

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

ANIRIDIE

Texte du PNDS

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



Avril 2019

Sommaire

Abréviations	5
---------------------------	----------

Synthèse pour le médecin traitant.....	7
---	----------

Texte du PNDS

1 Introduction	10
-----------------------------	-----------

1.1 Thème et objectifs du PNDS	10
--------------------------------	----

1.2 Définition de la maladie et épidémiologie	11
---	----

1.2.1 Résumé des caractéristiques cliniques	12
---	----

1.2.2 Résumé du diagnostic génétique	12
--------------------------------------	----

2 Diagnostic et évaluation initiale.....	13
---	-----------

2.1 Objectifs	13
---------------	----

2.2 Professionnels impliqués et modalité de coordination	13
--	----

2.3 Diagnostic – circonstances de découverte, suspicion	14
---	----

2.4 Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel	15
--	----

2.4.1 Diagnostic clinique initial et bilan de l'aniridie	15
--	----

2.4.2 Diagnostic de l'aniridie chez les nourrissons et jeunes enfants	17
---	----

2.4.3 Autres examens pour les formes syndromiques	17
---	----

2.4.4 Diagnostic génétique - étude cytogénétique et génétique moléculaire	17
---	----

2.4.4.1 Analyse cytogénétique en haute résolution	18
---	----

2.4.4.2 Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA)	18
---	----

2.4.4.3 Hybridation in situ en fluorescence (FISH)	19
--	----

2.4.4.4 Génétique moléculaire des aniridies	19
---	----

2.4.4.5 Diagnostic génétique moléculaire et Séquençage Haut Débit	23
---	----

2.4.4.6 Quelques rappels sur la pratique du diagnostic génétique	24
--	----

2.4.5 Diagnostic prénatal (DPN) de l'aniridie	25
---	----

2.4.6 Diagnostic différentiel	26
-------------------------------	----

2.5 Complications de l'aniridie - évaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic (sauf aniridie syndromique)	26
--	----

2.5.1 Description clinique de l'aniridie et complications	26
2.5.2 Complications extra-oculaires	29
2.5.3 Formes syndromiques de l'aniridie (WAGR, WAGRO, Gillespie)	30
2.6 Annonce du diagnostic et information du patient	30
2.7 Conduite du diagnostic génétique - conseil génétique	31
3 Prise en charge thérapeutique : médicale et chirurgicale de l'aniridie et de ses complications associées.....	32
3.1 Objectifs	32
3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	32
3.3 Prise en charge clinique de l'aniridie - traitements médicaux et chirurgicaux de la maladie	32
3.3.1 Évaluation de l'aniridie suite au diagnostic initial	33
3.3.2 Traitement de la photophobie – verres teintés	33
3.3.3 Traitement du ptosis, des anomalies réfractives (myopie forte), du nystagmus et du strabisme	33
3.3.4 Insuffisance limbique, anomalies cornéennes et traitement de la surface oculaire	34
3.3.4.1 Sécheresse oculaire chez les patients adultes	34
3.3.4.2 Atteinte de la cornée et traitement	34
3.3.5 Traitement du glaucome	36
3.3.6 Traitement de la cataracte	38
3.3.7 Prise en charge de formes syndromiques d'aniridie (WAGR, Gillespie)	38
3.4 Prise en charge paramédicale de la déficience visuelle – aides optiques	39
3.4.1 Objectifs	39
3.4.2 Professionnels paramédicaux et médico-sociaux impliqués dans la prise en charge de la basse vision et modalité de coordination	39
3.4.3 Prise en charge de la déficience visuelle	41
3.5 Rééducation, réadaptation et autres éléments de compensation de la déficience visuelle	44
3.5.1 Education thérapeutique	44
3.5.2 Adaptation et modification/aménagement du mode de vie	44
3.5.3 Implication des associations de patients	45
3.5.4 Suivi et accompagnement des aidants	45

4 Suivi clinique et paraclinique du patient	45
4.1 Objectifs du suivi clinique	45
4.2 Professionnels impliqués et modalité de coordination	46
4.3 Rythme et contenu des consultations destinées aux patients atteints d'aniridie au Centre de référence	46
4.4 Hospitalisation de jour - chirurgie ophtalmologique d'enfants, hospitalisation ambulatoire ou complète	47
4.5 Examens complémentaires	48
4.6 Organisation de la prise en charge médico-sociale	49
4.6.1 Aides humaines dans la prise en charge de la basse vision	49
4.6.2 Prise en charge psychologique	50
4.7 Droits et prestations sociales – prise en charge du handicap visuel	50
4.8 Vivre avec les situations de handicap au quotidien	53
5 Annexes.....	55
Annexe 1. Liste des participants	56
Annexe 2. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire	58
Annexe 3. Coordonnées d'ensemble des sites du Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie - OPHTARA	61
o 3A : site coordonnateur, centres constitutifs et des CCMR	
o 3B : Labélisation d'OPHTARA 2017 – cartographie	63
Annexe 4. Coordonnées des centres de références au sein de la FSMR - Maladies Rares Sensorielles – SENSGENE	64
Annexe 5. Associations de patients – partenaires d'OPHTARA	66
Annexe 6. Diagnostic génétique d'une aniridie	67
o 6A Schéma récapitulatif du diagnostic génétique d'une aniridie	67
o 6B Schéma de stratégie du diagnostic d'une aniridie par la technologie NGS	68
Annexe 7. Schéma d'évaluation des atteintes de l'aniridie congénitale	69
Annexe 8. Informations utiles (www adresses)	70
Annexe 9. Sélection des photos sur l'aniridie	71
o Figure 1: Anatomie oculaire	
o Figure 2 : Aniridie congénitale avec reliquat de la racine de l'iris	
o Figure 3 : Insuffisance limbique majeur d'une aniridie congénitale	
o Figure 4 : Aniridie congénitale - cataracte	
o Figure 5 : OCT : Hypoplasie fovéolaire	
6 Références bibliographiques.....	72

Liste des abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous.

Abréviations les plus courantes

AAK	Associated Aniridia Keratopathy
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AESH	Accompagnant d'Élèves en Situation de Handicap
AG	Anesthésie Générale
ALD	Affection de Longue Durée
ALD HL	Affection de Longue Durée Hors Liste
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AOC	Albinisme Oculo-Cutané
ACPA	Analyse Chromosomique par Puce à ADN (synonyme de CGH Array)
AVJ	Autonomie dans la Vie Journalière
BV	Basse Vision
CGH-array	Array Comparative Genomic Hybridization (Hybridation génomique comparative)
CMA	Chromosomal MicroArray
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CNV	Copy Number Variation
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRMR	Centre de Référence de Maladies Rares
CCMR	Centre des Compétence de Maladies Rares
CV	Champ Visuel
DI	Déficience Intellectuelle
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
ERG	Electrorétinogramme
ETHF	Échographie à Très Haute Fréquence
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
FO	Fond d'œil
FSMR	Filières de Santé Maladies Rares
GMA	Greffe de Membrane Amniotique
HAS	Haute Autorité de Santé
HTIO	Hypertension (hypertonie) Intraoculaire

HDJ	Hospitalisation de Jour
HC	Hospitalisation Complète
ICE	Irido-cornéo-endothélial
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KL	Kératoplastie Lamellaire
KP/KT	Kératoplastie Pénétrante (transfixiante) (greffe de cornée)
LAF	Lampe à fente
LAP	Liste d'actes et prestations
LIO	Lentilles (Implants) IntraOculaires
MAQ	Multiplex Amplicon Quantification
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
NGS	Nouvelle Génération de Séquençage (Next-Generation Sequencing), synonyme séquençage haut débit, séquençage parallèle massif
OCT	Tomographie en Cohérence Optique
OPH	Ophtalmologique
OPHTARA	Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie (Necker, Paris)
Panel NGS	Séquençage NGS d'un nombre déterminé de gènes ciblés
PCR	Polymerase Chain Reaction
PIO	Pression Intra-Oculaire
PNDP	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PVC	Prélèvement de Villosités Chorales
QMPSF	Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments
SA	Segment Antérieur
SENSGENE	FSMR Maladies Rares Sensorielles
SHD	Séquençage Haut Débit
SNC	Système Nerveux Central
UBM	Ultrasound BioMicroscopy (ETHF)
WAGR	Wilms tumor, Aniridia, Genitourinary abnormalities, mental Retardation
WAGRO	Wilms tumor, Aniridia, Genitourinary abnormalities, mental Retardation and Obesity

Synthèse pour le médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

L'aniridie congénitale est une maladie d'origine génétique affectant le globe oculaire dans sa totalité (maladie pan-oculaire) qui est caractérisée en partie par l'absence partielle ou complète de l'iris, d'où son nom. La prévalence varie de 1/40 000 naissances à 1/96 000 naissances, mais elle est peut-être sous-estimée. Elle peut aussi être associée à plusieurs manifestations systémiques constituant alors une aniridie syndromique. Les syndromes seront évoqués mais non détaillés dans ce document. Cette affection associe plusieurs types d'atteintes oculaires :

- Absence partielle ou complète d'iris, anomalies iriennes
- Glaucome
- Cataracte
- Opacifications cornéennes avec néovascularisation
- Hypoplasie fovéale avec nystagmus
- Hypoplasie du nerf optique et de la papille

Les signes de la maladie sont variables d'un individu à l'autre, y compris au sein d'une même famille. Les anomalies iriennes et l'hypoplasie fovéolaire sont les signes les plus constants. Les patients atteints ont un pronostic visuel très compromis à l'âge adulte, et sont très souvent considérés comme malvoyants avec des critères de cécité légale chez l'adulte.

Diagnostic de l'aniridie chez les enfants/adultes

L'aniridie est due, dans la plupart des cas, à des mutations du gène *PAX6* (situé en 11p13 du bras court du chromosome 11). Ce gène code un facteur de transcription impliqué dans le processus de développement du globe oculaire. L'aniridie est une maladie complexe autosomique dominante à forte pénétrance associant des manifestations cliniques oculaires diverses. Il s'agit d'une maladie pan-oculaire. Environ un tiers des cas sont sporadiques (pas de parent atteint). Dans un tiers des cas, la maladie se présente de façon sporadique. Le gène *PAX6* sert d'ailleurs de gène pour évaluer le taux de mutations ou néomutations survenant dans le génome humain. Des tests génétiques doivent être systématiquement effectués dès le diagnostic ophtalmologique afin de mettre en évidence les gènes mutés et/ou d'écarter un éventuel syndrome associé.

L'intérêt d'un diagnostic précoce est essentiel pour pouvoir prévenir les complications de la maladie. Ainsi le diagnostic précoce des patients atteints d'aniridie est un enjeu majeur. Le suivi doit être effectué initialement lors d'une consultation dans un centre de référence, spécialisé dans les maladies rares. Ce centre déterminera la fréquence, les modalités du suivi et le médecin référent.

Prises en charge de l'aniridie, prévention des complications secondaires et surveillance

La détection d'erreurs de réfraction et d'amblyopie chez les enfants permettra l'initiation de la thérapie en vue de permettre le développement optimal de la vision. Le dépistage précoce de l'hypertension (hypertonie) Intraoculaire (HTIO) et du glaucome permettra l'introduction du traitement pour éviter toute perte de fonction visuelle. La protection de la surface oculaire avec des lubrifiants sans conservateurs peut aider à ralentir la progression des anomalies cornéennes potentiellement cécitantes.

Un contrôle ophtalmologique précoce et régulier auprès de spécialistes de centre de référence maladies rares est indispensable pour prévenir et gérer les risques associés à l'aniridie. Il est également nécessaire de mesurer la HTIO tous les 6 mois à 1 an afin de détecter l'apparition d'un **glaucome**. Le glaucome doit être traité prioritairement et si possible médicalement par des collyres sans conservateur. La **sécheresse oculaire et la transparence cornéenne** doivent être particulièrement surveillées et traitées chez ces personnes qui sont des patients difficilement éligibles aux greffes de cornée transfixiantes du fait de leur déficience en cellules souches limbiques.

L'aniridie a pour conséquence une **déficience visuelle** (l'acuité visuelle moyenne se situant autour de 1 à 2/ 10ème chez le jeune adulte) et une **photophobie** de sévérité variable qui doit être prise en charge par des protections teintées. La faible acuité visuelle est principalement causée par l'hypoplasie fovéolaire, mais aussi par la cataracte, le glaucome et l'opacification cornéenne qui eux sont évolutifs et aboutissent à une cécité légale dans la majeure partie des cas. La plupart des enfants atteints d'aniridie présentent à la naissance une anomalie de l'iris ou une anomalie pupillaire plus ou moins accompagnée d'un nystagmus (habituellement apparaissant entre six semaines et 3 mois d'âge). Malgré les atteintes oculaires complexes, la plupart des personnes atteintes d'aniridie peuvent conserver une acuité visuelle utile grâce à un traitement ophtalmologique approprié ce qui leur permet une autonomie prolongée (grâce à un traitement ophtalmologique approprié).

La déficience visuelle et la photophobie provoquent un handicap visuel entraînant 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. La rééducation fonctionnelle et certaines aides techniques peuvent pallier ces situations de handicap et apporter une meilleure qualité de vie. L'évaluation médicale annuelle s'effectue par une équipe pluridisciplinaire. La transition vers l'âge adulte doit être anticipée pour les jeunes patients atteints d'aniridie à partir de l'âge de 13 ans. Il est à noter que du fait de l'expression du gène PAX6 dans le pancréas le diabète chez les patients atteints d'aniridie est plus fréquent et nécessite une surveillance glycémique.

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

Chaque situation est particulière : les aides ou les accompagnements ne sont pas tous systématiquement nécessaires ou accordés. Le médecin traitant, les spécialistes du centre de référence ou de compétence et/ou 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 car les conséquences de l'aniridie isolée varient selon les personnes, leurs capacités cognitives, leurs capacités visuelles et de compensation du handicap visuel. La prise en charge médico-socio-éducative doit être précoce afin d'éviter tout retard de développement lié à un déficit visuel. Elle fait intervenir une équipe multidisciplinaire permettant de favoriser le développement physique, cognitif, émotionnel et social de l'enfant grâce aux **apprentissages avec l'aide de :**

- **professionnels paramédicaux/ médico-sociaux** pour adapter les capacités visuelles à l'environnement (orthoptiste, opticien spécialisé «enfants» et «basse-vision»,

ergothérapeute, Rééducateur en Autonomie dans la Vie Journalière (AVJ), psychomotricien, instructeur en locomotion, psychologue)

- **aides humaines** (aide familiale ou Accompagnant d'Élèves en Situation de Handicap (AESH), animateur socio-culturel ; éducateurs spécialisés pour enfants déficients visuels).

- **aides techniques** (aides basse-vision optiques et non optiques, etc.).

Les rôles du médecin généraliste sont :

1. d'assurer la confirmation diagnostique par un centre de référence ou de compétence et d'assurer le lien avec l'ophtalmologiste libéral si nécessaire ;

2. de veiller à la prise en charge et à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités de l'aniridie isolée ou syndromique selon les recommandations du PNDS ;

3. d'assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes ;

4. d'assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) : dépistages systématiques chez tout patient du glaucome précoce dans les formes d'aniridie isolée ou de tumeur de Wilms dans le cadre du syndrome WAGR ;

5. d'assurer la prise en charge de la surveillance glycémique dans le cadre de l'aniridie et du syndrome WAGRO ou d'orienter le patient vers l'endocrinologue si nécessaire ;

6. d'organiser la consultation d'un examen neuro-pédiatrique devant un retard des acquisitions. Les anomalies cérébelleuses du Syndrome de Gillespie devront systématiquement être recherchées. Le médecin généraliste, en étroite coordination avec les neuro-pédiatres et les néphro-pédiatres, les pédiatres endocrinologues et les ophtalmo-pédiatres statueront sur les explorations complémentaires et la réalisation d'une IRM cérébrale.

Rôle du médecin généraliste dans la prise en charge multidisciplinaire du handicap visuel

- Demeurer en lien avec l'ophtalmologiste pour information sur le pronostic visuel ;
- Rechercher les autres atteintes organiques associées : troubles cognitifs, diabète, troubles de l'équilibre, surdité, troubles de l'odorat... et orienter le patient vers d'autres spécialistes médicaux. Évaluer (grâce au certificat de l'ophtalmologiste) et mettre en place les différentes actions à la disposition du patient selon ses besoins pour pouvoir prévenir ou minimiser le risque d'apparition de difficultés dans la vie quotidienne, professionnelle et dans les déplacements ;
- Orienter le patient vers les acteurs et/ou structures adaptées ;
- Mettre en place d'un soutien psychologique ;
- Aider le patient pour l'accès à ses droits administratifs et sociaux.

Informations complémentaires

- OPHTARA : www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/, (Annexes 3, 5, 8)
- FSMR: www.sensgene.com (Annexe 4); Orphanet: <http://www.orpha.net>
- *Genereviews* : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1360/> (October 18, 2018).
- 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
- Génétique DataBase OMIM : <https://www.omim.org>

Texte du PNDS

1 Introduction

L'aniridie est une anomalie oculaire bilatérale rare, parfois asymétrique, décrite pour la première fois par Baratta en 1819 et entraînant une altération importante de l'acuité visuelle. Son incidence varie entre 1/40 000 et 1/96 000 [*Shanilec et Biernacki, 2014*]. Elle se définit étymologiquement par l'absence congénitale d'iris qui se forme normalement entre la 12^e et la 14^e semaine de développement. L'aniridie correspond non pas à une simple absence mais à une malformation embryologique complexe de l'iris, de sa racine et de l'angle irido-cornéen (trabéculum inclus), de la cornée, de la rétine et du nerf optique. Il s'agit d'une anomalie panoculaire complexe.

Sur le plan pratique, il persiste souvent une ébauche irienne rudimentaire dans certaines zones. L'angle est peu développé avec des plages rétinienne anormales qui couvrent la pars plana et la pars plicata du corps ciliaire.

Le caractère héréditaire de l'aniridie isolée avait déjà été souligné en 1834 par Guthier ; elle se transmet en effet, le plus souvent, selon un mode autosomique dominant. Toutefois, ces formes familiales coexistent avec des formes sporadiques. Sur le plan génétique, la protéine *PAX6* n'est produite que par un seul allèle, entraînant donc une haplo-insuffisance d'expression du gène *PAX6* qui est à l'origine de l'aniridie dans la majorité des cas. Ce gène est un facteur de transcription jouant un rôle dans le développement oculaire et du système nerveux. Il est situé sur le bras court du chromosome 11 (en 11p13).

1.1 Thème et objectifs du PNDS

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de l'aniridie a été élaboré par des professionnels issus du Centre (multisite) de Référence de Maladies Rares (CRMR) en Ophtalmologie - OPHTARA (localisé à l'AP-HP de Paris et labellisé par le Ministère de la Santé en 2006), et membres de la Filière de Santé Maladies Rares (FSMR) Maladies Rares Sensorielles SENSGENE en collaboration avec la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'association de patients GÉNIRIS, en application des dispositions du 1^{er} plan national maladies rares 2005 - 2008.

L'objectif de ce PNDS est d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins des patients atteints d'aniridie (et éventuellement des membres de leur famille).

Ce PNDS et la Liste des Actes et Prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie), en concertation avec le médecin spécialiste du centre de référence maladies rares (en particulier ophtalmologiste, pédiatre, neuropédiatre) 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 de longue durée hors liste.

Le médecin principal référent est l'ophtalmologiste en centre de référence maladies rares, acteur du soin du patient aniridique.

Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille. 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 d'aniridie et sera mis à jour en fonction de la validation de nouvelles données.

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer une aniridie ?
- Quelles sont les malformations associées et complications de l'aniridie, et comment les identifier ?
- Comment confirmer le diagnostic de l'aniridie ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la maladie et sa prise en charge ?

1.2 Définition de la maladie et épidémiologie

Définition : L'aniridie isolée (CIM-10, Q13.1) est une maladie d'origine génétique affectant le globe oculaire dans sa totalité (maladie panoculaire) qui est caractérisée en partie par l'absence partielle ou complète de l'iris d'où son nom.

Épidémiologie : **L'incidence** annuelle varie de 1/40 000 naissances à 1/100 000 naissances mais elle est peut-être sous-estimée, sans influence connue d'ethnicité ou de sexe [Adeoti et al, 2010 ; Hingorani et al, 2012].

La prévalence est estimée de **1/40 000 à 1/47 000** selon les références citées par Shhanilec et Biernacki, 2014 pour l'aniridie isolée dans les populations européennes ou d'Amérique du Nord [Edén et al, 2010 ; Gronskov et al, 2001].

La récente revue de Landsend de 2018 (Annexe 2) rapporte la prévalence de l'aniridie plus basse de **1 : 64 000 à 1 : 96 000** dans certaines études bien que la prévalence réelle soit probablement plus élevée car de nombreux cas sont souvent non rapportés. La prévalence en Suède et en Norvège a été estimée à **1 : 72 000** [Wawrocka et al, 2018]. Il s'agit donc d'une maladie rare, dont la prévalence est inférieure à 1/2 000 personnes, selon la définition européenne.

Le diagnostic d'aniridie est évoqué sur des éléments cliniques [Lee and Colby 2013 ; Lim et al, 2017]. Il peut être confirmé par la mise en évidence de mutations/délétions du gène *PAX6* ou des régions adjacentes par les analyses de cytogénétique et/ou de génétique moléculaire.

Clinique : les signes cliniques observés sont fréquemment des signes de malvoyance dans l'enfance se traduisant initialement par :

- Un nystagmus
- Une photophobie
- Une basse vision

- Une opacité cornéenne
- Une sécheresse oculaire

Les signes cliniques vont évoluer avec la progression de la maladie. La photophobie plus ou moins intense est expliquée par l'absence d'iris. Le nystagmus et la malvoyance sont initialement dus à l'atteinte rétinienne et éventuellement du nerf optique.

L'aniridie congénitale isolée (sporadique et familiale) peut s'accompagner de différentes atteintes oculaires à l'origine du déficit visuel, de sévérité variable. Il peut être observé des **anomalies de la réfraction**, une **insuffisance limbique avec** opacification et néovascularisation de la cornée, une **cataracte**, un **glaucome** (qui devient souvent réfractaire), une **hypoplasie du nerf optique** et une **hypoplasie fovéolaire**. Certaines de ces affections sont dégénératives et peuvent entraîner une cécité.

1.2.1 Résumé des caractéristiques cliniques

- L'aniridie est une maladie panoculaire complexe à expressivité variable qui se caractérise le plus souvent par une hypoplasie (complète ou partielle) ou une aplasie de l'iris, associée à une hypoplasie fovéolaire, entraînant une mauvaise acuité visuelle et un nystagmus qui apparaissent généralement dès la petite enfance. Les anomalies oculaires fréquemment associées (avec une apparition souvent différée) lors de l'évolution de la maladie incluent une cataracte, un glaucome et une opacification progressive de la cornée avec néovascularisation.
- L'aniridie peut se présenter :
 - soit comme une anomalie oculaire isolée sans atteinte systémique, causée par une mutation de *PAX6* ou plus rarement avec une microdélétion d'une région régulatrice contrôlant son expression, [Schanilec and Biernacki, 2014] ;
 - soit dans le cadre de syndrome WAGR (**W**ilms tumor -**A**niridia-**a**nomalies **G**énitales-**R**etard mental), associant une délétion 11p13 impliquant le gène *PAX6* (altéré dans l'aniridie) et le gène *WT1* adjacent (gène suppresseur de tumeur d'où le risque de néphroblastome), [Clericuzio et al, 2011 ; Fischbach et al, 2005]. Les individus avec la délétion de *PAX6* et de *WT1* ont un risque d'environ 50% de développer une tumeur de Wilms (néphroblastome), [Millar et al, 2017]. Aucune classification n'est reconnue à ce jour et le diagnostic est fondé sur l'association clinique, l'échographie rénale et l'apport de l'analyse génétique chromosomique et/ ou moléculaire.

1.2.2 Résumé de diagnostic génétique

Étiologie : L'aniridie est causée, dans la plupart des cas, par des mutations du gène *PAX6* situé en 11p13 (bras court du chromosome 11 en 11p13) qui code un facteur de transcription impliqué dans le processus de développement du globe oculaire [Bobilev et al, 2016 ; Samant et al, 2016]. Les mutations du gène *PAX6* entraînent des problèmes d'expression des cytokératines cornéennes, ainsi que des anomalies d'adhérence et migration cellulaire et du processus de glucoconjugaion.

L'aniridie est une maladie autosomique dominante à forte pénétrance, associant des manifestations cliniques oculaires diverses [Lim et al, 2017]. Environ deux tiers des enfants malades ont un parent atteint. Dans un tiers des cas, la maladie se présente de façon sporadique.

Dans l'aniridie, il existe soit une mutation du gène *PAX6*, soit une absence de ce gène secondaire à une **microdélétion de taille variable** de la bande 11p13 repérable en **cytogénétique**. Dans le cas d'une microdélétion élargie au gène *WT1*, l'aniridie s'inscrit dans le cadre d'un syndrome de gènes contigus selon le concept de Schmickel. L'aniridie peut alors s'associer à une tumeur de Wilms dans le cadre d'un **syndrome WAGR** (**W**ilms tumour, **A**niridia, **G**enitourinary abnormalities, mental **R**etardation), [Fischbach et al, 2005]. Les délétions de la bande 11p13 peuvent emporter d'autres gènes, par exemple *EXT2* et *ALX4* [Brémond-Gignac et al, 2005a].

Il est donc fortement recommandé devant toute aniridie sporadique chez un enfant, en l'absence de contexte familial, de pratiquer un caryotype en haute résolution ou mieux une technique de FISH avec sonde *PAX6* ainsi qu'une surveillance échographique rénale régulière en attendant les résultats d'une éventuelle délétion de la bande 11p13 du gène *WT1* qui prédispose au **néphroblastome**.

Après l'identification du gène *PAX6* en 1991 [Ton et al, 1991] plusieurs séries de patients ont été rapportées [Cvekl and Callaerts, 2017].

2 Diagnostic et évaluation initiale

2.1 Objectifs

- détecter la maladie ;
- confirmer le diagnostic ;
- en apprécier la sévérité et identifier les comorbidités ;
- délivrer une information génétique ;
- prévenir les complications et ralentir leur évolution ;
- préciser la prise en charge thérapeutique.

2.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Les parents vont consulter dans les premiers mois de vie de l'enfant, le pédiatre ou le médecin généraliste pour un nystagmus, une photophobie, des signes de malvoyance ou des signes de glaucome ou une cataracte congénitale. Parfois ce sont les antécédents familiaux qui motivent la consultation. Le diagnostic clinique est très souvent évoqué pendant les premiers mois de vie ou plus occasionnellement beaucoup plus tardivement dans l'enfance après l'apparition des signes distinctifs.

Le patient est ensuite référé auprès d'un ophtalmologiste qui va évoquer et le plus souvent confirmer cliniquement le diagnostic d'aniridie. L'ophtalmologiste effectuera un bilan précis et complet des lésions oculaires. De préférence il adressera le patient pour le bilan au centre de référence ou centre de compétences, expert dans la maladie.

Si le diagnostic est effectué dans l'enfance, un bilan pédiatrique sera réalisé à la recherche d'anomalies systémiques de façon à éliminer initialement un syndrome WAGR. Un examen cytogénétique avec une sonde *PAX6* ou à défaut un caryotype haute résolution est réalisé à la recherche d'une délétion. En attendant les résultats, une échographie rénale régulière permet d'éliminer une tumeur de Wilms (néphroblastome). Ultérieurement, les patients seront adressés à une consultation de génétique médicale pour déterminer les anomalies génétiques de l'aniridie.

Le diagnostic, l'évaluation initiale comme la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'ophtalmologiste dans un centre de référence spécialisé et font intervenir les professionnels selon les manifestations associées (atteintes oculaires et extra-oculaires) et le type d'aniridie congénitale (isolée ou syndromique).

- **Les médecins impliqués sont dans tous les cas** : ophtalmologiste, pédiatre, cytogénéticien, généticien clinicien, généticien moléculaire.
- **Les médecins impliqués sont selon l'orientation clinique** : neurologue, neuro-pédiatre, néphrologue, néphropédiatre, urologue, urologue pédiatrique, radiologue, gynécologue, endocrinologue, ORL, psychiatre, médecin de rééducation.
- **Les autres professionnels et paramédicaux** : orthoptiste, infirmier(ère), opticien spécialiste en basse vision et psychomotricien, instructeur en locomotion, éducateur spécialisé pour enfants déficients, orthophoniste, psychologue, ergothérapeute, kinésithérapeute, assistante sociale et si besoin rééducateur en Autonomie dans la Vie Journalière (AVJ), diététicien, audioprothésiste.

Les patients atteints d'aniridie syndromique (WAGR, Gillespie) présentent par ailleurs, le plus souvent, un déficit intellectuel avec un retard global des acquisitions, des anomalies cérébelleuses pour lesquelles différents professionnels interviendront pour développer les apprentissages.

Ces professionnels travaillent conjointement avec l'ophtalmologiste référent, le médecin généraliste, le pédiatre et/ ou le généticien pour une prise en charge globale du patient.

2.3 Diagnostic – circonstance de découverte, suspicion

Les parents peuvent remarquer chez l'enfant un nystagmus, une photophobie, observer des yeux très noirs (en particulier dans les familles à iris clair), une errance du regard (signe de malvoyance), une buphtalmie, une cornée opaque ou un larmoiement (signes de glaucome congénital), une leucocorie (signe de cataracte congénitale), une microphthalmie. Parfois les antécédents familiaux d'aniridie motivent la consultation pour contrôler l'enfant.

L'aniridie peut aussi être associée à plusieurs manifestations systémiques constituant alors une aniridie syndromique. Pour les formes syndromiques toutes les combinaisons des critères diagnostiques peuvent faire partie des circonstances de découverte, les plus fréquentes étant l'association d'une déficience visuelle et d'un retard des acquisitions psycho-motrices ou de l'ensemble des étapes de développement. Les signes d'appel peuvent ne pas être centrés sur les yeux, cependant ils seront décrits plus loin.

Le dépistage anténatal d'aniridie sans contexte familial n'a pas été rapporté à ce jour hors d'un contexte d'antécédents familiaux connus [Churchill et al, 2000 ; Tezcan et al, 2015].

2.4 Confirmation du diagnostic/ diagnostic différentiel

2.4.1 Diagnostic clinique initial – bilan de l'aniridie

Durant le bilan initial plusieurs examens ophtalmologiques habituels, simples et non invasifs seront réalisés afin de permettre un recueil de différentes mesures.

Le bilan complet pour confirmer le diagnostic implique (Annexe 7):

EXAMEN CLINIQUE

• Interrogatoire

- Antécédents oculaires (glaucome, cataracte, antécédents généraux (WAGR...))
- Traitements médicaux (agents mouillants, sérum autologue, antiglaucomateux, autres médicaments)
- Antécédents chirurgicaux
- Antécédents familiaux d'anomalie congénitale du développement oculaire

• Examen clinique ophtalmologique complet :

- Examen facial à la recherche d'un ptosis avec cotation (de la sévérité de la ptose palpébrale éventuelle)
- 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 avec photographie du segment antérieur permet de rechercher [Hingorani et al, 2018]:

- une absence partielle ou complète de l'iris, des anomalies iriennes et des anomalies pupillaires ;
- une opacification et une néovascularisation de la cornée témoignant de l'insuffisance limbique. Cette insuffisance limbique est le plus souvent observable chez l'enfant au début en périphérie de la cornée. Elle peut être plus marquée chez certains patients constituant l'AAK (*Associated Aniridia Keratopathy*) ;
- une cataracte souvent réduite à des opacités cristalliniennes congénitales chez l'enfant puis pouvant évoluer jusqu'à une cataracte obturante de l'adulte. Il existe cependant des cas de cataracte congénitale complète obturante ;
- Des photographies du segment antérieur sont utiles pour la surveillance de la cornée et de son limbe.

• Pression Intra-Oculaire (PIO) à la recherche d'une hypertonie oculaire ou d'un glaucome

• Fond d'œil avec cycloplégie si nécessaire – l'examen peut être réalisé selon l'une des trois techniques suivantes : par ophtalmoscopie indirecte binoculaire (à image inversée)

ou par biomicroscopie avec lentille interposée ou enfin par ophtalmoscopie directe monoculaire. Cet examen est souvent difficile dû à la présence d'un nystagmus et/ ou d'une opacification cornéenne. Une **rétinographie** numérisée est utile mais elle est aussi difficile à réaliser.

Le fond d'œil stéréoscopique met en évidence l'hypoplasie ou l'aplasie fovéolaire. L'absence ou la réduction de la dépression fovéolaire est fréquente (réduction reflet fovéolaire normal). Moins fréquemment, des anomalies du nerf optique telles qu'une hypoplasie ou un colobome peuvent être détectés. Plus rarement d'autres anomalies rétinienne peuvent être présentes [Hingorani et al, 2018].

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- **L'Ultrasound BioMicroscopy (UBM) - Biomicroscopie ultrasonore de haute fréquence (échographie de haute fréquence)** apporte des renseignements complémentaires sur le segment antérieur et chez les nourrissons présentant une opacité cornéenne sévère mettant en évidence une hypoplasie et/ou une absence d'iris [Nischal et al, 2015].
- **La Microscopie spéculaire** précise le comptage et la forme des cellules endothéliales cornéennes
- **La topographie d'élévation cornéenne** évalue:
 - topographie cornéenne antérieure et postérieure
 - les images en procédé Scheimpflug analysent le segment antérieur en coupe sagittale (angle irido-cornéen, iris, cristallin), souvent irréalisable du fait du nystagmus.
 - pachymétrie (mesure de l'épaisseur de la cornée)
- **La Tomographie par cohérence optique (OCT) du segment antérieur** est utilisée pour préciser l'anatomie détaillée des structures du segment antérieur (angle irido-cornéen, cornée, limbe, iris, cristallin), la fibrose stromale et l'insuffisance limbique même en présence d'une opacité cornéenne [Majander et al 2012 ; Deng et al 2019 ; Banayan et al, 2018]. Il permet de détecter et quantifier la fibrose stromale et l'insuffisance limbique.
- **La Tomographie par Cohérence Optique (OCT) du segment postérieur (maculaire)** si l'examen est réalisable il permet de caractériser l'hypoplasie fovéolaire avec éventuellement un grading. En effet l'OCT est souvent difficile à réaliser en présence d'un nystagmus ou d'un jeune enfant mais des images utiles peuvent être obtenues. L'OCT des fibres optiques est très utile pour les aniridies associées à un glaucome.
- **La microscopie confocale in vivo** est difficile à réaliser du fait du nystagmus
- **L'électro-photo- ou vidéo-oculographie** permettent de préciser la nature du nystagmus

Un bilan orthoptique précise

- **La nature du nystagmus**
- **La présence d'un éventuel strabisme ou d'une hétérophorie**

Champ Visuel (CV) central et périphérique, statique ou cinétique en fonction des possibilités, de la coopération et de l'âge du patient. La fixation instable perturbe l'acquisition du champ visuel.

2.4.2 Diagnostic de l'aniridie chez les nourrissons et jeunes enfants

Chaque enfant atteint d'aniridie doit au minimum :

- bénéficier d'un examen ophtalmologique initial complet souvent sous anesthésie générale (AG).
- bénéficier d'une analyse génétique et cytogénétique afin de déterminer s'il s'agit d'une aniridie isolée ou d'une association dans un syndrome WAGR, et d'identifier la mutation du gène *PAX6* lorsque c'est possible ;
- effectuer des tests ophtalmologiques réguliers, à une fréquence établie en fonction des pathologies oculaires ;
- effectuer régulièrement une échographie des reins afin de diagnostiquer une tumeur de Wilms à un stade précoce en attendant les résultats des analyses cytogénétiques ;
- être suivi, surtout pendant les premières années de sa vie, par des professionnels spécialistes des enfants déficients visuels en centre de référence maladies rares, afin de favoriser le meilleur développement possible de la vision et prévenir les problèmes associés à la basse vision qui pourraient affecter d'autres domaines de développement (le mouvement, la parole, l'apprentissage...).

Outre, l'examen ophtalmologique complet, un examen neuropédiatrique avec IRM, un examen endocrinologique pédiatrique et un bilan néphropédiatrique spécialisé (si mutation du gène *WT1*) doivent être pratiqués chez tout patient porteur d'aniridie congénitale et/ou d'une mutation du gène *PAX6*.

2.4.3 Autres examens pour les formes syndromiques

► **Syndrome WAGR**

- échographies rénales de contrôle tant que l'analyse cytogénétique et/ ou de génétique moléculaire n'est pas connue, ou si elle confirme la présence d'une délétion 11p13 ;
- examens de biologie sanguine et urinaire ;
- échographie pelvienne pour recherche de malformations génitales.

► **Syndrome de Gillespie**

Devant un retard des acquisitions un examen neurologique pour rechercher les anomalies cérébelleuses du Syndrome de Gillespie sera réalisé et complété par une IRM. Une analyse génétique moléculaire sera effectuée en accord avec le malade ou ses parents, dès le diagnostic ophtalmologique afin de mettre en évidence les gènes mutés et / ou d'écarter un éventuel syndrome associé.

2.4.4 Diagnostic génétique - étude cytogénétique et génétique moléculaire

Le diagnostic de l'aniridie devrait être évoqué dès la naissance sur des éléments cliniques et avec l'examen pupillaire comme noté dans le carnet de santé, et il peut être confirmé par les analyses de cytogénétique et génétique moléculaire, [*Hingorani et al, 2012*], Annexe 6A.

Aujourd'hui face à un diagnostic d'aniridie du nourrisson sans antécédent familial de la maladie, l'examen de première intention pour infirmer ou confirmer un WAGR est

l'Analyse Chromosomique par Puce à ADN (ACPA). Si à cet examen, réalisé sur un prélèvement sanguin sur tube EDTA, une microdélétion de la région 11p13 est présente il faut, avant de rendre le résultat, confirmer l'anomalie par une seconde technique moléculaire (FISH, MLPA ou MAQ).

En revanche, si l'ACPA ne retrouve pas d'anomalie c'est à la génétique moléculaire de rechercher une mutation responsable de la pathologie (*PAX6* ou autres). Si ce bilan est négatif des analyses génétiques alternatives peuvent être entreprises avec en particulier un caryotype en technique conventionnelle (à partir d'un prélèvement sanguin sur héparinate de lithium) et avec une résolution au moins égale à 550 bandes par lot haploïde à la recherche d'un remaniement de structure avec une cassure dans la région chromosomique d'intérêt.

2.4.4.1 Analyse cytogénétique en haute résolution

L'enfant peut être le premier d'une **lignée** avec une transmission autosomique dominante dans le cadre d'une **anomalie génétique** (mutation de *PAX6*).

Parfois l'enfant peut présenter une **anomalie chromosomique**, de type **microdélétion plus ou moins large de la région 11p13 (46,XX,del(11)(p13p13) ou 46,XY,del(11)(p13p13))** (emportant les gènes *PAX6* et *WT1*) responsable du syndrome **WAGR** (**W**ilms tumor, **A**niridia, **G**enito-urinary malformation, mental **R**etardation), décrit par Miller en 1964. Le syndrome WAGR est en rapport avec le gène *WT1* qui est le gène suppresseur de la tumeur de Wilms, et qui est situé à proximité de *PAX6*.

Des **tests cytogénétiques** sont effectués soit en haute résolution (au moins 550 bandes par lot haploïde), soit en FISH avec une sonde *PAX6* détectant des délétions de la bande 11p13. L'analyse de délétion/ duplication détecte généralement ces délétions plus petites et peut définir précisément les points de cassures [*Hingorani et al, 2018*].

Le risque d'un syndrome **WAGR** est de 30% pour un jeune patient présentant une aniridie sporadique. L'analyse cytogénétique des parents doit être proposée devant une confirmation de syndrome WAGR pour éliminer un remaniement parental à l'origine de la transmission parentale de la microdélétion. Les cas de délétion de la bande 11p13 sont associés à un **néphroblastome** (tumeur de **Wilms**, qui sont des tumeurs **sévères mais curables** si la prise en charge précocement) ou beaucoup plus rarement à un **gonadoblastome**.

Il est donc capital de demander une **analyse cytogénétique** à la recherche de cette **délétion** parfois difficile à mettre en évidence, pour savoir dans quel groupe se situe l'enfant. Cette analyse cytogénétique peut s'effectuer avec un caryotype en haute résolution, une CGH array [*Blanco-Kelly et al, 2017*] ou une FISH avec sonde *PAX6* spécifique [*Muto et al, 2002*].

2.4.4.2 Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) ou Array comparative genomic hybridization (CGH array)

La puce d'hybridation génomique comparative, encore appelée **Array** comparative genomic hybridization (**CGH array**, **array CGH**, **a-CGH** ou **aCGH**) ou Chromosomal

Microarray Analysis (CMA), est une **technique de cytogénétique** sur puces permettant d'analyser les variations du nombre de copies dans l'ADN (Copy Number Variation).

Le diagnostic peut parfois être évoqué par la mise en évidence d'un réarrangement du gène *PAX6* sur un allèle à partir d'une analyse en CGH-array, examen remplaçant le caryotype dans le bilan de 1^{ère} intention de l'aniridie et de la déficience intellectuelle, pointant cette hypothèse diagnostique à partir d'une méthode d'analyse pangénomique.

En cas de délétion impliquant *PAX6* et *WT1* des contrôles par échographie rénale doivent être réalisés régulièrement.

2.4.4.3 Hybridation in situ en fluorescence (FISH)

Des tests identifiant l'exon ou des délétions/duplications de gène entier ne sont pas aisément détectables par l'analyse séquentielle des régions codantes et flanquantes des introns d'un gène de l'ADN génomique. Les méthodes qui peuvent être utilisées sont: la PCR quantitative, la PCR longue portée, l'amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation (*MLPA - multiplex ligation-dependent probe amplification*) et les microarray chromosomiques (CMA-chromosomal microarray) qui comprend ce segment gène /chromosome [Hingorani et al, 2018].

Pour **évaluer le risque de tumeur de Wilms**, on réalise une analyse **cytogénétique** par **hybridation in situ en fluorescence (FISH)**, grâce à l'usage d'un panel de **cosmides** cernant le gène *PAX6*, le gène *WT1* de prédisposition à la tumeur de Wilms, et des **marqueurs** associés, au niveau chromosomique 11p13. Quelques patients ont des délétions cryptiques en techniques cytogénétiques conventionnelles, seulement détectables au niveau **11p13** par **FISH**.

La Fluorescence in Situ Hybridization (**FISH**) consiste à repérer **une région particulière du chromosome**, grâce à une **sonde oligonucléotidique complémentaire** qui va s'hybrider avec l'ADN. Des **antigènes** sont couplés à certains des nucléotides et vont fixer des **anticorps fluorescents**. Grâce à un **microscope UV** on met en évidence, sous une **lumière ultra violette**, des spots de couleur ou leur absence.

2.4.4.4 Génétique moléculaire des aniridies

L'aniridie (MIM#106210) est une affection panoculaire dont la nature est génétique, de transmission dominante autosomique liée dans au moins 90% des cas à une mutation hétérozygote du gène *PAX6* [Gronskov et al, 2001 ; Robinson et al, 2008]. Deux fois sur trois, l'anomalie est familiale et l'un des parents du nouveau cas est lui-même porteur d'une anomalie du spectre de l'aniridie. Dans les formes familiales, la pénétrance des mutations est quasi complète [Gronskov et al, 2001 ; Valenzuela et al, 2004].

Une fois sur trois, l'anomalie survient de manière sporadique chez un nouveau-né. La mutation est apparue soit *de novo* dans une des lignées germinales parentales, soit elle provient beaucoup plus rarement d'une mosaïque parentale. Quelle qu'en soit l'origine, elle aura une transmission dominante autosomique dans la descendance du cas index [Hingorani et al, 2012].

Le gène *PAX6* est localisé sur le chromosome 11p13 [Glaser et al, 1992]. Il contient 14 exons qui codent un facteur de transcription très conservé au cours de l'évolution des

espèces. La protéine comporte deux domaines de liaison à l'ADN, les domaines *paired* et *homeo* et un domaine de transactivation de la transcription. Le gène est exprimé dans l'œil dont il constitue un des facteurs majeurs de différenciation, dans le cerveau, les bulbes olfactifs, le tube neural, l'intestin et le pancréas [Van Heyningen et al, 2002 ; Simpson et al, 2002]. L'expression embryonnaire est précoce et le rôle inducteur du gène dans le développement du cristallin, de la rétine, de la cornée et de l'iris sont fondamentaux. Ces effets s'intègrent dans des réseaux transcriptionnels complexes, en association avec d'autres gènes majeurs du développement oculaire. Les territoires d'expression et les partenariats d'action du gène expliquent le caractère panoculaire, et les atteintes extra-oculaires provoquées par ses défauts ainsi que l'étendue du spectre de gravité de ses mutations depuis des anomalies mineures de l'iris jusqu'à la microphthalmie et rarement l'anophtalmie [Van Heyningen et al, 2002].

• Le spectre des mutations du gène *PAX6*

Les mutations du gène sont recensées dans une base de données spécifique, accessible pour les professionnels, par internet et également dans la base de données HGMD pro [Grimes et al, 2017]. Il existe une très grande hétérogénéité du spectre des mutations de *PAX6*, et un total de 550 variantes pathogènes est actuellement rapporté. Toutes les classes de mutations sont décrites et aucune région codante du gène *PAX6* n'est épargnée. La vaste majorité des mutations est « privée », c'est-à-dire que chaque famille porte sa propre mutation, si bien que l'analyse complète des 14 exons (incluant l'exon 5a) du gène *PAX6* est requise.

La grande majorité des mutations pathogènes de *PAX6* liées à l'aniridie (environ 80%) sont des mutations dites « tronquantes » c'est à dire conduisant à un codon de terminaison de la traduction prématuré (codon STOP). Ces mutations tronquantes conduisent le plus souvent à la destruction de l'ARN messager muté par un mécanisme appelé « nonsense mediated mRNA decay » et par conséquent la protéine mutée tronquée n'est pas produite. Il en résulte que les patients hétérozygotes pour une mutation *PAX6*, ne produisent que la moitié de la dose normale de la protéine *PAX6* conduisant à une « haploinsuffisance » responsable du phénotype classique de l'aniridie [Robinson et al, 2008 ; Gronskov et al, 1999 ; Hingorani et al, 2009 ; Vincent et al, 2003 ; Tzoulaki et al, 2005 ; Redeker et al, 2008 ; Bhuvanagiri et al, 2010]. Parmi les classes de mutations conduisant à un codon STOP prématuré, on retrouve des mutations non-sens, des insertions/d élétions de nucléotides et des mutations d'épissage avec décalage du cadre de lecture. Certaines des mutations « tronquantes » sont récurrentes et résultent de substitutions nucléotidiques altérant des dinucléotides CpG réputés être des « points chauds » de mutations génomiques (p.Arg103*, p.Arg203*, p.Arg240*, p.Arg261*, p.Arg317*).

Bien que toutes ces mutations associées à une haploinsuffisance de *PAX6* conduisent au phénotype d'aniridie classique et des signes panoculaires, la sévérité des phénotypes est variable y compris au sein d'une même famille [Gronskov et al, 1999 ; Hingorani et al, 2009].

Des réarrangements de tout ou partie du gène *PAX6* (délétions, inversions, translocations) représentent une catégorie peu fréquente de variants pathogènes [Gronskov et al, 2001 ; Robinson et al, 2008 ; Redeker et al, 2008 ; Crolla and Van Heyningen 2002, Dolan et al, 2011]. Ils impliquent les régions codantes ou les régions régulatrices du gène [Robinson et al, 2008 ; Kleinjan et al, 2004 ; Kleinjan et al, 2006]. La transcription du gène est sous le contrôle d'une région régulatrice d'aval localisées dans les introns du gène *ELP4* jusqu'à environ 1 Mb en 3' du gène *PAX6* [Kleinjan et al, 2002 ; Bhatia et al, 2014]. La délétion, le réarrangement par translocation ou inversion de

tout ou d'une partie la région, une mutation ponctuelle d'un élément régulateur très conservé, conduisent à un phénotype d'aniridie indistinct de celui observé dans les anomalies de la séquence codante [Bhatia et al, 2013 ; Bhatia et al, 2014].

Dans des cas plus rares (autour de 20%), l'aniridie résulte de mutations faux-sens conduisant à la synthèse d'une protéine *PAX6* mutée de longueur normale mais ayant un seul acide aminé modifié dans sa séquence protéique. Quatre-vingt pourcents des mutations faux-sens siègent dans le domaine *paired* de liaison de la protéine *PAX6* à l'ADN, ce qui pourrait altérer la fixation de la protéine *PAX6* mutée au niveau de l'ADN, et par conséquent les gènes cibles de *PAX6* ne sont plus activés au cours du développement oculaire [Hingorani et al, 2009 ; Tzoulaki et al, 2005]. D'autres variantes faux-sens pourraient altérer la structure tridimensionnelle de la protéine *PAX6*, ce qui conduit à une perte et/ ou un gain de fonction plus ou moins sévère de la protéine.

Les mutations faux-sens sont pour plus de la moitié, pourvoyeuses de phénotypes distincts de l'aniridie classique. Ceux-ci peuvent être moins sévères (i.e. hypoplasie irienne isolée, colobome atypique...), préservant l'acuité visuelle [Gronskov et al, 1999 ; Hingorani et al, 2009]. Elles peuvent aussi être plus sévères lorsqu'elles atteignent le nerf optique (colobome papillaire, anomalie de Morning Glory...) ou provoquent une anomalie de Peters, une microphthalmie voire une anophtalmie [Van Heyningen et al, 2002 ; Hingorani et al, 2009 ; Tzoulaki et al, 2005 ; Hanson et al, 1994 ; Azuma et al, 2003 ; Hanson et al, 1999 ; Chassaing et al, 2013]. Les mutations à distance des régions fonctionnelles de la protéine, dont l'effet est plus modéré, conduisent à des anomalies plus habituelles du spectre de l'aniridie avec souvent une représentation atténuée des signes présents (hypoplasie fovéolaire, cataracte, glaucome, kératite...) [Gronskov et al, 1999 ; Hingorani et al, 2009].

D'autres mutations touchant la séquence codante de *PAX6* sont décrites et correspondent à des duplications nucléotidiques ou des substitutions nucléotidiques touchant le codon de terminaison normal du gène *PAX6*. Ces mutations conduisent à la translecture du codon STOP avec poursuite de la traduction de l'ARN messager muté aboutissant à la production d'une protéine *PAX6* avec une séquence C-terminale plus longue qui n'existe pas dans la protéine *PAX6* normale. Ces mutations « non-STOP » ou mutations « d'extension » sont le plus souvent associées à un phénotype sévère de l'aniridie.

Des aniridies classiques sont également provoquées par la délétion d'une région d'environ 700kb incluant le gène *PAX6* et le gène *WT1*. Cette délétion est également responsable du syndrome WAGR (Wilms tumor, Aniridia, Genital anomaly, mental Retardation) [Fischbach et al, 2005]. Le phénotype associé à cette délétion est variable et le signe le plus représentatif en est l'aniridie. Sa recherche doit donc être systématique dans tous les cas d'aniridie classique sporadique et sa découverte doit provoquer la surveillance du développement d'un néphroblastome qui survient avec une fréquence pouvant atteindre 50% ou plus rarement d'une tumeur gonadique jusqu'à l'âge de 8 ans chez les enfants qui en sont porteurs. La tumorigenèse est dépendante de la perte du second allèle de *WT1* que précède la délétion contigüe des deux gènes *PAX6* et *WT1* [Van Heyningen et al, 2007 ; Breslow et al, 2003].

Occasionnellement quelques gènes habituellement responsables de dysgénésies du segment antérieur peuvent être à l'origine de dysgénésies iriennes cliniquement très proches de l'aniridie. Par conséquent, en cas de négativité de l'analyse de *PAX6*, ces gènes doivent être examinés. Il s'agit en priorité des gènes *PITX2*, *PITX3*, *FOXC1*, *FOXE3* et *CYP1B1* [Perveen et al, 2000 ; Ito et al, 2009 ; Khan et al, 2008 ; Semina et al, 1998 ; Bremond-Gignac et al, 2010 ; Alzuhairy et al, 2015].

A noter, qu'un cas de mutation faux-sens dans le gène *TRIM44*, distant de 4Mb du gène *PAX6*, a été décrit comme étant responsable du phénotype de l'aniridie [Zhang et al, 2015]. Cependant, une seule famille est actuellement rapportée et l'étude fonctionnelle préliminaire de ce variant ne permet pas de soutenir de façon définitive l'implication de ce gène dans l'aniridie.

• Les mutations bialléliques (hétérozygoties composites)

On dénombre de rares cas d'hétérozygotie composite où les enfants reçoivent de chacun de leurs deux parents, atteints d'aniridie, un allèle pathogène. Les enfants recensés souffraient d'anophtalmie ou de microphthalmie extrême, de malformations cérébrales et sont décédés en bas âge [Glaser et al, 1994 ; Schmidt-Sidor et al, 2009]. Un enfant est décrit comme survivant avec une microcéphalie et une microphthalmie [Solomon et al, 2009 ; Calvas et Dufier, 2005]. Les examens fœtopathologiques ont révélé en outre des malformations supplémentaires (agénésie pancréatique...). Les grossesses suivantes ont conduit à des diagnostics prénataux précoces.

• Le syndrome de Gillespie

Le syndrome de Gillespie (MIM#206700) est une affection rare dont le diagnostic est évoqué devant une aniridie partielle, un syndrome cérébelleux et un retard de développement. Le mode de transmission apparaît mal défini dans la littérature et, plusieurs hypothèses ont été émises [Dollfus et al, 1998]. Différentes études rapportent des avis contradictoires sur la mise en évidence de mutations du gène *PAX6* devant un tableau évocateur de syndrome de Gillespie [Ticho et al, 2006 ; Graziano et al, 2007 ; Glaser et al, 1994]. Il apparaît aujourd'hui que les mutations de *PAX6* ou les locus mis en évidence correspondaient à des formes atypiques ou syndromiques d'aniridie plus qu'à des Gillespie authentiques. Dans des cas soigneusement phénotypés, le gène responsable du syndrome de Gillespie a été récemment identifié et, il semble que l'affection soit génétiquement homogène, due à des mutations dominantes ou récessives du gène *ITPR1* [Gerber et al, 2016 ; McEntagart et al, 2016]. Les mutations dominantes touchent les séquences codant la région terminale de la protéine *ITPR1* sur laquelle elles exercent un effet dominant négatif. Elles surviennent *de novo* dans la très grande majorité des cas avec un risque de récurrence pour les parents d'un enfant atteint proche de zéro, sous réserve de l'existence d'une mosaïque germinale. Les mutations récessives, beaucoup plus rares, sont réparties sur la séquence du gène et conduisent à une perte de fonction de la protéine. Le risque de récurrence de la maladie pour un couple de parents porteurs asymptomatiques d'une mutation récessive du gène *ITPR1* est de 25%. A noter : des mutations et délétions du gène *ITPR1* ont été rapportées dans des atteintes purement neurologiques, sans anomalie malformative de l'iris [MIM#606658, MIM#117360].

La découverte de ce gène va permettre un travail précis d'identification des caractéristiques phénotypiques de ce syndrome [Ansari et al, 2016].

• Les formes sans mutation du gène *PAX6*

L'exploration du gène *PAX6* demeure négative dans moins de 10% des cas d'aniridie. Les phénotypes mimant l'aniridie peuvent dans ce cas être associés à des gènes responsables de dysgénésies du segment antérieur de l'œil en particulier *PITX2*, *FOXC1* et *PITX3*. Les deux premiers sont typiquement la cause du syndrome d'Axenfeld-Rieger [Tumer et al, 2009] dont la variabilité phénotypique peut mimer l'aniridie. *PITX3* est un gène responsable de l'association cataracte-glaucome dysgénésique de transmission

dominante autosomique [Semina et al, 1998]. Une partie des aniridies reste à ce jour sans cause moléculaire identifiée et en particulier sans qu'une mutation n'ait pu être identifiée dans des gènes connus (*PAX6*, *PITX2*, *FOXC1*, *PITX3*, *ITPR1*, *CYP1B1*). Ceci suggère l'existence d'une hétérogénéité génétique supplémentaire et de locus non encore identifiés, responsables de tableaux cliniques proches de l'aniridie [Ansari et al, 2016].

2.4.4.5 Diagnostic génétique moléculaire et Séquençage Haut Débit (NGS)

• Aniridies isolées

Le diagnostic génétique repose sur l'analyse moléculaire de l'ADN, *Annexe 6B*. Lorsque le diagnostic clinique amène à une forte suspicion d'aniridie, c'est-à-dire lorsque au moins un des éléments et au mieux plusieurs des éléments du spectre sont réunis, la probabilité de retrouver une anomalie causale dans le gène *PAX6* se situe autour de 90%. Un algorithme diagnostique est proposé dans le chapitre III.

Même dans une aniridie isolée, une délétion potentiellement responsable d'un syndrome WAGR et tout au moins d'un néphroblastome doit être recherchée en première intention du fait du pronostic immédiat pour un jeune enfant et du risque de transmission à la descendance d'un adulte (cf infra syndrome WAGR).

Actuellement, les techniques de séquençage à moyen et haut débit permettent déjà de considérer l'analyse exhaustive de la séquence codante du gène (exons 4 à 14), les jonctions intron-exon correspondantes. Il apparaît également souhaitable de séquencer également les exons 1 à 3, non codants dans lesquels quelques anomalies délétères sont recensées [Grimes et al, 2017] et les régions promotrices du gène. Quelle que soit la technique employée, il est utile de rechercher les délétions des promoteurs et des séquences régulatrices. Plus accessoirement, le séquençage de ces régions régulatrices permettrait de mettre en évidence la variation pathogène d'un élément régulateur qui demeure exceptionnelle.

L'évolution des techniques de séquençage permet déjà de détecter des variations du nombre de copies et pourra dans certains cas remplacer la recherche des réarrangements qui sont encore pratiqués par des techniques distinctes (cf infra syndrome WAGR). Il est même probable que leur évolution va rapidement permettre de détecter des remaniements chromosomiques équilibrés qui sont encore détectés aujourd'hui par le caryotype ou l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) [Hormozdiari et al, 2011 ; Chaisson et al, 2015].

• Le syndrome WAGR

Il est recommandé de disposer d'une analyse semi-quantitative (ACPA, QMPSF, qPCR...) pour être capable de détecter rapidement devant toute aniridie explorée précocement (avant l'âge de 8 ans) les délétions responsables de la forme syndromique de WAGR. La recherche d'une délétion doit être pratiquée chez tout patient porteur d'une aniridie si aucune variation pathogène n'a été mise en évidence dans le gène afin de pallier la transmission d'un syndrome WAGR à sa descendance.

Le spectre phénotypique du syndrome WAGR est en rapport avec les gènes inclus dans la délétion. Les formes les plus graves sont en général associées avec les plus grandes délétions [Fiscbach et al, 2005 ; Xu et al, 2008 ; Han et al, 2008]. Les grandes délétions surviennent, en général, *de novo* et les apparentés du malade ne sont pas à risque de développer le syndrome, la détection de l'anomalie génétique mise en évidence sur le patient (le cas index) n'est donc pas systématique chez eux.

Cependant, dans de rares cas, un des parents du patient (cas index) peut être porteur d'une translocation équilibrée et cette situation doit être connue et évaluée pour éviter la récurrence de la transmission [Dolan et al, 2011]. On note également de rares formes où la délétion WAGR est présente en mosaïque chez un parent asymptomatique. Il est essentiel d'en assurer la détection afin d'éviter la récurrence lors d'une prochaine naissance [Robinson et al, 2008 ; Crolla and Van Heyningen 2002].

Des formes transmises par un sujet atteint existent, elles sont rares du fait de la sévérité du syndrome et des anomalies génitales des patients mais quelques cas ont été rapportés. Il s'agit plutôt de petites délétions associées à un phénotype modéré mais dont le risque de transmission est de 50%. C'est en particulier le cas des aniridies isolées liées à des délétions de *PAX6* et *WT1* [Robinson et al, 2008 ; Crolla and Van Heyningen 2002].

Les techniques proposées ne sont qu'indicatives et actuellement on peut envisager de condenser les étapes de détection des délétions et des mutations de petite taille, intra géniques, en une seule analyse de séquençage de nouvelle génération qui permet de détecter les variations du nombre de copie, d'analyser les régions non codantes du gène en une seule étape suivie de vérification, voire d'analyser simultanément dans un panel de gènes les mutations des gènes alternatifs dont la liste n'est pas exhaustive et reste sujette à modification. Devant toute anomalie génétique ou cytogénétique identifiée, une enquête familiale doit être proposée.

2.4.4.6 Quelques rappels sur la pratique du diagnostic génétique

La pratique du diagnostic génétique est encadrée par la loi. Plusieurs règles doivent être respectées pour assurer un bon déroulement au processus aboutissant à la mise en évidence d'une mutation puis à la délivrance du conseil génétique. Elles sont définies par le Code Civil et le Code de la Santé publique [Legifrance].

A des fins médicales, les médecins ont la possibilité de prescrire un examen des caractéristiques génétiques chez un individu porteur de signes cliniques permettant de suspecter une maladie génétique. La réalisation du test doit avoir obtenu l'aval du patient et n'est possible que lorsque celui-ci a donné au prescripteur son consentement exprès, signé par lui-même ou par ses représentants légaux si le sujet est mineur ou majeur en incapacité de le faire [Legifrance].

Le prélèvement doit être adressé à un laboratoire de biologie médicale autorisé à pratiquer celui-ci, en France ou en cas de nécessité dans un état membre de l'union européenne s'il est autorisé dans cet état [Legifrance].

Le résultat de l'analyse est transmis exclusivement au prescripteur. Sauf si le patient a exprimé sa volonté écrite de ne pas prendre connaissance du résultat, le prescripteur se charge d'en expliquer le contenu au patient. L'information médicale doit être résumée dans un document remis au patient [Legifrance].

Dans le cas d'une personne asymptomatique ou d'un diagnostic prénatal [Réf 1 Biomédecine] un examen des caractéristiques génétiques ne peut être prescrit que par un médecin membre d'une équipe pluridisciplinaire comportant un généticien et dont le protocole de prise en charge a été déclaré à l'Agence de la biomédecine [Réf 2 Biomédecine].

2.4.5 Diagnostic prénatal (DPN) de l'aniridie

Le diagnostic prénatal est possible dans le cas où l'anomalie causale a été identifiée chez un cas index de la famille et vérifiée chez le parent concerné. Toute demande de prise en charge doit avoir reçu l'aval d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal – CPDPN. Trois situations sont schématiquement possibles :

- Un des parents est porteur d'une aniridie et la mutation causale (quelle qu'elle soit) a été identifiée dans le gène *PAX6*, ou ses régions régulatrices ;
- Un des parents est sain mais porteur avéré d'une anomalie identifiée en mosaïque somatique ;
- Les deux parents sont sains. Ils ont donné naissance à un enfant porteur d'une mutation identifiée survenue apparemment *de novo* et souhaitent prévenir le risque de récurrence dû à une éventuelle mosaïque germinale.

Les conditions du prélèvement peuvent différer selon les situations et le degré de risque de récurrence. Elles doivent être déterminées au terme d'un conseil génétique spécifiquement délivré pour la grossesse en cours en vue d'un *diagnostic prénatal* (DPN).

En l'absence de grossesse et dans le contexte d'un projet parental du couple sont discutés le DPN, le *diagnostic préimplantatoire* (DPI) ou toute autre alternative à la parentalité.

- Diagnostic prénatal *in utero*
 - o Biopsie de villosités chorales (autour de 12-14 semaines d'aménorrhée)
 - o Amniocentèse (autour de 16-18 semaines d'aménorrhée)

A ce jour il n'existe pas de DPN de l'aniridie en échographie anténatale ou en IRM anténatale, car l'iris n'est pas visualisable.

Diagnostic préimplantatoire (DPI)

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) de l'aniridie est possible pour les couples qui le souhaitent sous réserve là aussi de l'accord d'un CPDPN. Chaque couple doit également remplir les conditions de faisabilité sur le plan gynécologique (âge maternel et réserve ovarienne compatibles) et génétique (mutation caractérisée et forme familiale). En France, parmi les 5 centres autorisés à faire du DPI, deux ont développé le DPI d'aniridie (Paris et Montpellier), mais les délais de prise en charge actuels en France restent très longs. Cette prise en charge est lourde sur le plan médical car elle nécessite le recours à une fécondation *in vitro*. De plus, elle reste confrontée à de faibles chances de succès puisque seulement un tiers des couples obtient un enfant à la fin de la procédure. Les couples qui souhaitent le DPI doivent prendre contact avec un centre de génétique en vue du bilan médical préalable à la procédure. Tous les centres de génétiques sont aptes à répondre à la demande des couples en première intention qu'ils orientent ensuite vers l'un des centres de génétique et d'assistance médicale à la procréation autorisés à la pratique du DPI en France.

Il pourrait arriver toutefois la découverte fortuite d'une délétion 11p13 lors d'une ACPA en prénatal réalisée pour une toute autre raison. Une demande d'IMG (Interruption médicalisée de grossesse) des parents serait alors à prendre en considération par le CPDPN.

2.4.6 Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels de l'aniridie isolée sont représentés par les dysgénésies du segment antérieur

- Anomalie/ Syndrome d'Axenfeld-Rieger
- Anomalie/ Syndrome de Peters
- Glaucome congénital
- Toute dysgénésie du segment antérieur de modérée à sévère
- Colobome irien
- Microphthalmie colobomateuse
- Correctopie
- Albinisme Oculo-Cutané (AOC) et albinisme oculaire pur
- Sclérocornée congénitale
- Syndrome irido-cornéo-endothélial (ICE)
- Syndrome de clivage antérieur

2.5 Complications de l'aniridie - évaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic (complications de l'aniridie sauf aniridie syndromique)

L'objectif est **d'évaluer les complications** de l'aniridie pour guider la prise en charge.

Sur le plan ophtalmologique, outre l'aniridie elle-même, d'autres signes cliniques, symptômes et affections oculaires (qui sont aussi à l'origine d'un déficit visuel) peuvent être associés, comme (*Annexe 9*) :

- une photophobie
- une myopie forte
- un nystagmus
- un ptosis
- une opacification cornéenne
- un glaucome congénital ou acquis
- une cataracte congénitale et/ou acquise
- des anomalies du cristallin (ectopie, colobome, lenticône)
- une hypoplasie du nerf optique
- une hypoplasie fovéolaire
- une microphthalmie

2.5.1 Description clinique de l'aniridie et complications

L'aniridie est une anomalie panoculaire affectant la cornée, l'iris, l'angle irido-cornéen avec élévation de la PIO, le cristallin, la fovéa et le nerf optique [*Brémond, 2007*]. Le phénotype est variable entre et au sein des familles. Cependant, les individus affectés par l'aniridie montrent habituellement peu de variabilité entre les deux yeux et présentent de façon caractéristique un nystagmus, une baisse d'acuité visuelle (habituellement 20/100 - 20/200 à l'âge adulte) et une hypoplasie fovéolaire.

Des formes plus modérées d'aniridie avec des anomalies iriennes discrètes, une acuité visuelle conservée et une structure fovéolaire normale sont parfois observées [*Hingorani*

et al, 2009]. Les formes sévères habituelles incluent à l'âge adulte des atteintes de la cornée, un glaucome, une cataracte, parfois des anomalies du cristallin, un strabisme, une hypoplasie ou un colobome du nerf optique, et une microphthalmie.

La baisse d'acuité visuelle est principalement causée initialement par l'hypoplasie fovéolaire, mais aussi par la cataracte, le glaucome et l'opacification cornéenne qui sont évolutifs aboutissant à une cécité légale dans la majeure partie des cas. La plupart des enfants atteints d'aniridie présentent à la naissance une anomalie de l'iris ou une anomalie pupillaire et/ ou accompagnée d'un nystagmus. Un glaucome congénital peut être observé plus rarement avec une mégalocornée et un œdème cornéen. Malgré les atteintes oculaires multiples, la plupart des personnes atteintes d'aniridie peuvent conserver une acuité visuelle utile avec une autonomie prolongée grâce à un traitement ophtalmologique approprié.

Iris

L'anomalie oculaire la plus évidente est l'**hypoplasie ou l'aplasie de l'iris**. La sévérité varie d'un iris quasiment normal à une absence totale d'iris dans laquelle le reliquat de la racine de l'iris est parfois visible à la gonioscopie, à l'OCT du segment antérieur ou à l'UBM. Dans les cas moins extrêmes, la taille de la pupille peut être normale, mais il peut y avoir une perte de l'architecture de la surface de l'iris ou présence d'une transillumination irienne [*Hingorani et al, 2009*]. D'autres anomalies de l'iris regroupent des défauts partiels de l'iris (ressemblant à un colobome) ou des pupilles excentriques ou mal formées incluant des ectopions de l'iris [*Nelson et al, 1984*].

Cristallin (cataracte pédiatrique et adulte)

L'opacification du cristallin dans les formes de cataracte congénitale (souvent limitées à des opacités non obturantes) est fréquente [*Gramer et al, 2012*]. Il existe parfois une vascularisation persistante de la capsule antérieure du cristallin (*tunica vasculosa lentis*) ou un reliquat de la membrane pupillaire. L'opacification du cristallin est rarement assez dense pour nécessiter la phacoexérèse au cours de petite enfance, mais elle se développe comme visuellement significative finalement chez 50%-85% des sujets touchés, souvent vers l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Une subluxation, une ectopie ou un lenticône postérieur peuvent aussi être rarement observés.

Syndrome de fibrose oculaire du Segment Antérieur (SA)

Le syndrome de fibrose oculaire récemment décrit peut survenir dans 5 à 10 % des cas, suite à une chirurgie oculaire (kératoplastie pénétrante, phacoexérèse avec plus ou moins implant IntraOculaire (LIO), valve de drainage antiglaucomateuse). Une membrane fibrotique rétro-cristallinienne et rétro-cornéenne provenant de la racine du tissu rudimentaire de l'iris s'installe et provoque des complications (luxation d'implant, capsulophimos, et un décollement de rétine [*Tsai et al, 2005*].

Le glaucome et Pression intraoculaire (PIO)

Le diagnostic de glaucome est porté devant une élévation de PIO et une altération des fibres optiques, une excavation papillaire et/ ou une dégradation du champ visuel. La mesure de la PIO doit être interprétée selon la pachymétrie, souvent élevée, surévaluant ainsi la mesure et l'âge de l'enfant. Le glaucome est fréquent chez les patients atteints d'aniridie et peut concerner deux tiers des cas [*Gramer et al, 2012*]. Le début du glaucome commence habituellement chez le grand enfant ou à l'âge adulte. Le glaucome congénital de la naissance à 3 ans est plus rare [*Gramer et al, 2012*].

Le glaucome qui est l'une des complications les plus fréquentes de l'aniridie, est consécutif à un dysfonctionnement du trabéculum. Le pronostic du glaucome dans l'aniridie est toujours sévère [Balekudaru et al, 2017]. Plus de la moitié des patients aniridiques développeront un glaucome nécessitant une surveillance régulière de tension oculaire et une prise en charge médico-chirurgicale adaptée depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte.

Kératopathie et insuffisance limbique

La kératopathie (atteinte de la cornée) est une manifestation relativement tardive dont les causes sont multifactorielles, comprenant les anomalies des cellules souches limbiques et une cicatrisation anormale des plaies [Ramaesh et al, 2005]. Ceci met en évidence le concept de kératopathie liée à l'aniridie qui atteint les patients de façon précoce et plus sévère [Ihnatko et al, 2016 ; Lee et al, 2018]. L'insuffisance limbique est responsable d'une opacification progressive de la cornée avec néovascularisation [Lapid-Gortzak et al, 2018]

L'évolution de la **dégénérescence cornéenne** syndromique est périphérique au point de départ et envahit progressivement le limbe avec des vaisseaux anormaux pénétrant dans la cornée. Ceci est dû à une insuffisance en cellules souches limbiques épithéliales qui aboutit à l'envahissement progressif de la cornée par l'épithélium conjonctival [Secker and Daniels 2008 ; Bremond-Gignac et al, 2018 ; Pauklin et al, 2010]. L'insuffisance en cellules souches limbiques est habituellement absente à la naissance. Elle se développe souvent précocement pour devenir complète à l'âge adulte. Elle entraîne une baisse de vision par opacification progressive de la cornée avec néovascularisation, des douleurs et une photophobie. Son diagnostic repose sur l'examen à la lampe à fente : perte des palissades de Vogt, épithélium cornéen opaque irrégulier, perméabilité accrue de l'épithélium cornéen à la fluorescéine, défauts épithéliaux, néovascularisation cornéenne superficielle [Deng et al, 2019]. L'OCT de segment antérieur permet de quantifier l'atteinte épithéliale cornéenne : augmentation de la variabilité de l'épaisseur épithéliale, perte des structures de la niche limbique (palissades de Vogt et cryptes limbiques), [Lagali et al, 2013 ; Banayan et al, 2018].

L'insuffisance en cellules souches limbiques est le plus souvent associée à une fibrose du stroma cornéen qui est diagnostiquée à la lampe à fente et à l'OCT [Borderie 2015]. Cette fibrose participe à la baisse de la vision.

Surface oculaire et opacités de cornée

La cornée présente une anomalie limbique évolutive depuis l'enfance responsable de d'atteintes variables. Elle évolue depuis une **kératopathie périphérique** simple avec perturbation du temps de rupture du film lacrymal (*break-up time*) jusqu'à une opacification progressive néovascularisée en croissant depuis le limbe (**pannus cornéen**) qui peut parfois s'étendre jusqu'au centre de la cornée. A un stade évolué, l'opacification cornéenne est complète avec fibrose. L'atteinte du limbe cornéen est visualisable assez précocement. L'atteinte du film lacrymal est très fréquente et favorise les kératopathies. L'épaisseur centrale de la cornée est souvent augmentée, pouvant conduire à une surestimation de la mesure de la PIO par la tonométrie [Brandt et al, 2004]. Une microcornée ou une mégalocornée sont parfois observées [Lipsky & Salim 2011, Wang et al, 2012].

Fovéa

L'hypoplasie fovéolaire est habituellement (mais pas systématiquement) présente dans l'aniridie, notée avec réduction du reflet fovéolaire, hypopigmentation maculaire et présence de vaisseaux rétiniens dans la zone avasculaire fovéolaire centrale. Les images d'OCT peuvent clairement délimiter l'absence d'architecture fovéolaire normale avec absence de dépression maculaire [Thomas et al, 2011 ; Sannan et al, 2017].

Rétine et nerf optique

Un décollement de rétine survient rarement; il est le plus souvent en rapport avec une myopie forte ou une chirurgie intraoculaire du cristallin. Très rarement, des manifestations rétinienne primaires comme une rétinopathie vasculaire exsudative ou une dégénérescence chorioretinienne peuvent être observées [Hingorani et al, 2009 ; Aggarwal et al, 2011].

L'hypoplasie du nerf optique concerne jusqu'à 10% des patients. Des cas de colobomes de nerf optique ont été rapportés [McCulley et al, 2005].

Autres manifestations oculaires

Les individus atteints d'aniridie peuvent présenter des erreurs de réfraction importantes et peuvent développer un strabisme secondaire en plus du nystagmus.

2.5.2 Complications extra-oculaires (hors syndromiques)

Système nerveux central (SNC)

Les patients atteints d'aniridie isolée ou de mutations des gènes *PAX6* sans aniridie peuvent présenter un retard mental, des crises d'épilepsie, une olfaction réduite (anosmie) et une atteinte de la cognition, des anomalies du sommeil, des problèmes de comportement ou un retard de développement. Des anomalies du SNC (des anomalies de la substance grise dans le cortex cingulaire antérieur, le cervelet et les lobes temporaux et occipitaux, des déficits en substance blanche et un volume réduit du corps calleux, l'absence de glande pinéale, l'absence de commissure blanche antérieure, une hypoplasie des bulbes olfactifs) sont parfois observées à l'IRM [Sisodiya et al, 2001 ; Dansault et al, 2007 ; Bamiou et al, 2007 ; Abouzeid et al, 2009 ; Valenzuela et al, 2004 ; Yogarajah et al, 2016]. Il a été démontré que les mutations de *PAX6* provoquaient des anomalies de la migration neuronale, des troubles autistiques ou d'authentiques schizophrénies [Maekawa et al, 2009]. La première démonstration que *PAX6* s'exprime dans le télencéphale embryonnaire humain [Gérard et al, 1995 ; Strachan et al, 1997].

Anosmie

Des anomalies non oculaires associées à un phénotype particulier ont été rapportées chez les patients aniridiques y compris l'anosmie ou l'hypoosmie. Ces cas restent très peu nombreux [Martha et al, 1995 ; Sisodiya et al, 2001].

Diabète

Le diabète est plus fréquent chez les patients aniridiques avec mutation du gène *PAX6* qui est impliqué dans la formation du pancréas. La glycémie est à surveiller régulièrement ainsi que la surcharge pondérale chez tous les patients aniridiques. Un sous-groupe de patients atteints du syndrome WAGR présente une obésité grave dans l'enfance (acronyme WAGRO). Il faudra orienter le patient vers l'endocrinologue afin notamment d'assurer la prise en charge du diabète si nécessaire [Peter et al, 2013].

Audition

Un transfert interhémisphérique anormal est présent dans certains cas et peut causer des difficultés auditives. Cette constatation est particulièrement importante dans le contexte de la déficience visuelle associée [*Bamiou et al, 2007 ; Abouzeid et al, 2009*].

2.5.3 Formes syndromiques de l'aniridie

L'aniridie peut aussi être associée à plusieurs manifestations systémiques constituant alors une aniridie syndromique.

- **Syndrome WAGR** : avant de connaître les résultats des tests génétiques confirmant l'aniridie (isolée ou syndromique), une échographie rénale doit être faite tous les 1 à 3 mois pour vérifier l'absence d'une possible tumeur rénale (Syndrome WAGR), [*Fischbach et al, 2005 ; Clericuzio et al, 2011 ; Brémond et al, 2005b*]
- **Syndrome WAGRO** (Wilms tumor, Aniridia, Genitourinary anomalies, mental Retardation and Obesity). L'association de l'obésité dans le spectre WAGR, notifiée avec l'acronyme WAGRO a été confirmée [*Brémond-Gignac et al 2005a*].
- **Syndrome de Gillespie** (*description initiale par Gillespie Fr en 1965*) est une entité clinique rare (associant une aniridie partielle, un syndrome cérébelleux et un retard de développement) et bien distincte de l'aniridie autosomique dominante. Après avoir soigneusement éliminé un syndrome WAGR par une étude chromosomique, le diagnostic peut être posé dès la première année de vie sur la constatation d'une triade, associant une aniridie partielle congénitale caractéristique, un déficit intellectuel et une ataxie cérébelleuse. Le tableau clinique complet peut se constituer ultérieurement parallèlement à l'apparition des anomalies radiologiques. Il n'y a **pas de mutation de PAX6** mais une mutation du gène *ITPR1* dont la transmission est **variable** [*Nelson et al, 1997 ; Gerber et al, 2016*].

2.6 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée, par le médecin généticien évoquant cliniquement le diagnostic ou le clinicien en charge du handicap visuel ou le prescripteur de l'analyse moléculaire qui a permis de confirmer le diagnostic.

Cette consultation comprend :

- l'explication du diagnostic ;
- la planification de la prise en charge et du suivi ;
- le conseil génétique pour le patient et sa famille.

Elle peut associer les différents membres de l'équipe multidisciplinaire, notamment généticien, ophtalmologiste, neuro-pédiatre, psychologue et assistante sociale. La présentation des associations de patients est faite à cette occasion. Les coordonnées sont communiquées aux patients ou parents.

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

∞ sur l'histoire naturelle et le pronostic de l'aniridie, 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 de la maladie 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 points discutés avec les parents.

2.7 Conduite du diagnostic génétique - Conseil génétique

L'aniridie est une maladie autosomique dominante à forte pénétrance et aux manifestations multiples. **La consultation de 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 conseiller et 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. Chaque patient porteur d'une aniridie ou issu d'une famille dans laquelle une aniridie a été identifiée doit bénéficier d'une consultation de conseil génétique.

Environ deux fois sur trois, l'anomalie est transmise par un parent atteint. Environ un tiers des aniridies survient de manière sporadique, c'est-à-dire que le cas index est la première personne de la famille à porter l'anomalie oculaire et la mutation du gène. A partir du moment où un individu en est porteur, l'aniridie se transmet selon un mode autosomique dominant, ce qui permet de prédire un risque de 50 % pour les descendants d'un sujet atteint [Gronskov et al, 2001 ; Valenzuela et al, 2004 ; Reed and Falls, 1955].

Dans les formes sporadiques, la mutation du gène *PAX6* survient *de novo* dans la lignée germinale de l'un des parents sains. Occasionnellement l'anomalie peut être présente à l'état de mosaïque chez un des parents et le risque de récurrence dans la fratrie d'un enfant atteint d'une forme sporadique est faible ($\leq 1\%$) mais non nul [Robinson et al, 2008 ; Gronskov et al, 1999 ; Reed and Falls, 1955 ; Gautier et al, 2014]. Ce qui peut amener, selon le souhait des parents, à la réalisation d'un diagnostic prénatal lors d'une future grossesse impliquant l'un ou les deux membres du couple.

3 Prise en charge thérapeutique : médicale et chirurgicale de l'aniridie et de ses complications associées

Les personnes atteintes d'aniridie peuvent également présenter des affections secondaires. Néanmoins, ces pathologies ne se développeront pas toutes chez la plupart des patients aniridiques voire pas du tout chez certains d'entre eux.

Prise en charge et pronostic (résumé): Un **contrôle ophtalmologique précoce et régulier auprès de spécialistes de centre de référence maladies rares est indispensable** pour prévenir et gérer les risques associés à l'aniridie. Des **tests génétiques** doivent être systématiquement effectués dès le diagnostic ophtalmologique afin de mettre en évidence les gènes mutés et / ou d'écarter un éventuel syndrome associé.

Il est également nécessaire de **mesurer la pression intraoculaire au moins initialement, puis régulièrement et selon l'âge** (tous les 6 mois afin de détecter l'apparition d'un glaucome). Le glaucome doit être traité prioritairement et tant que cela est possible par des collyres sans conservateur. La sécheresse oculaire et la transparence cornéenne doivent être particulièrement surveillées et traitées chez ces personnes qui ne sont pas de bons candidats aux greffes cornéennes profondes du fait de leur déficience en cellules souches limbiques. La kératoplastie est contre-indiquée en cas d'insuffisance limbique.

La photophobie doit être prise en charge par des verres teintés.

L'aniridie a pour conséquence une déficience visuelle (l'acuité visuelle moyenne se situant autour de 1 à 2/ 10ème chez le jeune adulte) et une photophobie de sévérité variable.

3.1 Objectifs

- contrôler précocement l'aniridie et prévenir ces complications ;
- traiter les complications (glaucome en particulier) ;
- traiter les complications cornéennes ;
- assurer une éducation thérapeutique pour le patient et sa famille ;
- assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille.

3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence. La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels, libéraux et à l'hôpital, qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre (*cf.* § 2.2). Une coordination avec un établissement spécialisé pour malvoyants est nécessaire, quand les premiers signes d'amblyopie apparaissent.

Il faudra signaler que des précautions particulières sont à prendre pour la chirurgie du fait des complications spécifiques qui doivent être anticipées : œil sec, syndrome de fibrose du segment antérieur, glaucome et opacification de la cornée.

3.3 Prise en charge clinique de l'aniridie - traitements médicaux et chirurgicaux de la maladie

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement permettant de guérir de l'aniridie. Cependant trois axes de recherches prometteurs sont en cours. Une étude récente sur souris a montré que l'ataluren [*Peltz et al, 2013*], une petite molécule capable de passer outre les signaux de terminaison illicites liés à des mutations non-sens, est capable de freiner la progression de l'aniridie mais également de corriger les défauts du développement de la

rétilne, cornée et du cristallin [Gregory-Evans et al, 2014]. Un essai clinique de phase II est en cours sur des patients atteints d'aniridie (STAR ; résultats prévus mi-2019). D'autre part, il est maintenant possible de produire des cellules limbiques à partir de sang de patients par reprogrammation cellulaire [Nagosa et al, 2017]. Cela permet d'envisager dans les prochaines années des greffes autologues de cellules limbiques de patients atteints d'aniridie [Chakrabarty et al, 2018]. Finalement, la recherche de molécules-médicaments capable de traiter l'aniridie est en cours, entre autres, grâce au premier modèle cellulaire d'ARK produit récemment à partir de cellules limbiques par la technique de Crispr/Cas9 [Roux et al, 2018].

Les mesures simples de la prévention oculaire sont importantes chez les patients atteints d'aniridie : examen régulier et correction des erreurs de réfraction. L'aniridie nécessite une correction des anomalies de réfraction par verres correcteurs, teintés ou photochromiques pour réduire la sensibilité à la lumière. Les lentilles de contact souples sont fortement déconseillées du fait de l'insuffisance limbique le plus souvent observée très précocement.

Une prise en charge de l'amblyopie par occlusion ou par pénalisation optique Ryser, est cependant à équilibrer selon la malvoyance et le nystagmus. Les aides optiques pour la basse vision sont particulièrement importantes à mettre en place.

3.3.1 Évaluation de l'aniridie suite au diagnostic initial

De façon à déterminer la progression de la maladie et les thérapeutiques à mettre en œuvre chez le patient atteint d'aniridie congénitale, il est recommandé :

- Une évaluation de l'oculomotricité qui précisera la nature du nystagmus ;
- Une **évaluation de l'acuité visuelle** souvent difficile du fait du nystagmus ou de l'âge de l'enfant, **du degré de reliquat irien** et de l'état anatomique et fonctionnelle de l'angle irido-cornéen, **de la présence d'hypoplasie fovéolaire et de l'atteinte du nerf optique** ;
- Une évaluation de **l'atteinte de la cornée, de la cataracte et du glaucome** qui constituent les causes de baisse d'acuité visuelle progressive jusqu'à la cécité ;
- Une évaluation génétique clinique, cytogénétique et moléculaire.

Les différents traitements des manifestations de l'aniridie sont résumés ci-dessous.

3.3.2 Traitement de la photophobie – verres teintés

• **Photophobie** : sensibilité à la lumière qui peut éblouir et rendre la vision difficile. Elle peut aussi provoquer un inconfort, des douleurs ou des maux de tête. Les lentilles de contact colorées, teintées ou artificielles peuvent réduire la sensibilité à la lumière ou restaurer un aspect plus normal de l'œil mais sont fortement déconseillées du fait d'une mauvaise surface oculaire et d'un film lacrymal anormal. La photophobie s'intensifie avec l'âge.

• **Les verres correcteurs teintés ou photochromiques** sont utilisés pour réduire la sensibilité à la lumière associée à l'absence de diaphragme pupillaire.

3.3.3 Traitement du ptosis, des anomalies réfractives, du nystagmus et du strabisme

Les erreurs de réfraction (myopie forte, hypermétropie forte, astigmatisme) doivent être dépistées et suivies.

► Ptosis

Le ptosis est quasiment constant chez l'adulte à des niveaux d'atteinte différents. Les ptosis sévères de la paupière supérieure peuvent bénéficier d'une chirurgie de suspension frontale pour améliorer le champ visuel et dégager l'axe optique. Il n'y a pas en général d'indication du traitement chez les enfants, [Peralta et al, 2015]. Les indications chirurgicales sont restreintes aux ptosis sévères de l'adulte.

► Myopie forte

La **myopie forte** est une maladie évolutive définie par une élongation progressive du globe oculaire au cours de la vie. Dans le cadre des patients aniridiques, la myopie est induite par le phénomène de déprivation visuelle pour la plupart des cas.

Les patients ne sont pas de bons candidats à la chirurgie réfractive.

► Strabisme et nystagmus

Les strabismes décrivent toutes les formes de déviation oculaire. Un strabisme peut être corrigé par lunettes ou par chirurgie. La prise en charge nécessite une collaboration étroite entre l'ophtalmologiste et l'orthoptiste et peut nécessiter un traitement médical plus ou moins associé à une chirurgie des muscles oculo-moteurs.

Le nystagmus est quasi constant et détecté le plus souvent après 6 semaines de vie. Chez les patients aniridiques, le nystagmus est observé habituellement avec absence de position de blocage.

Le traitement nécessaire de l'amblyopie (anisométrique ou strabique) par occlusion peut s'avérer compliqué du fait du nystagmus et de l'hypoplasie maculaire.

3.3.4 Insuffisance limbique, anomalies cornéennes et traitement de la surface oculaire

L'insuffisance limbique qui entraîne une opacification progressive de la cornée doit être traitée dès les premiers signes avec des collyres mouillants sans conservateur. L'occlusion des points lacrymaux par bouchons pourra être utile en complément selon l'état local.

3.3.4.1 Sécheresse oculaire chez les patients adultes

Les traitements comporteront :

- L'instillation de substituts lacrymaux en première intention sans conservateur de préférence ;
- Le collyre à la ciclosporine 0.1 % est utilisé dans les sécheresses oculaires et peut être utile en complément des collyres mouillants ;
- L'utilisation de bouchons méatiques ;
- Le sérum autologue au long cours ou en cas d'ulcération donne des résultats très encourageants mais nécessite une compliance pour le patient difficile à réaliser sur le long terme [Lopez-Garcia et al, 2008].
- Lentilles sclérales dont l'adaptation est difficile mais qui permettent de garder une cornée protégée et lubrifiée en permanence sous la lentille sclérale.

3.3.4.2 Atteinte de la cornée et traitement

En cas d'opacification sévère de la cornée, la greffe de cornée est envisageable mais compromise du fait de l'absence de fonction des cellules limbiques sauf dans certains cas particuliers comme l'enfant.

Il existe des voies de recherche prometteuses concernant le traitement de l'insuffisance limbique par thérapie génique et/ ou cellules souches et molécules thérapeutiques.

Dans l'aniridie, les **anomalies de la cornée** sont fréquentes, à type d'insuffisance limbique progressive. Celle-ci entraîne des opacités souvent rapidement progressives et une vascularisation cornéenne anormale. A la naissance, une sclérocornée peut être présente. L'**insuffisance limbique** va diminuer les chances d'une éventuelle **greffe de cornée** (kératoplastie lamellaire (KL)) au mieux ou kératoplastie transfixiante (KT). De plus, il est possible que la cornée soit altérée et opaque dans le cadre d'une association avec un **glaucome**.

Traitement des opacités cornéennes (atteinte du limbe cornéen) chez les patients aniridiques :

- o La **photokératectomie** n'est pas indiquée dans l'aniridie ;
- o Les **greffes de membrane amniotiques** (GMA) peuvent être utiles dans les ulcérations cornéennes récidivantes mais ont un effet limité dans le temps et doivent être recommencées ;
- o La **greffe de cornée** - kératoplastie lamellaire antérieure profonde ou kératoplastie pénétrante (KP) isolée en cas d'opacités cornéennes bilatérales sévères présente un pronostic très réservé du fait de l'atteinte des cellules souches du limbe.

► Traitement chirurgical des anomalies de la cornée

Les greffes de cornée regroupent toutes les techniques qui œuvrent à redonner une transparence et/ ou une régularité d'une cornée anormale pour améliorer la capacité visuelle voire pour sauver les patients de la cécité. Les rejets de greffe sont très élevés du fait de l'insuffisance limbique. L'apparition d'un glaucome dans ce cadre aggrave le pronostic visuel déjà compromis.

Les centres français spécialisés en greffe disposent des technologies innovantes comme les différentes stratégies de greffe lamellaires qui permettent de ne remplacer que la couche de cornée malade et d'éviter ainsi, dans nombre de cas, le changement de toute la cornée.

- Lorsque l'opacification de la cornée provoque une réduction visuelle significative, une greffe de la cornée (KL ou KT) peut être envisagée; cependant, en présence de la déficience importante des cellules souches limbiques observées dans l'aniridie, la KT seule a un pronostic faible de réussite [Tiller et al, 2003].

- Seule la transplantation de cellules souches limbiques, antérieure ou simultanée à la kératoplastie peut être réalisée mais nécessite une allogreffe car les deux yeux sont généralement affectés. Cela peut prendre la forme d'une feuille de cellules souches cultivées ou d'une transplantation de tissu limbique [Lee et al, 2008].

Cependant, cette thérapie est associée à un risque très élevé d'échec. L'immunosuppression systémique permanente peut être nécessaire pour prévenir le rejet. La question de savoir si l'utilisation de cellules souches cultivées de la muqueuse buccale peut avoir un rôle bénéfique est encore incertaine [Borderie 2015].

► Kératoprothèses de Boston

L'utilisation de la **kératoprothèse de Boston** est un dispositif pour la gestion de la kératopathie associée à l'aniridie (AAK) et peut fournir une solution au problème des rejets de greffe (récurrents dans la AAK), [Bakhtiari et al, 2012]. Le pronostic reste cependant très réservé à long terme mais permet de restaurer une vision pendant une durée utile au patient [Hoffart et al, 2017]. Les nombreuses complications des kératoprothèses sont les membranes rétroprothétiques, les endophtalmies, les hyalites stériles, les décollements de rétine, les glaucomes et l'extrusion.

3.3.5 Traitement du glaucome

► Glaucome

Le glaucome est la complication la plus fréquente. Il n'est habituellement pas présent dès la naissance. Il survient en général dans l'enfance ou l'adolescence et il est consécutif à un dysfonctionnement du trabéculum [Bremond-Gignac, 2007]. Plus de la moitié des aniridiques développeront un glaucome, d'où la nécessité d'une surveillance régulière de la tension oculaire.

L'incidence du glaucome dans l'aniridie au cours de l'enfance varie selon les études de 6 à 75% traduisant probablement une augmentation avec l'âge. Le glaucome dans l'aniridie résulte le plus souvent d'une trabéculodysgénésie ou d'une migration progressive de la racine stromale de l'iris vers l'angle iridocornéen créant alors l'obstruction du trabéculum et la formation de synéchies.

La sévérité du glaucome est en rapport avec le degré de malformation associée de l'angle. L'endothélium cornéen envahit parfois l'angle. Il peut aussi correspondre à un phénomène combiné de glaucome secondaire de l'aphakie après extraction du cristallin opacifié.

Chez les enfants les plus jeunes, il faut effectuer régulièrement des examens sous anesthésie générale (AG) pour vérifier la pression oculaire et pratiquer des échographies pour évaluer la longueur axiale. Chez ces enfants, il faut tenir compte d'un facteur de correction de la tension oculaire en fonction de leur pachymétrie. En effet, la pachymétrie centrale des patients aniridiques est plus importante que dans la population générale [Brandt et al, 2004] et fausse la mesure pachymétrique. Un facteur correctif correspondant devra donc être appliqué à la pression oculaire mesurée pour apprécier sa valeur réelle avant de mettre en route le traitement anti-glaucomeux approprié. Une importance particulière est à attacher à la surveillance de ces patients par gonoscopie et un examen de la papille optique.

Une **dysgénésie de l'angle irido-cornéen** est fréquente (50 à 75% des cas) avec **glaucome**. Ces hypertonies intra-oculaires sont difficilement traitées par des collyres et il faut souvent intervenir chirurgicalement en sachant que ces opérations sont souvent **déliçates** à réaliser. Le traitement médical topique anti-glaucomeux doit être prescrit graduellement sans conservateur et maintenu le plus longtemps possible pour retarder le temps de la première chirurgie.

► Pression IntraOculaire (PIO) - Glaucome

- Le glaucome est traité initialement avec un **collyre anti-glaucomeux** sauf en cas de glaucome congénital ;

• La chirurgie est réservée aux yeux qui ne répondent pas à la thérapie médicale. La prise en charge du glaucome débute par des **anti-glaucomeux topiques** si possible sans conservateur. Les cas réfractaires peuvent nécessiter une chirurgie (trabéculéctomie ou mise en place d'une valve) ou un traitement au laser cyclodiode. Les deux types du traitement sont résumés ci-dessous :

► **Traitement médical du glaucome – utilisation et particularités**

- C'est le 1^{er} traitement utilisé pour le glaucome juvénile des patients adultes aniridiques ;
- Du fait de la toxicité des collyres anti-glaucomeux, il est recommandé d'utiliser des collyres sans conservateur si la classe thérapeutique le permet :
 - o **Les collyres bêtabloquants** ;
 - o **Les collyres analogues des prostaglandines** ;
 - o **Les collyres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique** ;
 - o **Les collyres tartrate de Brimonidine et Brinzolamide - pour les deux traitements** contre indiqués chez l'enfant moins de 8 ans (impératif).

o **La trabéculoplastie sélective au laser, la cyclocryothérapie et la cyclophotocoagulation au laser diode** n'apportent pas de solution véritablement efficace pour éviter la chirurgie. Seule la cyclophotocoagulation au laser diode pourrait être utile chez l'enfant [*Viestenz et al, 2018*].

Chez l'enfant plus âgé ou l'adolescent, un traitement médical anti-glaucomeux classique et ajusté à la réponse tensionnelle (la mesure de la PIO) est toujours tenté en première intention sauf dans les glaucomes congénitaux. Le plus souvent avec le temps, le traitement médical s'avère insuffisant à moyen et long terme et le glaucome nécessite un traitement chirurgical.

► **Traitement chirurgical du glaucome** (chirurgie « filtrante »)

Elle vise à faciliter la circulation du liquide intraoculaire afin de diminuer la tension de l'œil. La trabéculéctomie et la trabéculotomie sont les deux traitements chirurgicaux utilisés comme intervention unique ou combinées pour le glaucome.

- o **La trabéculéctomie** s'impose comme technique de choix pour les patients plus âgés avec ou sans utilisation peropératoire d'antimétaboles (par exemple 5-fluorouracile, mitomycine C). Le taux d'échec reste cependant élevé à moyen terme ;
- o **La trabéculotomie externe ou la goniectomie** sont utiles pour traiter les glaucomes congénitaux.

Si le glaucome se présente chez le très jeune enfant, une indication chirurgicale de trabéculotomie est utile. La goniectomie est une indication chirurgicale qui a été pratiquée en 1999 de manière préventive en cas de fermeture de l'angle irido-cornéen, cependant l'imagerie par l'OCT ou l'UBM de l'angle irido-cornéen montre souvent une absence d'anomalie anatomique et fonctionnelle de celui-ci contre-indiquant la technique.

Le glaucome congénital est plus difficile à traiter. Le traitement médical est généralement inefficace et une intervention chirurgicale est requise. La goniectomie, la trabéculotomie et la trabéculéctomie avec ou sans antimétabolites peuvent être utilisés [*Nelson et al, 1984*].

Les techniques suivantes sont utilisées dans les glaucomes congénitaux :

1. **La trabéculectomie** – technique de 1^{er} choix, elle est utilisée lors de l'échec du traitement médical pour les glaucomes juvéniles et de l'adulte ;
2. **La trabéculotomie** peut être utile pour les glaucomes congénitaux ;
3. **Le laser cyclodiode** est recommandé essentiellement chez l'enfant, mais utilisé en 2^{eme} intention ou dernier recours et plus rarement chez l'adulte. D'autres lasers peuvent être utilisés aussi plus rarement chez l'adulte ;
4. **La sclérectomie profonde non perforante** est pratiquée par certaines équipes ;
5. **Les valves de drainage** constituent le dernier recours chirurgical pour les glaucomes réfractaires.

La chirurgie par valve de drainage (avec ou sans antimétabolites) et/ ou le traitement par laser cyclodiode peut être nécessaire dans les cas réfractaires, bien que ce traitement soit de plus en plus utilisé par certains équipes comme procédure primaire [Kirwan et al, 2002 ; Lee et al, 2010]. Cependant les complications sont très fréquentes.

Le pronostic du glaucome dans l'aniridie est toujours sévère, il nécessite une prise en charge médico-chirurgicale graduée depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte.

3.3.6 Traitement de la cataracte

Une **cataracte** ou des **opacités cristalliniennes** peuvent s'ajouter au tableau clinique. La cataracte congénitale est également une pathologie fréquente associée à l'aniridie. Elle consiste en une ablation du cristallin opacifié par phacoémulsification. Un implant intraoculaire pourra être placé dans le sac cristallinien.

La chirurgie de la cataracte doit être retardée au maximum due aux complications à type de

- Décompensation de la surface oculaire ;
- Du risque de fibrose du SA (5 %) [Tsai et al, 2005].

Le choix de l'implant doit être classique avec LIO hydrophobe placé dans le sac si possible. Les implants rigides et anneaux qui sont à diaphragme sont à éviter car ils induisent à court et moyen terme une décompensation glaucomateuse.

La chirurgie de cataracte peut améliorer l'acuité visuelle chez les personnes ayant des cataractes denses mais ne doit pas être réalisée précocement du fait du risque majeur de complications telles que la décompensation de l'insuffisance limbique et la fréquence du syndrome de fibrose du segment antérieur. Le syndrome de fibrose aniridique rare est traité par chirurgie. L'extraction du cristallin peut améliorer considérablement l'acuité visuelle chez les personnes ayant des opacités cristalliniennes sévères. Il faut se rappeler que dans l'aniridie, l'amélioration visuelle après l'intervention chirurgicale est limitée par une hypoplasie fovéolaire. Ainsi, les opacités du cristallin légères à modérées peuvent ne pas nécessiter d'intervention chirurgicale :

- i) Les enfants nécessitent rarement, initialement une intervention chirurgicale ;
- ii) Chez les adultes, la phacoémulsification peut être couronnée de succès.

Le syndrome de fibrose du segment antérieur survient dans 7 à 10% des cas de chirurgie du segment antérieur de l'œil (cataracte seulement). L'intervention chirurgicale est recommandée au premier signe du syndrome de fibrose aniridique [Tsai et al, 2005].

3.3.7 Prise en charge de formes syndromiques d'aniridie

Les formes syndromiques nécessitent un dépistage de la Tumeur de Wilms dans le syndrome WAGR. Dans ces cas une chimiothérapie et/ ou néphrectomie est indiquée. Dans le syndrome de Gillespie l'atteinte cérébelleuse doit être suivie.

3.4 Prise en charge paramédicale de la déficience visuelle – aides optiques

3.4.1 Objectifs

La déficience visuelle et la photophobie entraînent 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.

3.4.2 Professionnels paramédicaux et médico-sociaux impliqués dans la prise en charge de la basse vision et modalités de coordination

► Orthoptiste et orthoptiste spécialisé en basse vision

Le professionnel paramédical de la filière visuelle évalue les capacités visuelles, les besoins et les motivations des personnes atteintes. Il aide à utiliser les capacités visuelles restantes et permet de développer les mécanismes de compensation de la déficience visuelle au cours de séances de rééducation spécifique « **basse-vision** ». Il travaille en étroite collaboration avec l'ophtalmologiste ainsi qu'avec l'opticien spécialisé en basse-vision. La prise en charge basse vision doit être le plus précoce possible et d'autant plus tôt que la basse visuelle est sévère.

► Opticien spécialisé en basse vision et pour les enfants

Il conseille sur les aides techniques appropriées aux besoins spécifiques de chaque enfant et chaque adulte (aide au choix des verres correcteurs teintés, ajuste le niveau des verres teintés en fonction des besoins et des ambiances lumineuses rencontrés par la personne)

Les aides optiques regroupent en vision de près afin de permettre la lecture P4 ou P2, la mise en place des aides (une loupe à main, un système microscopique, un système télescopique, une vidéo-loupe ou sur l'ordinateur un logiciel agrandisseur de caractères) ;

Les aides optiques regroupent en vision de loin de façon ponctuelle en statique la mise en place d'une monoculaire 6 ou 8 fois (pour lire le nom d'une rue, le numéro d'un immeuble).

► Education thérapeutique des patients et des aidants familiaux

Le retour d'expérience des patients experts de leur pathologie vers les personnes atteintes et leur famille est complémentaire de la prise en charge médicale, paramédicale et médico-sociale. Elle permet à court, moyen et long terme une plus grande prévention et une gestion optimisée des risques associés à l'aniridie isolée.

► **Instructeur en orientation mobilité (ex locomotion)**

Il aide les personnes dans leurs déplacements de la vie quotidienne, notamment dans les situations difficiles pour mieux comprendre leur environnement et pour mieux utiliser leur champ de vision même s'il est réduit, afin de se déplacer de manière plus sécurisée à l'intérieur comme à l'extérieur.

L'instructeur en orientation mobilité permet d'apprendre à utiliser au mieux le reste visuel du patient. Il permet aussi de pouvoir acquérir des techniques de repérage sensoriel, divers compensatoires, de pouvoir s'approprier des trajets du quotidien personnel ou professionnel. Il teste au domicile du patient des verres teintés extérieur et/ou intérieur, l'aide optique en vision de loin, le besoin d'une canne longue blanche, de chien guide pour utiliser de façon autonome les transports en commun bus, métro, RER, train, tramway.

► **Rééducateur en Autonomie dans la Vie Journalière (AVJ)**

Il permet d'acquérir une autonomie individuelle, sociale et professionnelle grâce à des techniques spécifiques. Lorsque la baisse de la vue devient gênante, le rééducateur en AVJ, après avoir analysé les difficultés, propose les aides techniques et les conseils nécessaires à l'autonomie (cuisine, toilette, écriture, gestion de son argent...). Pour ce faire, il peut utiliser des mises en situation d'activité ou de travail proches de la vie quotidienne, devenant ainsi une sorte d'interface entre la personne et son environnement. Il peut aussi concevoir et réaliser des appareillages qui faciliteront l'autonomie (étiquettes en relief sur les produits alimentaires ou ménagers, etc.)

► **Aides éducationnelles**

Celles-ci doivent prendre en compte la notion de malvoyance sévère du futur adulte, les éventuels troubles auditifs (appareillage auditif pour l'amélioration de l'audition) et les troubles d'apprentissage. En cas de troubles de l'apprentissage importants, l'enfant pourra être pris en charge en milieu spécialisé.

► **Assistant sociale**

Il conseille sur l'accès aux droits administratifs et sur les moyens de financements des aides techniques, humaines ou l'aménagement du domicile. Il peut aider à déposer un dossier de demande de prestations.

► **Psychomotricien**

L'objectif de son travail est la prise en charge de l'incoordination et de la lenteur de réalisation motrice. Le psychomotricien propose une prise en charge globale avec des expériences sensori-motrices variées et un accompagnement permettant aux personnes de s'approprier leur corps et de retrouver un équilibre psychocorporel. Il aide aussi à améliorer la motricité globale et la motricité fine.

► **Ergothérapeute**

Il favorise le développement des aptitudes manuelles, gestuelles, tactiles parallèlement au travail sur la concentration, l'organisation et la mémorisation. Il est amené à travailler sur les prérequis du Rééducateur en Autonomie dans la Vie Journalière (*voir ci-*

dessous). Les activités proposées permettent d'améliorer la motricité fine et plus particulièrement la discrimination du toucher et sa fonction exploratrice. Il met également en place des moyens de compensation comme pour l'informatique adaptée. L'ergothérapeute aide à manipuler des outils (crayon, ciseaux, couverts), à utiliser l'informatique adaptée (avec un logiciel agrandisseur de caractères) et s'habituer à l'apprentissage du braille 6 points et du braille informatique 8 points.

► Psychologue

Le suivi psychologique peut être proposé :

- o pour la famille à l'annonce du diagnostic ;
- o pour la personne atteinte afin qu'elle exprime ses émotions et fasse reconnaître sa souffrance psychologique, notamment lors des phases dégénératives ;
- o pour appréhender l'aspect héréditaire de la maladie et le risque de transmettre la maladie aux enfants ;
- o pour les proches afin de les aider à adopter la meilleure attitude vis-à-vis de la personne atteinte : par exemple, éviter les non-dits ou la surprotection qui pourrait freiner la capacité d'autonomie ;
- o pour la fratrie: éviter l'indifférence des frères et sœurs ou qu'ils se sentent redevables ou qu'ils se sentent délaissés par les parents qui portent toute leur attention sur l'enfant atteint.

► Orthophoniste

Les enfants déficients visuels peuvent être confrontés à des troubles particuliers pour l'acquisition de la lecture et de l'écriture. Dans ce cas, l'aide d'une orthophoniste peut s'avérer utile. L'orthophonie précoce est orientée sur le retard d'acquisition du langage, les troubles de phonation, les troubles de construction des phrases. Celle-ci doit être débutée aux premiers signes de retard ou troubles du langage.

► Kinésithérapeute

Il peut aider à la prise en charge de problèmes de cervicales et de dos provoqués par des attitudes corporelles que les personnes peuvent adopter du fait de la malvoyance, de la cécité ou de la position de blocage du nystagmus. Le médecin du centre de référence ou le médecin traitant ou le rhumatologue peuvent éventuellement orienter vers d'autres professionnels paramédicaux référencés.

3.4.3 Prise en charge de la déficience visuelle (basse vision)

La rééducation fonctionnelle et certaines aides techniques peuvent pallier les situations de handicap) et apporter une meilleure qualité de vie aux personnes atteintes (voir «*Quelles sont les aides mises en œuvre pour prévenir et limiter les situations de handicap*») [Brémond-Gignac-GÉNIRIS, *L'aniridie isolée, Encyclopédie Orphanet du Handicap*, 2016].

- **Aides techniques** (aides basse-vision optiques et non optiques, etc.) et **aides électroniques**

Aides basse-vision optiques : lunettes grossissantes, loupes mécaniques, loupes électroniques, systèmes microscopiques et télescopiques, vidéo-agrandisseurs.

Aides basse-vision non optiques : livres à gros caractères, montres parlantes, cadran de téléphone à gros caractères ; pupitres de lecture, tables inclinées, lampes de bureau à tube fluorescent (éclairage en évitant les ampoules LED), guide écriture, feutre de couleur noire, les verres correcteurs teintés (plein champ ou dégradés, plus foncés à l'extérieur et plus claires à l'intérieur).

Les loisirs comme la lecture peuvent se faire avec des livres en caractères agrandis et les bibliothèques sonores. La vision du patient aniridique peut fluctuer au cours de la journée surtout pour les aniridies avec glaucome.

L'enfant aniridique s'adapte facilement aux verres correcteurs photochromiques. Il va à l'école avec une seule paire de lunettes sur son visage, plus simple pour les parents et les enseignants. Les erreurs de réfraction doivent être dépistées et suivies car la plupart des adultes aniridiques arrivent en consultation de contrôle ophtalmique sans verres correcteurs.

Aides basse-vision électroniques : ordinateurs avec le logiciel agrandisseur de caractères et/ou synthèse audio et/ou plage tactile braille, dispositifs de lecture informatisés intégrés sur liseuse tablette, dispositifs de reconnaissance des textes et des visages utilisant l'intelligence artificielle.

Il est important que les personnes atteintes d'aniridie protègent leurs yeux avec des **lunettes de soleil et/ ou de natation anti UVA et UVB, avec 100 % de protection** pour les activités extérieures ou les activités nautiques : aussi bien pour la photophobie que pour éviter le risque de survenue de cataracte et également pour protéger la cornée (de l'eau salée, du chlore de la piscine, du vent et de la poussière, de la neige en montagne d'hiver...). Il faut prévoir une monture bien enveloppante pour le visage de type monture « coque » pour aller à la mer ou en montagne. Pour les sports en plein air, il est important de porter des lunettes de soleil hautement protectrices et englobantes ; pour les sports nautiques - de porter des lunettes de natation avec correction (si nécessaire) et solaires hautement protectrices.

Les surfaces vitrées des lieux de vie personnels, professionnels, des véhicules doivent être protégés par des stores / rideaux occultants ou traités avec des films anti UVA et UVB selon les besoins spécifiques.

Le port de **lentilles de contact et de lentilles thérapeutiques de couleur est fortement déconseillé** en raison de la kératopathie, d'une possible anomalie du film lacrymal (larmes) et de la sécheresse oculaire, de la fragilité et de la dégénérescence cornéenne induite. Si l'utilisation de collyres ou de gels pour les yeux est nécessaire, il est important qu'ils soient prioritairement sans conservateur (unidoses ou en flacon sans conservateur).

Les aides techniques destinées à la compensation du handicap visuel comprennent :

- **Les aides à la mobilité et aux déplacements**

- o Verres teintés (vitres des voitures teintées) avec filtres protecteurs ; luxmètre permettant de mesurer précisément l'intensité lumineuse ; casquette, chapeau à larges bords ou visièrre pour compléter la protection ; monoculaires ou jumelles pour lire des informations éloignées ;

- o Canne longue blanche, canne blanche électronique ;

o Chien guide (aide animalière), la canne et le chien guide nécessitent un apprentissage auprès d'un spécialiste de la locomotion.

o Objets connectés pour sécuriser les déplacements : par exemple GPS vocaux pour piétons.

En cas de très basse vision ou de cécité il est envisageable d'acquérir les techniques de CANNE BLANCHE, en particulier pour les cannes électroniques. L'accompagnement par un chien guide nécessite aussi un apprentissage.

- **Les aides à la communication**

o **Aides basse-vision non optiques** : machine à lire, livres et revues à gros caractères / caractères contrastés / édition tactile, montres parlantes, clavier et ordinateurur braille, etc ;

o **Aides basse-vision optiques** : loupe de lecture, lunettes loupes, (télé-)agrandisseur, lecture gros caractères ;

o **Aides basse-vision électroniques** : 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, transcription braille, smartphone accessible aux déficients visuels, etc.

- **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, et / ou 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 car les conséquences de l'aniridie isolée varient selon les personnes, leurs capacités visuelles et de compensation du handicap visuel.

La prise en charge médico-socio-éducative doit être précoce afin d'éviter tout retard de développement lié à un déficit visuel.

Elle fait intervenir une équipe multidisciplinaire permettant de favoriser le développement physique, cognitif, émotionnel et social de l'enfant grâce aux :

- **apprentissages avec l'aide de professionnels paramédicaux/ médico-sociaux** pour adapter les capacités visuelles à l'environnement (orthoptiste, opticien spécialisé « enfants » et « basse-vision », ergothérapeute, Rééducateur en Autonomie dans la Vie Journalière (AVJ), psychomotricien, instructeur en locomotion, psychologue) et des

- **aides humaines** : aide familiale ou l'AESH (Éducateur ou enseignant spécialisé) pour déficient visuel en vue d'adaptation de documents pédagogique contrastés et épurés et d'éviter l'encombrement visuel, transcription de documents) ; animateur socio-culturel.

- **aides techniques** (aides basse-vision optiques et non optiques, etc.).

3.5 Rééducation, réadaptation et autres éléments de compensation de la déficience visuelle

Comme pour toute affection de l'œil, les troubles de la réfraction doivent être corrigés de manière optimale. Quelques précautions peuvent diminuer la symptomatologie (conditions d'éclairage, protection à l'éblouissement, etc.). Le port de verres protecteurs et filtrants adaptés, le port d'un chapeau à visière, protégeant de la luminosité et des rayons ultraviolets sont recommandés. Il est également conseillé d'éviter les expositions au soleil sans cette protection (mer, montagne), (*cf. chapitre « Basse vision » 3.4*).

Une rééducation précoce et une réadaptation aux troubles de la vision par une équipe spécialisée dans le domaine du handicap visuel sont recommandées (*cf. chapitre « Éducation thérapeutique 3.5.1*). En cas de handicap visuel important, l'enfant sera pris en charge en collaboration avec une équipe ou un établissement spécialisé pour malvoyants. Un chien guide d'aveugle peut être une aide précieuse en cas de cécité, avec possibilité de faire une demande d'aide auprès d'une MDPH.

3.5.1 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique constitue une des dimensions de l'activité de soins. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient ayant une aniridie et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

L'éducation thérapeutique est d'abord centrée sur l'enseignement relatif à l'utilisation du matériel de rééducation des troubles de vision. Elle comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient (adulte, adolescente) et de sa famille pour les petits enfants. Une éducation thérapeutique est également nécessaire en cas de complications d'aniridie telles que le glaucome, la cataracte, le ptosis, le nystagmus, l'aplasie fovéolaire, l'hypoplasie du nerf optique ou de la macula, l'ectopie du cristallin et la photophobie.

Une rééducation précoce et une réadaptation aux troubles visuels sont prises en charge par une équipe spécialisée. L'utilisation d'aides optiques (lunettes grossissantes, loupes, télescopes), d'aides non optiques (livres à gros caractères, montres parlantes, cadrans de téléphone à gros caractères) et d'aides électroniques (dispositifs de lecture informatisés intégrés) doit être enseignée. Une prise en charge organisée par un établissement spécialisé pour malvoyants est vivement recommandée en cas de handicap visuel important.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé et des associations de patients, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

3.5.2 Adaptation et modification/aménagement du mode de vie

Un aménagement du mode de vie, en tenant compte des difficultés visuelles progressives de l'enfant, est nécessaire. La conduite automobile est en général impossible.

L'orientation professionnelle devra être adaptée aux capacités visuelles et de compensation du handicap visuel. Lors de l'intégration en milieu scolaire, l'élaboration du Protocole d'Accueil Individualisé (**PAI**) peut se justifier en fonction de la symptomatologie du patient. Un soutien extrascolaire est peut être nécessaire, même en l'absence de déficit intellectuel.

Pour les patients atteints, le soutien scolaire en intégration par un centre pour déficient visuel (selon les départements S3AIS, S3AS, SIAM), ou alors dans une structure ULIS du primaire au lycée peut être mis en place. Pour les examens et les concours il faut prévoir l'enregistrement du tiers-temps (à aménager lors de la passation des épreuves).

3.5.3 Implication des associations de patients

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique 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 aux niveaux 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 atteinte de l'aniridie 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 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

En général, les patients, les connaissances et la recherche sont rares et dispersés. Les patients consultent souvent plusieurs médecins avant d'en trouver un qui connaît la maladie et qui a vu d'autres personnes atteintes de la même pathologie. Parfois, les patients aniridiques subissent des traitements inadaptés qui aggravent même leur vision, du fait du manque de connaissances et d'expérience. Les attitudes de rejet et l'incompréhension sont fréquentes à l'école comme au travail. Le suivi s'effectue par le centre de référence ou de compétence par ;

- examen systématique 1 fois par an au minimum et à ajuster en fonction de l'âge ;
- plus fréquents en cas de complications associées.

4.1 Objectifs du suivi clinique

- coordonner la prise en charge médicale et chirurgicale ;
- coordonner la prévention et le suivi des complications ;
- surveiller l'apparition de complications ;

- inciter à la prise en charge des comorbidités ;
- informer les patients sur l'évolution des connaissances ;
- informer le médecin traitant ;
- Faire le lien avec l'ophtalmologiste traitant ;
- 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 modalité 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 éducative 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 destinées aux patients atteints d'aniridie au centre de référence

Définie comme l'absence quasi totale et bilatérale d'iris, l'aniridie est souvent visible chez le petit enfant, ce qui entraîne une consultation précoce chez l'ophtalmologiste. Chez les patients atteints d'aniridie, certaines anomalies sont congénitales non évolutives et d'autres sont évolutives comme le glaucome, la sécheresse oculaire, les anomalies de cornée et la cataracte ce qui nécessite une surveillance très régulière de ces enfants. Ces enfants sont souvent photophobes et ils ne sont pas très faciles à examiner à cause de cela.

- **Les enfants de moins de huit ans** doivent être surveillés **tous les six mois pour les erreurs de réfraction et l'amblyopie**. Un bilan ophtalmologique annuel peut détecter une pathologie oculaire tardive ;
- Il est important de surveiller très régulièrement les enfants présentant une **aniridie** à cause du risque très élevé de **glaucome et d'anomalies cornéennes**. Le dépistage annuel du glaucome tout au long de la vie, y compris la mesure de la pression intraoculaire (PIO), l'examen de la papille optique et, si possible, l'évaluation du champ visuel [*Hingorani et al, 2018*].

- La survenue de **tumeur rénale** en cas de **délétion chromosomique** doit aussi entraîner des contrôles fréquents.

Examen clinique de suivi :

- **Interrogatoire** : antécédents oculaires (glaucome, cataracte, antécédents généraux (WAGR...); traitements médicaux et chirurgicaux; antécédents chirurgicaux ;
- **Examen clinique ophtalmologique** complet : examen facial à la recherche d'un ptosis; acuité visuelle de près et de loin ; correction portée ; réfraction sous cycloplégiques si nécessaire selon l'âge, à la recherche d'une myopie forte ;
- **Examen à la lampe à fente** et photographie du segment antérieur qui permet de caractériser des anomalies iriennes et des anomalies pupillaires ; une opacification et une néovascularisation de la cornée témoignant de l'insuffisance limbique ; une cataracte souvent réduite à des opacités cristalliniennes congénitales chez l'enfant ;
- **La Pression Intra-Oculaire (PIO)** à la recherche d'un glaucome ; **le fond d'œil** est souvent difficile dû à la présence d'un nystagmus et d'une opacification cornéenne. Le fond d'œil stéréoscopique met en évidence l'aplasie maculaire et/ou l'hypoplasie du nerf optique ;
- **Les examens complémentaires** à réaliser selon nécessité : l'OCT du segment antérieur et postérieur (photos), l'AngioOCT de cornée, l'UBM, la microscopie spéculaire, rétinographies, rétinographies grand champ, champs visuels, l'échographie (cf. § 2.4.1. *Diagnostic clinique initial – bilan initial d'aniridie*).

Conseil génétique

- **Évaluation des parents à risque**: Un examen oculaire à la naissance ou la petite enfance est recommandé pour les descendants et la fratrie d'individus atteints d'aniridie ;
- Chez les jeunes adultes, la consultation de génétique doit être proposée au patient pour aborder les préoccupations concernant la transmission de la maladie, notamment en cas de désir de grossesse, et, si possible, de proposer un test génétique dans le cadre du DPN ou selon la demande du patient dans le cadre d'un DPI.

Autres évaluations du suivi :

- examen clinique pour le dépistage des complications ;
- évaluation de la connaissance de la maladie par les patients et/ou leur entourage ;
- évaluation de la qualité de vie ;
- entretien avec l'assistante sociale du fait des difficultés d'insertion entraînées par la multiplicité des handicaps ;
- rappel de l'intérêt du lien associatif (soutien, échange d'expériences et contribution à l'éducation thérapeutique) ;
- si nécessaire : consultation de psychologie.

4.4 Hospitalisation de jour – chirurgie ophtalmologique d'enfants, hospitalisation ambulatoire ou complète

Hospitalisation de jour (HDJ) au bloc opératoire pour les enfants

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 la PIO : réfraction objective, PIO, mesures cornéennes, lampe à fente (LAF), examen de l'angle, 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 ophtalmo-pédiatriques disponibles et nécessitent le plus souvent une hospitalisation ambulatoire ou complète.

L'examen ophtalmologique sous AG permet de confirmer le diagnostic d'aniridie et avec la mesure de la pression intraoculaire, de classer le type de glaucome congénital si associé et d'écarter les rares diagnostics différentiels. Au terme de cet examen, on dresse un bilan complet des atteintes des différentes structures de l'œil et un projet thérapeutique est défini. La prise en charge pour le glaucome est chirurgicale et a lieu le plus souvent dans la suite immédiate de l'examen.

Parallèlement au contrôle de la pression intraoculaire, une correction des troubles réfractifs, des troubles de la transparence des milieux (cornée, cristallin) et une prise en charge de l'amblyopie sont nécessaires. Dans les suites opératoires, une surveillance rapprochée est mise en place avec examens sous AG réguliers déterminant la nécessité d'éventuelles interventions chirurgicales complémentaires.

Les examens sous AG initialement pluriannuels sont espacés selon l'évolution de la pathologie 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. Le suivi est maintenu à vie, le contrôle de la pression intraoculaire n'étant jamais acquis de façon définitive.

Les examens les plus importants en HDJ sont déjà mis dans la partie d'examen initial), (cf. § 2.4.1. bilan initial d'aniridie) :

- **L'UBM Biomicroscopie ultrasonore de haute fréquence** (échographie de haute fréquence) ;
- **La Tomographie par Cohérence Optique (OCT)** du segment antérieur ;
- **La Tomographie par Cohérence Optique (OCT) du segment postérieur (maculaire)** ;
- **La tomographie par cohérence optique (OCT)** des fibres optiques est très utile pour les aniridies associées à un glaucome.
- **CV de Goldmann** est réalisable chez un certain nombre de patients et très utile pour le suivi du glaucome

4.5 Examens complémentaires dans le cadre d'une aniridie isolée ou syndromique

Les examens complémentaires dans le cadre du suivi d'un patient atteint d'aniridie sont les mêmes que ceux présentés dans la chapitre 2.4.1 (*Diagnostic clinique initial – bilan d'aniridie*). Les autres examens sont réalisables en fonction de la symptomatologie

clinique ou en fonction des malformations identifiées lors de l'évaluation initiale ou du bilan ophtalmologique sous AG.

Un bilan orthoptique est souvent réalisé dans le cadre du suivi et précise le nystagmus, ou un éventuel strabisme.

Le champ visuel central et périphérique, manuel ou automatique s'effectue en fonction des possibilités, de la coopération et de l'âge. Un **électrorétinogramme (ERG)** sera réalisé si nécessaire.

La surveillance de syndrome de fibrose du SA est biomicroscopique chez les patients ayant subi plusieurs interventions chirurgicales antérieures. L'échographie rénale est proposée tous les trois mois jusqu'à l'âge de huit ans chez les enfants ayant une aniridie et une délétion *WT1*. Le protocole d'évaluation à vie de la fonction rénale est mis en place chez les patients atteints de syndrome WAGR, en particulier ceux avec la tumeur bilatérale de Wilms [*Hingorani et al, 2018*].

Une évaluation détaillée de l'audition est recommandée pour les enfants atteints de WAGR ou d'aniridie isolée.

4.6 Organisation de la prise en charge médico-sociale

La déficience visuelle et la photophobie provoquent 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 scolaire, professionnelle, socio-culturelle et sportive.

4.6.1 Aides humaines dans la prise en charge de la basse vision

► Aide familiale ou soutien d'Accompagnant d'Elèves en Situation de Handicap (AESH) – ex Auxiliaire de Vie Sociale (AVS)

Elle accompagne les personnes dans les actes de la vie quotidienne par exemple pour la gestion administrative, l'aide aux courses, au ménage, etc.

► 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. Dans un cinéma, théâtre ou salle de spectacle, les personnes doivent être placées au plus proche de l'écran ou de la scène. Les traductions simultanées des spectacles vivants doivent être en caractères agrandis.

Les éducateurs spécialisés pour déficient visuel et les animateurs socio-culturels interviennent au domicile des parents (pour le nourrisson et le jeune enfant) ou en crèche, en halte-garderie pour permettre l'accessibilité des jeux et l'activité en groupe.

► 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. Elle apporte une aide de proximité permanente durant les activités de la vie

quotidienne et accompagne les activités de vie sociale et de loisirs. Elle participe au bien-être physique et psychologique de la personne et contribue à la prévention de la rupture et/ou à la réactivation du lien social par la lutte contre l'isolement, le maintien des acquis et la stimulation des potentialités.

► **Associations pour personnes déficientes visuelles**

Elles jouent un rôle important dans l'orientation et l'information sur les maladies concernées, les aides existantes. Certaines offrent des formations gratuites, l'accès à des activités, certains loisirs en groupes, etc.

4.6.2 Prise en charge psychologique

► **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 (gendarmerie, etc.). Une prise en charge psychologique est recommandée pour faire face à toutes ces situations. Le « handicap invisible » augmente l'impact psychologique par l'incompréhension des autres vis-à-vis d'une déficience qu'ils ne perçoivent pas (en dehors de la présence d'un nystagmus), contrairement aux personnes présentant un handicap moteur. 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 chirurgicale d'aniridie et des complications associées. Elle pourra ensuite permettre au patient plus âgé à apprendre à vivre avec une maladie ophtalmologique dégénérative pouvant aboutir à des handicaps sévères ainsi qu'à optimiser son insertion socioprofessionnelle.

4.7 Droits et prestations sociales pour la prise en charge du handicap visuel

Chez les patients aniridiques, l'atteinte visuelle est souvent bilatérale et sévère. La prise en charge du handicap visuel passe par l'aménagement du domicile et du lieu/ poste de travail, éventuellement aidée par un ergothérapeute, la prescription de dispositifs d'aide pour les déplacements à l'extérieur (cane blanche ou chien guide ou autres alternatives), la mise en relation éventuelle avec des instituts spécialisés dans l'aide aux enfants et adultes atteints de déficiences visuelles.

- Les aides pour la vie quotidienne, scolaire et professionnelle

Il existe des difficultés d'adaptation rapide aux changements de luminosité, aux fortes intensités lumineuses et à la réflexion au niveau des fenêtres, miroirs, surfaces métalliques ou surfaces blanches, nécessitant une adaptation de l'habitat ou du lieu de travail.

- o Aménagement des lieux de vie (rampe, éclairages appropriés, lumières indirectes et modulables nécessaires, bureau incliné, stores occultants modulables, aération non climatisée des locaux, signalétique en gros caractères ou vocalisée ou tactile, etc.) ;

- o Matériel : miroirs grossissants, ustensiles de cuisine adaptés pour préparer ses repas, marquages en gros caractères ou tactile, loupes éclairantes pour lire des étiquettes, contrôler le rendu de sa monnaie pendant ses courses, téléphones à commande vocale, etc.

Les aides paramédicales, médico-sociales, humaines et techniques peuvent être obtenues soit :

- sur **prescription du médecin traitant, de l'ophtalmologiste traitant ou du médecin du centre de référence ou de compétence** avec une prise en charge et un protocole d'Affection Longue Durée Hors Liste (**ALDHL**) par la **Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM)** ;

- sur **demande de la personne atteinte** ou de sa famille auprès de la **Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)** qui informe sur les aides et les prestations existantes (aides humaines, techniques, financières, relatives au travail...).

Droits et prestations

L'équipe pluridisciplinaire de la MDPH évalue les besoins des personnes en situation de handicap et propose un **Plan Personnalisé de Compensation** sur la base notamment d'un **projet de vie** complété par la personne atteinte et/ ou sa famille et d'un **certificat médical** de l'ophtalmologiste traitant ou du centre de référence ou de compétence, auquel il est nécessaire de joindre un bilan ophtalmologique.

C'est la **Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH)** qui assure le suivi de la mise en œuvre des décisions prises. Elle accorde et fixe, à l'aide d'un guide barème, le **taux d'incapacité** permettant l'ouverture du droit à :

- o des **aides humaines et des aides techniques** via la **Prestation de Compensation du Handicap (PCH)** pour les personnes de 20 à 60 ans.

- o des aides financières : **l'Allocation Adulte Handicapé (AAH)**, **l'Allocation d'Education pour l'Enfant Handicapé (AEEH)** et éventuellement à l'un de ses compléments.

Le complément AEEH qui comporte plusieurs niveaux, peut être attribué régulièrement (mensuellement) si les besoins sont reconnus ou ponctuellement pour compenser des frais de séances de rééducation comme de la psychomotricité, thérapie en libéral sur facture ou devis mais aussi des « restes à charge » de lunettes correctrices après déduction de la sécurité sociale et de la mutuelle. Les demandes peuvent être faites en dehors du renouvellement classique MDPH. Il existe aussi la **PCH forfait cécité** lorsque que les personnes ont une vision inférieure à 1/20 e après correction. Les lunettes teintées peuvent être remboursées pour raison médicale suivi du numéro correspondant (RM8) si précisé sur l'ordonnance.

Le remboursement des aides techniques est amélioré. Il met en place la "**prestation de compensation**" qui permet de recourir à des aides humaines, de se procurer des aides techniques ou animalières, d'aménager son logement ou son véhicule. Son montant est déterminé en fonction des besoins et du projet de vie de la personne handicapée. Elle n'est pas soumise à conditions de ressources. La demande doit être formulée auprès de

la MDPH. **L'AAEH** est versé par la Caisse d'Allocations Familiales (CAF). Elle s'ajoute aux prestations familiales de droit commun pour compenser les dépenses liées au handicap de l'enfant jusqu'à 20 ans comme **l'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP)** versée par la CAF aux salariés ayant la charge d'un enfant de moins de 20 ans en situation de handicap, qui doivent cesser leur activité professionnelle de manière continue ou ponctuelle pour rester à ses côtés.

Le financement des aides techniques pour les enfants est pris en charge soit par le complément de l'AAEH soit par la PCH.

La carte mobilité inclusion (CMI) a pour vocation à se substituer aux cartes de stationnement, d'invalidité et de priorité depuis le 1er janvier 2017. Elle maintient à périmètre constant les droits attachés aux trois cartes et comprend de ce fait **trois mentions : «invalidité», «priorité» et «stationnement pour personnes handicapées»**. L'attribution de la CMI relève de la compétence du président du conseil départemental après évaluation de l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH et appréciation de la CDAPH, [*Cahier Orphanet, 2018*].

Les personnes en situation de handicap peuvent bénéficier, dans certains cas, des cartes suivantes :

- **La CMI mention «invalidité»** est délivrée, sur demande auprès de la MDPH, à toute personne dont le **taux d'incapacité permanente est au moins de 80 %**, ou bénéficiant d'une **pension d'invalidité classée en 3e catégorie** par l'assurance maladie. La mention «invalidité» donne droit à son titulaire et à la personne l'accompagnant (priorité d'accès notamment dans les transports en commun, des avantages fiscaux...). La mention «invalidité» peut être surchargée de **deux sous-mentions**:

- sous-mention « **besoin d'accompagnement** »: attribuée aux personnes qui bénéficient d'une prestation au titre d'un besoin d'aide humaine (PCH, APA).

- sous-mention « **besoin d'accompagnement-cécité** » : attribuée aux personnes dont la vision centrale est inférieure ou égale à 1/20e de la normale.

- **La CMI mention « priorité »** est délivrée, sur demande auprès de la MDPH à toute personne atteinte d'une **incapacité inférieure à 80 %** rendant la station debout pénible. Elle permet d'obtenir une priorité d'accès aux places assises dans les transports en commun, dans les espaces et salles d'attente, dans les établissements et manifestations accueillant du public, et dans les files d'attente.

- **La CMI mention « stationnement pour personnes handicapées »** est attribuée à toute personne atteinte d'un handicap qui réduit de manière importante et durable sa capacité et son autonomie de déplacement à pied ou qui impose qu'elle soit accompagnée par une tierce personne dans ses déplacements. Elle permet à son titulaire ou à la tierce personne l'accompagnant de bénéficier à titre gratuit et sans limitation de durée, de toutes les places de stationnement ouvertes au public.

La carte est attribuée pour une **durée déterminée qui ne peut être inférieure à 1 an sans pouvoir excéder 20 ans** ou à titre définitif lorsque le handicap n'est pas susceptible d'évolution favorable.

Les mutuelles de santé, les communes, les conseils généraux, les caisses nationales d'assurance vieillesse, les autres caisses de retraite peuvent également aider pour la prise en charge de certaines aides et prestations [*Cahier Orphanet, 2018*].

4.8 Vivre avec les situations de handicap au quotidien

Conséquences de la maladie sur la vie quotidienne

Selon les capacités visuelles restantes, certaines activités de la vie quotidienne (se laver, s'habiller, prendre son traitement médical, faire ses courses, préparer ses repas, effectuer les tâches ménagères, les démarches administratives, gérer son budget) peuvent nécessiter des aides humaines et techniques [Brémond-Gignac-GÉNIRIS, 2016].

La conduite de véhicules à moteur est interdite en raison d'une capacité visuelle inférieure aux normes légales nécessaires et en vigueur.

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 et en milieu urbain avec un bon réseau de transports en commun de préférence pour faciliter l'autonomie.

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 avec la crainte de transmettre la maladie. Pour toutes ces questions, les psychologues et les associations de malades sont des soutiens précieux.

Conséquences de la maladie sur la vie sociale

La déficience visuelle n'empêche pas d'avoir des relations sociales mais elle en modifie la mise en œuvre. 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 l'aide et le soutien d'un AESH. Certaines associations de malvoyants ou non-voyants proposent des loisirs ou des formations informatiques pour malvoyants et aveugles.

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 **Projet d'Accueil Individualisé ou Personnalisé (PAI) 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, etc.) 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 MDPH a 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 aniridiques avec 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 qui prend en charge la déficience visuelle et auditive).

La prise en charge du handicap visuel 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 côtés 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 sont en charge d'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), [\[Cahier Orphanet, 2018\]](#).

Conséquences de la maladie sur la vie professionnelle

Pour la plupart des personnes atteintes d'aniridie isolée, la difficulté réside dans l'entrée dans la vie professionnelle mais aussi dans le choix de la profession avec une déficience visuelle qui peut s'aggraver, contrarier l'activité professionnelle et nécessiter des repositionnements professionnels à plusieurs moments de la carrière. Les employeurs peuvent être réticents à embaucher des personnes avec un handicap visuel qui reste le handicap le plus redouté par le monde du travail. La conduite de véhicules à moteur n'est pas possible, il est donc important d'en tenir compte dans le choix et le lieu d'exercice de la profession. 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 [\[Cahier Orphanet, 2018\]](#).

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Dominique BREMOND-GIGNAC, Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie – OPHTARA (AP-HP, Necker Enfants Malades) et la partie génétique par le Pr Patrick CALVAS, Centre de référence des affections rares en génétique ophtalmologique – CARGO (CHU de Toulouse).

Ce travail a été réalisé avec le partenariat de la Filière de Santé des Maladies Rares (FSMR) sensorielles SENSGENE et la participation active de Mme Zoia MINCHEVA du CRMR OPHTARA - Necker (Chargée de mission au sein de la Filière SENSGENE).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Dominique BREMOND-GIGNAC (AP-HP, Ophtalmologie pédiatrique, Necker)
- Pr Patrick CALVAS (CHU de Toulouse, Génétique Médicale)
- Mr Jean-Michel ROZET (IHU Imagine, INSERM UMR_S1163, LGO, Paris)
- Dr Matthieu ROBERT (AP-HP, Ophtalmologie, Necker)
- Pr Jean-Louis BOURGES (AP-HP, Ophtalmologie, Hôtel Dieu)
- Pr Frederic CHIAMBARETTA (CHU de Clermont-Ferrand, Ophtalmologie)
- Pr Henri COPIN (CHU d'Amiens, Cytogénétique, Médecin Expert du CPDPN)
- Pr Bruno MORTEMOSQUE (Cabinet ophtalmologie Foch, Bordeaux)
- Pr Arnaud SAUER (CHU de Strasbourg, Ophtalmologie)
- Pr Sophie VALLEIX (AP-HP, Génétique moléculaire, Necker)
- Pr Vincent BORDERIE (CHNO des XV-XX - Paris, Ophtalmologie)
- Pr Antoine LABBÉ (AP-HP, Ophtalmologie Hôpital Ambroise-Paré)
- Pr Vincent DAIEN (CHU de Montpellier, Ophtalmologie)
- Dr Béatrice Le BAIL (Présidente de l'Association basse vision – ARIBa)

Relecteurs (Groupe de travail multidisciplinaire)

- Pr Daniel ABERDAM (CNRS, Biologie, Inserm-Technion)
- Dr Marc ABITBOL (AP-HP, Ophtalmologie, Necker)
- Mme Nathalie AIDAN (Optikid, Paris 17^{ème}, Opticien)
- Pr Isabelle AUDO (CHNO des XV-XX - Paris, Génétique)
- Pr Nadia BAHU-BUISSON (AP-HP, Neuro-pédiatrie, Necker)
- Mme Emmanuelle BARBIERI (AP-HP, Assistante sociale, Ophtalmologie, Necker)
- Mr Fernand BASILLE (AP-HP, IDE, Ophtalmologie, Necker)
- Mme Aurélie BOUET (CHNO des XV XX – Paris, Orthoptiste)

- Mme Lénaïc BRUERE (AP-HP, Orthoptiste, Ophtalmologie, Necker)
- Dr Joseph BURSZTYN (AP-HP, Ophtalmologue; 22, Rue Mr le Prince, 75006 Paris)
- Pr Béatrice COCHENER-LAMARD (CHU de Brest, Ophtalmologie)
- Dr Alejandra DARUICH-MATET (AP-HP, Ophtalmologie, Necker)
- Pr Danièle DENIS (AP-HM, Ophtalmologie, Marseille)
- Pr Philippe DENIS (Hôpital Civic de Lyon, Ophtalmologie)
- Mme Nathalie DE VERGNES (AP-HP, ARC, OPHTARA, Necker)
- Mr Adil EL MAFTOUHI (Orthoptiste, Centre Ophtalmologique Rabelais, Lyon)
- Mme Audrey FORBEAUX GLIZE (Administratrice de l'Association GÊNIRIS)
- Pr Eric GABISON (Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris)
- Dr Jean Philippe GRUNDELER (Médecin généraliste ; 15, Rue Pottier, 78150 Chesnay)
- Pr Louis HOFFART (Cabinet Centre Vision Sud, Marseille)
- Mme Sophie IGLA (AP-HP, Orthoptiste, Ophtalmologie, Necker)
- Mme Gaëlle JOUANJAN (Présidente de l'Association GÊNIRIS)
- Dr Elsa LAUMONIER DEMORY (Ophtalmologue, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild - Paris, Lille – électrophysiologie et ophtalmo pédiatrie)
- Dr Camille LEROY (AP-HP, Cytogénétique, Necker)
- Dr Guylène Le MEUR (CHU de Nantes, Ophtalmologie)
- Dr Elisabeth PLAT (Médecin pédiatre ; 135, Av Pierre Brossolette, – 92120 Brossolette)
- Mme Charlotte RIGAL-SASTOURNE (Orthoptiste, École d'Orthoptie, UPMC-Paris VI)
- Pr Serge ROMANA (AP-HP, Cytogénétique, Necker)
- Dr Antoine ROUSSEAU (AP-HP, Ophtalmologie, Le Kremlin-Bicêtre)
- Pr Rémi SALOMON (AP-HP, Néphrologie Pédiatrique, Necker)
- Pr Julie STEFFANN (AP-HP, Génétique Moléculaire, Necker)
- Pr Valerie TOUITOU (AP-HP, Ophtalmologie, Hôpital de La Pitié Salpêtrière)
- Pr Alain VERLOES (AP-HP, Génétique, Hôpital Robert Debré)

Annexe 2. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire (argumentation scientifique)

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 souffrant d'aniridie. Le dépistage est fait par les ophtalmologistes et les généticiens ou les médecins traitants et/ou les spécialistes confrontés à un symptôme/ une complication de l'aniridie. La prise en charge se fait au sein du centre de référence et/ou de compétence ou en lien avec ces derniers. Ce PNDS ne détaille pas la prise en charge globale des syndromes associés à l'aniridie (Syndromes de WAGR et de Gillespie).

La présente annexe comporte l'essentiel de la synthèse des données bibliographiques analysées. Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées sera rédigé dans un second temps en vue d'élaboration d'un guide européen de bonnes pratiques sur l'aniridie en anglais. Ce futur guide européen et le PNDS actuel seront disponibles 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) et ANIRIDIA EUROPE (www.aniridia.eu).

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le Centre de Référence OPHTARA en concertation avec GÉNIRIS. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction (*Annexe 1*) rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de relecture multidisciplinaire et multiprofessionnel (*Annexe 1*). Le groupe de rédacteurs est consulté par e-mail et en téléconférences réalisées le 18/12/18 et le 26/02/19. 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 et en réunion téléphonique (téléconférence réalisée le 21/01/19). 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. Une réunion physique est organisée en cas de besoin.

L'élaboration de ce PNDS n'a bénéficié d'aucun financement spécifique.

Stratégie bibliographique pour l'élaboration du PNDS

La recherche a été effectuée entre 2008 et octobre 2018 principalement sur la base de données PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Elle est limitée sur 10 ans, compte tenu d'une bibliographie très riche et bien fournie dans le domaine ces dernières années.

Ont été sélectionnés :

- 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) : *i*) Séries de cas d'au moins 30 patients ; *ii*) Cas unique si patient génotypé ou diagnostic clinique certain et apportant des informations complémentaires à celle des séries de cas.

Les articles retenus par le groupe de travail sont soit des articles princeps, soit des articles de synthèse ou éclairant un aspect particulier de l'aniridie et ses complications publiés récemment. 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 PNDS. Ces articles sont intégrés dans la liste finale des références bibliographiques.

Sources d'information

- **Bases de données bibliographiques automatisées** : PubMed, Clinical Trials, Orphanet.

La recherche documentaire via PubMed, a utilisé successivement le mot clé « Aniridia » et les mots clefs associés (ci-dessous) en indiquant le nombre total d'articles sur les 10 dernières années (2008-2018) :

		<u>2008-18</u>
<input type="checkbox"/> Aniridia and management	Nb=122 (1982-2018)	Nb=76
<input type="checkbox"/> Aniridia and complications ;	Nb=443 (1980-2018),	Nb=186
<input type="checkbox"/> Aniridia and outcome ;	Nb=157 (1985-2018),	Nb=102
<input type="checkbox"/> Aniridia and epidemiology ;	Nb=66 (1982-2018),	Nb=34
<input type="checkbox"/> Aniridia and PAX6 ;	Nb=363 (1992-2018),	Nb=198
<input type="checkbox"/> Aniridia and genotype-phenotype ;	Nb=22 (1996-2018),	Nb=16
<input type="checkbox"/> Aniridia and WAGR syndrome ;	Nb=181 (1984-2018),	Nb=66
<input type="checkbox"/> Aniridia and Gillespie syndrome ;	Nb=24 (1984-2018),	Nb=14
<input type="checkbox"/> Aniridia and eyedrop therapy ;	Nb=8 (1981-2018),	Nb=3
<input type="checkbox"/> Aniridia and treatment ;	Nb=457 (1980-2018),	Nb=243
<input type="checkbox"/> Aniridia and follow-up ;	Nb=186 (1886-2018)	Nb=94
<input type="checkbox"/> Aniridia and glaucoma ;	Nb=274 (1980-2018),	Nb=145
<input type="checkbox"/> Aniridia and brain ;	Nb=74 (1981-2018),	Nb=34
<input type="checkbox"/> Aniridia and visual impairment	Nb=94 (1981-2018),	Nb=65
<input type="checkbox"/> Aniridia and cohort ;	Nb=225 (1985-2018),	Nb=126
<input type="checkbox"/> Aniridia and clinical trials ;	Nb=13 (1988-2015),	Nb=9

Les articles recensés (PubMed) : Nb = 195.

Des centaines d'articles ont été retenus dans la liste finale « Références bibliographiques ».

• Recommandation de bonnes pratiques et de guides de pays européens

- **Aniridia and WAGR Syndrome: A Guide for Patients and Their Families** Har/Cdr Edition, Kindle Edition, 2010. Editors: Jill Ann Nerby, Jessca Otis
- **Guidelines for genetic study of aniridia - 2013**
Blanco-Kelly F, Villaverde-Montero C, Lorda-Sanchez I, et al. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* **2013** ; 88 : 145-152, **Review** in English, Spanish.
- **Spanish Guidelines for the Management of Congenital Aniridia – 2008**
(PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN PACIENTES CON ANIRIDIA, *Autores:* Juan Álvarez de Toledo, Óscar Gris, Juan José Pérez Santonja, Miguel Ángel Teus ; *Editorial, ciudad y año:* Laboratorios Allergan, Madrid, 2008)
- **Italian Guidelines of Congenital Aniridia – 2013**
(Gestione dell'aniridia congenita, Giulia Candiani, Raffaella Daghini, Zadig, Milano)
- **Aniridia syndrome : clinical findings, problematic courses and suggestions for optimization of care (“aniridia guide”)**. Käsmann-Kellner B, Viestenz A, *Ophthalmologe* **2014** ; 111(12) : 1145-1156 (*article in german*).
- **The genetics of congenital aniridia – a guide for the ophthalmologist**

Landsend ES, Utheim ØA, Pedersen HR, Lagali N, Baraas RC, Utheim TP. *Surv Ophthalmol.* **2018**, 63 (1) : 105-113.

○ **Aniridie congénitale de l'enfant.** Bremond-Gignac D, *La Revue du Praticien* **2019** ; 69 (1) : 67-70.

- **Livres de référence :**

- **Aniridia: Recent Developments in Scientific and Clinical Research**,

Springer International 2015. Editors: Stefano Ferrari, Mohit Parekh, Barbara Poli, Diego Ponzin, Corrado Teofili

- **Genetic Diseases of the Eye (Series: Oxford Monographs on Medical Genetics (Book 13))**, 2nd Edition, 2011 by [Elias I. Traboulsi MD](#) (Author)

- **Revue scientifique:**

Les revues les plus pertinentes concernant l'aniridie ont été sélectionnées et analysées. Les titres des articles retenus sont notés (**Review**) dans la liste des références bibliographiques.

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

La recherche a été effectuée en utilisant le mot clé « Aniridia ». Les 17 études (interventionnelles ou observationnelles) ont été trouvées sans résultats publiés à ce jour sauf une étude (*notée dans la liste de références). Le listing des études retenues :

- Study of Ataluren in Patients With **Aniridia (STAR)** - *NCT02647359*

- Correlation of Gene Abnormalities and Clinical Manifestations of **Aniridia** - *NCT00265590*

- Genetics of Wilms' Tumor and/or the Associated Conditions of **Aniridia**, Hemihypertrophy, and Genitourinary Anomalies - *NCT00503893*

- Clinical Evaluation of Morcher Artificial Iris Diaphragms (*) - *NCT00812708*

- Safety and Effectiveness of the CustomFlex Artificial Iris Prosthesis for the Treatment of Iris Defects - *NCT01860612*

- Abnormalities of the Eye's Anterior Chamber, Iris, Cornea and Lens - *NCT00001161*

- Characterization of WAGR Syndrome and Other Chromosome 11 Gene Deletions - *NCT00758108*

- National cohort on congenital defects of the eye: natural history, genetic determinisms and improved ocular and extra-ocular outcome prediction for better patient management – RaDiCo ACOEIL (*CNIL No 916093*), *EVER – SEP 2017*).

(*)<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00812708?cond=%22Aniridia%22+OR+%22aniridia%22&rank=6>

- **Etudes cliniques publiées**

Les principales études retenues (> 30 patients) dans la liste finale des références (2001-2018) concernent les catégories suivantes :

- Génétique (*PAX6*) et Génotype-Phénotype corrélations

- Évaluation clinique

- Aniridie Syndromique

- Traitements des complications

Déclarations d'intérêts

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur l'Aniridie 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 3A.

Coordonnées d'ensemble des sites du Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie OPHTARA* (site coordonnateur, centres constitutifs et des CCMR)

Statut de la structure (CCMR, 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)				
CCMR Coordonnateur 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
CCMR Constitutif AP-HP	Hôpital Universitaire La Pitié Salpêtrière	Pr Bahram Bodaghi	47, boulevard de l'Hôpital 75013 Paris	01 42 16 32 30
CCMR 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
CCMR 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/ophtalmopole-de-paris 01 58 41 28 98 souhila.kecili@aphp.fr 01 42 34 83 56 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 Robert Debré	Dr Emmanuel Bui Quoc	48, boulevard Sérurier 75019 Paris	01 40 03 57 63 emmanuel.bui-quoc@aphp.fr
CCMR AP-HP	Hôpital universitaire Est Parisien A Trousseau	Dr Béatrice Pelosse	26, avenue du Dr Arnold-Netter 75015 Paris	01 44 73 69 92 g-trs-secretariat.ophtalmologie@aphp.fr
CCMR Paris	Fondation Ophtalmologique Rothschild	Pr Eric Gabison	25, rue Manin 75019 Paris	01 48 03 65 68
Centres experts d'OPHTARA en Province (Nb=9)				
CCMR	CHRU de Lille Hôpital Roger Salengro	Dr Sabine Defort-Dhellemmes	2, avenue Oscar Lambret 59000 Lille	03 20 44 62 11 evno.secretariat@chru-lille.fr
CCMR	CHRU de Brest Hôpital Morvan	Pr Béatrice Cochener-Lamad	1, avenue Foch 29200 Brest	02 98 22 38 66 ophtalmologie@chu-brest.fr

Statut de la structure (CCMR, CCMR)	Nom de l'établissement	Prénom Nom du médecin responsable	Adresse exacte	Pour prendre RDV : - N° de tél. - mail
CCMR	CHU de Clermont-Ferrand Hôpital Gabriel-Montpied	Pr Frédéric Chiambaretta	58, rue Montalembert 63000 Clermont-Ferrand	04 73 75 01 55 / 14 78
CCMR	CHU de Nantes Hôtel-Dieu	Pr Michel Weber	41, rue Curie 44000 Nantes	02 40 08 34 01
CCMR	Clinique Jules Verne de Nantes	Dr Xavier Zanlonghi	2-4, route de Paris 44300 Nantes	02 51 83 07 17
CCMR	CHU de Poitiers La Miletrie	Pr Nicolas Leveziel	2, rue de la Milétrie 86021 Poitiers	05 49 44 43 27
CCMR	CHU de Nice CH Pasteur 2	Pr Stéphanie Baillif	4, Avenue Reine Victoria 06002 Nice	04 92 03 37 37 ophtalmologie.consultation@chu-nice.fr
CCMR	CHU de Grenoble	Dr Karine Palombi	Boulevard de la Chantourne 38700 La Tronche	04 76 76 55 66
CCMR	AP-HM Hôpital de la Timone Adultes	Pr Louis Hoffart	52, boulevard Michelet 13008 Marseille	04 91 38 54 58 L.hoffart@wanadoo.fr
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.ophtalmologie@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 ophtalmo.fguyon@chu_reunion.fr 02 62 33 10 15 campslesjacarandas-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-reference/ophtara-centre-de-reference-maladies-rares-en-ophtalmologie>

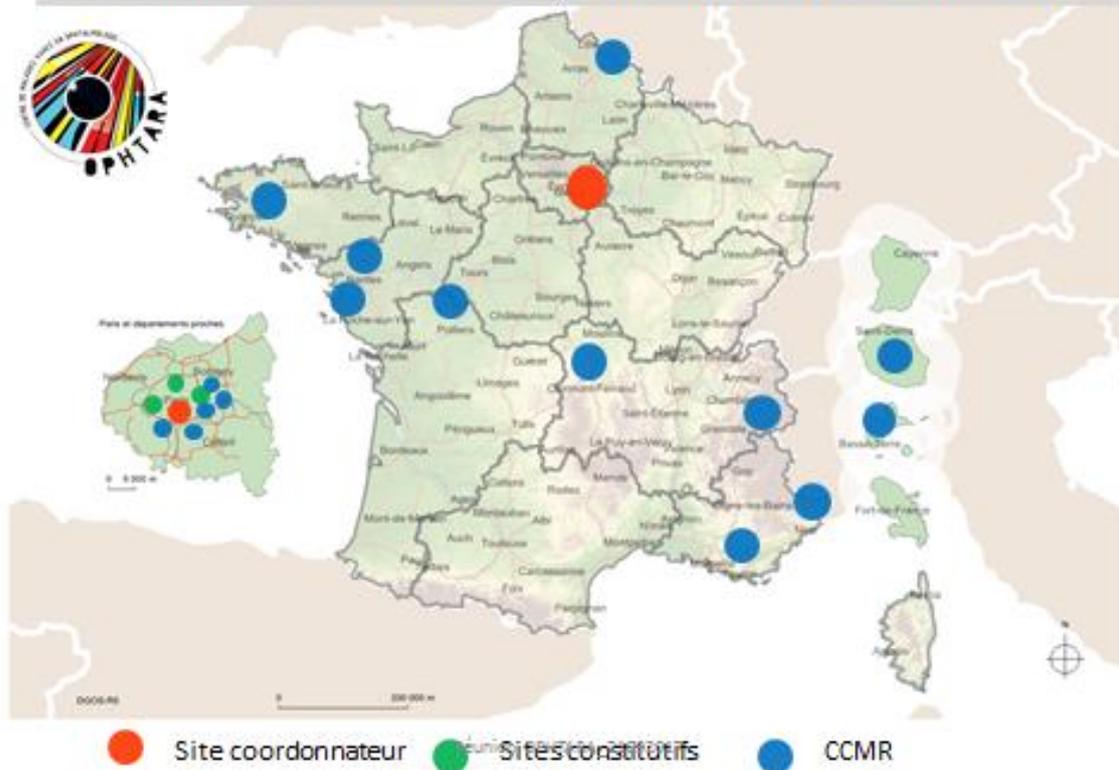
Service d'Ophtalmologie : <http://hopital-necker.aphp.fr/ophtalmologie>

Annexe 3B. Labellisation d'OPHTARA 2017 - cartographie

Cartographie du CRMR OPHTARA, Coordonnateur Pr D BREMOND-GIGNAC (NECKER)



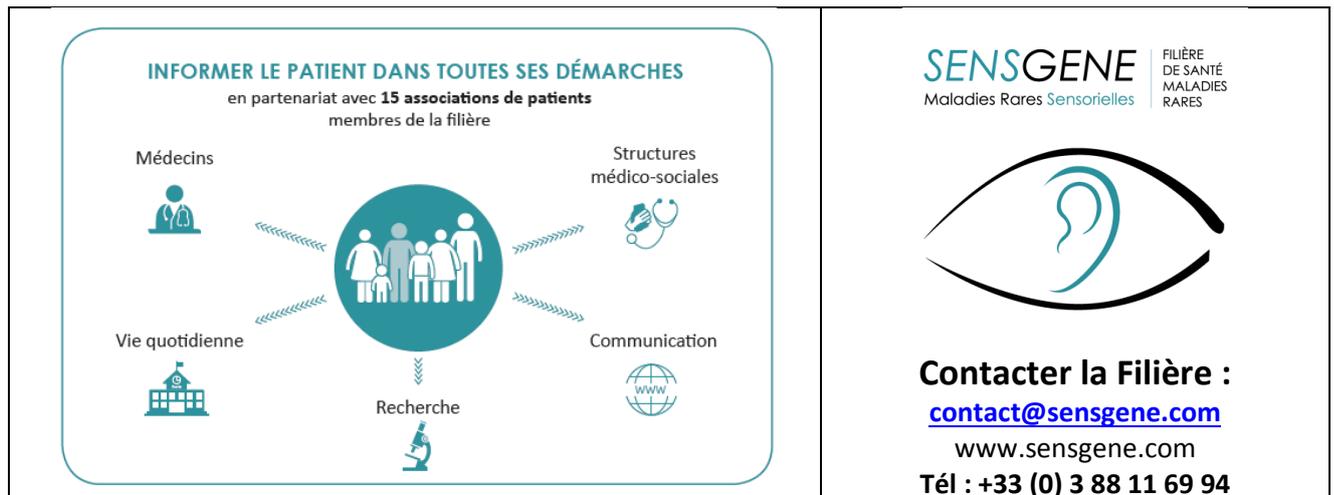
CARTOGRAPHIE DU CRMR «OPHTARA», Coordonnateur Pr D BREMOND-GIGNAC



Annexe 4. Coordonnées des centres de référence au sein de la FSMR 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 DOLLFUS



Liste et contact 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

5 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

Responsable du centre OPHTARA : Pr Dominique BREMOND-GIGNAC

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 associés

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 Surdité génétique - (constitutif) 01 42 17 74 40

Responsable du centre : Dr Isabelle MOSNIER

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

CRMR Surdité 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 associés

Annexe 5.

Associations de 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-dewolfram.org
Association Valentin Haüy	http://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	https://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 6A.

Schéma récapitulatif du diagnostic génétique d'une aniridie

(Pr P Calvas)

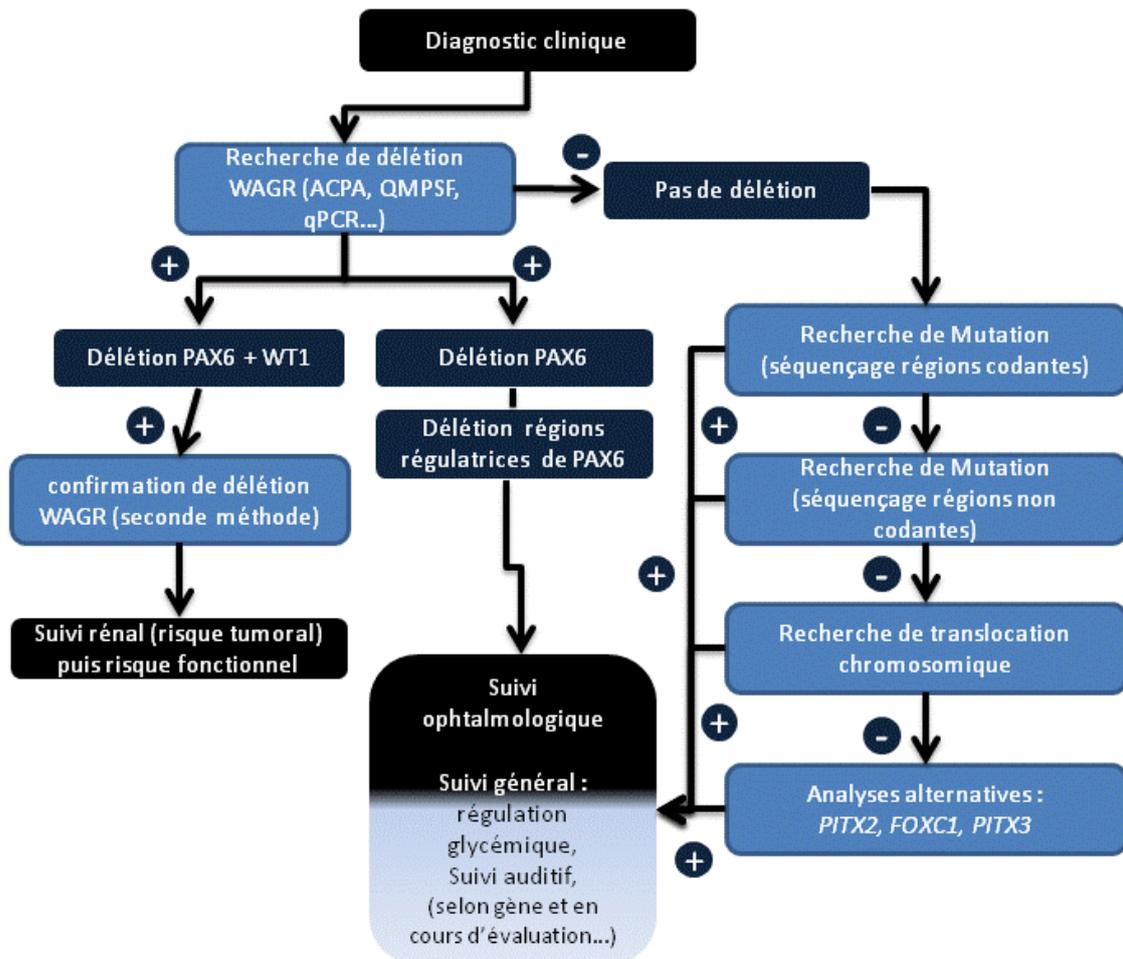
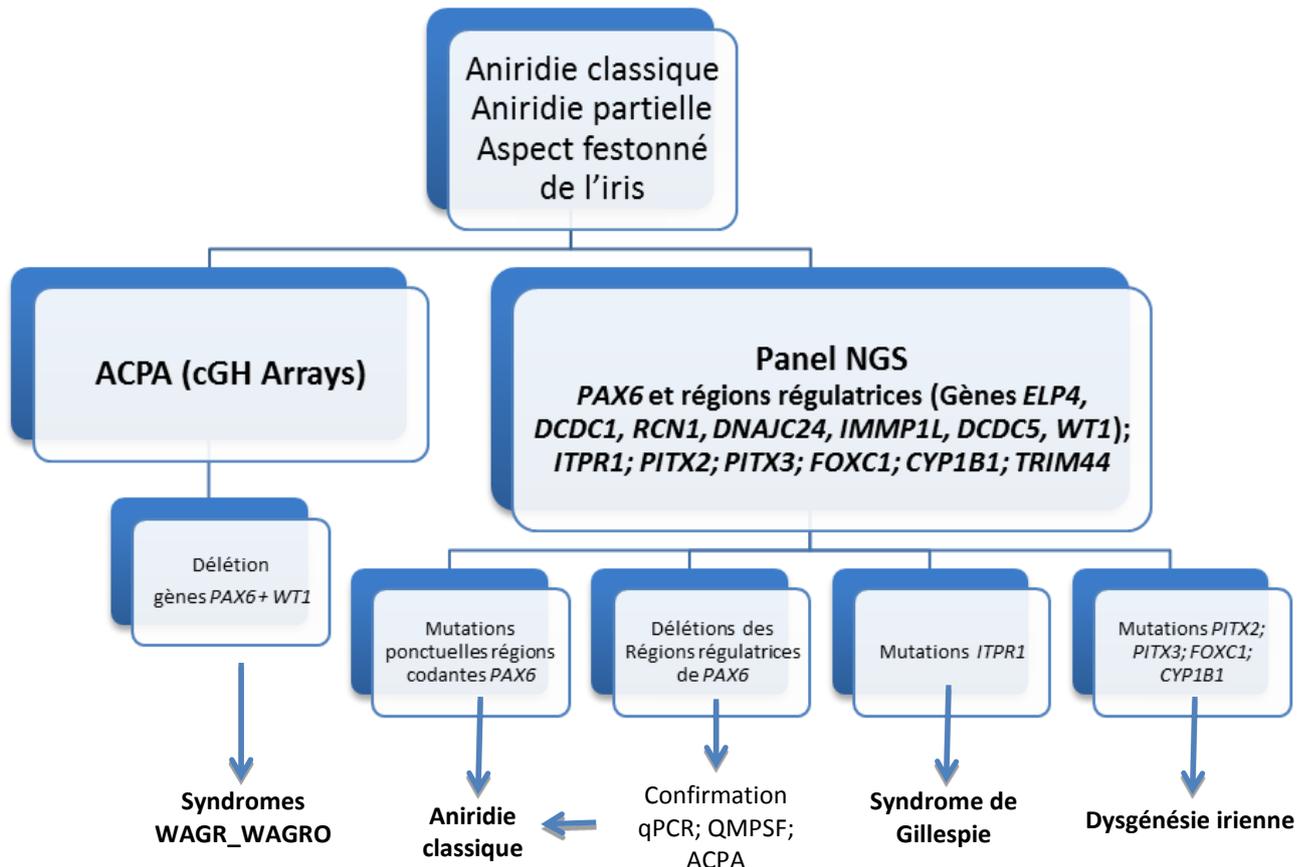


Schéma du diagnostic d'une aniridie lors de sa détection clinique. Chez un jeune enfant, la priorité sera de détecter le risque tumoral lié à l'existence d'une délétion de PAX6 et WT1. La recherche d'une mutation de PAX6 est destinée à i) conforter le diagnostic et ii) à délivrer un conseil génétique adapté.

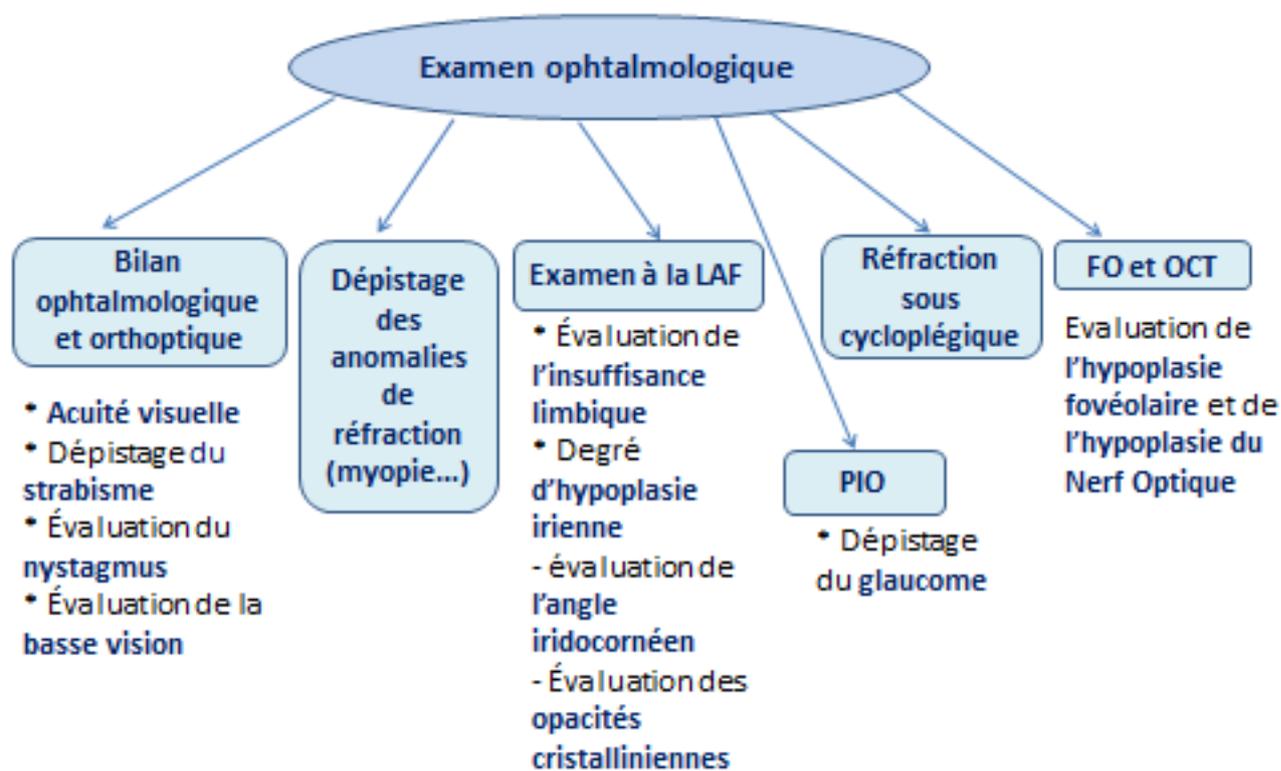
Annexe 6B.

Schéma de proposition de stratégie du diagnostic d'une aniridie par la technologie NGS, d'après «The genetic architecture of aniridia and Gillespie syndrome», Hall HN et al, Human Genetics, Sep 2018, (Pr S Valleix)



Annexe 7.

Évaluation des atteintes de l'aniridie congénitale



Annexe 8.

Informations utiles (www addresses)

FRANCE

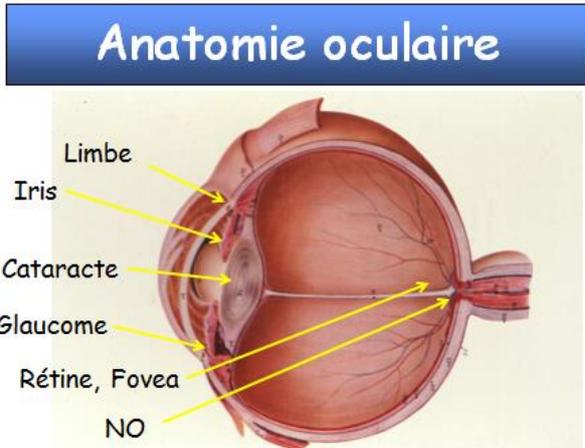
- PNDS disponible sur <http://www.has-sante.fr> (rubrique ALD)
- Informations générales : <http://www.orpha.net>
- Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie OPHTARA : www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/
- Filière National de Santé Maladies Rares Sensorielles (SENSGENE) : www.sensgene.com
<http://www.sensgene.com/informations-et-liens-utiles/liens-et-documents-utiles>
- Fondation Maladies Rares: <https://fondation-maladiesrares.org>
- Information FSMR : <https://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/les-filières-de-santé-maladies-rares/>;
Livret de présentation des Filières : https://www.sensgene.com/medias/fichiers/livret_fsmr.pdf
- ALLIANCE MALADIES RARES: www.alliance-maladies-rares.org/
- Union Nationale des Aveugles et Déficients Visuels (UNADEV) : www.unadev.com
- Maladies Rares Info Services : www.maladiesraresinfo.org
- Association de patients GENIRIS : www.geniris.fr
- Fédération des Aveugles de France : www.faf.asso.fr
- Association Nationale des Parents d'Enfants Aveugles (ANPEA): 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 Déficients Visuels - CACDV : Tél 0 800 013 010)

EUROPE - International

- [European Reference Network – Rare Eye Diseases \(ERN-EYE\) : www.ern-eye.eu](http://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: <https://www.visionfortomorrow.org>
- International WAGR Syndrome Association: <http://www.wagr.org>

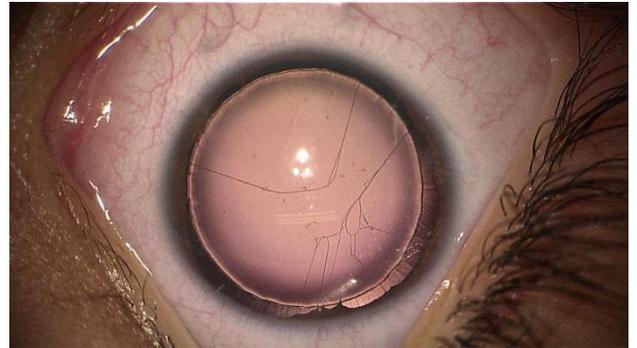
Annexe 9. Sélection des photos sur l'aniridie

Figure 1



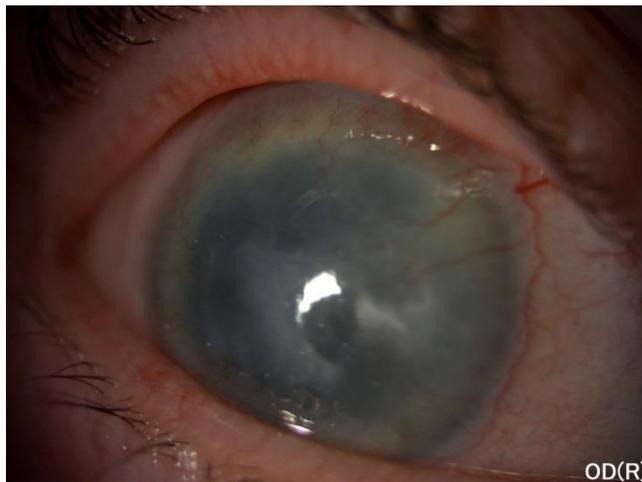
Courtoisie du Pr D Brémond-Gignac

Figure 2 : Aniridie congénitale avec reliquat de la racine de l'iris



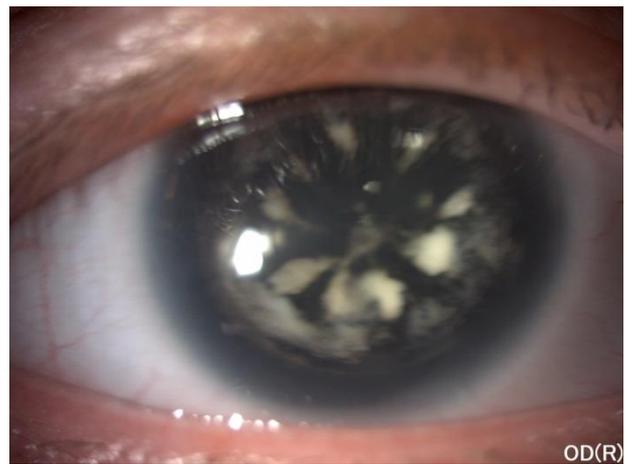
Courtoisie du Pr D Brémond-Gignac

Figure 3 : Insuffisance limbique majeure d'une aniridie congénitale



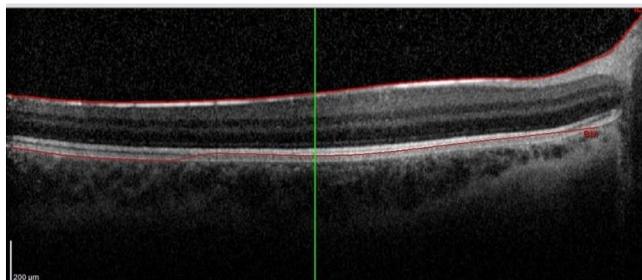
Courtoisie du Pr D Brémond-Gignac

Figure 4 : Aniridie congénitale-Cataracte



Courtoisie du Pr D Brémond-Gignac

Figure 5 : OCT – Hypoplasie fovéolaire



Courtoisie du Pr D Brémond-Gignac

6. Références bibliographiques

1. Abouzeid H, Youssef MA, ElShakankiri N, Hauser P, Munier FL, Schorderet DF. PAX6 aniridia and interhemispheric brain anomalies. *Mol Vis.* **2009**; 15: 2074-2083.
2. Adeoti CO, Afolabi AA, Ashaye AO, Adeoye AO. Bilateral sporadic aniridia: review of management. *Clin Ophthalmol.* **2010**; 4 : 1085-1089.
3. Aggarwal S, Jinda W, Limwongse C, Atchaneeyasakul LO, Phadke SR. Run-on mutation in the PAX6 gene and chorioretinal degeneration in autosomal dominant aniridia. *Mol Vis.* **2011**; 17: 1305-1309.
4. Alzuhairy S, Abu-Amero KK, Al-Shahwan S, Edward DP. A novel CYP1B1 mutation with congenital glaucoma and total aniridia. *Ophthalmic Genet.* **2015**; 36(1): 89-91.
5. Ansari M, Rainger J, Hanson IM, et al. Genetic Analysis of 'PAX6-Negative' Individuals with Aniridia or Gillespie Syndrome. *PLoS One.* **2016**; 11: e0153757
6. Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, Tadokoro K, Asaka A, Kawase E, Yamada M. Mutations of the PAX6 gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. *Am J Hum Genet.* **2003**; 72: 1565-1570.
7. Bakhtiari P, Chan C, Welder JD, de la Cruz J, Holland EJ, Djalilian AR. Surgical and visual outcomes of the type I Boston Keratoprosthesis for the management of aniridic fibrosis syndrome in congenital aniridia. *Am J Ophthalmol.* **2012**; 153(5): 967-971.
8. Balekudaru S, Sankaranarayanan N, Agarkar S. Prevalence, incidence, and risk factors for the development of glaucoma in patients with aniridia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* **2017**; 54 (4): 250-255.
9. Bamio DE, Free SL, Sisodiya SM, Chong WK, Musiek F, Williamson KA, van Heyningen V, Moore AT, Gadian D, Luxon LM. Auditory interhemispheric transfer deficits, hearing difficulties, and brain magnetic resonance imaging abnormalities in children with congenital aniridia due to PAX6 mutations. *Arch Pediatr Adolesc Med.* **2007**; 161: 463-469.
10. Banayan N, Georgeon C, Grieve K, Borderie V. Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Limbal Stem Cell Deficiency. A Case Control Study. *Am J Ophthalmol.* **2018**; 190: 179-190.
11. Bhatia S, Monahan J, Ravi V, Gautier P, Murdoch E, Brenner S, van Heyningen V, Venkatesh B, Kleinjan DA. A survey of ancient conserved non-coding elements in the PAX6 locus reveals a landscape of interdigitated cis-regulatory archipelagos. *Dev Biol.* **2014**; 387(2): 214-228.
12. Bhatia S, Bengani H, Fish M, Brown A, Divizia MT, de Marco R, et al. Disruption of autoregulatory feedback by a mutation in a remote, ultraconserved PAX6 enhancer causes aniridia. *Am J Hum Genet* **2013**; 93(6) : 1126-1134.
13. Bhuvanagiri M SA, Hentze MW, Kulozik AE. NMD: RNA biology meets human genetic medicine. *Biochem J.* **2010** ; 430 (3) : 365-377.
14. Biomédecine 1, Adl. Diagnostic prénatal: <https://www.agence-biomedecine.fr/DPN>.
15. Biomédecine 2, Adl. modalités de déclaration des équipes pluridisciplinaires: <https://www.agence-biomedecine.fr/Modalites-de-declaration-des>.
16. Blanco-Kelly F, Palomares M, Vallespín E, Villaverde C, Martín-Arenas R, Vélez-Monsalve C, Lorda-Sánchez I, Nevado J, Trujillo-Tiebas MJ, Lapunzina P, Ayuso C, Corton M. Improving molecular diagnosis of aniridia and WAGR syndrome using customized targeted array-based CGH. *PLoS One.* **2017** Feb 23 ; 12 (2) : e0172363. doi: 10.1371/journal.pone.0172363. eCollection 2017.
17. Bobilev AM, McDougal ME, Taylor WL, et al. Assessment of PAX6 alleles in 66 families with aniridia. *Clin Genet.* **2016**; 89: 669-677.
18. Borderie V. Les cellules souches dans les insuffisances limbiques : où est-on ? *Les Cahiers d'Ophtalmologie.* Septembre **2015**; 192.
19. Brandt JD, Casuso LA, Budenz DL. Markedly increased central corneal thickness: an unrecognized finding in congenital aniridia. *Am J Ophthalmol.* **2004**; 137: 348-350.
20. Brémond-Gignac D. Le glaucome dans l'aniridie. *J Fr Ophtalmol.* **2007**; 30 (2): 196-199.

21. Brémond-Gignac D, Bitoun P, Reis LM, Copin H, Murray JC, Semina EV. Identification of dominant FOXE3 and PAX6 mutations in patients with congenital cataract and aniridia. *Mol Vis* **2010**; 16: 1705-1711.
22. Brémond-Gignac D, Copin H, Benkhalifa M. Corneal epithelial stem cells for corneal injury. *Expert Opin Biol Ther.* **2018**; 18 (9): 997-1003.
23. Brémond-Gignac D, Crolla JA, Copin H, Guichet A, Bonneau D, Taine L, Lacombe D, Baumann C, Benzacken B, Verloes A. Combination of WAGR and Potocki-Shaffer contiguous deletion syndromes in a patient with an 11p11.2-p14 deletion. *Eur J Hum Genet.* **2005a**; 13: 409-413.
24. Brémond-Gignac D, Gérard-Blanluet M, Copin H., Bitoun P, Baumann C, Crolla JA, Benzacken B, Verloes A. Three patients with hallucal polydactyly and WAGR syndrome, including discordant expression of Wilms tumor in MZ twins. *Am J Med Genet A.* **2005b**; 134: 422-425.
25. Brémond-Gignac D, Association GÉNIRIS. L'aniridie isolée – *Encyclopédie Orphanet du Handicap*, Juillet **2016**, www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/Aniridielsolee_Fr_fr_HAN_ORPHA250923.pdf
26. Brémond-Gignac D, Aniridie congénitale de l'enfant. *La Revue du Praticien.* **2019** ; 69(1) : 67-70.
27. Breslow N, Norris R, Norkool P, Kang T, Beckwith J, Perlman E, et al. Characteristics and outcomes of children with the Wilms tumor-Aniridia syndrome: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* **2003**; 21(24): 4579-4585.
28. Cahier Orphanet «Vivre avec une maladie rare en France : Aides et prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches (aidants familiaux/aidants proches)», (Décembre **2018**).
29. Calvas P, Dufier J. Anomalies du développement de l'oeil. In: Dufier J-L, Kaplan J, Editors. *Oeil et Génétique*. Paris: MASSON; **2005**. p. 63-71.
30. Chaisson M, Huddleston J, Dennis M, Sudmant P, Malig M, Hormozdiari F, et al. Resolving the complexity of the human genome using single-molecule sequencing. *Nature* **2015**; 517 (7536): 608-611.
31. Chakrabarty K, Shetty R, Ghosh A. Corneal cell therapy: with iPSCs, it is no more a far-sight. *Stem Cell Res Ther.* **2018**; 9(1): 287 doi: 10.1186/s13287-018-1036-5 (**Review**).
32. Chassaing N, Causse A, Vigouroux A, Delahaye A, Alessandri JL, Boespflug-Tanguy O, et al. Molecular findings and clinical data in a cohort of 150 patients with anophthalmia / microphthalmia. *Clin Genet* **2013**; 86 (4): 326-334.
33. Churchill AJ, Hanson IM, Markham AF. Prenatal diagnosis of aniridia. *Ophthalmology.* **2000**; 107: 1153-1156.
34. Clericuzio C, Hingorani M, Crolla JA, van Heyningen V, Verloes A. Clinical utility gene card for: WAGR syndrome. *Eur J Hum Genet.* **2011**; 19 (4), doi: 10.1038/ejhg.2010.220. Epub 2011 Jan 12.
35. Crolla JA, van Heyningen V. Frequent chromosome aberrations revealed by molecular cytogenetic studies in patients with aniridia. *Am J Hum Genet.* **2002**; 71: 1138-1149.
36. Cvekl A, Callaerts P. PAX6: 25th anniversary and more to learn. *Exp Eye Res.* **2017**; 156: 10-21 (**Review**).
37. Dansault A, David G, Schwartz C, Jaliffa C, Vieira V, de la Houssaye G, Bigot K, Catin F, Tattu L, Chopin C, Halimi P, Roche O, Van Regemorter N, Munier F, Schorderet D, Dufier JL, Marsac C, Ricquier D, Menasche M, Penfornis A, Abitbol M. Three new PAX6 mutations including one causing an unusual ophthalmic phenotype associated with neurodevelopmental abnormalities. *Mol Vis.* **2007**; 13: 511-523.
38. Deng SX, Borderie V, Chan CC, Dana R, Figueiredo FC, Gomes JAP, Pellegrini G, Shimmura S, Kruse FE and The International Limbal Stem Cell Deficiency Working Group. Global Consensus on Definition, Classification, Diagnosis, and Staging of Limbal Stem Cell Deficiency. *Cornea.* **2019**; 38(3): 364-375.
39. Dolan M, Berry S, Rubin K, B H. Deletion and duplication of 11p13-11p14: reciprocal aberrations derived from a paternal insertion. *Am J Med Genet A.* **2011**; 155A (11): 2775-2783.

40. Dollfus H, Joanny-Flinois O, Doco-Fenzy M, Veyre L, Joanny-Flinois L, Khoury M, et al. Gillespie syndrome phenotype with a t(X;11)(p22.32;p12) de novo translocation. *Am J Ophthalmol* **1998**; 125(3): 397-399.
41. Edén U, Riise R, Tornqvist K. Corneal involvement in congenital aniridia. *Cornea*. **2010**; 29: 1096-1102.
42. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics*. **2005**; 116 : 984-988 (**Review**).
43. Gautier C, Plaisancie J, Beaudou J, Gaston V, Philipp N, Sigaudy S, et al. Mosaïque Germinale du gène *PAX6*. In: Médecine/Sciences; **2014**: Flammarion.
44. Gérard M, Abitbol M, Delezoide AL, Duffier JL, Mallet J, Vekemans M. *PAX*-genes expression during human embryonic development, a preliminary report. *C R Acad Sci III* **1995**; 318 (1): 57-66.
45. Gerber S, Alzayady KL, Burglen L, Brémond-Gignac D, Marchesin V, Roche O, Rio M, Funalot B, Calmon R, Durr A, Gil-da-Silva-Lopes VL, Ribeiro Bittar MF, Orssaud C, Héron B, Ayoub E, Berquin P, Bahi-Buisson N, Bole C, Masson C, Munnich A, Simons M, Delous M, Dollfus H, Boddaert N, Lyonnet S, Kaplan J, Calvas P, Yule DI, Rozet JM, Fares Taie L. Recessive and dominant de Novo *ITPR1* mutations cause Gillespie syndrome. *Am J Hum Genet*. **2016**; 98 (5): 971-980.
46. Glaser T, Jepeal L, Edwards JG, Young SR, Favor J, Maas RL. *PAX6* gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nat Genet*. **1994**; 7: 463-471.
47. Glaser T, Walton DS, Maas RL. Genomic structure, evolutionary conservation and aniridia mutations in the human *PAX6* gene. *Nat Genet* **1992**; 2(3): 232-239.
48. Gramer E, Reiter C, Gramer G. Glaucoma and frequency of ocular and general diseases in 30 patients with aniridia: a clinical study. *Eur J Ophthalmol*. **2012**; 22: 104-110.
49. Graziano C, D'Elia AV, Mazzanti L, Moscano F, Guidelli Guidi S, Scarano E, et al. A de novo nonsense mutation of *PAX6* gene in a patient with aniridia, ataxia, and mental retardation. *Am J Med Genet A* **2007**; 143A (15): 1802-1805.
50. Gregory-Evans CY, Wang X, Wasan KM, Zhao J, Metcalfe AL, Gregory-Evans K. Postnatal manipulation of *PAX6* dosage reverses congenital tissue malformation defects. *J Clin Invest* **2014**; 124: 111-116.
51. Grimes G HI, Williamson K and van Heyningen V. *PAX6* mutation database. http://lsdb.hgu.mrc.ac.uk/home.php?select_db=PAX6 2017.
52. Grønskov K, Olsen JH, Sand A, Pedersen W, Carlsen N, Bak Jylling AM, Lyngbye T, Brøndum-Nielsen K, Rosenberg T. Population-based risk estimates of Wilms tumor in sporadic aniridia. A comprehensive mutation screening procedure of *PAX6* identifies 80% of mutations in aniridia. *Hum Genet*. **2001**; 109: 11-18.
53. Grønskov K, Rosenberg T, Sand A, Brøndum-Nielsen K. Mutational analysis of *PAX6*: 16 novel mutations including 5 missense mutations with a mild aniridia phenotype. *Eur J Hum Genet*. **1999**; 7: 274-286.
54. Hanson I, Churchill A, Love J, Axton R, Moore T, Clarke M, Meire F, van Heyningen V. Missense mutations in the most ancient residues of the *PAX6* paired domain underlie a spectrum of human congenital eye malformations. *Hum Mol Genet*. **1999**; 8: 165-172.
55. Han J, Liu Q, Jones M, Levinn R, Menzie C, Jefferson-George K, et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med*. **2008**; 359(9): 918-927.
56. Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T, Brown A, Taylor D, Adams RJ, et al. Mutations at the *PAX6* locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly. *Nat Genet* **1994**; 6(2): 168-173.
57. Hingorani M, Williamson KA, Moore AT, van Heyningen V. Detailed ophthalmologic evaluation of 43 individuals with *PAX6* mutations. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. **2009**; 50: 2581-2590.
58. Hingorani M, Hanson I, Van Heyningen V. Aniridie . *Eur J Hum Gen*. **2012**; 20: 1011-1017 (**Review**).

59. Hingorani M and Moore A. Aniridie (*GeneReviews*) : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1360/> ; (Last Update : October2018)
60. Hoffart L, Guyot L. Chondro-keratoprosthesis: an alternative to OOKP? *Eur JOphthalmol.* **2017** Aug 30; 27(5): 617-620.
61. Hormozdiari F, Hajirasouliha I, McPherson A, Eichler E, SC S. Simultaneous structural variation discovery among multiple paired-end sequenced genomes. *Genome Res.* **2011**; 21(12): 2203-2212.
62. Ihnatko R, Eden U, Fagerholm P, Lagali N. Congenital Aniridia and the Ocular Surface. *Ocul Surf.* 2016 (2): 196-206 (**Review**).
63. Ito YA, Footz TK, Berry FB, Mirzayans F, Yu M, Khan AO, et al. Severe molecular defects of a novel FOXC1 W152G mutation result in aniridia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2009**; 50(8): 3573-3579.
64. Khan A, Aldahmesh M, Al-Amr iA. Heterozygous FOXC1 mutation (M161K) associated with congenital glaucoma and aniridia in an infant and a milder phenotype in her mother. *Ophthalmic Genet.* **2008**; 29(2): 67-71.
65. Kirwan JF, Shah P, Khaw PT. Diode laser cyclophotocoagulation: role in the management of refractory pediatric glaucomas. *Ophthalmology.* **2002**; 109: 316-323.
66. Kleinjan DA, Seawright A, Childs AJ, van Heyningen V. Conserved elements in Pax6 intron 7 involved in (auto)regulation and alternative transcription. *Dev Biol* **2004**; 265(2): 462-477.
67. Kleinjan DA, Seawright A, Mella S, Carr CB, Tyas DA, Simpson TI, et al. Long-range downstream enhancers are essential for Pax6 expression. *Dev Biol* **2006**; 299 (2): 563-581.
68. Kleinjan DA, Seawright A, Elgar G, van Heyningen V. Characterization of a novel gene adjacent to PAX6, revealing synteny conservation with functional significance. *Mamm Genome* **2002**; 13 (2) : 102-107.
69. Lagali N, Edén U, Utheim TP, Chen X, Riise R, Dellby A, Fagerholm P. In vivo morphology of the limbal palisades of vogt correlates with progressive stem cell deficiency in aniridia-related keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2013**; 54(8): 5333-5542.
70. Lapid-Gortzak R, Santana NTY, Nieuwendaal CP, Mourits MP, van der Meulen IJE. Topical bevacizumab treatment in aniridia. *Int Ophthalmol.* **2018**; 38(4): 1741-1746.
71. Le Bail B, Gérin Roig Fr, Meyniel C. Livre Blanc - prise en charge multidisciplinaire du handicap visuel et de la basse vision. **Mai 2015**.
72. Lee HJ and Colby KA. A review of the clinical and genetic aspects of aniridia. *Semin Ophthalm* **2013**; 28: 306-312 (**Review**).
73. Lee H, Khan R, O'Keefe M. Aniridia: current pathology and management. *Acta Ophthalmol.* **2008**; 86: 708–715 (**Review**).
74. Lee H, Meyers K, Lanigan B, O'Keefe M. Complications and visual prognosis in children with aniridia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* **2010**; 47: 205-210.
75. Lee HK, Kim MK, Oh JY. Corneal abnormalities in congenital aniridia ; Congenital central corneal opacity vs. aniridia-associated keratopathy. *Am J Ophthalmol.* **2018** ; 185 : 75-80.
76. *Légifrance*. Examen des caractéristiques génétiques: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=83C0CEE0A58336A237DE997BE81B13A5.tpdila22v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171009&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170128.
77. Lim HT, Kim DH, Kim H. PAX6 aniridia syndrome: clinics, genetics, and therapeutics. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017; 28 (5): 436-447 (**Review**).
78. Lipsky SN, Salim S. Concurrent presentation of aniridia and megalocornea without glaucoma. *J AAPOS.* **2011**; 15: 297-298.
79. Lopez-Garcia JS, Rivas L, Garcia-Lozano I, Murube J. Autologous serum eyedrops in the treatment of aniridic keratopathy. *Ophthalmology.* **2008**; 115: 262-267.
80. Maekawa M, Iwayama Y, Nakamura K, Sato M, Toyota T, Ohnishi T, Yamada K, Miyachi T, Tsujii M, Hattori E, Maekawa N, Osumi N, Mori N, Yoshikawa T. *Neurosci Lett.* **2009**; 462 (3): 267-271.
81. Majander AS, Lindahl PM, Vasara LK, Krootila K. Anterior segment optical coherence tomography in congenital corneal opacities. *Ophthalmology.* **2012**; 119: 2450-2457.

82. Martha A, Strong LC, Ferrell RE, Saunders GF. Three novel aniridia mutations in the human PAX6 gene. *Hum Mutat.* **1995**; 6 (1): 44-49.
83. McCulley TJ, Mayer K, Dahr SS, Simpson J, Holland EJ. Aniridia and optic nerve hypoplasia. *Eye.* **2005**; 19: 762-764.
84. McEntagart M, Williamson KA, Rainger JK, et al. A Restricted Repertoire of De Novo Mutations in ITPR1 Cause Gillespie Syndrome with Evidence for Dominant-Negative Effect. *Am J Hum Genet.* **2016**; 98: 981-992.
85. Millar AJW, Cox S, Davidson A. Management of bilateral Wilms tumours. *Pediatr Surg Int.* **2017**; 33 (7): 737-745 (**Review**).
86. Muto R, Yamamori S, Ohashi H, Osawa M. Prediction by FISH analysis of the occurrence of Wilms tumor in aniridia patients. *Am J Med Genet.* **2002**; 108: 285-289.
87. Nagosa S, Leesch F, Putin D, Bhattacharya S, Altshuler A, Serror L, Amitai-Lange A, Nasser W, Aberdam E, Rouleau M, Tattikota SG, Poy MN, Aberdam D, Shalom-Feuerstein R. *Stem Cell Reports.* **2017**; 9(6): 1991-2004.
88. Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L. Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol.* **1984**; 28: 621-642 (**Review**).
89. Nischal KK. Genetics of Congenital Corneal Opacification--Impact on Diagnosis and Treatment. *Cornea.* **2015** Oct; 34 Suppl 10: S24-34 (**Review**).
90. Pauklin M, Fuchsluger TA, Westekemper H, Steuhl KP, Meller D. Midterm results of cultivated autologous and allogeneic limbal epithelial transplantation in limbal stem cell deficiency. *Dev Ophthalmol.* **2010**; 45: 57-70.
91. Peltz SW, Morsy M, Welch EM, Jacobson A. Ataluren as an agent for therapeutic nonsense suppression. *Annu Rev Med.* **2013**; 64: 407-425 (**Review**).
92. Peralta RJ, Kersten RC, Holland EJ, Snyder ME, Nerad JA. The clinical characterization and surgical correction of blepharoptosis associated with congenital aniridia. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* **2015** Jan-Feb; 31(1): 38-42.
93. Perveen R, Lloyd I, Clayton-Smith J, Churchill A, van Heyningen V, Hanson I, et al. Phenotypic variability and asymmetry of Rieger syndrome associated with PITX2 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2000**; 41(9): 2456-2460.
94. Peter NM, Leyland M, Mudhar HS, Lowndes J, Owen KR, Stewart H. PAX6 mutation in association with ptosis, cataract, iris hypoplasia, corneal opacification and diabetes: a new variant of familial aniridia? *Clin Exp Ophthalmol.* **2013**; 41(9): 835-841.
95. Ramaesh K, Ramaesh T, Dutton GN, Dhillon B. Evolving concepts on the pathogenic mechanisms of aniridia related keratopathy. *Int J Biochem Cell Biol.* **2005**; 37: 547-557.
96. Redeker EJ, de Visser AS, Bergen AA, Mannens MM. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) enhances the molecular diagnosis of aniridia and related disorders. *Mol Vis.* **2008**; 14: 836-840.
97. Reed E, Falls H. A pedigree of aniridia with a discussion of germinal mosaicism in man1. *Am J Hum Gen.* **1955**; 7 (1): 28-38.
98. Robinson DO, Howarth RJ, Williamson KA, van Heyningen V, Beal SJ, Crolla JA. Genetic analysis of chromosom 11p13 and the PAX6 gene in a series of 125 cases referred with aniridia. *Am J Med Genet Part A.* **2008** ; 146A : 558-569.
99. Roux LN, Petit I, Domart R, Concordet JP, Qu J, Zhou H, Joliot A, Ferrigno O, Aberdam D. Modeling of Aniridia-Related Keratopathy by CRISPR/Cas9 Genome Editing of Human Limbal Epithelial Cells and Rescue by Recombinant PAX6 Protein. *Stem Cells.* **2018**; 36(9): 1421-1429.
100. Samant M, Chauhan BK, Lathrop KL, Nischal KK. Congenital aniridia: etiology, manifestations and management. *Expert Rev Ophthalmol.* **2016**; 11(2): 135-144 (**Review**).
101. Sannan NS, Gregory-Evans CY, Lyons CJ, Lehman AM, Langlois S, Warner SJ, Zakrzewski H, Gregory-Evans K. Correlation of novel PAX6 gene abnormalities in aniridia and clinical presentation n. *Can J Ophthalmol.* **2017**; 52(6): 570-577.
102. Schanilec P and Beirnaeck R. Aniridia : A comparative overview. *Amer Orthoptic J.* **2014**; 64: 98-104 (**Review**).

103. Schmidt-Sidor B, Szymańska K, Williamson K, van Heyningen V, Roszkowski T, Wierzbak-Bobrowicz T, Zaremba J. Malformations of the brain in two fetuses with a compound heterozygosity for two PAX6 mutations. *Folia Neuropathol.* **2009**; 47: 372-382.
104. Secker GA, Daniels JT. Corneal epithelial stem cells: deficiency and regulation. *Stem Cell Rev.* **2008**; 4(3): 159-168.
105. Semina EV, Ferrell RE, Mintz-Hittner HA, Bitoun P, Alward WL, Reiter RS, et al. A novel homeobox gene PITX3 is mutated in families with autosomal-dominant cataracts and ASMD. *Nat Genet.* **1998**; 19(2): 167-170.
106. Simpson TI, Price DJ. PAX6 : a pleiotropic player in development. *Bioessays* **2002**; 24 (11): 1041-1051.
107. Sisodiya SM, Free SL, Williamson KA, Mitchell TN, Willis C, Stevens JM, Kendall BE, Shorvon SD, Hanson IM, Moore AT, van Heyningen V. PAX6 haploinsufficiency causes cerebral malformation and olfactory dysfunction in humans. *Nat Genet.* **2001**; 28: 214-216.
108. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Balog JZ, Hadley D, Gropman AL, Nandagopal R, et al. Compound heterozygosity for mutations in PAX6 in a patient with complex brain anomaly, neonatal diabetes mellitus, and microphthalmia. *Am J Med Genet A* **2009**; 149A (11): 2543-2546.
109. Strachan T, Abitbol M, Davidson D, Beckmann JS. A new dimension for the human genome project: towards comprehensive expression maps. *Nat Genet.* **1997**; 16 (2): 126-132.
110. Tezcan B, Rich P, Bhide A. Prenatal Diagnosis of WAGR Syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol.* **2015**; 2015: 928585. doi: 10.1155/2015/928585. Epub 2015 Oct 28.
111. Ticho BH, Hilchie-Schmidt C, Egel RT, Traboulsi EI, Howarth RJ, Robinson D. Ocular findings in Gillespie-like syndrome: association with a new PAX6 mutation. *Ophthalmic Genet.* **2006**; 27(4): 145-149.
112. Tiller AM, Odenthal MT, Verbraak FD, Gortzak-Moorstein N. The influence of keratoplasty on visual prognosis in aniridia: a historical review of one large family. *Cornea.* **2003**; 22: 105-110.
113. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, Proudlock FA, Engle EC, Andrews C, Chan WM, Thomas S, Gottlob I. Structural Grading of Foveal Hypoplasia Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography; A Predictor of Visual Acuity? *Ophthalmology.* **2011**; 118 (8): 1653-1660.
114. Ton CCT, Hirvonen H, Miwa H, Weil MM, Monaghan P, Jordan T et al. Positional cloning and characterization of a paired box-and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell* **1991**; 67(6): 1059-1074.
115. Tsai JH, Freeman JM, Chan CC, Schwartz GS, Derby EA, Petersen MR, Holland EJ. A progressive anterior fibrosis syndrome in patients with postsurgical congenital aniridia. *Am J Ophthalmol.* **2005**; 140: 1075-1079.
116. Tumer Z, Bach-Holm D. Axenfeld-Rieger syndrome and spectrum of PITX2 and FOXC1 mutations. *Eur J Hum Genet.* **2009**; 17(12): 1527-1539.
117. Tzoulaki I, White IMS, Hanson IM. PAX6 mutations: genotype-phenotype correlations. *BMC Genetics.* **2005**; 6: 27-39.
118. Valenzuela A, Cline RA. Ocular and nonocular findings in patients with aniridia. *Can J Ophthalmol.* **2004**; 39: 632-638.
119. Van Heyningen V, Williamson KA. PAX6 in sensory development. *Hum Mol Genet.* **2002**; 11: 1161-1167.
120. Van Heyningen V, Hoovers JM, de Kraker J, Crolla JA. Raised risk of Wilms tumour in patients with aniridia and submicroscopic WT1 deletion. *J Med Genet.* **2007**; 44: 787-790.
121. Viestenz A, Seitz B, Deland E, Fiorentzis M, Latta L, Viestenz A, Käsmann-Kellner B. Clinical anatomy of the anterior chamber angle in congenital aniridia and consequences for trabeculotomy/cyclophotocoagulation. *Clin Anat.* **2018**; 31 (1): 64 - 67.
122. Vincent MC, Pujol AL, Olivier D, Calvas P. Screening for PAX6 gene mutations is consistent with haploinsufficiency as the main mechanism leading to various ocular defects. *Eur J Hum Genet.* **2003**; 11: 163-169
123. Wang P, Sun W, Li S, Xiao X, Guo X, Zhang Q. PAX6 mutations identified in 4 of 35 families with microcornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2012**; 53: 6338-6342.

124. Wawrocka A and Krawczynski MR. The genetics of aniridia - simple things become complicated. *J Appl Genet.* **2018**; 59 (2): 151-159 (**Review**).
125. Xu S, Han JC, Morales A, Menzie CM, Williams K, Fan YS. Characterization of 11p14-p12 deletion in WAGR syndrome by array CGH for identifying genes contributing to mental retardation and autism. *Cytogenet Genome Res.* **2008**; 122: 181-187.
126. Yogarajah M, Matarin M, Vollmar C, Thompson PJ, Duncan JS, Symms M, Moore AT, Liu J, Thom M, Van Heyningen V and Sisodiya SM. PAX6, brain structure and function in human adults: advanced MRI in aniridia. *Annals of Clinical and Translational Neurology* **2016**; 3 (5): 314-330.
127. Zhang X, Qin G, Chen G, et al. Variants in TRIM44 Cause Aniridia by Impairing PAX6 Expression. *Hum Mutat.* **2015**; 36: 1164-1167.