Maladies Rares Sensorielles – SENSGENE.....	41
Annexe 5 : Association des patients – partenaires d’OPHTARA	44
Annexe 6 : Arbre diagnostique	45
Annexe 7 : Représentation / photographies.....	46
Annexe 8 : Informations utiles (www.adresses)	48
6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	49

Liste des abréviations

ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AV	Acuité Visuelle
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
FO	Fond d'œil
GDD	Dispositif de Drainage du Glaucome
LAF	Lampe à Fente
NGS	Next-Generation Sequencing
NO	Nerf Optique
OCT	Tomographie à Cohérence Optique
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PIO	Pression Intra Oculaire
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SAR	Syndrome d'Axenfeld-Rieger
SS	Sécurité Sociale
UBM	Ultrasound BioMicroscopy
WGS	Whole Genome Sequencing

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques du syndrome/anomalie d'Axenfeld-Rieger

Le syndrome/anomalie d'Axenfeld-Rieger (SAR) est une maladie rare, d'origine génétique, regroupant plusieurs affections, cliniquement et génétiquement hétérogènes. Cette dysgénésie du segment antérieur de l'œil [Seifi M, Walter MA, 2018 ; Lines MA, Kozlowski K, Walter MA, 2002 ; Alward WL, 2000] peut être associée à des anomalies systémiques [Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, et al., 2023] expliquant la nomenclature de syndrome d'Axenfeld-Rieger ou isolée sans anomalies systémiques associées correspondant à l'anomalie d'Axenfeld. Ces anomalies sont le plus souvent sur un mode de transmission autosomique dominant, sans prédominance sexuelle, avec une pénétrance complète mais d'expressivité très variable. Le SAR peut survenir de manière sporadique ou sous forme de maladie familiale. Aujourd'hui ces dysgénésies du segment antérieur spécifiques regroupent des anomalies iriennes à type de corectopie, de polycorie évolutive ou d'hypoplasie irienne, un embryotoxon, et un glaucome le plus souvent juvénile évolutif.

La prévalence du syndrome d'Axenfeld-Rieger est rare, estimée autour de 1 pour 100 000 naissances entre 1 pour 50 000 et 200 000 [Seifi M, Walter MA, 2018], mais aucune étude épidémiologique n'a été réalisée.

Sur le plan génétique :

Des mutations dans deux gènes majeurs, *PITX2* (Paired-like Homeodomain 2 ; OMIM #601542 ; 4q25) et *FOXC1* (Forehead Box C1 ; OMIM #601090; 6p25), expliquent environ la moitié des cas de SAR. Ces deux gènes codent pour des facteurs de transcription principalement exprimés pendant l'embryogenèse, régulant le développement de différents tissus du segment antérieur de l'œil, ainsi que divers autres tissus non oculaires, correspondants aux manifestations systémiques associées. À ce jour, un grand nombre de variants pathogènes de *PITX2* et *FOXC1* ont été documentés et l'haploinsuffisance par perte de fonction est le mécanisme physiopathogénique prédit pour la plupart des variants. Avec le déploiement du séquençage de nouvelle génération, ou séquençage à haut débit (SHD) dans les laboratoires de diagnostic moléculaire, de nouveaux gènes ont été identifiés au cours de ces dernières années expliquant des cas SAR négatifs pour *PITX2* et *FOXC1*. Néanmoins, chacun de ces gènes n'expliquent qu'un faible pourcentage de patients avec SAR et ne sont rapportés que dans une ou deux familles. Ainsi le SAR peut être associé à des variants dans les gènes *CYP1B1*, *COL4A1*, *PAX6*, *FOXE3*, *CPAMD8*, *PXDN*, *PIK3R1*, *BMP4*, *ADAMTS17*, *FOXC2* et *PRDM5* avec des modes de transmission autosomique dominant ou récessif, augmentant l'hétérogénéité génétique de ce syndrome et variant son mode de transmission. Compte tenu de cette hétérogénéité génétique et phénotypique, la certitude diagnostique est apportée par les analyses de génétique moléculaire qui sont indispensables pour le conseil génétique des familles.

Sur le plan clinique :

Les anomalies oculaires regroupent :

- 1- Anomalies iriennes : le plus caractéristique corectopie et polycorie évolutive ou à type d'hypoplasie irienne, plus rarement aniridie congénitale ;
- 2- Embryotoxon : proéminence avec déplacement antérieur de la ligne de Schwalbe ;
- 3- Glaucome pouvant être congénital, mais il est le plus souvent juvénile touchant l'adolescent ou l'adulte jeune. Le glaucome est une complication fréquente du

syndrome d'Axenfeld-Rieger [Tanwar M, Dada T, Dada R. , 2010] de fréquence supérieure à 50% avec l'âge [Ma AS, Grigg JR, Jamieson RV et al., 2019], et des estimations plus récentes suggèrent que le taux peut atteindre 75 % [Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, et al., 2023 ; Zepeda EM, Branham K, Moroi SE, et al., 2020];

- 4- Dysgénésie de l'angle irido-cornéen, avec synéchies irido-cornéennes ;
- 5- Deux cas d'agénésie d'un muscle oculo-moteur ont été décrits [Chitty LS, McCrimmon R, Temple IK, et al., 1991].

Les atteintes extra-oculaires les plus typiques sont :

- 1- Anomalies ombilicales visibles dès la naissance avec un excès cutané de l'ombilic (peau périombilicale redondante), ou une hernie ombilicale, ou plus sévère un omphalocèle ;
- 2- Dymorphie cranio-faciale : atteinte de l'étage moyen avec hypertélorisme, télécanthus, hypoplasie zygomatique, front proéminent et racine du nez large;
- 3- Anomalies dento-faciales : classe III squelettique par hypomaxillie, oligodontie et malformations dentaires (taurodontisme, malformations radiculaires)
- 4- Anomalies auditives : perte, surdité ;
- 5- Anomalies cardiaques à type de malformations ;
- 6- Autres malformations congénitales plus rares (hypospadias chez le garçon, sténose anale, anomalies hypophysaires et retard de croissance) [Bausz et al., 2021; Yamazaki et al., 2021].

Diagnostic du syndrome d'Axenfeld-Rieger

Le diagnostic clinique est habituellement réalisé chez le nourrisson devant la présence d'**anomalies iriennes** à type de corectopie (anomalie du centrage de la pupille), de polycorie (pupilles multiples), d'hypoplasie de l'iris. A l'examen oculaire, l'**embryotoxon postérieur** est fréquent, visible à la lampe à fente (LAF).

Sur le plan oculaire, il existe le plus souvent une dysgénésie de l'angle irido-cornéen visible à la gonioscopie, ainsi que des adhérences irido-cornéennes. Le **glaucome** juvénile est fréquent, plus rarement observé, un glaucome congénital.

Des **anomalies systémiques extra-oculaires** doivent être recherchées. La présence d'anomalies systémiques va définir le fait qu'il s'agisse d'un syndrome et non d'une anomalie d'Axenfeld-Rieger. Ces anomalies systémiques extra-oculaires regroupent des anomalies ombilicales (excès cutané, hernie ombilicale, ou omphalocèle), une dymorphie cranio-faciale, des anomalies dento-faciales, auditives, des anomalies cardiaques, et cérébrales.

Ces anomalies sont très variables et méritent un bilan complet pédiatrique de façon à rechercher des anomalies systémiques signant un syndrome d'Axenfeld-Rieger et non une anomalie d'Axenfeld-Rieger.

Pour être diagnostiqué comme ayant le syndrome d'Axenfeld-Rieger, il faut que le patient présente les anomalies d'Axenfeld (anomalies oculaires) et les anomalies oculaires, associées à des anomalies extra-oculaires (de Rieger) [Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, et al., 1985].

Prise en charge du syndrome d'Axenfeld-Rieger, prévention des complications secondaires et surveillance

A l'interrogatoire, il faudra rechercher une photophobie et une mégalocornée (dans le cas d'un glaucome congénital). Des antécédents familiaux sont recherchés.

Ensuite, le bilan **ophtalmologique** regroupe **une consultation complète** avec :

1. l'acuité visuelle (AV),
2. l'examen à la lampe à fente (LAF), pour définir les anomalies iriennes, et si nécessaire à la LAF portable chez le jeune enfant,
3. une recherche de l'embryotoxon à la base du limbe,
4. une prise de pression intra-oculaire (PIO) afin de dépister un glaucome.

Le fond d'œil (FO) sera effectué systématiquement.

Les **anomalies systémiques doivent être recherchées par des évaluations** :

- anomalie au niveau du **nombril** visible dès la naissance avec le plus souvent un excès cutané ombilical, parfois une association plus sévère à type de hernie ombilicale ou d'omphalocèle ;
- **dysmorphie cranio-faciale** (hypertélorisme, télécanthus, hypoplasie maxillo-zygomatique avec étage moyen aplati, front proéminent et racine du nez large et plate) ;
- sur le plan **dentaire**, par un pédiatre, un dentiste et si possible pédodontiste, sachant qu'à la naissance les anomalies dentaires ne sont pas visibles ;
- sur le plan **auditif** ;
- sur le plan **cardiaque** ;
- sur le plan **cérébral** par un neuropédiatre, et si nécessaire, une imagerie cérébrale sera effectuée.

Les anomalies ombilicales, associées aux anomalies iriennes font fortement suspecter un syndrome d'Axenfeld-Rieger.

Les aides mises en œuvre pour prévenir et limiter les situations de handicap

Les aides ne seront nécessaires qu'en cas de complications sévères entraînant une baisse majeure de l'acuité visuelle, une gêne visuelle. D'autres aides peuvent être sollicitées selon les anomalies systémiques.

Les rôles du médecin généraliste et du pédiatre sont :

- Reconnaître les manifestations du syndrome d'Axenfeld-Rieger et adresser en urgence à l'ophtalmologiste, à l'ORL, au cardiologue, au neuropédiatre, au dentiste.
- Être en lien avec l'ophtalmologiste, l'ORL, le cardiologue, le neuropédiatre, le dentiste concernant le suivi de la prise en charge.
- Rechercher les autres pathologies associées liées au syndrome d'Axenfeld-Rieger.
- Rechercher en priorité l'existence d'une anomalie génétique *PITX2*, *FOXC1*.
- Orienter le patient vers les acteurs et/ou structures adaptées ;

- Notamment, il est important d'adresser en première intention à un Centre de Référence Maladies Rares spécialisé dans cette pathologie.
- Mettre en place, si besoin, un PAI de soutien psychologique.
- Aider les parents et le patient pour l'accès à ses droits administratifs et sociaux.
- Orienter le patient et la famille vers une association de malades compétente.

Informations complémentaires :

OPHTARA : www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/, pour l'atteinte oculaire, filière tête cou pour les anomalies crânio-faciales (MAFACE, O-RARE, MALO) (Annexes 2)

Association nationale GÉNIRIS (Association de soutien aux personnes atteintes d'aniridie et de pathologies rares de l'iris avec ou sans syndromes associés) : www.geniris.fr

Association Nationale des parents d'Enfants Aveugles (ANPEA) <http://anpea.asso.fr>

Association des Parents d'Enfants Déficients Visuels (APEDV) <http://apedv.org>

Association Valentin Haüy (AVH) <https://www.avh.asso.fr/fr>, en particulier pour leurs assistantes sociales spécialisées dans le déficit visuel

Association de Langue Française des Psychologues spécialisés pour personnes Handicapées Visuelles (ALFPHV) <https://www.alfphv.net> pour la mise en place de l'accompagnement psychologique

Orphanet : <http://www.orpha.net>

Genereviews : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Génétique DataBase OMIM : <https://www.omim.org>

FSMR : www.sensgene.com (Annexe 3)

Texte du PNDS

1. Introduction

Le syndrome/anomalie d’Axenfeld-Rieger (SAR) est une maladie rare, d’origine génétique, autosomique dominante caractérisée par une dysgénésie du segment antérieur de l’œil [Seifi M, Walter MA, 2018 ; Lines MA, Kozlowski K, Walter MA, 2002 ; Alward WL, 2000] avec (syndrome d’Axenfeld-Rieger) ou sans (anomalie d’Axenfeld) anomalies systémiques [Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, et al., 2023] pouvant associer des malformations congénitales multiples.

La prévalence du syndrome d’Axenfeld-Rieger est rare, estimée autour de 1 pour 100 000 naissances entre 1 pour 50 000 et 200 000 [Seifi M, Walter MA, 2018] mais aucune étude épidémiologique n’a été réalisée.

Numéro ORPHA	Maladie ou groupe de maladies	Prévalence estimée
782	Syndrome	autour de 1 pour 100 000 entre 1 pour 50 000 et 200 000

Le syndrome d’Axenfeld-Rieger se manifeste de façon très variable par des signes oculaires et extra-oculaires dont la cause est génétique.

Le SAR peut être dû à une anomalie des gènes : *PITX2*, *FOXC1*, *PRDM5*, *COL4A1*, *FOXC2*, *CYP1B1*. Ces gènes codent pour des facteurs de transcription impliqués dans le développement oculaire [Seifi M, Walter MA, 2018 ; Durrani-Kolarik S, Manickam K, Chen B, 2017 ; Micheal S, Siddiqui SN, Zafar SN, et al, 2016 ; Erickson RP, 2001 ; Smith RS, Zabaleta A, Kume T, et al., 2000].

Pour être diagnostiqué comme ayant le syndrome d’Axenfeld-Rieger, il faut que le patient présente les anomalies d’Axenfeld (anomalies oculaires) et les anomalies oculaires, associées à des anomalies extra-oculaires (de Rieger) [Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, et al., 1985].

1.1. Thème et objectifs du PNDS

L’objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d’explicitier aux professionnels concernés, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d’un patient atteint d’un **syndrome d’Axenfeld-Rieger**.

Il a pour but d’optimiser et d’harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l’ensemble du territoire. Il permet également d’identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l’Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d’Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d’établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d’une demande d’exonération du ticket modérateur au titre d’une affection hors liste. Il doit servir au médecin conseil de la sécurité sociale (SS) pour pouvoir accepter une affection longue durée (ALD) hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc... Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'un **syndrome d'Axenfeld-Rieger**.

Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées. Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence <http://www..maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/>

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels sont les **manifestations cliniques** permettant d'évoquer un **syndrome d'Axenfeld-Rieger** ?
- Comment confirmer le **diagnostic** d'un **syndrome d'Axenfeld-Rieger** ?
- Quelles sont les **complications** d'un **syndrome d'Axenfeld-Rieger** ?
- Quelles sont les **modalités de prise en charge** pédiatrique, oculaire, dentaire, auditive, ORL, cardiaque, neuropédiatrique, générale ?
- Quelles sont les modalités du traitement ?
- Quelles sont les modalités d'**informations** sur la maladie pour les patients et les familles ?

1.2. Définition du syndrome d'Axenfeld-Rieger et épidémiologie

Le syndrome/anomalie d'Axenfeld-Rieger (SAR) est une maladie rare, d'origine génétique, autosomique dominante caractérisée par une dysgénésie du segment antérieur de l'œil [Seifi M, Walter MA, 2018 ; Lines MA, Kozlowski K, Walter MA, 2002 ; Alward WL, 2000] avec (syndrome d'Axenfeld-Rieger) ou sans (anomalie d'Axenfeld) anomalies systémiques [Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, et al., 2023] pouvant associer des malformations congénitales multiples.

La prévalence du syndrome d'Axenfeld-Rieger est rare, estimée autour de 1 pour 100 000 naissances entre 1 pour 50 000 et 200 000 [Seifi M, Walter MA, 2018], mais aucune étude épidémiologique n'a été réalisée.

Pour être diagnostiqué comme ayant le syndrome d'Axenfeld-Rieger, il faut que le patient présente les anomalies d'Axenfeld et de Rieger, anomalies oculaires, associées à des anomalies extra-oculaires [Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, et al., 1985].

1.2.1. Résumé des caractéristiques cliniques et du diagnostic clinique

Le syndrome d'Axenfeld-Rieger associe des anomalies extra-oculaires aux anomalies iriennes isolées.

Les anomalies oculaires regroupent :

- 1- Anomalies iriennes : le plus caractéristique corectopie et polycorie évolutive ou à type d'hypoplasie irienne, plus rarement aniridie congénitale ;
- 2- Embryotoxon : proéminence avec déplacement antérieur de la ligne de Schwalbe ;
- 3- Glaucome pouvant être congénital, mais le plus souvent juvénile touchant l'adolescent ou l'adulte jeune. Le glaucome est une complication fréquente du syndrome d'Axenfeld-Rieger [Tanwar M, Dada T, Dada R. , 2010] ;
- 4- Dysgénésie de l'angle irido-cornéen, avec adhérences irido-cornéennes ;
- 5- Deux cas d'agénésie d'un muscle oculo-moteur [Chitty LS, McCrimmon R, Temple IK, et al., 1991].

Les anomalies systémiques extra-oculaires les plus typiques sont :

- 1- Anomalies ombilicales visibles dès la naissance avec un excès cutané de l'ombilic, ou une hernie ombilicale, ou plus sévère un omphalocèle ;
- 2- Dysmorphie cranio-faciale. La dysmorphie de l'étage moyen du visage inclut hypertélorisme, télécanthus, hypoplasie maxillo-zygomatique avec étage moyen aplati, front proéminent et racine du nez large et plate ; [Childers NK, Wright JT, 1986 ; Arte S, Pöyhönen M, Myllymäki E, et al. , 2023] ;
- 3- Anomalies dento-faciales : classe III par hypomaxillie, oligodontie, malformations dentaires (taurodontisme, malformations radiculaires), microdontie, hypodontie, anodontie; [Childers NK, Wright JT, 1986 ; Arte S, Pöyhönen M, Myllymäki E, et al., 2023].
- 4- Anomalies auditives : perte, surdité ;
- 5- Anomalies cardiaques malformatives (cardiopathie non congénitale, insuffisance mitrale, [Sánchez Ferrer F, Grima Murcia MD, 2016] ;
- 6- Autres anomalies peuvent être observées : hypospadias chez le garçon, sténose anale, anomalies endocriniennes (dont retard de croissance [Bausz M, Csidey M, Csákány B, et al., 2021 ; Yamazaki H, Nakamura T, Hosono K. et al., 2021]) secondaires à une anomalie hypophysaire [Chang TC, Summers CG, Schimmenti LA, et al., 2011], retard psychomoteurs, anomalies neurologiques : telles que la malformation de Dandy-Walker, mega cisterna magna, kyste de la fosse postérieure, l'anomalie des citernes ventriculaires, l'hypoplasie du vermis cérébelleux, ventriculomegalie, l'aproencephalie, atrophie cérébrale, microcéphalie, malformation artérioveineuse (AVM), anomalies cérébrales et malformations digitales (campodactylie), [Muzyka L, Winterhalter E, LoPresti MA et al., 2023 ; M, Csidey M, Csákány B, et al., 2021 ; Idrees F, Bloch-Zupan A, et al., 2006 ; Fitch N, Kaback M, 1978].

Le diagnostic clinique est habituellement réalisé chez le nourrisson devant la présence d'**anomalies iriennes** à type de corectopie (anomalie du centrage de la pupille), de polycorie (pupilles multiples), d'hypoplasie de l'iris. A l'examen oculaire, l'**embryotoxon postérieur** est fréquent, visible à la lampe à fente (LAF).

Sur le plan oculaire, il existe le plus souvent une dysgénésie de l'angle irido-cornéen visible à la gonioscopie, ainsi que des adhérences irido-cornéennes. Le **glaucome** juvénile est fréquent, plus rarement observé, un glaucome congénital.

Des **anomalies systémiques extra-oculaires** doivent être recherchées. La présence d'anomalies systémiques va définir le fait qu'il s'agisse d'un syndrome et non d'une anomalie d'Axenfeld-Rieger. Ces anomalies systémiques extra-oculaires regroupent des anomalies ombilicales (excès cutané, hernie ombilicale, ou omphalocèle), une dysmorphie cranio-faciale, des anomalies dento-faciales, auditives, des anomalies cardiaques, et cérébrales.

Ces anomalies sont très variables et méritent un bilan complet pédiatrique de façon à rechercher des anomalies systémiques signant un syndrome d'Axenfeld-Rieger et non une anomalie d'Axenfeld-Rieger.

1.2.2. Epidémiologie

La prévalence du syndrome d'Axenfeld-Rieger est rare, estimée autour de 1 pour 100 000 naissances entre 1 pour 50 000 et 200 000 [Seifi M, Walter MA, 2018], mais aucune étude épidémiologique n'a été réalisée. Il n'existe pas de données définitives sur une prévalence de sexe ou d'ethnicité [O'Dwyer EM, Jones DC, 2005 ; Seifi M, Walter MA. ; 2018].

1.2.3. Résumé du diagnostic génétique

Le syndrome d'Axenfeld-Rieger (SAR) est un groupe d'affections, cliniquement et génétiquement hétérogène. Le SAR peut survenir de manière sporadique ou sous forme de maladie familiale, le plus souvent sur un mode de transmission autosomique dominant, sans prédominance sexuelle, avec une pénétrance complète mais d'expressivité très variable. La pathologie a été signalée dans plusieurs pays d'Europe, Afrique, Amérique du Nord et du Sud, ainsi qu'au Moyen-Orient et en Asie.

Des mutations dans deux gènes majeurs, *PITX2* (Paired-like Homeodomain 2; OMIM #601542; 4q25) et *FOXC1* (Forehead Box C1; OMIM #601090; 6p25), expliquent environ la moitié des cas de SAR. Ces deux gènes codent pour des facteurs de transcription principalement exprimés pendant l'embryogenèse, régulant le développement de différents tissus du segment antérieur de l'œil, ainsi que divers autres tissus non oculaires, correspondants aux manifestations systémiques associées. Il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype claire, mais d'une manière générale, les variants de *PITX2* sont le plus souvent associées à la dysmorphie faciale avec anomalies dentaires et de l'ombilic alors que les mutations de *FOXC1* ont une présentation clinique oculaire isolée ou associée à des malformations cardiaques [Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, et al., 2023]. *FOXC1* peut également être associé à des anomalies de la substance blanche, bien visibles par résonance magnétique cérébrale ou une malformation du cervelet de type Dandy-Walker. Ces deux gènes sont des facteurs de transcription, avec un domaine de liaison à l'ADN de type homéodomaine (HD) pour *PITX2* et de type forkhead (FHD) pour *FOXC1*. *FOXC1* est un gène à exon unique ayant une seule isoforme, alors que *PITX2* produit trois isoformes majeures (*PITX2A*, *PITX2B*, *PITX2C*), qui diffèrent à l'extrémité N-terminale mais ayant chacune un homéodomaine et un domaine C-terminal identiques.

À ce jour, un grand nombre de variants pathogènes de *PITX2* et *FOXC1* ont été documentés et l'haploinsuffisance par perte de fonction est le mécanisme prédit pour la plupart des variants. Néanmoins, des allèles dominants négatifs ou de gain de fonction

ont parfois été démontrés par des analyses fonctionnelles [Amendt BA, Semina EV, Alward WL, 2000 ; Maciolek NL, Alward WL, Murray JC, et al. 2006 ; Quentien MH, Vieira V, Menasche M, et al., 2010 ; Saadi I, Semina EV, Amendt BA, et al., 2001]. Un total de plus de 160 pour *PITX2* et 250 pour *FOXC1* de variants uniques sont recensés en 2023 dans la base de données HGMD Pro (Human Gene Mutation Database), incluant des variants touchant les régions codantes ainsi que des délétions, duplications ou autres réarrangements chromosomiques, indiquant que le dosage de ces deux gènes est un facteur critique dans le développement du SAR. Les variants intragéniques pour ces deux gènes sont répartis entre des allèles tronquants conduisant à l'apparition prématuré d'un codon stop (PTC) avec des variants de type non-sens, ou des variants générant un décalage de cadre de lecture, et des allèles de type faux-sens, principalement dans le domaine HD de *PITX2* et FHD de *FOXC1* [Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, et al., 2023 ; Zhou L, Wang X, An J, Zhang Y, et al., 2023]. Des régions régulatrices majeures non codantes en amont du gène *PITX2* ont été identifiées grâce à des translocations ou des délétions affectant cette région [Hendee KE, Sorokina EA, Muheisen SS et al., 2018 ; Protas ME, Weh E, Footz T, et al., 2017 Ansari M, Rainger J, Hanson et al., 2016 ; Reis LM, Tyler RC, Volkmann Kloss BA, et al., 2012 ; Volkmann BA, Zinkevich NS, Mustonen A, et al., 2011 ; Flomen RH, Vatcheva R, Gorman PA et al., 1998 ; Datson NA, Semina E, van Staalduinen AA, et al., 1996]. Une étude récente chez le poisson-zèbre a permis d'identifier plusieurs régions régulatrices probables de *FOXC1*, mais celles-ci doivent être mieux caractérisées chez l'homme [Ferre-Fernández JJ, Muheisen S, Thompson S, et al. 2021].

Avec le déploiement du séquençage de nouvelle génération, ou séquençage à haut débit (SHD) dans les laboratoires de diagnostic moléculaire, de nouveaux gènes ont été identifiés au cours de ces dernières années expliquant des cas SAR négatifs pour *PITX2* et *FOXC1*. Néanmoins, chacun de ces gènes n'expliquent qu'un faible pourcentage de patients avec SAR et ne sont rapportés que dans une ou deux familles. Ainsi le SAR peut être associé à des variants dans les gènes *CYP1B1*, *COL4A1*, *PAX6*, *FOXE3*, *CPAMD8*, *PXDN*, *PIK3R1*, *BMP4*, *ADAMTS17*, *FOXC2* et *PRDM5* avec des modes de transmission autosomique dominant ou récessif, augmentant l'hétérogénéité génétique de ce syndrome et variant son mode de transmission. A noter que l'embryotoxon postérieur isolé est l'anomalie du segment antérieur le plus courant chez les patients atteints du syndrome d'Alagille causé par des variants pathogènes dans *JAG1*, justifiant d'inclure ce gène dans l'analyse génétique.

Niveau de Classification de la pathologie : ORPHA : 782

- Synonyme(s) :
 - **Syndrome d'Axenfeld**
 - **Syndrome de Rieger**
- Prévalence : **1-9 / 1 000 000**
- Héritéité : **Autosomique dominante**
- Âge d'apparition : **Petite enfance, Néonatal**
- CIM-10 : **Q13.8**
- CIM-11: **LD2F.1Y**
- OMIM : **[180500](#) [601499](#) [602482](#)**
- UMLS : **C3495488**
- MeSH : **C535679**
- GARD : **[5701](#)**
- MedDRA : **10059255**

2. Diagnostic et évaluation initiale

2.1. Objectifs

Les objectifs de la prise en charge du diagnostic et de l'évaluation du syndrome d'Axenfeld-Rieger sont :

- de détecter les anomalies associées : oculaires, et extra-oculaires ;
- de confirmer le diagnostic du syndrome ;
- d'en apprécier la sévérité ;
- de délivrer une information génétique ;
- d'établir le plan de suivi du patient ;
- de prévenir les complications, les traiter et/ou ralentir leur évolution ;
- de préciser la prise en charge thérapeutique.

2.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

- **Les médecins impliqués sont dans la plupart des cas** : médecin généraliste, pédiatre, ophtalmologiste, ORL, cardiologue, neuropédiatre, pédodontiste, chirurgien maxillo-facial, cytogénéticien, généticien clinicien, et biologiste moléculaire.
- **Les autres professionnels et paramédicaux** : orthoptiste, orthophoniste, opticien, audioprothésiste, psychologue, assistante sociale, psychomotriciens, ergothérapeutes éventuellement un instructeur en autonomie pour déficients visuels (IADV), selon l'évolution du glaucome.

Les patients atteints du SAR présentent le plus souvent, une gêne visuelle, un déficit visuel, un retard psychomoteur possible, associé à d'autres pathologies. Différents professionnels pourront intervenir pour développer les apprentissages. Ces professionnels travaillent conjointement avec l'ophtalmologiste référent, le médecin généraliste, le pédiatre et/ou le généticien clinicien pour une prise en charge globale du patient.

2.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Le diagnostic repose généralement sur **l'examen clinique oculaire, et extra-oculaire**. Le test génétique peut confirmer le diagnostic du syndrome d'Axenfeld-Rieger.

Le diagnostic clinique est habituellement réalisé chez le nourrisson devant la présence d'**anomalies iriennes** à type de corectopie (anomalie du centrage de la pupille), de polycorie (pupilles multiples), d'hypoplasie de l'iris.

A l'examen oculaire, l'**embryotoxon postérieur** est fréquent, visible à la LAF. Sur le plan oculaire, le **glaucome** juvénile est fréquent, rarement il existe un glaucome congénital. Il existe le plus souvent une dysgénésie de l'angle irido-cornéen visible à la gonioscopie, ainsi que des adhérences irido-cornéenne.

Des **anomalies systémiques extra-oculaires** doivent être recherchées. La présence d'anomalies systémiques va définir le fait qu'il s'agisse d'un syndrome et non d'une anomalie d'Axenfeld/Rieger.

Ces anomalies systémiques extra-oculaires regroupent :

- une **dysmorphie cranio-faciale** : atteinte de l'étage moyen du visage, incluant hypertélorisme, télécanthus, hypoplasie maxillo-zygomatique avec étage moyen aplati, front proéminent et racine du nez large et plate ;
- des anomalies **ombilicales** : excès cutané, hernie, ou omphalocèle ;
- des anomalies **dento-faciales** : visibles à l'éruption dentaire avec installation progressive d'une classe III par hypomaxillie ;
- des anomalies **auditives** ;
- des anomalies **cardiaques** ;
- des anomalies **cérébrales**.

Ces anomalies sont très variables et méritent un **bilan pédiatrique complet** de façon à rechercher des anomalies systémiques signant un syndrome d'Axenfeld-Rieger et non une anomalie d'Axenfeld-Rieger.

2.4. Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel

2.4.1. Diagnostic clinique initial et bilan du syndrome d'Axenfeld-Rieger

Les objectifs du diagnostic clinique initial sont :

- de **reconnaitre les anomalies oculaires** :

- les anomalies de l'iris,
- l'embryotoxon,
- l'éventuel glaucome.

- de **reconnaitre les anomalies systémiques**, afin de confirmer, devant cette anomalie d'Axenfeld, s'il s'agit d'un syndrome d'Axenfeld-Rieger :

- la plus simple à la naissance est l'anomalie ombilicale avec l'excès cutané au niveau de l'ombilic, une éventuelle hernie ombilicale, ou un omphalocèle ;
- les anomalies dento-faciales seront reconnues plus tardivement selon le calendrier d'éruption dentaire ;
- il faudra rechercher la dysmorphie craniofaciale, difficile à identifier à la naissance ou dans les premiers mois,
- il faudra faire un bilan auditif, cardiologique, cérébral, si nécessaire avec une imagerie cérébrale (IRM).
- Il faut rechercher des anomalies des extrémités qui ont été décrites.

Devant ces associations et ces examens, il est possible de **porter cliniquement le syndrome d'Axenfeld-Rieger**.

2.4.2. Examen ophtalmologique

Au niveau ophtalmologique, les malformations touchent le segment antérieur avec le plus souvent une dysgénésie de l'angle irido-cornéen, avec adhérences irido-cornéennes, des anomalies de l'iris (corectopie, polycorie, hypoplasie) et un embryotoxon postérieur. D'autres signes ont également été décrits tels une hétérochromie de l'iris, un colobome irien, des opacités cornéennes, des anomalies du cristallin (cataracte, sublaxation, colobome), une aniridie congénitale [Alkemade, 1969 ; Fitch N, Kaback M, 1978].

A l'interrogatoire, il faudra rechercher une photophobie et une mégalocornée (dans le cas d'un glaucome congénital), des antécédents familiaux.

Ensuite, le bilan **ophtalmologique** regroupe **une consultation complète** avec :

- 1- l'acuité visuelle (AV),
- 2- l'examen à la lampe à fente (LAF) pour définir les anomalies iriennes,
- 3- une recherche de l'embryotoxon à la base du limbe,
- 4- une prise de pression intra-oculaire (PIO) afin de dépister un glaucome.

Le fond d'œil (FO) sera effectué systématiquement.

Un bilan orthoptique et une réfraction seront effectués.

Un OCT du segment antérieur sera effectué pour préciser les éventuelles anomalies cornéennes.

Une pachymétrie, une microscopie spéculaire, une gonioscopie seront effectuées.

Selon l'âge du patient, l'examen peut être réalisé sous anesthésie générale :

- une gonioscopie si possible afin de mettre en évidence des anomalies de l'angle irido-cornéen (dû aux adhérences iriennes dans l'angle), [Alward WL, 2000] ;
- un OCT du segment antérieur sera effectué pour préciser les anomalies cornéennes et de l'angle ;
- un examen du FO ;
- un OCT papillaire.

Le suivi régulier permet de suivre l'éventuelle évolution de l'anomalie irienne. Une mesure de l'acuité visuelle adapté à l'âge doit être réalisée dès que possible afin de prévenir tout début d'amblyopie.

Le suivi porte cliniquement sur la baisse de l'acuité visuelle, la préférence oculaire, les mesures du strabisme, la transparence cornéenne, la réfraction sous cycloplégique et l'apparence du nerf optique. Une surveillance régulière de la pression intraoculaire est primordiale.

2.4.3. Examens complémentaires ou autres examens

Les anomalies systémiques doivent être recherchées :

- anomalie au niveau du **nombril** visible dès la naissance avec le plus souvent un excès cutané ombilical, parfois une association plus sévère à type de hernie ombilicale ou d'omphalocèle ;
- **dysmorphie cranio-faciale** (hypertélorisme, télécanthus, hypoplasie maxillo-zygomatique avec étage moyen aplati, front proéminent et racine du nez large et plate) [Alkemade, 1969] ;

- **sur le plan dento-facial**, par un pédiatre, un dentiste et si possible pédodontiste sachant qu'à la naissance les anomalies dentaires ne sont pas visibles ; ensuite il faudra rechercher la présence d'oligodontie et de malformations dentaires (taurodontisme, malformations radiculaires), [O'Dwyer EM, Jones DC., 2005 ; Alkemade, 1969] ;
- **sur le plan auditif** : à toutes les tranches d'âge, des pertes auditives mixtes (sensorielles et de transmission) et neurosensorielles ont été rapportées, jusqu'à la surdité [Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, et al., 2023].
- **sur le plan cardiaque** : des malformations cardiovasculaires ont pu être observées, [Fitch N, Kaback M, 1978] ;
- sur le plan **cérébral** par un neuropédiatre, et si nécessaire, une imagerie cérébrale sera effectuée ;
- d'autres anomalies peuvent être observées : hypospadias chez le garçon, sténose anale, anomalies hypophysaires et retard de croissance, [Bausz M, Csidey M, Csákány B, et al., 2021 ; Yamazaki H, Nakamura T, Hosono K. et al., 2021], anomalies endocriniennes secondaire à une anomalie hypophysaire [Chang TC, Summers CG, Schimmenti LA, et al., 2011], retard psychomoteurs, et diverses malformations et lésions du système nerveux central, avec entre autres malformation de Dandy-Walker, méga cisterna magna, kyste de la fosse postérieure, et hypoplasie du vermis cérébelleux, [Bausz M, Csidey M, Csákány B, et al., 2021 ; Fitch N, Kaback M, 1978].

Les anomalies ombilicales, associées aux anomalies iriennes font fortement suspecter un syndrome d'Axenfeld-Rieger. Les anomalies dentaires secondaires renforcent le diagnostic clinique. L'examen génétique permettra de confirmer cette hypothèse.

2.4.4. Examen génétique – étude cytogénétique et génétique moléculaire

Stratégie de l'analyse génétique

Ces analyses s'effectuent dans des laboratoires de génétique moléculaire agréés (www.orpha.net). La certitude diagnostique est apportée par les analyses de génétique moléculaire qui sont indispensables pour le conseil génétique des familles. Ces analyses doivent au préalable être accompagnées d'un consentement signé du patient ou des parents en cas de patient atteint mineur.

L'arbre de décision du diagnostic moléculaire repose sur une stratégie en 2 étapes avec :

-une première étape comprenant le séquençage à haut débit ciblé au travers d'un panel NGS (Next Generation Sequencing) de gènes connus qui permet l'analyse des séquences de toutes les parties codantes des gènes sélectionnés dans le panel. Le NGS permet également l'analyse du nombre de copies des exons et rend ainsi possible d'identifier des délétions ou duplications d'un ou plusieurs exons, voire du gène entier, à l'état hétérozygote ou homozygote dans les gènes testés. Cette stratégie permet de détecter des variants causaux dans 50-60% des cas. Les variants rendus sont classés selon les recommandations de l'American College of Medical Genetics (ACMG) afin de rendre au prescripteur un compte-rendu génétique confirmant les variants pathogènes ou probablement pathogènes dans un gène particulier et leur statut hétérozygote ou homozygote. Cette première étape peut être complétée par une ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN), FISH (Hybridation in situ par fluorescence) ou un caryotype en haute résolution pour identifier/confirmer des variants de structure.

L'absence de résultats positifs n'exclut pas le diagnostic clinique suspecté, des variants causaux dans des régions non explorées des gènes inclus dans les panels (régions introniques profondes, régions régulatrices non codantes), dans des gènes non inclus dans les panels, ou bien encore dans des gènes non décrits à ce jour sont possibles.

-une seconde étape : En cas de non identification de variations causales, les analyses moléculaires sont poursuivies actuellement par séquençage haut-débit global pangénomique càd du génome entier (WGS : Whole Genome Sequencing) dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025 : <https://pfmq2025.aviesan.fr/>) dont les malformations oculaires sont une pré-indication avec une analyse en trio (parents et cas index). La performance du séquençage WGS dans le cadre diagnostique du plan PFMG2015 a permis très récemment d'identifier des variants de structure altérant les régions non-codantes en amont du gène *PITX2*, non détectés par les analyses moléculaires et cytogénétiques initiales et expliquant des cas génétiquement non résolus de SAR [*Daruich A, Duncan M, Robert MP, et al., Prog Retin Eye Res; 2022*].

La confirmation de la pathogénicité d'un variant repose sur l'analyse systématique de la ségrégation familiale du variant, l'étude des bases internationales de données génomiques en population générale, l'étude des bases internationales de données des variants des gènes, des prédictions in silico du variant, et au besoin sur des tests fonctionnels à partir de cellules de patients (par exemple : fibroblastes obtenus suite à une biopsie de peau) ou à partir de prélèvements sanguins permettant l'extraction des ARNs. Il n'est pas toujours possible d'affirmer la pathogénicité d'un variant nouveau identifié dans un gène d'intérêt clinique. Le rendu d'analyse sera alors fait en mentionnant la notion de « variant de signification incertaine (VSI) » de classe 3 selon ACMG. Une étude familiale plus large incluant parents et plusieurs apparentés symptomatiques peut aider au reclassement du VSI en variant probablement pathogène ou pathogène.

2.4.5. Diagnostic prénatal (DPN)

Conseil génétique :

Après le diagnostic génétique établi de façon certaine, un conseil génétique encadré par un médecin généticien ou un conseiller en génétique est indispensable, le plus précocement possible, pour informer les parents du mode de transmission du SAR selon le gène impliqué, les risques de la maladie pour la fratrie et déterminer le risque de récurrence pour une autre grossesse éventuelle. Dans une forme dominante du SAR, le risque de transmission par un individu atteint est de 1 sur 2 (50%) à chaque grossesse et quel que soit le sexe de l'enfant. Dans une forme autosomique récessive, le risque de récurrence dans la fratrie d'un individu atteint est de 25% à chaque grossesse, quel que soit le sexe.

Diagnostic prénatal (DPN) et diagnostic préimplantatoire (DPI) :

En cas de projet parental, un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire peuvent être proposés pour éviter de transmettre la maladie et réalisés dans un cadre légal précis par les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN). Un DPN ou un DPI ne sera possible que si le ou les variants causaux ont été validés auparavant chez le cas index de la famille et que leur ségrégation confirmée chez les 2 parents.

Le DPN est réalisé par la recherche du variant causal sur des cellules fœtales obtenues soit par biopsie de villosités choriales entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée, soit par

amniocentèse à partir de 16 semaines d'aménorrhée. La principale complication de ces méthodes est le risque de fausse couche, estimé à respectivement 1% et 0,5 %. Le DPI consiste à rechercher le variant causal sur des embryons obtenus par fécondation *in vitro* et seuls les embryons, non porteurs du variant causal seront transférés.

Le diagnostic prénatal peut être réalisé par des méthodes non invasives, par l'étude de l'ADN foetal circulant à partir du plasma maternel. Seule la détection des variants hérités du père (sans contribution maternelle) sont indiqués par cette approche.

2.4.6. Diagnostic différentiel

Compte tenu de l'hétérogénéité du SAR et des phénotypes qui se recoupent, il est fondamental d'apporter aux familles un diagnostic moléculaire de certitude et de différencier le SAR avec des pathologies recouvrantes touchant le segment antérieur de l'oeil.

-L'aniridie congénitale : Elle correspond à une absence partielle ou totale d'iris, et se transmet sur un mode autosomique dominante. Elle est due dans près de 90% des cas à une mutation du gène *PAX6* [Daruich A, Duncan M, Robert MP, et al., 2023].

Néanmoins, les variants de *PAX6* présentent une très grande hétérogénéité clinique et peuvent être associés à un syndrome d'Axenfeld-Rieger rendant le diagnostic différentiel difficile sans l'analyse génétique [Daruich A, Duncan M, Robert MP, et al., 2023].

-Le glaucome congénital : Le glaucome est présent chez plus de 50% des patients atteints du SAR bien que le plus souvent il s'agisse d'un glaucome juvénile, il peut survenir très précocement et simuler un glaucome congénital. L'analyse génétique du gène *CYP1B1* permet le diagnostic.

-L'anomalie/syndrome de Peters est une opacité congénitale de la cornée, le plus souvent centrale avec synéchies irido-cornéennes variables et s'accompagnant d'une absence du stroma postérieur de la cornée et de la membrane de Descemet. Les gènes responsables les plus fréquents sont *PAX6*, *PITX2*, *FOXC1*, *CYP1B1*. Le syndrome de Peters Plus associe une anomalie de Peter avec des anomalies cardiaques, un nanisme, une fente palatine et un retard mental et résulte de mutations dans le gène *B3GALTL* (Beta 3-Glucosyltransferase).

- **Le syndrome SHORT**, est caractérisé par des anomalies ophtalmologiques (dont l'anomalie de Rieger, l'anomalie d'Axenfeld, un glaucome), une petite taille, une hyperlaxité articulaire, et un retard à l'éruption des dents. Il est confirmé par une analyse génétique du gène *PIK3R1* (Phosphoinositide-3-Kinase Regulatory Subunit 1) [Karadeniz NN, Kocak-Midillioglu I, Erdogan D, et al., 2004].

2.5. Suivi et évolution du syndrome d'Axenfeld-Rieger

Sur le plan ophtalmologique :

- Le suivi régulier permet de suivre l'éventuelle évolution de(s) l'anomalie(s) irienne(s).
- Une mesure de l'acuité visuelle adaptée à l'âge, doit être réalisée dès que possible afin de prévenir tout début d'amblyopie, et de strabisme.
- Une surveillance régulière de la PIO est primordiale afin de détecter un glaucome, ou suivre son évolution.

Sur le plan systémique :

Le suivi de la dysmorphie faciale sera réalisé par une consultation avec le chirurgien maxillo-facial conseillée à partir de l'âge de 1 an.

Le suivi dentaire et dento-facial en fonction de l'éruption dentaire du patient ou à partir de 18 mois, est nécessaire afin de mettre en place la prise en charge, avec discussion d'une réhabilitation prothétique puis implantaire à long terme.

Rechercher un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, plus fréquente en cas de dysharmonie dento-maxillaire de type classe III par hypomaxillie.

Une surveillance cardiaque régulière à adapter selon la pathologie afin de prévenir toute complication.

Une surveillance sur le plan auditif permet de suivre l'éventuelle évolution de la pathologie.

Sur le plan systémique, les suivis neurologique, endocrinien, urogénital, de chirurgie viscérale et d'orthopédie permettent de suivre l'éventuelle évolution de la pathologie.

2.6. Complications du syndrome d'Axenfeld-Rieger

Le SAR est une maladie génétique rare autosomique dominante, qu'il convient de diagnostiquer précocement compte tenu du risque de complications ophtalmologiques telles que le glaucome et des anomalies systémiques.

Le risque ophtalmologique principal est l'apparition d'un **glaucome** qui est souvent évolutif et de prise en charge difficile.

Les patients présentant un glaucome congénital ont des liens avec les mutations *FOXC1* et *PITX2*. L'évolution de celui-ci peut être sévère, notamment une perte de vision partielle chez les enfants allant jusqu'à la cécité [Medina-Trillo C, Aroca-Aguilar JD, Ferre-Fernández JJ, et al., 2019]. Le spectre des maladies associées au syndrome d'Axenfeld-Rieger peut être associé à diverses manifestations, généralement des anomalies oculaires telles que l'embryotoxon postérieur et les anomalies iriennes. Au moins 50 % de ces patients développent un glaucome [Alward WL, 2000].

L'**amblyopie** est une complication relativement courante du glaucome pédiatrique à surveiller régulièrement [Kipp MA, 2003]. Le **strabisme** peut être secondaire à l'amblyopie par privation sensorielle. L'amblyopie peut être aggravée par la présence d'un **strabisme** par le phénomène suppression. Une malvoyance associée peut entraîner l'apparition d'un strabisme sensoriel.

2.7. Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée, par le médecin clinicien, généraliste, pédiatre, ophtalmologiste, évoquant ce diagnostic. Ce médecin représente le contact privilégié avec les parents. Cette consultation comprend :

- l'explication de la maladie ;
- la planification de la prise en charge et du suivi ;
- le(s) conseil(s) à suivre pour le patient et sa famille.

Elle peut associer les différents membres de l'équipe multidisciplinaire, notamment pédiatre, généraliste, ophtalmologiste, dentiste, ORL, cardiologue.

La présentation des associations de patients dédiées, comme l'Association Géniris, doit être faite à cette occasion. Les coordonnées doivent être communiquées aux patients ou aux parents.

L'information des patients et de l'entourage doit porter :

- sur l'histoire naturelle et le pronostic du syndrome d'Axenfeld-Rieger, sur les traitements prescrits, leurs effets indésirables possibles ;
- sur la nécessité d'un suivi régulier et sur la planification des examens nécessaires au diagnostic, au suivi du syndrome, ou au dépistage des complications éventuelles.

Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable, et celui par l'association de patients est extrêmement utile. Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge le patient pour rapporter les différents nodules discutés avec les parents.

2.8. Conduite du diagnostic génétique – conseil génétique

Les anomalies du syndrome d'Axenfeld-Rieger sont transmises sur un mode autosomique dominant à forte pénétrance. Un conseil génétique peut être proposé aux patients et à leurs familles.

La consultation avec le médecin généticien clinicien et/ou le conseiller en génétique est indispensable le plus précocement possible, afin de préciser aux familles la maladie et l'importance de déterminer le mécanisme génétique. Elle permet de donner un conseil génétique en ce qui concerne le risque de récurrence pour une autre grossesse éventuelle et dans la fratrie.

Le conseil génétique est le processus par lequel des patients ou leurs apparentés, à risque d'une maladie héréditaire, sont informés de la nature et des conséquences de la maladie en question. Il permet de préciser la probabilité de la développer ou de la transmettre à leur descendance. Il s'agit de les informer et de les accompagner au travers des options qui se présentent en réponse à leur souhait de planification de leur vie personnelle et familiale, de manière à prévenir, éviter ou améliorer leur situation.

3. Prise en charge thérapeutique

Les personnes atteintes du SAR, présentent des anomalies oculaires et extra-oculaires précédemment décrites. L'ensemble de ces anomalies ne se développent pas chez tous les patients. En effet, le SAR présente une importante variabilité expressive à la fois entre

les familles et au sein d'une même famille [Alward WL, 2000 ; Perveen R, Lloyd IC, Clayton-Smith J, et al., 2000 ; Cunningham ET Jr, Elliott D, Miller NR, et al., 1998]. Les patients et leurs familles peuvent bénéficier de la connaissance du type et du risque de complications associés à ce spectre d'anomalies. La prise en charge s'effectuera ainsi sur deux plans : ophtalmologique et systémique.

Prise en charge et pronostic :

Un contrôle ophtalmologique précoce et régulier auprès de spécialistes de centre de référence maladies rares (CRM) est indispensable pour prévenir et gérer les risques ou complications associées aux anomalies oculaires lorsque le SAR est suspecté, en particulier dépistage et suivi du glaucome, de l'amblyopie et du strabisme.

Des tests génétiques doivent être systématiquement effectués dès le diagnostic clinique afin de mettre en évidence le SAR.

Il est également nécessaire de mesurer la PIO au moins initialement, puis régulièrement et selon l'âge afin de détecter l'apparition d'un glaucome pédiatrique fréquent dans les cas de SAR [Alward WL, 2000]. Le glaucome doit être traité prioritairement et tant que cela est possible par des collyres sans conservateur. L'état de la cornée doit être également surveillé. La photophobie, quand elle existe, doit être prise en charge par des verres teintés selon la sévérité de l'atteinte.

Outre les caractéristiques classiques pour lesquelles le syndrome est nommé, il peut exister d'autres anomalies cliniques et complications (déficits sensoriels, petite taille, retard psychomoteur, malformations digitales [Bausz M, Csidey M, Csákány B, et al., 2021] qui nécessiteront une prise en charge.

3.1. Objectifs

- assurer une prise en charge ophtalmologique et systémique du syndrome, y compris les complications ;
- traiter les complications du syndrome ;
- assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille.

3.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

Les médecins de premier recours sont :

- le médecin généraliste,
- le pédiatre,
- l'ophtalmologiste (pédiatrique),
- l'ORL,
- le cardiologue.

Une coopération pluridisciplinaire coordonnée par les médecins du centre de référence ou de compétence est primordiale.

En fonction de la pathologie et de la ou des association(s) :

- **Les médecins impliqués sont dans tous les cas** : médecin généraliste, pédiatre, ophtalmologiste.
- **Les médecins impliqués sont selon l'orientation clinique** : médecin généraliste, pédiatre, ophtalmologiste spécialisé, généticien clinicien, ORL, cardiologue, neuropédiatre, dentiste voire pédo-dentiste si possible, chirurgien maxillo-facial, orthodontiste, urologue, endocrinologue, orthopédiste.
- **Les autres professionnels et paramédicaux** : orthoptiste, conseillère en génétique, opticien, orthophoniste, pharmacien, psychologue, assistante sociale.

Ces professionnels travaillent conjointement pour une prise en charge globale du patient.

3.3. Prise en charge clinique

Sur le plan oculaire :

Le **traitement est individualisé** car la présentation clinique des patients atteints du syndrome d'Axenfeld-Rieger est très variable. Environ la moitié des patients développeront un glaucome qui pourra éventuellement nécessiter une chirurgie telle que la trabéculéctomie [Mandal AK, Peheré N, 2016 ; Kipp MA, 2003].

La prise en charge comprend un bilan ophtalmologique avec examen à la LAF et une gonioscopie, mesure de la PIO et observation du FO.

- La prise en charge du glaucome : commence généralement par des **médicaments anti-glaucomeux** topiques classiques [Zepeda EM, Branham K, Moroi SE, et al., 2020]. Les agents qui diminuent la production d'humeur aqueuse (bêta-bloquants, analogues des prostaglandines et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique) sont plus efficaces que ceux qui agissent sur le drainage. A noter que, les alpha-agonistes sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 12 ans à cause des effets dépresseurs centraux. Les collyres sans conservateurs seront privilégiés. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique per os peuvent être utiles.

Si le traitement médical ne permet pas de résultats satisfaisant sur la PIO, [Mandal AK, Peheré N., 2016] : une **chirurgie** est envisagée : une goniectomie, une trabéculotomie, [Michels K, Bohnsack BL, 2023], ou une mise en place d'un dispositif de drainage du glaucome (GDD) pour obtenir un contrôle à long terme de la PIO [Zepeda EM, Branham K, Moroi SE, et al., 2020]. Les GDD sont devenus le pilier de la chirurgie de pontage angulaire chez les enfants [Jacobson A, Bohnsack BL, 2022 ; Donahue SP, Keech RV, Munden P, et al., 1997]. Elle peut être associée à un cyclo-affaiblissement partiel au laser diode pour un contrôle optimal de la PIO [Jacobson A, Bohnsack BL, 2022 ; Zepeda EM, Branham K, Moroi SE, et al., 2020 ; Donahue SP, Keech RV, Munden P, et al., 1997].

- La prévention de l'amblyopie, et du strabisme : une correction optique ou lentilles peut être prescrite suite au bilan ophtalmologique et orthoptique du jeune patient.

- La prise en charge de la photophobie : Des verres teintés et plus rarement des lentilles de contact peuvent être indiquées en cas de photophobie chez les patients plus âgés ayant une corectopie ou une polycorie afin de recréer une pupille unique et centrée.

Sur le plan systémique :

Une approche multidisciplinaire est souvent nécessaire. En plus des anomalies oculaires, le SAR est associé à des malformations physiques au niveau du nombril, cranio-faciales,

cardiologiques, dentaires, auditives, retard psychomoteur, et autres anomalies décrites en amont.

Les patients présentant des symptômes craniofaciaux et dento-faciaux peuvent bénéficier d'une consultation avec un chirurgien maxillo-facial et un orthodontiste selon l'âge, avec discussion d'une réhabilitation prothétique et implantaire à long-terme

[*Song W, Hu X, 2017*]. D'autres études devraient inclure une évaluation neurodéveloppementale, un échocardiogramme de dépistage, une imagerie cérébrale et des tests auditifs et visuels, y compris une évaluation de la réponse auditive du tronc cérébral [*Lin RJ, Cherry AM, Chen KC, et al., 2005*]. Chaque médecin doit mettre en place, pour sa spécialité, une prise en charge adaptée.

3.4. Prise en charge paramédicale

3.4.1. Objectif

La gêne visuelle et la photophobie peuvent entraîner un handicap visuel avec des difficultés pour la mobilité/les déplacements, la communication, les apprentissages, la motricité fine, l'autonomie, avec des conséquences dans la vie personnelle, scolaire, professionnelle, socio-culturelle et sportive.

Le syndrome d'Axenfeld-Rieger peut entraîner une altération de la qualité de vie (QoL) et une perte de vision. La photophobie et l'acuité visuelle doivent être prises en compte dans la vie quotidienne.

3.4.2. Professionnels impliqués dans la prise en charge du syndrome d'Axenfeld-Rieger, modalités de coordination, et prise en charge

Les professionnels impliqués dans la prise en charge du syndrome d'Axenfeld-Rieger sont paramédicaux, médicaux et sociaux :

- Orthoptiste ;
- Opticien spécialisé pour les enfants ;
- Instructeur en Autonomie Déficiants Visuels (IADV) profession créée depuis Mai 2020 qui met en place les techniques d'orientation/mobilité et les pré-requis pour effectuer les actes de la vie quotidienne ;
- Aides éducationnelles ;
- Assistant(e) sociale ;
- Psychomotricien ;
- Ergothérapeute ;
- Psychologue ;
- Orthophoniste ;

Etant donné que l'ensemble des anomalies décrite dans le SAR ne se développent pas chez tous les patients, due à la variabilité expressive à la fois entre les familles et au sein d'une même famille [*Alward WL, 2000 ; Perveen R, Lloyd IC, Clayton-Smith J, et al., 2000 ; Cunningham ET Jr, Elliott D, Miller NR, et al., 1998*], tous ces professionnels n'interviennent pas forcément ensemble.

Les aides pour améliorer la qualité de vie au quotidien

o les aides à la mobilité et aux déplacements

Verres teintés (vitres des voitures teintées et/ou d'habitation) avec filtres protecteurs ; luxmètre permettant de mesurer précisément l'intensité lumineuse ; casquette, chapeau à larges bords ou visière pour compléter la protection ;

o les aides à la communication

Aides électroniques en cas de déficit visuel important: ordinateur fixe et portable avec synthèse vocale ou logiciel d'agrandissement, système de télévision en circuit fermé avec appareils grossissants et dispositifs de lecture informatisée intégrés ;

o les aides mises en œuvre pour prévenir et limiter les situations de handicap

Chaque situation est particulière et les aides/accompagnements mentionnés ci-dessous ne sont pas tous systématiquement nécessaires ou accordés. Le médecin traitant, les spécialistes du centre de référence ou de compétence remplissent la partie médicale de la demande du dossier MDPH, et la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH) au sein de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) décident du bien-fondé de l'attribution de chacune d'elles en fonction des besoins spécifiques de la personne. Les aides et les accompagnements doivent être mis en place après un examen spécifique des besoins ; la famille peut solliciter une aide des associations pour le dossier et les procédures.

o apprentissages avec l'aide de professionnels paramédicaux / médicosociaux

Pour adapter les capacités visuelles à l'environnement (opticien spécialisé «enfants», ergothérapeute, IADV, psychomotricien, psychologue) ;

o aides humaines

Aide familiale ou l'AESH (Accompagnant Elève en Situation de Handicap) pour la prévention, pour la déficience visuelle en vue d'adaptation de documents pédagogique contrastés et épurés afin d'éviter l'encombrement visuel, transcription de documents ; aide neuro-développementale ; animateur socioculturel.

3.5. Rééducation, réadaptation thérapeutique et modification du mode de vie

3.5.1. Education thérapeutique

Un programme d'éducation thérapeutique sur le syndrome d'Axenfeld-Rieger n'existe pas à ce jour en France. Aujourd'hui les conseils thérapeutiques sont donnés lors des consultations, et peuvent être centrés sur l'enseignement relatif à l'utilisation du matériel de rééducation des troubles de vision, ainsi que sur l'orientation du patient et la coordination des différents professionnels impliqués dans sa prise en charge.

3.5.2. Adaptation et modification / aménagement du mode de vie

Un aménagement du mode de vie, en tenant compte des difficultés visuelles de l'enfant, est nécessaire. L'orientation professionnelle devra être adaptée aux capacités visuelles et de compensation du handicap visuel selon la pathologie à l'âge adulte. Lors de

l'intégration en milieu scolaire, l'élaboration du PPS (Projet Personnalisé de Scolarisation), ou du PAI, (Projet d'Accueil Individualisé), peuvent se justifier en fonction de la symptomatologie du patient. Un soutien extrascolaire peut être nécessaire, même en l'absence de déficit intellectuel. Pour certains patients, en fonction du déficit, le soutien scolaire en intégration par un centre pour déficient visuel selon les départements S3AS (Service d'Aide à l'Acquisition de l'Autonomie et à la Scolarisation), SIAM (Service pour l'Inclusion en Accueil des Mineurs), ou alors dans une structure ULIS (Unités Localisées d'Inclusion Scolaire) du primaire au lycée peut être mis en place. Pour les examens et les concours, l'enregistrement du tiers-temps est à prévoir (à aménager lors de la passation des épreuves).

3.5.3. Implication des associations de patients

Le recours aux associations de patients, telles que Gêniris en France, doit être proposé, le choix devant en rester au patient. Les associations participent activement à l'accompagnement des patients en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches. Elles peuvent contribuer également à l'aménagement du mode de vie. Elles portent aussi la voix des patients au niveau institutionnel, médico-social, paramédical, médical et industriel. Elles organisent régulièrement des réunions d'information auprès des patients et des professionnels pour une meilleure compréhension de la maladie.

3.5.4. Suivi et accompagnement des aidants

La famille d'un patient atteint du syndrome d'Axenfeld-Rieger sachant qu'un parent peut être atteint et les aidants doivent être informés des associations et réseaux de patients. Des séjours de répit pour l'aidant pourront si besoin être proposés dans des situations d'aggravation ou de complication médicale du patient. L'organisation du quotidien doit être évaluée, des conseils sur les aides de proximité, sur la participation à des groupes de parole seront donnés. Tout aidant sait l'endurance nécessaire dans un accompagnement long et éprouvant (risque d'épuisement moral et de fatigue physique...). Toute aide, écoute active, et éducation thérapeutique sont à envisager.

4. Suivi clinique et paraclinique du patient

L'objectif du suivi clinique et paraclinique est d'accompagner le patient et les parents dans le cadre d'un syndrome d'Axenfeld-Rieger.

Le diagnostic clinique est habituellement réalisé chez le nourrisson devant la présence d'**anomalies iriennes** à type de corectopie (anomalie du centrage de la pupille), de polycorie (pupilles multiples), d'hypoplasie de l'iris. A l'examen oculaire, l'**embryotoxon postérieur** est fréquent, visible à la lampe à fente (LAF).

Sur le plan oculaire, le **glaucome** juvénile est fréquent, plus rarement observé, un glaucome congénital. Il existe le plus souvent une dysgénésie de l'angle irido-cornéen visible à la gonioscopie, ainsi que des adhérences irido-cornéennes.

Des **anomalies systémiques extra-oculaires** doivent être recherchées. La présence d'anomalies systémiques va définir le fait qu'il s'agisse d'un syndrome et non d'une anomalie d'Axenfeld-Rieger. Ces anomalies systémiques extra-oculaires regroupent des anomalies ombilicales (excès cutané, hernie ombilicale, ou omphalocèle), une dysmorphie cranio-faciale, des anomalies dento-faciales, auditives, des anomalies cardiaques, et cérébrales.

Ces anomalies sont très variables et méritent un bilan complet pédiatrique de façon à rechercher des anomalies systémiques signant un syndrome d'Axenfeld-Rieger et non une anomalie d'Axenfeld-Rieger ; puis un suivi clinique et paraclinique du patient.

4.1. Objectifs

- coordonner la prise en charge médicale et ou chirurgicale ;
- surveiller l'apparition des anomalies, des complications ;
- informer les patients sur l'évolution des connaissances ;
- informer le médecin traitant ;
- faire le lien avec l'ophtalmologiste traitant ; et les autres médecins spécialistes en fonctions des anomalies diagnostiquées ;
- aider le passage de l'enfance à l'âge adulte.

Ainsi, à la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adulte doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi

4.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le suivi est du domaine du médecin spécialiste au sein du centre de référence ou de compétence. Il associe les différents spécialistes de l'équipe pluridisciplinaire en coordination avec les professionnels de santé de proximité, dont le médecin traitant et le pédiatre. Le médecin de PMI, médecin du travail, médecin scolaire, assistante sociale participent à la résolution de difficultés médico-sociales. Cette dernière intervient notamment pour l'aide aux démarches administratives, le lien avec les instances administratives et le service social du secteur si elle n'en fait pas partie, le suivi de l'intégration scolaire, l'orientation professionnelle, l'information sur la législation par rapport au handicap. Le médecin spécialiste du Centre de référence ou de compétence réalise un relai alternatif avec l'ophtalmologiste en ville et le médecin traitant. L'intégration dans un programme de prise en charge doit être mise en place dès la découverte d'une déficience visuelle et/ou retard de développement.

La prise en charge éducationnelle doit anticiper les besoins en relation avec une possible cécité du futur adulte. Les associations d'aide aux personnes malvoyantes et aveugles peuvent jouer un rôle important dans ce cadre.

4.3. Rythme et contenu des consultations

Le suivi ophtalmologique régulier permet de suivre l'éventuelle évolution de l'anomalie irienne. Une mesure de l'acuité visuelle par désignation d'images si le patient est très jeune, doit être réalisée dès que possible afin de prévenir tout début d'amblyopie. Une surveillance régulière de la pression intraoculaire est primordiale.

Examen clinique de suivi ophtalmologique :

- Interrogatoire : antécédents oculaires, antécédents généraux ; traitements médicaux et chirurgicaux ; antécédents chirurgicaux ;
- Examen clinique ophtalmologique complet : acuité visuelle de près et de loin ; correction portée ; réfraction sous cycloplégique si nécessaire selon l'âge, à la recherche d'une myopie forte ;
- Examen à la lampe à fente et photographie du segment antérieur permettant de caractériser des anomalies iriennes et des anomalies pupillaires ; l'état de la cornée ;
- La Pression Intra-Oculaire (PIO) à la recherche d'un glaucome ; et le FO ;
- Les examens complémentaires à réaliser selon nécessité : un OCT, une pachymétrie, une microscopie spéculaire, une gonioscopie.

Autres évaluations du suivi :

- examen clinique pour le dépistage ou l'évolution des anomalies systémiques (auditives, dentaires, cardiologiques et de leurs complications ;
- évaluation de la connaissance de la maladie par les patients et/ou leur entourage ;
- évaluation de la qualité de vie ;
- rappel de l'intérêt du lien associatif (soutien, échange d'expériences) ;
- si nécessaire : entretien avec l'assistante sociale, consultation de psychologie.

4.4. Hospitalisation – chirurgie, hospitalisation

Sur le plan oculaire :

Le bilan ophtalmologique, si possible sous Anesthésie Générale (AG), s'effectue initialement chez les tous petits enfants pour avoir un bilan local complet et vérifier :

réfraction objective, PIO, mesures cornéennes, examen à LAF, mesure de l'angle irido-cornéen, examen du cristallin, fond d'œil, pachymétrie, longueur axiale, UBM, OCT antérieur et postérieur, rétinographies +/- grand champ.

Les examens ne sont pas toujours tous réalisables selon l'équipement ophtalmopédiatriques disponibles et nécessitent le plus souvent une hospitalisation ambulatoire ou complète.

Parallèlement au contrôle de la pression intraoculaire, une correction des troubles réfractifs, des troubles de la transparence des milieux et une prise en charge de l'amblyopie sont nécessaires.

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 annuels sont espacés selon l'évolution de la pathologie diagnostiquée et le contrôle de la pression intraoculaire.

Passé un certain âge et selon la coopération du patient, les examens peuvent ensuite être réalisés éveillé en consultation. Le suivi est maintenu à vie, le contrôle de la pression intraoculaire n'étant jamais acquis de façon définitive.

Sur le plan systémique :

Les examens ne sont pas toujours tous réalisables selon l'équipement du spécialiste et peut nécessiter une hospitalisation ambulatoire ou complète selon l'atteinte.

4.5. Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont à adapter selon les pathologies présentes.

4.6. Organisation de la prise en charge médico-sociale

Sur le plan psychologique, le vécu du handicap visuel est très personnel et peut entraîner dans certains cas des difficultés de la représentation de l'image de soi, ou de l'estime de soi, avec la nécessité dans certains cas d'un accompagnement psychologique.

La déficience visuelle a un impact psychologique important particulièrement pendant l'adolescence où des frustrations peuvent être ressenties à la suite de l'impossibilité de pratiquer certaines activités (conduite de véhicules à moteur, etc...) ou de s'orienter vers certains métiers (Métiers de sécurité, de transport, armée gendarmerie, etc.).

Une prise en charge psychologique est recommandée pour faire face à toutes ces situations. Dans certains cas, ce handicap peut être dit « handicap invisible » et augmente l'impact psychologique par l'incompréhension des autres vis-à-vis d'une déficience qu'ils ne perçoivent pas, contrairement aux personnes présentant un handicap moteur évident.

Cette aide permettra aussi de comprendre la possibilité de ces personnes de « dissimuler » leur handicap. Une prise en charge psychologique peut être utile dans un premier temps pour dépister d'éventuels troubles du comportement ou réaliser une prise en charge en fonction de la symptomatologie présentée (trouble anxieux, trouble de l'humeur, dépression, comportement obsessionnels-compulsif et manifestations psychosomatiques). Elle pourra aussi aider à la prise en charge du syndrome d'Axenfeld-Rieger et des complications associées, tel que le glaucome. Elle pourra ensuite permettre au patient plus âgé à apprendre à vivre avec sa maladie ainsi qu'à optimiser son insertion socioprofessionnelle. Une aide familiale ou un soutien d'Accompagnant d'Elèves en Situation de Handicap (AESH) – ex Auxiliaire de Vie Scolaire (AVS) peut être nécessaire.

- Aide familiale ou soutien d'Accompagnant d'Elèves en Situation de Handicap (AESH) – ex Auxiliaire de Vie Scolaire (AVS) ;
- animateur socio-culturel : Il accompagne les personnes dans les actes de la vie socio-culturelle par exemple pour l'accessibilité des jeux/activités en groupe, l'audiodescription en direct ou les souffleurs de voix lors de spectacles vivants et culturels ;

- Aide Médico-Psychologique (AMP) : elle intervient auprès de personnes très dépendantes, dont la situation nécessite une aide au développement ou au maintien de l'autonomie sur le plan physique, psychique ou social ;
- Associations pour personnes atteintes du syndrome d'Axenfeld-Rieger comme Gêneris. Elles jouent un rôle important dans l'orientation et l'information sur les maladies concernées, les aides existantes.
- Le Guide de basse vision est disponible pour aider les familles : Prise en charge institutionnelle et scolaire de la basse vision pour les personnes en situation de handicap visuel, de 0 à 25 ans ; <https://www.sensgene.com/filiere-de-sante-maladies-rares-sensorielles-actualites/actualites/guide-d-information-sur-la-prise-en-charge-institutionnelle-et-scolaire-de-la-basse-vision-pour-les-personnes-en-situation-de-handicap-visuel-de-0-a-25-ans>

4.7. Droit et prestations sociales

La prise en charge du handicap visuel (gêne visuelle, photophobie), peut passer par :

- l'aménagement du domicile avec diminution de lumière du jour souvent réalisé par les parents ;
- la mise en relation éventuelle avec des instituts spécialisés dans l'aide aux enfants et adultes atteints de déficiences visuelles ;

La prise en charge de la déficience intellectuelle pourra bénéficier d'une aide selon l'avis du neurologue.

Les familles peuvent également nécessiter d'un soutien social pour la prise en charge des frais de réhabilitation dentaire, surtout en cas de protocole implant la pose d'implants.

4.8. Vivre avec les situations de handicap au quotidien

• Conséquences de la maladie sur la vie quotidienne :

Selon les capacités visuelles restantes, et les autres atteintes, certaines activités de la vie quotidienne peuvent nécessiter des aides humaines et techniques.

• Conséquences de la maladie sur la vie familiale :

Les consultations chez les spécialistes et le suivi paramédical peuvent être contraignants et certains parents doivent aménager ou quitter leur activité professionnelle pour s'occuper de leur enfant. La famille doit parfois déménager pour se rapprocher des structures pouvant accueillir l'enfant, souvent en milieu urbain avec un bon réseau de transports en commun de préférence, afin de faciliter l'autonomie. La vie adulte en autonomie peut être variable mais parfois difficile selon l'importance de la déficience intellectuelle (retard de développement mental existe dans SAR). Il est nécessaire que la famille adopte une attitude positive vis-à-vis de l'enfant, et que les parents ne le surprotègent pas. Dans certains cas, le caractère héréditaire de la maladie peut provoquer une anxiété. Pour toutes ces questions, les psychologues et les associations de malades sont des soutiens précieux.

- **Conséquences de la maladie sur la vie sociale :**

La gêne visuelle n'empêche pas d'avoir des relations sociales mais elle en modifie la mise en œuvre. Par contre la déficience intellectuelle peut affecter sévèrement la vie sociale. Lorsque l'interaction visuelle n'est pas possible, la communication verbale a beaucoup plus d'importance. L'entrée en communication peut être compliquée et est souvent fonction de l'initiative des autres. L'accès à une vie sociale et culturelle dépend pour beaucoup de l'intervention de tiers (déplacements, descriptions de situations, participation à des activités de groupe, etc...) : il peut être nécessaire de demander le soutien d'un AESH (via le dossier MDPH). Certaines associations de malvoyants ou non-voyants proposent des loisirs ou des formations informatiques pour malvoyants et aveugles, selon les handicaps associés au syndrome d'Axenfeld-Rieger.

- **Conséquences de la maladie sur la scolarité :**

Chaque enfant nécessite une prise en charge éducative spécifique avec des aides ciblées en fonction de ses besoins.

- Avant l'âge d'entrée en maternelle, les parents peuvent envisager un mode de garde individuel avec une assistante maternelle ou collectif en crèche ou en halte-garderie ou en structures « pouponnières à caractère sanitaire » si besoin ;

- Les enfants qui ont une gêne visuelle minime ou très modérée peuvent suivre une scolarité en milieu ordinaire sans adaptation. Si le suivi médical ou la rééducation perturbent la scolarité, les parents peuvent demander un PPS (Projet Personnalisé de Scolarisation), un PAI (Projet d'Accueil Individualisé), au médecin scolaire en relation avec le directeur de l'école ou le chef d'établissement : des aménagements de la scolarité sont alors proposés, par exemple, la possibilité de prise en charge extérieure (orthoptiste, psychologue,...) durant les heures scolaires, la localisation dans la classe pour éviter l'éblouissement, la dispense de certaines activités, etc... ;

- Les enfants souffrant d'une malvoyance plus importante peuvent suivre une scolarité en milieu ordinaire avec adaptation. Ils peuvent bénéficier d'aménagements pédagogiques (adaptation des supports pédagogiques), adaptation des horaires de scolarisation, soutien d'AESH avec l'aide de structures spécialisées telles que les CAMSP (Centres d'Action Médico-Sociale Précoce pour les enfants de 0 à 6 ans), les SAFEP (Service d'Accompagnement Familial et d'Education Précoce pour les enfants avec une déficience sensorielle de 0 à 3 ans), les SAAAS (Service d'Aide à l'Acquisition de l'Autonomie et à la scolarisation pour les enfants déficients visuels).

Les équipes multidisciplinaires (SAFEP, SAAAS et CAMSP) interviennent dans le but de mettre en place une prise en charge globale de l'enfant dans tous les lieux de vie. Le recours au CAMPS, SAFEP et SAAAS n'est pas en lien avec l'élaboration d'un PPS (Projet Personnalisé de Scolarisation, éducation nationale) mais avec le PPC (Projet Personnalisé de Compensation). Un CAMSP intervient en dehors des notifications MDPH. Les autres services interviennent sur demande de la famille après avoir obtenu une notification MDPH. Cela permet de coordonner les différentes interventions et d'accéder aux actes non cotés tels la psychomotricité, l'AVJ, la locomotion etc...donc la MDPH a ainsi 3 rôles : aides techniques, financières et notification pour la prise en charge par un organisme approprié (exemple : les SESSAD – Services d'éducation spéciale et de soins à domicile).

- Les élèves qui souffrent d'une malvoyance encore plus importante peuvent être orientés vers des dispositifs de scolarisation adaptés tels que les ULIS (Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire) dans une école primaire, un collège, un lycée général et

technologique ou en établissement adapté de type INJA (Institut National des Jeunes Aveugles).

Le recours au CAMSP, SAFEP, SAAAS, ULIS nécessite une demande de PPS pour les enfants reconnus « handicapés » par la CDAPH qui relève de la MDPH). Les mesures supplémentaires nécessaires à la scolarisation de l'élève (locaux accessibles, accompagnement par un AESH...) sont également définies par la MDPH.

- Si nécessaire, au cours de son parcours de formation, l'élève peut être orienté dans un établissement médico-social tel qu'un institut d'éducation sensorielle (IES). L'orientation vers ce type d'établissement relève d'une décision de la CDAPH.

- Si l'élève n'a pas la possibilité de suivre un enseignement ordinaire, la famille peut faire appel au Centre National d'Enseignement à Distance (CNED). - Lorsque l'élève ne peut pas aller à l'école, au collège ou au lycée pendant une longue période (hospitalisation, convalescence), ou s'il doit s'absenter régulièrement pour suivre un traitement en milieu médical, des enseignants affectés dans les établissements sanitaires peuvent intervenir auprès de lui, en lien avec l'établissement scolaire d'origine. Dans d'autres cas, l'élève malade ou convalescent peut bénéficier d'une assistance pédagogique à domicile par le Service d'Aide Pédagogique À Domicile (SAPAD). - Pour poursuivre la formation dans une classe post-baccalauréat d'un lycée général ou d'un lycée professionnel, les élèves peuvent continuer de bénéficier d'un Projet Individuel d'Intégration ou d'un PPS. - Pour ceux qui souhaitent poursuivre leur parcours en université, un service d'accueil et d'accompagnement des étudiants en situation de handicap est disponible (voir le site HandiU du Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche). Pour les patients ayant une atteinte auditive bilatérale il faut prévoir une école spécialisée pour malentendant avec l'apprentissage du langage oral et la langue des signes (le centre de Poitiers, le CRESAM 5centre de ressource enfant adulte sourd aveugle malvoyant) situé à Saint-Benoit, qui prend en charge la déficience visuelle et auditive). La prise en charge du handicap visuel / de la gêne visuelle chez les enfants est multidisciplinaire. Pour avoir l'accès à la prise en charge globale – PAG (Projet d'Accompagnement Global), y compris aux actes non cotés en libéral (psychomotricité, AVJ, locomotion...), on différencie les structures hors notification MDPH (CAMSP, PMI...) et celles qui en relèvent (SAFEP, SAAAS, IES). Ce n'est pas le même parcours de soins, en général, c'est la contingence géographique qui s'impose. Les équipes multidisciplinaires ont en charge l'accompagnement médico-sociales des adultes avec déficience visuelle dans les structures correspondantes : SAMSAH (Service d'Accompagnement Médico-Sociale pour Adultes Handicapés), SSR (Service de Suite et de Réadaptation), Service Accompagnement à la Vie Sociale, *[Cahier Orphanet, 2018]*.

• **Conséquences de la maladie sur la vie professionnelle :**

Pour la plupart des personnes atteintes du SAR, la difficulté réside dans l'entrée dans la vie professionnelle mais aussi dans le choix de la profession avec, selon la une déficience visuelle, contrarier l'activité professionnelle et nécessiter des repositionnements professionnels à plusieurs moments de la carrière. Pour l'adaptation du poste de travail, le médecin du travail et le service des ressources humaines restent les interlocuteurs privilégiés : ils travaillent en collaboration avec des ergothérapeutes, des ergonomes, CAP Emploi (organisme de placement spécialisé pour l'insertion des personnes en situation de handicap). En cas de déficit visuel important, il est possible de demander une Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) auprès de la MDPH : le statut RQTH est attribué par la CDAPH qui conseille la personne pour son orientation professionnelle, l'accompagnement médico-social et les aides financières, *[Cahier Orphanet, 2018]*.

5. Annexes

Annexe 1 : Liste des participants

Rédacteurs

- Pr Dominique BREMOND-GIGNAC (Ophtalmologie pédiatrique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris)
- Pr Frederic CHIAMBARETTA (Ophtalmologie, CHU de Clermont-Ferrand)
- Pr Vincent DAIEN (Ophtalmologie, CHU de Montpellier, Ophtalmologie)
- Pr Alejandra DARUICH-MATET (Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris)
- Pr Matthieu ROBERT (Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris)
- Pr Sophie VALLEIX (Génétique moléculaire, Centre Hospitalier Universitaire Cochin, AP-HP)
- Pr Roman KHONSARI (Chir. Maxilo plastiq. péd., Hôpital Univ. Necker-Enfants Malades, AP-HP)

Relecteurs (Groupe de travail multidisciplinaire)

- Pr Nathalie BODDAERT (Radiologue péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Pr Damien BONNET (CRMR Coordonnateur du Centre de Référence Maladies Rares Malformations Cardiaques Congénitales Complexes – M3C)
- Dr Laurent DE BASTARD (Médecine urgentiste, Versailles)
- Pr Muriel DE LA DURE MOLLA (CRMR Centre de Référence constitutif des maladies rares orales et dentaires (ORares))
- Pr Isabelle DESGUERRE (Neurologie péd., Hôpital Univ. Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Dr Guillaume DORVAL (Néphrologie péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Dr Dominique GIGNAC (ORL, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris)
- Dr Béatrice LE BAIL (Présidente de l'Association basse vision – ARIBa)
- Dr Jean-Marc LUPOGLAZOFF (Cardiologie, Hôpital Robert Debré, Paris)
- Pr Stanislas LYONNET (Génétique clinique, Hôpital Univ. Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Pr Bruno MORTEMOSQUE (Cabinet ophtalmologie Foch, Bordeaux)
- Pr Serge ROMANA (Cytogénétique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Pr Antoine ROUSSEAU (Ophtalmologie, Hôpital Le Kremlin-Bicêtre, AP-HP, Paris)
- Pr Arnaud SAUER (Ophtalmologie, CHU de Strasbourg)
- Mme Nathalie AIDAN (Optikid, Opticien, Paris 17 ème)
- Mme Lucie SORDELLO (Orthoptiste)
- Mme Rabia BENKORTEBI (Conseillère en génétique)
- Mr Maxence RATEAUX (Orthoptie, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris)

ASSOCIATION : Géniris

- Mme Gaëlle JOUANJAN (Administratrice de l'Association GÉNIRIS)
- Mme Claire DULAURENT (Vice-Présidente de l'Association GÉNIRIS)

Pour le centre OPHTARA – Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades

- Mme Emmanuelle KUTNER (Chargée de mission programme PNDS)
- Mme Nathalie DE VERGNES (Chargée de mission ARC OPHTARA)

Annexe 2 : Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire syndrome d'Axenfeld-Rieger

Méthode d'élaboration du PNDS

Le présent PNDS a été établi selon la «Méthode d'élaboration d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins pour les maladies rares» publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (Guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr) Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète, cependant, la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint du syndrome d'Axenfeld-Rieger. Le dépistage est fait généralement par le médecin généraliste, le pédiatre, l'ophtalmologiste, l'ORL, le cardiologue. La prise en charge se fait au sein du centre de référence et/ou de compétence ou en lien avec ces derniers.

La présente annexe comporte l'essentiel de la synthèse des données bibliographiques analysées. Le PNDS actuel sera disponible sur le site de la Filière SENSGENE (www.sensgene.com), le site internet du Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie - OPHTARA (www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/), le site des associations de patients GÉNIRIS (www.geniris.fr).

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le Centre de Référence OPHTARA en concertation avec l'Association Géniris. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction (liste en annexe) rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de relecture multidisciplinaire et multiprofessionnel (liste en annexe). Le groupe de rédacteurs est consulté par e-mail et en téléconférences réalisées le 30/08/2023 et le 10/10/2023. Le groupe de relecture est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par e-mail le 17 avril, le 28 juillet, le 18 septembre 2023. Il donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS. L'élaboration de ce PNDS n'a bénéficié d'aucun financement spécifique.

Stratégie bibliographique à l'élaboration du PNDS

Stratégie bibliographique pour l'élaboration du PNDS sur le syndrome d'Axenfeld-Rieger. La recherche a été effectuée entre 1963 et 2022 principalement sur la base de données PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) compte tenu du fait de l'individualisation du syndrome à cette date.

Ont été sélectionnés :

OPHTARA - Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie

- les recommandations de bonnes pratiques
- les articles en français et en anglais (publiés dans des revues internationales avec comité de lecture)
- les revues méthodologiques et les revues générales de la littérature
- les études cliniques correspondant aux questions traitées, quel que soit le niveau de preuve (y compris les études observationnelles). En complément, chaque expert en fonction de ses propres connaissances, a proposé les références qui lui semblaient les plus pertinentes à la réalisation de ce PNDP sur le syndrome d’Axenfeld-Rieger. Ces articles sont intégrés dans la liste finale des références bibliographiques.

• **Base de données bibliographiques automatisées** : PubMed, Clinical Trials, Orphanet. La recherche documentaire via PubMed, a utilisé les mots-clés «Axenfeld Rieger » et les mots clefs associés (ci-dessous) en indiquant le nombre total d’articles sur les 20 dernières années (2003-2023) :

mots clefs	nombre total d’articles	nombre total d’articles sur les 20 dernières années (2003-2023)
Axenfeld Rieger syndrome	Nb=326 (1963-2023)	Nb= 294
Axenfeld Rieger symptom	Nb= 234 (1979-2023)	Nb= 214
Axenfeld Rieger and chromosome	Nb= 62 (1996-2023)	Nb= 49
Axenfeld Rieger and diagnostic	Nb= 233 (1979-2023)	Nb= 214
Axenfeld Rieger and case report	Nb= 171 (1979-2023)	Nb= 155
Axenfeld Rieger and complication	Nb= 87 (1986-2023)	Nb= 79
Axenfeld Rieger and treatment	Nb= 92 (1983-2023)	Nb= 84
Axenfeld Rieger and ocular anomalies	Nb= 144 (1983-2023)	Nb= 121
Axenfeld Rieger and systemic anomalies	Nb= 57 (1993-2023)	Nb= 56
Axenfeld Rieger and glaucoma	Nb= 214 (1978-2023)	Nb= 174

Les articles retenus figurent dans la liste finale « **Références bibliographiques** ».

- **Recommandation de bonne pratique et de guides de pays européens**

. Site Orphanet, liens européens vers associations : en Allemagne (AWS), en Belgique (AIRG), en Grèce, en Italie, au Luxembourg, en Pologne, au Portugal, en Roumanie, en Espagne, en Suède.

. ERN-EYE, European Reference Networks – Rare Eye Diseases : réseau de référence européen dédié aux maladies rares de l'œil, <https://www.ern-eye.eu/>

- **Revue scientifique**

Les revues les plus pertinentes concernant le syndrome d'Axenfeld-Rieger ont été sélectionnées et analysées et certains retenus dans la liste des références bibliographiques.

- **Etudes cliniques (base Clinical Trials (<https://clinicaltrials.gov/>)**

La recherche a été effectuée en utilisant les les mots-clés «syndrome Axenfeld-Rieger», « Axenfeld Rieger symptom », « Axenfeld Rieger and chromosome », « Axenfeld Rieger and diagnostic », « Axenfeld Rieger and case report », « Axenfeld Rieger and complication », « Axenfeld Rieger and treatment », « Axenfeld Rieger and ocular anomalies », « Axenfeld Rieger and systemic anomalies », «Axenfeld Rieger and glaucoma ».

Déclarations d'intérêts

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome d'Axenfeld-Rieger ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du CRMR OPHTARA. Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS «Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts» (Juillet 2013, modifié par décision du collège du 15 mars 2017). La nouvelle version du formulaire de la déclaration publique d'intérêts (DPI) a été publiée par l'arrêté du 31 Mars 2017 (JO du 02/04/17) du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Le contenu de la DPI est fixé par l'article R. 1451-2 du Code de la Santé Publique.

Annexe 3 : Coordonnées d'ensemble des sites du centre de référence des maladies Rares en Ophtalmologie OPHTARA

Annexe 3A - Site coordonnateur, centres constitutifs et des CCMR

Statut de la structure (CRMR, CCMR)	Nom de l'établissement	Prénom Nom du médecin responsable	Adresse exacte	Pour prendre RDV : - N° de tél. - mail
Centres experts d'OPHTARA : PARIS – IDF (Nb=9)				
CRMR Coordonateur AP-HP	Hôpital Universitaire Necker – Enfants Malades	Pr Dominique Bremond- Gignac	149, rue de Sèvres 75015 Paris	01 44 49 45 02 / 03 /14 ophtara.necker@aphp.fr
CRMR Constitutif AP-HP	Hôpital Universitaire La Pitié Salpêtrière	Pr Bahram Bodaghi	47, boulevard de l'Hôpital 75013 Paris	01 42 16 32 30
CRMR Constitutif AP-HP	Hôpital Universitaire Paris Ouest, HEGP	Dr Christophe Orssaud	20, rue Leblanc 75015 Paris	01 56 09 34 98 christophe.orssaud@aphp.fr
CRMR Constitutif AP-HP	Hôpital universitaire Paris Centre Cochin/Hôtel Dieu	Pr Antoine Brezin	27, rue du Faubourg Saint- Jacques 75014 Paris	https://www.aphp.fr/ophtalmo pole-de-paris 01 58 41 28 98 souhila.kecili@aphp.fr morgane.dubault@aphp.fr
CCMR AP-HP AP-HP	Hôpital universitaire du Kremlin Bicêtre	Pr Marc Labetoulle	78, rue Général Leclerc 94270 Le Kremlin Bicêtre	01 45 21 36 90 / 01 45 21 27 99 antoine.rousseau@aphp.fr marc.labetoulle@aphp.fr
CCMR AP-HP AP-HP	Hôpital universitaire Paris, IDF Ouest Ambroise Paré	Pr Antoine Labbé	9, avenue Charles de Gaulle 92104 Boulogne- Billancourt	01 49 09 55 09 consultation.ophtalmologie.apr@aphp.fr
CCMR AP-HP	Hôpital universitaire	Dr Emmanuel Bui Quoc	48, boulevard Sérurier	01 40 03 57 63 emmanuel.bui-quoc@aphp.fr

	<i>Robert Debré</i>		<i>75019 Paris</i>	
CCMR AP-HP	<i>Hôpital universitaire Est Parisien A Trousseau</i>	Dr Diem Trang Nguyen	<i>26, avenue du Dr Arnold-Netter 75015 Paris</i>	<i>01 44 73 69 92</i> g-trs- secretariat.ophtalmologie@aphp.fr
CCMR Paris	<i>Fondation Ophtalmologique Rothschild</i>	Pr Eric Gabison	<i>25, rue Manin 75019 Paris</i>	<i>01 48 03 65 68</i>
Centres experts d'OPHTARA en Province (Nb=9)				
CCMR	<i>CHRU de Lille Hôpital Roger Salengro</i>	Dr Sabine Defort- Dhellemmes	<i>2, avenue Oscar Lambret 59000 Lille</i>	<i>03 20 44 62 11</i> evno.secretariat@chru-lille.fr
CCMR	<i>CHRU de Brest Hôpital Morvan</i>	Pr Béatrice Cochener- Lamard	<i>1, avenue Foch 29200 Brest</i>	<i>02 98 22 38 66</i> ophtalmologie@chu-brest.fr
CCMR	<i>CHU de Clermont- Ferrand Hôpital Gabriel- Montpied</i>	Pr Frédéric Chiambaretta	<i>58, rue Montalembert 63000 Clermont- Ferrand</i>	<i>04 73 75 01 55 / 14 78</i>
CCMR	<i>CHU de Nantes Hôtel-Dieu</i>	Pr Michel Weber	<i>41, rue Curie 44000 Nantes</i>	<i>02 40 08 34 01</i>
CCMR	<i>Clinique Jules Verne de Nantes</i>	Dr Xavier Zanlonghi	<i>2-4, route de Paris 44300 Nantes</i>	<i>02 51 83 07 17</i>
CCMR	<i>CHU de Poitiers La Miletrie</i>	Pr Nicolas Leveziel	<i>2, rue de la Milétrie 86021 Poitiers</i>	<i>05 49 44 43 27</i>
CCMR	<i>CHU de Nice CH Pasteur 2</i>	Pr Stéphanie Baillif	<i>4, Avenue Reine Victoria 06002 Nice</i>	<i>04 92 03 37 37</i> ophtalmologie.consultation@ chu-nice.fr
CCMR	<i>CHU de Grenoble</i>	Dr Karine Palombi	<i>Boulevard de la Chantourne 38700 La Tronche</i>	<i>04 76 76 55 66</i>
CCMR	<i>AP-HM Hôpital de la</i>	Pr Louis Hoffart	<i>52, boulevard Michelet</i>	<i>04 91 38 54 58</i> L.hoffart@wanadoo.fr

Timone Adultes		13008 Marseille		
Centres experts d'OPHTARA en l'Outre-mer (Nb=2)				
CCMR	Guadeloupe CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes	Pr Thierry David	Route de Chauvel 971110 Les Abymes Pointe-à-Pitre	05 90 89 14 50 sec.ophthalmologie@chu-guadeloupe.fr
CCMR	La Réunion CHU de Félix Guyon (St Denis), CAMSPS (St Clotilde, St Louis)	Dr Patrick Than Nguyen	410, Avenue du Président Mitterrand 97448 Saint-Pierre	02 62 90 56 40 ophthalmo.fguyon@chu_reunion.fr 02 62 33 10 15 camspsslesjacarandas-sud@irsam.fr

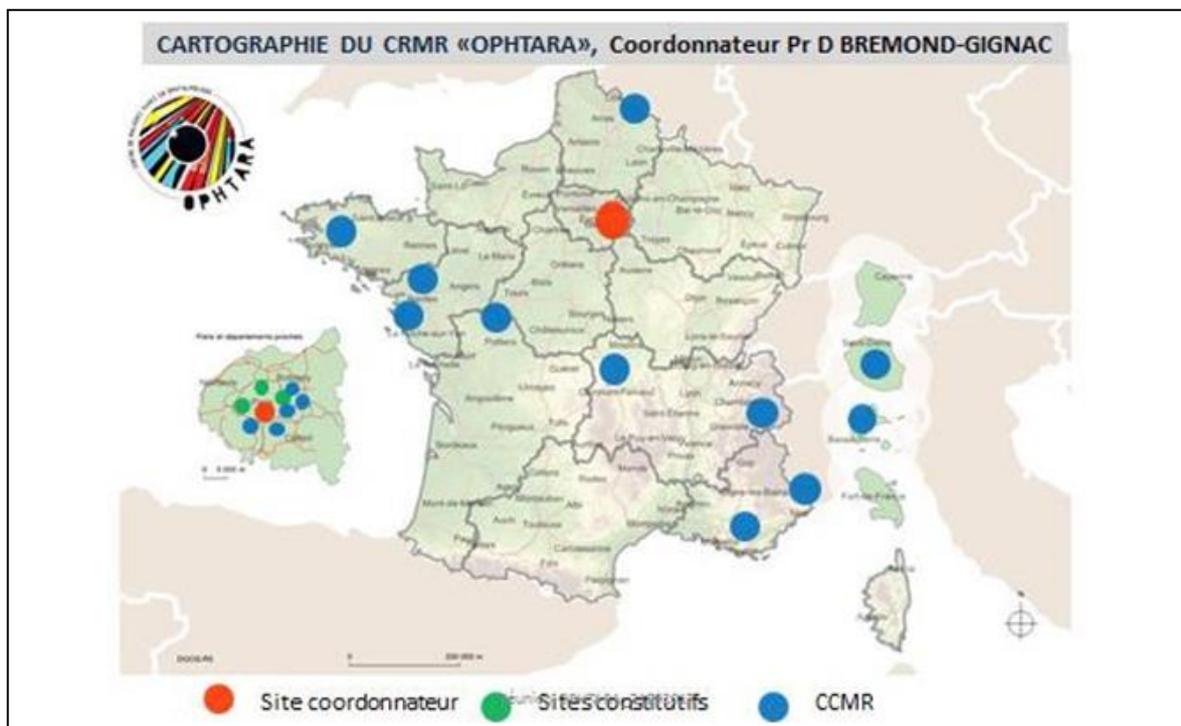
**(Arrêté du 8 août 2017 portant labellisation des CCMR, BO Santé-Protection sociale-Solidarité, N° 2017/8 du 15/09/2017)*

- E-mail personnel indiqué peut être utilisé pour le contact (patient – ophtalmologiste) et n'est pas le moyen/site de prendre un rendez-vous.
- Les coordonnées des sites d'OPHTARA sont disponibles sur l'adresse suivant :
www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/
- Pour prendre un rendez-vous : Secrétariat du Pr D Bremond-Gignac (01 44 49 45 02),
E-mail : arietou.dabo@aphp.fr ; ophtara.necker@aphp.fr (information complémentaire)
- Les patients habitants dans les départements non couverts par les sites OPHTARA sont orientés vers les sites de la Filières SENSGENE selon leur spécialisation et plus proche de leur domicile (voir Annexe N° 4)

OPHTARA Site SENSGENE : <http://www.sensgene.com/les-centres-de-referance/ophtara-centre-de-referance-maladies-rares-en-ophtalmologie>

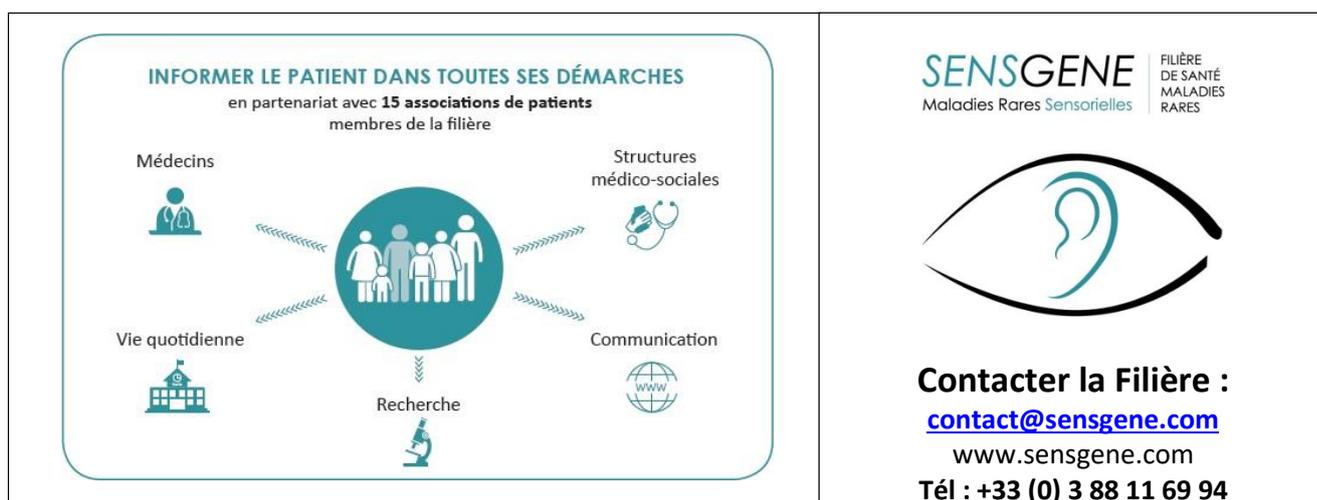
Service d'Ophtalmologie : <http://hopital-necker.aphp.fr/ophtalmologie>

Annexe 3B - Labellisation d'OPHTARA 2017 – cartographie



Annexe 4 : Coordonnées des centres de références au sein de la FSMR – Maladies Rares Sensorielles – SENSGENE

Filière de santé Maladies Rares Sensorielles (SENSGENE)
Réseau national de centres de soin
Une filière au service des Maladies Rares de l'œil et de l'oreille
(Labellisé par le Ministère de la Santé, 2014)
Coordonnatrice de la Filière SENSGENE : Pr Hélène DOLLFU



Liste et contacts des centres de la filière SENSGENE

(Arrêté du 8 août 2017 portant labellisation des CRMR, BO Santé-Protection sociale-Solidarité, N° 2017/8 du 15/09/2017)

<http://www.sensgene.com/les-centres-de-reference/presentation-des-centres-de-references/>

1. Centre de référence des affections rares en génétique ophtalmologique (CARGO)

Centre de référence (coordonnateur) - 03 88 11 67 53

Responsable du centre CARGO : Pr Hélène DOLLFUS

L'établissement de santé - HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG

CRMR CARGO - Centre de référence (constitutif) - 05 61 77 90 79

Responsable du centre : Pr Patrick CALVAS L'établissement de santé – CHU DE TOULOUSE

CCMR Centres de compétence associés

2. Centre de référence des maladies rares en ophtalmologie (OPHTARA) – Annexe 3

Centre de référence (coordonnateur) - 01 44 49 45 02

Pr Dominique BREMOND-GIGNAC : Responsable du centre OPHTARA, Ophtalmologiste ;

Pr Matthieu ROBERT : Ophtalmologiste ;

Dr Marc ABITBOL : Ophtalmologiste ;

Dr Pierre-Antoine AYMARD : Ophtalmologiste ;

Dr Olivier ROCHE : Ophtalmologiste ;
Pr Alejandra DARUICH-MATET : Ophtalmologiste ;
Mme Fabienne BOURJII : Infirmière ;
Mme Céline BRIAUD : Infirmière ;
Mme Marie-Hélène BARDET : Orthoptiste ;
Mr Maxence RATEAUX : Orthoptiste ;
Mme Lucie SORDELLO : Orthoptiste ;
Mr Philippe LE NEINDRE : Electrophysiologiste ;
Mme Nathalie DE VERGNES : Chargée de mission ARC OPHTARA ;
Mme Emmanuelle KUTNER : Chargée de mission programme PNDS ;
Mme Rabia BENKORTEBI : Conseillère en génétique.

3 Centres de référence (sites constitutifs) 16 CCMR Centres de compétence associés

3. Centre de référence des affections sensorielles génétiques (MAOLYA)

Centre de référence (coordonnateur) - 04 67 33 02 78

Responsable du centre MAOLYA : Dr Isabelle MEUNIER

L'établissement de santé - CHU MONTPELLIER

7 CCMR Centres de compétence associés

4 . Centre de référence des maladies rares neuro-rétiniennes (REFERET)

Centre de référence (coordonnateur) - 01 40 02 14 30 / 14 32

Responsable du centre : Pr José Alain SAHEL

L'établissement de santé - CHNO DES QUINZE-VINGT PARIS

CRMR REFERET - Centre de référence (constitutif) - 01 45 17 52 34

Responsable du centre : Pr Éric SOUIED

L'établissement de santé - CH INTERCOMMUNAL DE CRETEIL

CRMR REFERET - Centre de référence (constitutif) - 01 48 03 66 71

Responsable du centre : Dr Yannick LE MER

L'établissement de santé - FONDATION OPHTALMOLOGIQUE ROTHSCHILD

5 CCMR Centres de compétence associées

5. Centre de référence national du kératocône (CRNK)

Centre de référence (coordonnateur) - 05 61 77 99 99

Responsable du centre : Pr François MALECAZE

L'établissement de santé - CHU DE TOULOUSE

CRMR CRNK - Centre de référence (constitutif) - 05 57 82 00 29

Responsable du centre : Pr David TOUBOUL

L'établissement de santé - CHU HÔPITAUX DE BORDEAUX

13 CCMR Centres de compétence associés

6. Centre de référence des surdités génétiques

Centre de référence (coordonnateur) - 01 71 39 69 09 / 01 42 16 26 04

Responsable du centre : Dr Sandrine MARLIN

L'établissement de santé - HU NECKER-ENFANTS MALADES AP-HP

CRMR Surdit e génétique - (constitutif) - 01 42 17 74 40

Responsable du centre : Dr Isabelle MOSNIER

L'établissement de santé - HU PITIÉ-SALPÊTRIÈRE AP-HP

CRMR Surdit e génétique - (constitutif) - 03 20 44 49 11

Responsable du centre : Dr Catherine VINCENT-DELORME

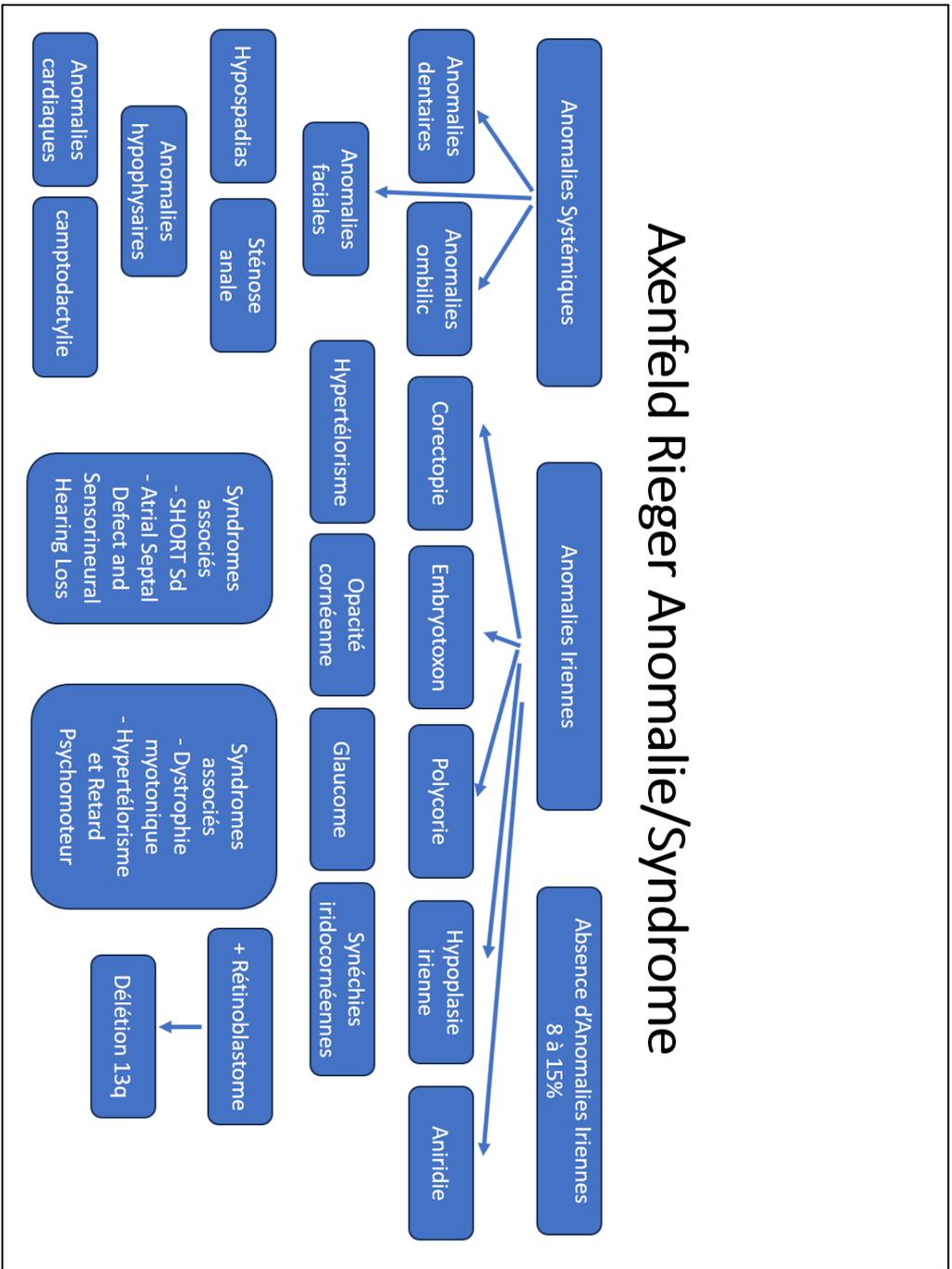
L'établissement de santé – CHU de Lille

20 CCMR Centres de compétence associé.

Annexe 5 : Association des patients – partenaires d'OPHTARA

Nom de l'association	Adresse URL de son site internet
ANPSA	http://www.anpsa.fr/
AMMI	http://www.association-ammi.org/
Association APEDV	http://apedv.org/
ARIBA	www.ariba-vision.org
Association Bardet Biedl	https://www.bardet-biedl.com
Association française du syndrome de Lowe	http://www.syndrome-lowe.org/
Association C.H.A.R.G.E	http://www.associationcharge.fr
Association Gougerot Sjorgren	https://www.afgs-syndromes-secs.org/
Association KERATOS (Pathologies Surface oculaire et cornée)	http://perso.numericable.fr/keratos/francais/keratos-francais.htm
Association Marfans	https://www.assomarfans.fr/page/122003-bienvenue
Association du syndrome de Wolfram	www.association-du-syndrome-dewolftram.org
Association Valentin Haüy	www.avh.asso.fr/fr
Geniris (Association Nationale de soutien aux personnes concernées par les l'Aniridie et les Pathologies Rares de l'Iris)	http://www.geniris.fr/
Genespoir (Association Française des Albinismes)	http://genespoir.org/fr
Génération 22	http://www.generation22.fr
Inflam'œil	http://inflammoeil.org/
INJA Institut National des Jeunes Aveugles	www.inja.fr
IRRP Information Recherche Rétinite Pigmentaire	http://www.irrp.asso.fr/
KJER Neuropathies Optiques Héritaire	http://www.kjer-france.org/
Lecture pour tous	lecturepourtous.org/
Microphtalmie	http://asso-microphtalmie.org/blog/
Mouvement Nystagmus	http://www.nystagmus.fr/
Ouvrir les yeux	http://www.ouvrirlesyeux.org/
Retina France	http://www.retina.fr/
Trisomie 21 France	https://trisomie21-france.org/

Annexe 6 : Arbre diagnostic



Source Pr Brémond-Gignac

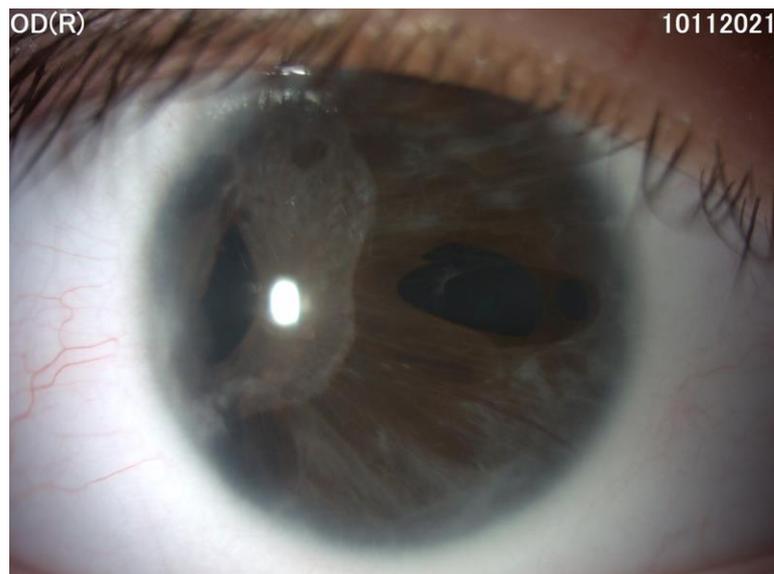
Annexe 7 : Représentation / photographies

- 1- Syndrome d'Axenfeld-Rieger chez une fille de 6 ans, due à une microdélétion 4p25 emportant le gène *PITX2*. Atteinte craniofaciale avec hypertélorisme et hypoplasie du tiers médian de la face. Agénésies dentaires multiples dont 51, 52, 62, 72 et 82 en denture lactéale.



Source Pr Brémond-Gignac

- 2- Anomalies iriennes avec hypoplasie irienne, corectopie et polycorie dans un SAR.



Source Pr Brémond-Gignac

3- Importante anomalie ombilicale dans un SAR.



Source Pr Brémond-Gignac

Annexe 8 : Informations utiles (www.adresses)

FRANCE

- PNDS disponible sur <http://www.has-sante.fr> (rubrique ALD)
- Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie OPHTARA : www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/
- Association de patients GÉNIRIS : www.geniris.fr
- Informations générales : <http://www.orpha.net>
- Filière National de Santé Maladies Rares Sensorielles (SENSGENE) : www.sensgene.com ; <http://www.sensgene.com/informations-et-liens-utiles/liens-et-documents-utiles>
- Information FSMR : <https://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/les-filieres-de-sante-maladies-rares/> ;
- Livret de présentation des Filières : https://www.sensgene.com/medias/fichiers/livret_fsmr.pdf
- Fondation Maladies Rares: <https://fondation-maladiesrares.org>
- Maladies Rares Info Services : www.maladiesraresinfo.org
- Alliance Maladies Rares : www.alliance-maladies-rares.org/
- Union Nationale des Aveugles et Déficiants Visuels (UNADEV) : www.unadev.com
- Fédération des Aveugles de France : www.faf.asso.fr
- Association Nationale des Parents d'Enfants Aveugles (ANPEA): www.anpea.asso.fr
- Les Auxiliaires des Aveugles : www.lesauxiliairesdesaveugles.asso.fr/
- Association francophone des professionnels de basse vision ARIBa : www.ariba-vision.org
- Association de Réadaptation et de Réinsertion pour l'Autonomie des déficients Visuels (ARRADV) : <http://www.arradv.fr/centre-appel-arradv/> (Centre d'Appel et de Conseils pour Déficiants Visuels - CACDV : Tél 0 800 013 010)

EUROPE - International

- European Reference Network – Rare Eye Diseases (ERN-EYE) : www.ern-eye.eu
- EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) : www.eurordis.org
- Aniridia Europe: www.aniridia.eu
- Aniridia Network UK: <http://aniridia.org.uk/>
- Aniridia Foundation International (AFI): www.make-a-miracle.org
- Vision for Tomorrow Foundation: www.visionfortomorrow.org
- International WAGR Syndrome Association: <http://www.wagr.org>

6. Références bibliographiques

1. Alkemade, P.P.H. (1969, June 19). Dysgenesis Mesodermalis of the Iris and the Cornea: a study of Rieger's syndrome and Peters' Anomaly. Erasmus University Rotterdam. Retrieved from <http://hdl.handle.net/1765/7989>
2. Alward WL. Axenfeld-Rieger syndrome in the age of molecular genetics. *Am J Ophthalmol.* 2000 Jul;130(1):107-15. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00525-0. PMID: 11004268.
3. Amendt BA, Semina EV, Alward WL. Rieger syndrome: a clinical, molecular, and biochemical analysis. *Cell Mol Life Sci.* 2000 Oct;57(11):1652-66. doi: 10.1007/pl00000647. PMID: 11092457.
4. Ansari M, Rainger J, Hanson IM, Williamson KA, Sharkey F, Harewood L, Sandilands A, Clayton-Smith J, Dollfus H, Bitoun P, Meire F, Fantes J, Franco B, Lorenz B, Taylor DS, Stewart F, Willoughby CE, McEntagart M, Khaw PT, Clericuzio C, Van Maldergem L, Williams D, Newbury-Ecob R, Traboulsi EI, Silva ED, Madlom MM, Goudie DR, Fleck BW, Wieczorek D, Kohlhase J, McTrusty AD, Gardiner C, Yale C, Moore AT, Russell-Eggitt I, Islam L, Lees M, Beales PL, Tuft SJ, Solano JB, Splitt M, Hertz JM, Prescott TE, Shears DJ, Nischal KK, Doco-Fenzy M, Prieur F, Temple IK, Lachlan KL, Damante G, Morrison DA, van Heyningen V, FitzPatrick DR. Genetic Analysis of 'PAX6-Negative' Individuals with Aniridia or Gillespie Syndrome. *PLoS One.* 2016 Apr 28;11(4):e0153757. doi: 10.1371/journal.pone.0153757. PMID: 27124303; PMCID: PMC4849793.
5. Arte S, Pöyhönen M, Myllymäki E, Ronkainen E, Rice DP, Nieminen P. Craniofacial and dental features of Axenfeld-Rieger syndrome patients with PITX2 mutations. *Orthod Craniofac Res.* 2023 Aug;26(3):320-330. doi: 10.1111/ocr.12631. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36620911.
6. Bausz M, Csídey M, Csákány B, Németh O, Nagy ZZ, Maka E. Axenfeld-Rieger-szindróma: szemészeti és fogászati diagnosztikai és kezelési lehetőségek [Axenfeld-Rieger syndrome: ophthalmological and dental diagnostic and therapeutic options]. *Orv Hetil.* 2021 Jan 31;162(5):192-199. Hungarian. doi: 10.1556/650.2021.31924. PMID: 33517333.
7. Chang TC, Summers CG, Schimmenti LA, Grajewski AL. Axenfeld-Rieger syndrome: new perspectives. *Br J Ophthalmol.* 2012 Mar;96(3):318-22. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300801. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22199394.
8. Childers NK, Wright JT. Dental and craniofacial anomalies of Axenfeld-Rieger syndrome. *J Oral Pathol.* 1986 Nov;15(10):534-9. doi: 10.1111/j.1600-0714.1986.tb00572.x. PMID: 3104560.
9. Chitty LS, McCrimmon R, Temple IK, Russell-Eggitt IM, Baraitser M. Dominantly inherited syndrome comprising partially absent eye muscles, hydrocephaly,

- skeletal abnormalities, and a distinctive facial phenotype. *Am J Med Genet.* 1991 Sep 15;40(4):417-20. doi: 10.1002/ajmg.1320400407. PMID: 1746603.
10. Cunningham ET Jr, Elliott D, Miller NR, Maumenee IH, Green WR. Familial Axenfeld-Rieger anomaly, atrial septal defect, and sensorineural hearing loss: a possible new genetic syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1998 Jan;116(1):78-82. doi: 10.1001/archophth.116.1.78. PMID: 9445211.
 11. Daruich A, Duncan M, Robert MP, Lagali N, Semina EV, Aberdam D, Ferrari S, Romano V, des Roziers CB, Benkortebi R, De Vergnes N, Polak M, Chiambaretta F, Nischal KK, Behar-Cohen F, Valleix S, Bremond-Gignac D. Congenital aniridia beyond black eyes: From phenotype and novel genetic mechanisms to innovative therapeutic approaches. *Prog Retin Eye Res.* 2023 Jul;95:101133. doi: 10.1016/j.preteyeres.2022.101133. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36280537.
 12. Datson NA, Semina E, van Staalduijn AA, Dauwerse HG, Meershoek EJ, Heus JJ, Frants RR, den Dunnen JT, Murray JC, van Ommen GJ. Closing in on the Rieger syndrome gene on 4q25: mapping translocation breakpoints within a 50-kb region. *Am J Hum Genet.* 1996 Dec;59(6):1297-305. PMID: 8940275; PMCID: PMC1914859.
 13. Donahue SP, Keech RV, Munden P, Scott WE. Baerveldt implant surgery in the treatment of advanced childhood glaucoma. *J AAPOS.* 1997 Mar;1(1):41-5. doi: 10.1016/s1091-8531(97)90022-7. PMID: 10530984.
 14. Durrani-Kolarik S, Manickam K, Chen B. COL4A1 Mutation in a Neonate With Intrauterine Stroke and Anterior Segment Dysgenesis. *Pediatr Neurol.* 2017 Jan;66:100-103. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.010. Epub 2016 Apr 24. PMID: 28043398.
 15. Erickson RP. Forkhead genes and human disease. *J Appl Genet.* 2001;42(2):211-21. PMID: 14564054.
 16. Ferre-Fernández JJ, Muheisen S, Thompson S, Semina EV. CRISPR-Cas9-mediated functional dissection of the *foxc1* genomic region in zebrafish identifies critical conserved cis-regulatory elements. *Hum Genomics.* 2022 Oct 25;16(1):49. doi: 10.1186/s40246-022-00423-x. PMID: 36284357; PMCID: PMC9597995.
 17. Fitch N, Kaback M. The Axenfeld syndrome and the Rieger syndrome. *J Med Genet.* 1978 Feb;15(1):30-4. doi: 10.1136/jmg.15.1.30. PMID: 416212; PMCID: PMC1012820.
 18. Flomen RH, Vatcheva R, Gorman PA, Baptista PR, Groet J, Barisić I, Ligutic I, Nizetić D. Construction and analysis of a sequence-ready map in 4q25: Rieger syndrome can be caused by haploinsufficiency of RIEG, but also by chromosome breaks approximately 90 kb upstream of this gene. *Genomics.* 1998 Feb 1;47(3):409-13. doi: 10.1006/geno.1997.5127. PMID: 9480756.

19. Gilbert MA, Spinner NB. Alagille syndrome: Genetics and Functional Models. *Curr Pathobiol Rep.* 2017 Sep;5(3):233-241. doi: 10.1007/s40139-017-0144-8. PMID: 29270332; PMCID: PMC5736143.
20. Hendee KE, Sorokina EA, Muheisen SS, Reis LM, Tyler RC, Markovic V, Cuturilo G, Link BA, Semina EV. PITX2 deficiency and associated human disease: insights from the zebrafish model. *Hum Mol Genet.* 2018 May 15;27(10):1675-1695. doi: 10.1093/hmg/ddy074. PMID: 29506241; PMCID: PMC5932568.
21. Idrees F, Bloch-Zupan A, Free SL, Vaideanu D, Thompson PJ, Ashley P, Brice G, Rutland P, Bitner-Glindzicz M, Khaw PT, Fraser S, Sisodiya SM, Sowden JC. A novel homeobox mutation in the PITX2 gene in a family with Axenfeld-Rieger syndrome associated with brain, ocular, and dental phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006 Mar 5;141B(2):184-91. doi: 10.1002/ajmg.b.30237. PMID: 16389592.
22. Jacobson A, Bohnsack BL. Ologen augmentation of Ahmed valves in pediatric glaucomas. *J AAPOS.* 2022 Jun;26(3):122.e1-122.e6. doi: 10.1016/j.jaapos.2022.02.009. Epub 2022 May 10. PMID: 35550861.
23. Karadeniz NN, Kocak-Midillioglu I, Erdogan D, Bökesoy I. Is SHORT syndrome another phenotypic variation of PITX2 Am J Med Genet A. 2004 Nov 1;130A(4):406-9. doi: 10.1002/ajmg.a.30206. PMID: 15481036.
24. Kipp MA. Childhood glaucoma. *Pediatr Clin North Am.* 2003 Feb;50(1):89-104. doi: 10.1016/s0031-3955(02)00110-4. PMID: 12713106.
25. Lin RJ, Cherry AM, Chen KC, Lyons M, Hoyme HE, Hudgins L. Terminal deletion of 6p results in a recognizable phenotype. *Am J Med Genet A.* 2005 Jul 15;136(2):162-8. doi: 10.1002/ajmg.a.30784. PMID: 15940702.
26. Lines MA, Kozlowski K, Walter MA. Molecular genetics of Axenfeld-Rieger malformations. *Hum Mol Genet.* 2002 May 15;11(10):1177-84. doi: 10.1093/hmg/11.10.1177. PMID: 12015277.
27. Ma AS, Grigg JR, Jamieson RV. Phenotype-genotype correlations and emerging pathways in ocular anterior segment dysgenesis. *Hum Genet.* 2019 Sep;138(8-9):899-915. doi: 10.1007/s00439-018-1935-7. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30242500.
28. Maciolek NL, Alward WL, Murray JC, Semina EV, McNally MT. Analysis of RNA splicing defects in PITX2 mutants supports a gene dosage model of Axenfeld-Rieger syndrome. *BMC Med Genet.* 2006 Jul 11;7:59. doi: 10.1186/1471-2350-7-59. PMID: 16834779; PMCID: PMC1553432.
29. Mandal AK, Peheré N. Early-onset glaucoma in Axenfeld-Rieger anomaly: long-term surgical results and visual outcome. *Eye (Lond).* 2016 Jul;30(7):936-42. doi: 10.1038/eye.2016.66. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27055677; PMCID: PMC4941068.

30. Medina-Trillo C, Aroca-Aguilar JD, Ferre-Fernández JJ, Alexandre-Moreno S, Morales L, Méndez-Hernández CD, García-Feijoo J, Escribano J. Role of FOXC2 and PITX2 rare variants associated with mild functional alterations as modifier factors in congenital glaucoma. *PLoS One*. 2019 Jan 18;14(1):e0211029. doi: 10.1371/journal.pone.0211029. PMID: 30657791; PMCID: PMC6338360.
31. Micheal S, Siddiqui SN, Zafar SN, Venselaar H, Qamar R, Khan MI, den Hollander AI. Whole exome sequencing identifies a heterozygous missense variant in the PRDM5 gene in a family with Axenfeld-Rieger syndrome. *Neurogenetics*. 2016 Jan;17(1):17-23. doi: 10.1007/s10048-015-0462-0. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26489929; PMCID: PMC4701771.
32. Michels K, Bohnsack BL. Manifestations ophtalmologiques du syndrome d'Axenfeld-Rieger : perspectives actuelles. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:819-828 <https://doi.org/10.2147/OPHT.S379853>
33. Muzyka L, Winterhalter E, LoPresti MA, Scoville J, Bohnsack BL, Lam SK. Axenfeld-Rieger syndrome: A systematic review examining genetic, neurological, and neurovascular associations to inform screening. *Heliyon*. 2023 Jul 13;9(7):e18225. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18225. PMID: 37539177; PMCID: PMC10395477.
34. O'Dwyer EM, Jones DC. Dental anomalies in Axenfeld-Rieger syndrome. *Int J Paediatr Dent*. 2005 Nov;15(6):459-63. doi: 10.1111/j.1365-263X.2005.00639.x. PMID: 16238657.
35. Perveen R, Lloyd IC, Clayton-Smith J, Churchill A, van Heyningen V, Hanson I, Taylor D, McKeown C, Super M, Kerr B, Winter R, Black GC. Phenotypic variability and asymmetry of Rieger syndrome associated with PITX2 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Aug;41(9):2456-60. PMID: 10937553.
36. Protas ME, Weh E, Footz T, Kasberger J, Baraban SC, Levin AV, Katz LJ, Ritch R, Walter MA, Semina EV, Gould DB. Mutations of conserved non-coding elements of PITX2 in patients with ocular dysgenesis and developmental glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2017 Sep 15;26(18):3630-3638. doi: 10.1093/hmg/ddx251. PMID: 28911203; PMCID: PMC5886142.
37. Quentien MH, Vieira V, Menasche M, Dufier JL, Herman JP, Enjalbert A, Abitbol M, Brue T. Truncation of PITX2 differentially affects its activity on physiological targets. *J Mol Endocrinol*. 2010 Dec 21;46(1):9-19. doi: 10.1677/JME-10-0063. PMID: 20978111
38. Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, Atilla H, Dudakova L, Thompson S, Zitano L, Lay-Son G, Lowry RB, Black J, Lee J, Shue A, Kremlikova Pourova R, Vaneckova M, Skalicka P, Jedlickova J, Trkova M, Williams B, Richard G, Bachman K, Seeley AH, Costakos D, Glaser TM, Levin AV, Liskova P, Murray JC, Semina EV. Axenfeld-Rieger syndrome: more than meets the eye. *J Med Genet*. 2023 Apr;60(4):368-379. doi: 10.1136/jmg-2022-108646. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35882526; PMCID: PMC9912354.

39. Reis LM, Tyler RC, Volkmann Kloss BA, Schilter KF, Levin AV, Lowry RB, Zwijnenburg PJ, Stroh E, Broeckel U, Murray JC, et al. Spectre de mutations PITX2 et FOXC1 dans les syndromes oculaires. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(12):1224–33.
40. Saadi I, Semina EV, Amendt BA, Harris DJ, Murphy KP, Murray JC, Russo AF. Identification of a dominant negative homeodomain mutation in Rieger syndrome. *J Biol Chem.* 2001 Jun 22;276(25):23034-41. doi: 10.1074/jbc.M008592200. Epub 2001 Apr 11. PMID: 11301317
41. Sánchez Ferrer F, Grima Murcia MD. Insuficiencia mitral moderada progresiva en un niño consíndrome de Axenfeld-Rieger. Importancia del seguimiento cardiológico [Progressive moderate mitral regurgitation in a children with Axenfeld-Rieger syndrome. The importance of cardiologic follow up]. *Arch Argent Pediatr.* 2016 Dec 1;114(6):e417-e420. Spanish. doi: 10.5546/aap.2016.e417. PMID: 27869423.
42. Seifi M, Walter MA. Axenfeld-Rieger syndrome. *Clin Genet.* 2018 Jun;93(6):1123-1130. doi: 10.1111/cge.13148. Epub 2018 Jan 25. PMID: 28972279.
43. Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, Thresher R. Axenfeld-Rieger syndrome. A spectrum of developmental disorders. *Surv Ophthalmol.* 1985 May-Jun;29(6):387-409. doi: 10.1016/0039-6257(85)90205-x. PMID: 3892740.
44. Smith RS, Zabaleta A, Kume T, Savinova OV, Kidson SH, Martin JE, Nishimura DY, Alward WL, Hogan BL, John SW. Haploinsufficiency of the transcription factors FOXC1 and FOXC2 results in aberrant ocular development. *Hum Mol Genet.* 2000 Apr 12;9(7):1021-32. doi: 10.1093/hmg/9.7.1021. PMID: 10767326.
45. Song W, Hu X. The rare Axenfeld-Rieger syndrome with systemic anomalies: A case report and brief review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2017 Aug;96(33):e7791. doi: 10.1097/MD.0000000000007791. PMID: 28816964; PMCID: PMC5571701.
46. Tanwar M, Dada T, Dada R. Axenfeld-Rieger Syndrome Associated with Congenital Glaucoma and Cytochrome P4501B1 Gene Mutations. *Case Rep Med.* 2010;2010:212656. doi: 10.1155/2010/212656. Epub 2010 Aug 9. PMID: 20827438; PMCID: PMC2934855.
47. Volkmann BA, Zinkevich NS, Mustonen A, Schilter KF, Bosenko DV, Reis LM, Broeckel U, Link BA, Semina EV. Potential novel mechanism for Axenfeld-Rieger syndrome: deletion of a distant region containing regulatory elements of PITX2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Mar 18;52(3):1450-9. doi: 10.1167/iovs.10-6060. PMID: 20881290; PMCID: PMC3101680.
48. Yamazaki H, Nakamura T, Hosono K, Yamaguchi T, Hiratsuka Y, Hotta Y, Takahashi M. Sensorineural hearing loss and hypoplastic cochlea in Axenfeld-

Rieger syndrome with FOXC1 mutation. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Dec;48(6):1204-1208. doi: 10.1016/j.anl.2020.07.006. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32741584.

49. Zepeda EM, Branham K, Moroi SE, Bohnsack BL. Surgical outcomes of Glaucoma associated with Axenfeld-Rieger syndrome. *BMC Ophthalmol*. 2020 May 1;20(1):172. doi: 10.1186/s12886-020-01417-w. PMID: 32357855; PMCID: PMC7193416.

50. Zhou L, Wang X, An J, Zhang Y, He M, Tang L. Genotype-phenotype association of PITX2 and FOXC1 in Axenfeld-Rieger syndrome. *Exp Eye Res*. 2023 Jan;226:109307. doi: 10.1016/j.exer.2022.109307. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36442680.

Guide basse vision Guide de basse vision est disponible pour aider les familles : Prise en charge institutionnelle et scolaire de la basse vision pour les personnes en situation de handicap visuel, de 0 à 25 ans ; Coordination Pr Dominique Brémond-Gignac Brigitte Garbi, chargée de mission Service d'ophtalmologie, hôpital Necker-Enfants malades, Paris. GUIDE PRATIQUE Prise en charge institutionnelle et scolaire de la basse vision pour les personnes en situation de handicap visuel, de 0 à 25 ans Une édition réalisée par Edimark.