

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Syndrome WAGR

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

05/07/2021



ASSOCIATION



AGIR POUR UN AVENIR MEILLEUR



FILÈRE  
DE SANTÉ  
MALADIES  
RARES



# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT .....</b>	<b>6</b>
<b>TEXTE DU PNDS .....</b>	<b>10</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>10</b>
1.1. Thème et objectifs du PNDS.....	11
1.2. Définition du syndrome WAGR et épidémiologie .....	11
1.2.1. Résumé des caractéristiques cliniques .....	12
1.2.2. Epidémiologie .....	13
1.2.3. Résumé du diagnostic génétique.....	13
<b>2. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE .....</b>	<b>16</b>
2.1. Objectifs .....	16
2.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination.....	16
2.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic .....	16
2.4. Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel.....	17
2.4.1. Diagnostic clinique initial et bilan du syndrome WAGR.....	17
2.4.2. Diagnostic de l'aniridie congénitale dans le cadre du syndrome WAGR chez les nourrissons et les jeunes enfants.....	17
2.4.3. Examen génétique – étude cytogénétique et génétique moléculaire .....	18
2.4.4. Autres examens pour le syndrome WAGR .....	20
2.4.5. Diagnostic prénatal (DPN) de l'aniridie congénitale ; et du syndrome WAGR ..	21
2.4.6. Diagnostic différentiel de l'aniridie congénitale ; et du syndrome WAGR.....	21
2.5. Suivi et évolution de l'aniridie congénitale et du syndrome WAGR .....	22
2.6. Complications du syndrome WAGR .....	23
2.6.1. Le néphroblastome et ses complications .....	23
2.6.2. La déficience intellectuelle .....	24
2.6.3. Obésité.....	24
2.7. Annonce du diagnostic et information du patient .....	24
2.8. Conduite du diagnostic génétique – conseil génétique.....	25
<b>3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....</b>	<b>25</b>
3.1. Objectifs .....	26

<b>3.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination.....</b>	<b>26</b>
<b>3.3. Prise en charge clinique .....</b>	<b>27</b>
3.3.1. De l'aniridie congénitale – traitements médicaux et chirurgicaux de la maladie .....	27
3.3.2. Des anomalies extra oculaires du syndrome WAGR – traitements médicaux et chirurgicaux.....	28
<b>3.4. Prise en charge paramédicale .....</b>	<b>29</b>
3.4.1. Objectif.....	29
3.4.2. Professionnels paramédicaux et médicaux – sociaux impliqués dans la prise en charge de la basse vision, modalités de coordination .....	29
3.4.2.1 <i>Prise en charge paramédicale de la déficience visuelle</i> .....	29
3.4.2.2 <i>Prise en charge paramédicale du handicap du syndrome WAGR</i> .....	31
<b>3.5. Rééducation, réadaptation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas).....</b>	<b>31</b>
3.5.1. Education thérapeutique .....	31
3.5.2. Adaptation et modification / aménagement du mode de vie.....	32
3.5.3. Implication des associations de patients .....	32
3.5.4. Suivi et accompagnement des aidants.....	33
<b>4. SUIVI CLINIQUE ET PARACLINIQUE DU PATIENT .....</b>	<b>33</b>
<b>4.1. Objectifs .....</b>	<b>33</b>
<b>4.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination.....</b>	<b>34</b>
<b>4.3. Rythme et contenu des consultations .....</b>	<b>34</b>
4.3.1. Rythme et contenu des consultations liées à l'aniridie congénitale.....	34
4.3.2. Rythme et contenu des consultations liées au syndrome WAGR .....	36
<b>4.4. Hospitalisation – chirurgie, hospitalisation .....</b>	<b>36</b>
4.4.1. Hospitalisation de jour – chirurgie ophtalmologique d'enfants, hospitalisation ambulatoire ou complète liée à l'aniridie congénitale .....	36
4.4.2. Hospitalisation – chirurgie d'enfants, hospitalisation ambulatoire ou complète liée au syndrome WAGR.....	37
<b>4.5. Examens complémentaires .....</b>	<b>37</b>
<b>4.6. Organisation de la prise en charge médico-sociale .....</b>	<b>38</b>
4.6.1. Liée à l'aniridie congénitale.....	38
4.6.2. Liée au syndrome WAGR .....	38
<b>4.7. Droit et prestations sociales – prise en charge du handicap visuel, de l'insuffisance rénale et de la déficience intellectuelle.....</b>	<b>39</b>
<b>4.8. Vivre avec les situations de handicap au quotidien .....</b>	<b>39</b>
<b>5. ANNEXES.....</b>	<b>43</b>
<b>Annexe 1 : Liste des participants.....</b>	<b>43</b>

<b>Annexe 2 : Coordonnées d'ensemble des sites du centre de référence des maladies Rares en Ophtalmologie OPHTARA .....</b>	<b>45</b>
Annexe 2A - Site coordonnateur, centres constitutifs et des CCMR .....	45
Annexe 2B - Labellisation d'OPHTARA 2017 – cartographie.....	48
<b>Annexe 3 : Coordonnées des centres de références au sein de la FSMR – Maladies Rares Sensorielles – SENSGENE.....</b>	<b>49</b>
<b>Annexe 4 : Association des patients – partenaires d'OPHTARA .....</b>	<b>52</b>
<b>Annexe 5 : Arbre décisionnel sur la conduite à tenir devant une aniridie congénitale ou une anomalie urogénitale .....</b>	<b>53</b>
<b>Annexe 6 : Arbre décisionnel sur l'examen ophtalmologique et explorations fonctionnelles ophtalmologiques à réaliser devant un tableau d'aniridie congénitale.....</b>	<b>54</b>
<b>Annexe 7 : Représentation du bras court du chromosome 11 .....</b>	<b>55</b>
<b>Annexe 8 : Technique de FISH sur noyau interphasique montrant une délétion 11p13 .....</b>	<b>57</b>
<b>Annexe 9 : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN dans un cas de syndrome WAGR .....</b>	<b>58</b>
<b>Annexe 10 : IRM.....</b>	<b>59</b>
<b>Annexe 11 : Néphroblastome .....</b>	<b>60</b>
<b>Annexe 12 : Informations utiles (www.adresses) .....</b>	<b>61</b>
<b>6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>62</b>

## Liste des abréviations

<b>ACPA</b>	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (en anglais : CGH-array)
<b>CGH-array</b>	Comparative Genomic Hybridation sur micro réseau d'ADN (en français : ACPA)
<b>ADN</b>	Acide Desoxyribo Nucléique
<b>ALD</b>	Affection de Longue Durée
<b>ALX4</b>	ALX homeobox 4 (gène)
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AV</b>	Acuité Visuelle
<b>BDNF</b>	Brain Derived Neurotrophic Factor (gène)
<b>BWT</b>	Bilateral Wilms Tumor
<b>DFG</b>	Débit de Filtration Glomérulaire
<b>ELP4</b>	Elongator acetyltransferase complex subunit 4
<b>EXT2</b>	EXosTosin glycosyltransferase-2 (exostoses) (gène)
<b>FISH</b>	Fluorescence In Situ Hybridation
<b>FO</b>	Fond d'Oeil
<b>HSF</b>	Hyalinose Segmentaire et Focale
<b>HTA</b>	Hyper Tension Artérielle
<b>IL</b>	Insuffisance Limbique cornéenne
<b>IRT</b>	Insuffisance Rénale Terminale
<b>ITPR1</b>	Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor type 1
<b>LAF</b>	Lampe À Fente
<b>LMO2</b>	LiM-Only 2 (gène)
<b>MLPA</b>	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
<b>MRC</b>	Maladie Rénale Chronique
<b>NO</b>	Nerf Optique
<b>OCT</b>	Optical Coherence Tomography
<b>PAX6</b>	PAired boX 6
<b>PIO</b>	Pression Intra Oculaire
<b>PNDS</b>	Protocole National de Diagnostic et de Soins
<b>PRRG4</b>	PRoline Rich Gla (G-carboxyglutamic acid) 4 (transmembrane)
<b>RNFL</b>	Retinal Nerve Fiber Layer
<b>SRY</b>	Sex-determining Region on Y
<b>TRIM44</b>	TRIpertite Motif-containing protein 44
<b>WAGR</b>	Wilms tumor Aniridia Genitourinary anomalies mental Retardation (syndrome)
<b>WAGRO</b>	Wilms tumor Aniridia Genitourinary anomalies mental Retardation Obesity (syndrome)
<b>WT1</b>	Wilms Tumor 1 (gène) néphroblastome

# Synthèse à destination du médecin traitant

## Caractéristiques du syndrome de WAGR

**Le syndrome WAGR** est un syndrome regroupant des anomalies oculaires et systémiques. **WAGR** est l'acronyme d'un ensemble de malformations et caractéristiques cliniques : **W** pour tumeur de Wilms (ou néphroblastome), **A** pour aniridie congénitale, **G** pour anomalies urogénitales et **R** pour retard mental / déficience intellectuelle et retard de développement psychomoteur, [Miller RW, Fraumeni JF, Jr, Manning MD, 1964]. Il est dû à une microdélétion interstitielle hétérozygote du bras court du chromosome 11, en 11p13 dont la détection se fait par une analyse cytogénétique, [Lange J, Peterson SM, Takashima JR et al., 2011].

**La prévalence du syndrome WAGR** est d'environ 1 sur 500.000 à 1 million, c'est donc une pathologie génétique rare, [Tezcan B, Rich P, Bhide A., 2015]. Le syndrome WAGR se présente dans la grande majorité des cas comme sporadique, sans notion d'antécédents familiaux, résultant de la survenue *de novo* d'un accident chromosomique à type de microdélétion. La prise en charge est multiple : celle de l'aniridie congénitale, responsable d'une malvoyance et d'une photophobie, celle des malformations urogénitales, celle du déficit intellectuel et le cas échéant celle du néphroblastome, (tumeur de Wilms) nécessitant une surveillance régulière tout au long de l'enfance.

**Sur le plan cytogénétique**, le syndrome WAGR est causé par une microdélétion interstitielle de taille variable du bras court du chromosome 11, en 11p13. Il s'agit d'un syndrome des gènes contigus (concept élaboré par Schmickel en 1986) comprenant au minimum les gènes *PAX6* (PAired boX 6) et *WT1* (Wilms Tumor 1). Les microdélétions plus larges, impliquant la bande 11p14 qui englobe le gène *BDNF* (Brain Derived Neurotrophic Factor), ont été causalement impliquées dans l'obésité et potentiellement la déficience intellectuelle associées à la maladie, [Hall HN, Williamson KA, FitzPatrick DR., 2018].

**L'aniridie** congénitale du syndrome WAGR est causée par la perte d'une copie (haploinsuffisance) du gène *PAX6*, gène de développement oculaire. La perte d'une copie du gène *WT1*, suppresseur de tumeur, est responsable d'anomalies urogénitales congénitales et en cas d'évènement secondaire sur l'autre allèle, de la survenue de tumeur de Wilms (néphroblastome).

**Les troubles du neurodéveloppement** peuvent être liés à la perte additionnelle de gènes encore mal définis dans la région 11p13.

## Diagnostic du syndrome WAGR

**Le diagnostic clinique** : est habituellement réalisé chez le nourrisson devant la présence :

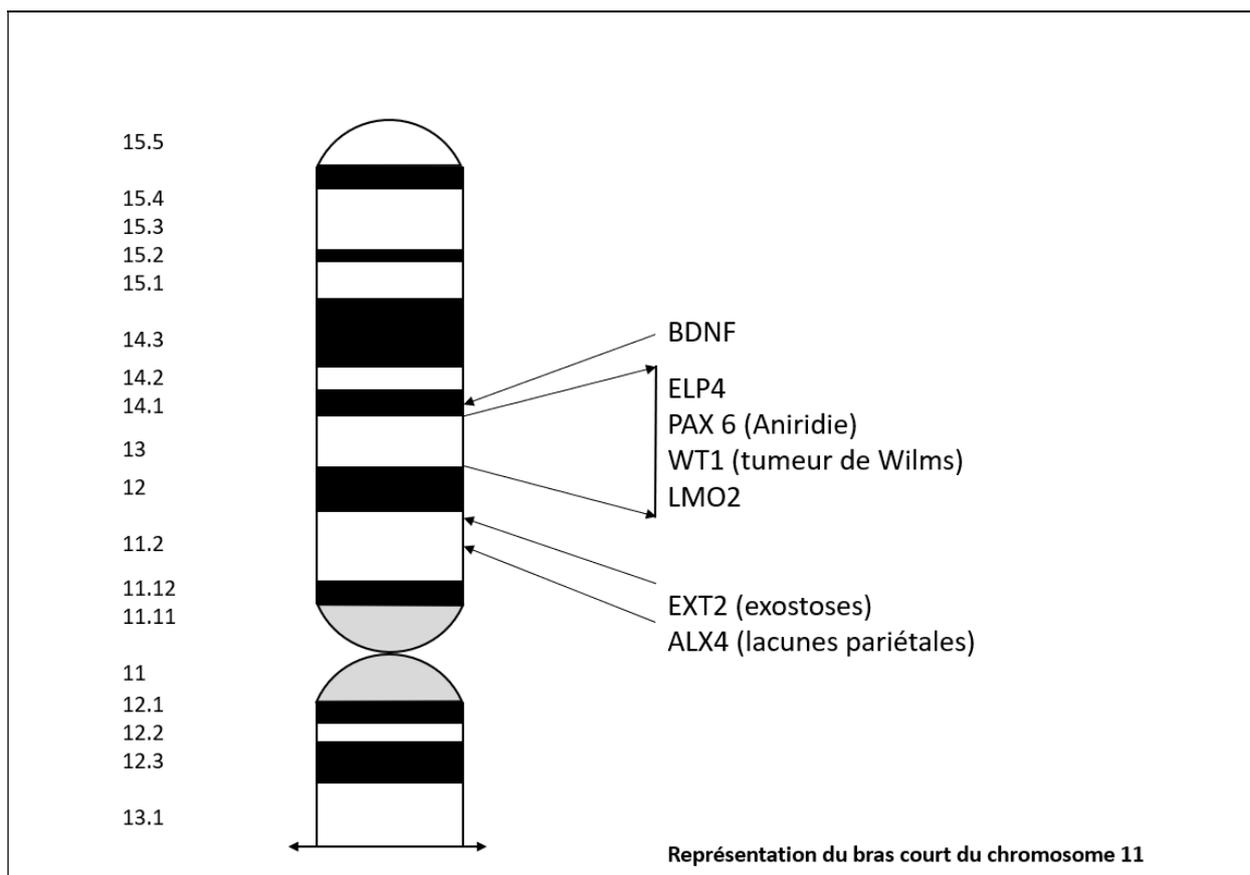
- d'une aniridie congénitale (révélé par l'absence totale d'iris à type de pupille noire, ou l'absence partielle d'iris) ou par l'existence d'un nystagmus ;
- et/ou des anomalies urogénitales.

L'association d'aniridie congénitale et d'anomalies génitales, ou urogénitales (plus discrètes chez les filles) doit alerter le clinicien sur la possibilité d'un syndrome WAGR.

Tous les nourrissons atteints d'aniridie congénitale sporadique doivent être soigneusement évalués pour le syndrome WAGR. Le cas échéant, une prise en charge et une surveillance du jeune patient, permet de dépister le néphroblastome. En effet, les personnes atteintes du syndrome WAGR présentent un risque élevé de développement d'un néphroblastome, et d'une insuffisance rénale tardive.

Devant une aniridie congénitale, il est impératif de préciser si elle entre dans le cadre d'un syndrome WAGR ou s'il s'agit d'une aniridie congénitale isolée en faisant pratiquer une ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) ou éventuellement une étude cytogénétique en FISH, (Fluorescence In Situ Hybridation), pour rechercher une microdélétion *PAX6* et *WT1*, [Tezcan B, Rich P, Bhide A., 2015]. Si le locus du gène *PAX6* est en place, l'étude par FISH doit également cibler la région régulatrice du gène situé dans les introns 7 à 9 du gène voisin, *ELP4*.

Outre les caractéristiques classiques pour lesquelles le syndrome est nommé, il peut exister d'autres anomalies cliniques et complications (dysmorphie crâniofaciale, déficits sensoriels) pour lesquelles le trouble est moins bien connu.



Source : Pr D. Bremond-Gignac

## Prise en charge du syndrome WAGR, prévention des complications secondaires et surveillance

Une prise en charge et une surveillance du jeune patient, permet de prévenir les complications secondaires.

### Sur le plan ophtalmologique, la consultation doit comporter :

1. un bilan et un suivi régulier de l'acuité visuelle (AV),
2. une évaluation du nystagmus,
3. une évaluation de la basse vision,
4. une évaluation de l'insuffisance limbique cornéenne (IL),
5. une mesure de la pression intra oculaire (PIO) afin de dépister un glaucome ;
6. une évaluation de la cataracte,
7. une évaluation de l'hypoplasie fovéolaire et du nerf optique,
8. une évaluation de la photophobie.

Ce suivi est détaillé dans le PNDS de l'aniridie congénitale, 2019.

**Sur le plan néphrologique** : les personnes atteintes du syndrome WAGR présentent un risque élevé de développement d'un néphroblastome (45 à 60% de risque) et de néphropathie (glomérulosclérose segmentaire et focale), le tout concurrent à un risque élevé d'insuffisance rénale tardive, *[Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, et al., 2005]*.

La surveillance échographique rénale est essentielle pour dépister la tumeur rénale le plus tôt possible, et ainsi proposer un traitement médical moins lourd (moins de chimiothérapie) et une chirurgie conservatrice. Cette surveillance doit se faire tous les 3-4 mois pendant sept ans. Elle tient compte du temps de doublement du néphroblastome qui est globalement de 6 semaines, et du fait qu'après 7 ans, le risque de tumeur rénale est très faible, *[Kalish JM, Doros L, Helman LJ, et al., 2017]*.

**Sur le plan neurodéveloppemental** : l'évaluation par un neuropédiatre permet de mettre en place une prise en charge adaptée.

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

Les aides s'adapteront à la basse vision et aux troubles du neurodéveloppement en proposant de l'éducation et de la rééducation adaptées, en parallèle de la mise en place d'un protocole d'inclusion scolaire (Dossier MDPH). Ces aides sont détaillées dans le PNDS de l'aniridie congénitale, 2019.

### Les rôles du médecin généraliste sont :

- Rappeler que le diagnostic d'aniridie congénitale devrait être réalisé dès la naissance ou selon le carnet de santé aux contrôles suivants dès 2 mois ;
- Être en lien avec l'ophtalmologiste pour évaluation du pronostic visuel ; avec le néphrologue, veiller au dépistage du néphroblastome et de l'insuffisance rénale ; avec le neurologue (suivi de la prise en charge) ;

- Rechercher les autres pathologies associées en cas d'aniridie congénitale, liées au syndrome WAGR : tumeur de Wilms (néphroblastome), anomalies urogénitales, retard mental ;
- Rechercher l'existence d'une délétion 11p13 ;
- 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 un soutien psychologique ;
- Aider les parents et le patient pour l'accès à ses droits administratifs et sociaux.

### **Informations complémentaires :**

OPHTARA : [www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/](http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/), (Annexes 2)

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

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

Genereviews : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1360/> (October 18, 2018).

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

FSMR: [www.sensgene.com](http://www.sensgene.com) (Annexe 3) ;

# Texte du PNDS

## 1. Introduction

**Le syndrome WAGR** est un syndrome d'origine génétique regroupant des anomalies panculaires et systémiques, des anomalies urogénitales, une tumeur de Wilms (ou néphroblastome), et un retard psychomoteur. **WAGR** est l'acronyme d'un ensemble de malformations et caractéristiques cliniques : **W** pour tumeur de Wilms (ou néphroblastome), **A** pour aniridie congénitale, **G** pour anomalies urogénitales et **R** pour retard mental / déficience intellectuelle et retard de développement psychomoteur.

La prévalence du syndrome WAGR selon plusieurs études, est d'environ 1 sur 500.000 à 1 million [Tezcan B, Rich P, Bhide A., 2015]. Le syndrome WAGR est une pathologie très rare d'origine génétique.

Numéro ORPHA	Maladie ou groupe de maladies	Prévalence estimée(<1/100 000)
893	Syndrome	WAGR 0.2 PN

Ces anomalies sont causées par une microdélétion interstitielle hétérozygote sur le bras court du chromosome 11, emportant au minimum la bande 11p13.

Pour que le patient soit diagnostiqué comme ayant le syndrome WAGR, il faut qu'il présente au moins deux de ces symptômes parmi les suivants, et/ou avoir une microdélétion du gène de la bande chromosomique 11p13 :

- un risque de survenue de **tumeur de Wilms, ou néphroblastome**, particulièrement avant l'âge de 7 ans ;
- une **aniridie congénitale totale ou partielle** avec anomalies panculaires associées à l'aniridie congénitale : glaucome, cataracte, opacifications cornéennes avec néovascularisation, hypoplasie fovéale avec nystagmus, hypoplasie du nerf optique et de la papille ;
- des **anomalies urogénitales** allant de l'ectopie testiculaire isolée à une anomalie du développement sexuel plus sévère ;
- ainsi qu'un **trouble neurodéveloppemental** avec déficience intellectuelle de degré variable.

Il est la conséquence d'une délétion interstitielle du bras court d'un chromosome 11 qui entraîne la perte de plusieurs gènes contigus dans la bande 11p13. La perte d'une copie de chaque gène est responsable d'un trait phénotypique du syndrome. Ainsi, la perte d'une copie du gène *PAX6*, codant pour les facteurs de transcription impliqués dans le développement de l'œil, des organes sensoriels et du cerveau, [Sisodiya SM, Free SL, Williamson KA, Mitchell TN, et al., 2001], est responsable de l'aniridie congénitale et en partie de la déficience intellectuelle, tandis que la perte d'une copie du gène *WT1* (Wilms Tumor 1), impliqué dans le développement urogénital, est responsable des anomalies urogénitales. Le gène *WT1*, par ailleurs suppresseur de tumeur, entraîne un néphroblastome seulement si un événement secondaire survient sur l'allèle *WT1* présent sur le chromosome 11 homologue (non délété), [Lange J, Peterson SM, Takashima JR et al., 2011].

## 1.1. Thème et objectifs du PNDS

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

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

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins après accord avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

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

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/>

### **Ce travail répond aux questions suivantes :**

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

## 1.2. Définition du syndrome WAGR et épidémiologie

**Définition** : le syndrome WAGR est une pathologie très rare d'origine génétique, causée par la microdélétion interstitielle de gènes contigus *PAX6* et *WT1* situés sur le bras court d'un chromosome 11 (bande 11p13). **W** pour tumeur de Wilms (ou néphroblastome), **A** pour aniridie congénitale, **G** pour anomalies urogénitales et **R** pour retard mental / déficience intellectuelle et retard de développement psychomoteur.

Les délétions plus larges comprenant le gène *BDNF* sont à l'origine de l'obésité et de la déficience intellectuelle associées à la maladie, [Hall HN, Williamson KA, FitzPatrick DR et al., 2018]. Le syndrome WAGR a été décrit pour la première fois par Miller en 1964, [Miller RW, Fraumeni JF, Jr, Manning MD, 1964].

Pour être diagnostiqué comme ayant le syndrome WAGR, il faut présenter au moins 2 de ces symptômes et/ou avoir une délétion de la bande chromosomique 11p13.

Un faible pourcentage des aniridies congénitales correspond à un syndrome WAGR associant l'aniridie à d'autres manifestations systémiques.

Sa **prévalence** : estimée par diverses études médicales, est en moyenne de 1 sur 500.000 à 1 million, [Tezcan B, Rich P, Bhide A., 2015], mais reste mal connue.

### 1.2.1. Résumé des caractéristiques cliniques

**Le diagnostic clinique** est habituellement réalisé chez le nourrisson devant la présence :

- d'une aniridie congénitale,
- et/ou des anomalies urogénitales.

La combinaison d'aniridie congénitale sporadique et d'anomalies génitales peut alerter le clinicien dès la naissance sur la possibilité d'un syndrome WAGR.

Tous les nourrissons atteints d'aniridie congénitale sporadique doivent être soigneusement évalués pour le syndrome WAGR. Une prise en charge et une surveillance du jeune patient, permet de prévenir des complications secondaires. En effet, les patients atteints du syndrome WAGR présentent un risque élevé de développement d'un néphroblastome, d'une insuffisance rénale tardive, ainsi que d'autres manifestations décrites cependant mal connues et rares.

En plus des signes cliniques observés dans le cas de l'aniridie isolée, ou sporadique (Cf. PNDS de l'aniridie congénitale, avril 2019), une **aniridie congénitale totale ou partielle avec anomalies panculaires** associées à l'aniridie congénitale (glaucome, cataracte, opacifications cornéennes avec néovascularisation, hypoplasie fovéale avec nystagmus, hypoplasie du nerf optique et de la papille), le syndrome de WAGR associe d'autres pathologies :

- un risque de survenue de **tumeur de Wilms**, ou néphroblastome, préférentiellement avant l'âge de 7 ans, [Hol JA, Jongmans MCJ, Sudour-Bonnange H et al., 2021] ;
- des **anomalies urogénitales** allant de l'ectopie testiculaire isolée à une anomalie du développement sexuel plus sévère ;
- un **trouble neurodéveloppemental** avec déficience intellectuelle de degré variable.

Outre les caractéristiques classiques présentes dans l'acronyme du syndrome WAGR, il existe une variété de complications (dysmorphie crâniofaciale, déficits sensoriels) pour lesquelles le trouble est moins bien connu.

Devant une aniridie congénitale, il est nécessaire de réaliser dans un premier temps une étude cytogénétique moléculaire par ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) pour rechercher une microdélétion 11p13.

Le PNDS de l'aniridie congénitale résume les caractéristiques cliniques de l'aniridie congénitale qui 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 située dans le gène voisin *ELP4* contrôlant son expression, [*Schanilec P, Biernacki R., 2014*];
- **soit beaucoup plus rarement dans le cadre de syndrome WAGR** associant une délétion 11p13 impliquant le gène *PAX6* (altéré dans l'aniridie congénitale) et le gène *WT1* adjacent (gène suppresseur de tumeur d'où le risque de néphroblastome), [*Clericuzio C, Hingorani M, Crolla JA, et al., 2011*].

La délétion hétérozygote de *WT1* entraîne un risque d'environ 50% de développer un néphroblastome, [*Millar AJW, Cox S, Davidson A., 2017*]. Aucune classification n'est reconnue à ce jour et le diagnostic est fondé sur l'association clinique et l'analyse génétique chromosomique et/ou moléculaire.

La plupart des cas du syndrome WAGR sont identifiés dans la petite enfance en raison d'une aniridie congénitale sporadique. Les enfants atteints doivent faire l'objet d'une surveillance rénale échographique régulière, tous les 3-4 mois, jusqu'à l'âge de 7 ans, [*Kalish JM, Doros L, Helman LJ, et al., 2017*].

### 1.2.2. Epidémiologie

L'incidence annuelle de l'aniridie congénitale varie de 1/40 000 naissances à 1/100.000 naissances mais elle est peut-être sous-estimée, sans prévalence d'ethnicité ou de sexe, [*Hingorani M, Hanson I, Van Heyningen V., 2012*].

La récente revue de Landsend de 2018 rapporte la prévalence de l'aniridie congénitale 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. Il s'agit donc d'une maladie rare, dont la prévalence est inférieure à 1/2 000 personnes, selon la définition européenne.

Le néphroblastome est la plus fréquente des tumeurs rénales de l'enfant, représentant 6 à 8% des cancers pédiatriques. La fréquence de l'aniridie congénitale dans la population générale est d'environ 1 : 50000, elle est présente chez environ 1 patient sur 70 atteint de tumeur de Wilms. Cette aniridie congénitale est sporadique et le néphroblastome dans ces cas se présente à un âge inhabituellement précoce, [*Nada M, Rattan KN, Magu S, et al., 2003*].

Le risque cumulé de complication rénale à 20 ans n'est pas négligeable, [*Breslow NE, Norris R, Norkool PA, Kang T., et al., 2003*], ce qui implique que les patients doivent être suivis régulièrement pour surveiller l'apparition d'une insuffisance rénale, [*Ehrlich P, Chi YY, Chintagumpala MM, et al., 2017*].

### 1.2.3. Résumé du diagnostic génétique

L'aniridie congénitale est causée, dans près de 90% des cas, par des mutations du gène *PAX6*, situé sur le bras court d'un chromosome 11 en 11p13, qui code pour un facteur de transcription impliqué dans le processus de développement du globe oculaire [*Bobilev*

*AM, McDougal ME, Taylor WL, et al., 2016*], [*Vasilyeva TA, Marakhonov AV, Voskresenskaya AA, et al., 2019*]. 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 glucoconjugaison. [*PNDS Aniridie congénitale, avril 2019*].

Dans l'aniridie congénitale du WAGR par perte d'un des deux exemplaires du gène *PAX6*, il existe une insuffisance de fonction de ce gène (haploinsuffisance) secondaire à la microdélétion de taille variable du bras court d'un chromosome 11 et au minimum de la bande 11p13 repérable en cytogénétique moléculaire. Dans ce cas la délétion intéresse aussi un exemplaire du gène *WT1* et l'aniridie congénitale s'inscrit dans le cadre d'un syndrome de gènes contigus selon le concept de Schmickel. L'aniridie congénitale peut alors s'associer à un néphroblastome si un second événement survient sur le gène *WT1*, suppresseur de tumeur, situé sur le chromosome 11 homologue non délété [*Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, et al., 2005*].

Les microdélétions élargies 11p14-p12 peuvent comprendre d'autres gènes, comme par exemple *BDNF*, *LMO2*, *EXT2*, *ALX4*, [*Brémond-Gignac D, Crolla JA, Copin H, et al., 2005a*], *PRRG4*, et *TRIM44*.

La taille de la suppression varie entre les individus de 1 million à 26,5 millions de paires de bases (ou Mb), la moyenne se situant à 11 Mb. La variabilité de la taille de la microdélétion génétique explique le phénotype variable.

Les anomalies génotypiques et phénotypiques du syndrome WAGR ont été bien établies. Ce syndrome est la conséquence d'une microdélétion interstitielle hétérozygote sur le bras court du chromosome 11 qui entraîne au minimum la perte de plusieurs gènes contigus en 11p13 : le gène *WT1* (gène suppresseur de tumeur rénale), Wilms tumor 1, et le gène *PAX6*, codant pour les facteurs de transcription impliqués dans le développement de l'œil, des organes sensoriels et du cerveau. La délétion du gène *WT1* est à l'origine du risque majoré de tumeur de néphroblastome [*Lange J, Peterson SM, Takashima JR, et al., 2011*]. A noter, le développement de cette tumeur chez les patients atteint du syndrome WAGR peut être attribué à la suppression de *WT1* et *LMO2* (LIM-only 2) plutôt que *WT1* uniquement [*Marakhonov AV, Vasilyeva TA, Voskresenskaya AA, et al., 2019*]. Les troubles neurodéveloppementaux, avec déficience intellectuelle de degré variable, font parties du syndrome WAGR, [*Schanilec P, Biernacki R., 2014*]. Les microdélétions comprenant le gène *BDNF* sont à l'origine de l'obésité et de la déficience intellectuelle associées à la maladie, [*Hall HN, Williamson KA, FitzPatrick DR., 2018*]. L'affection est sporadique et *de novo* dans la plupart des cas, elle peut cependant résulter de la transmission déséquilibrée d'un remaniement chromosomique parental. En l'absence d'anomalie du caryotype des parents, le risque de syndrome WAGR lors de grossesses ultérieures est très faible lié à un éventuel mosaïcisme germlinal.

**Il est donc fortement recommandé devant toute aniridie congénitale sporadique chez un enfant**, en l'absence de contexte familial, de réaliser un ou plusieurs tests cytogénétiques et génétiques selon la disponibilité :

- une ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) pour rechercher une microdélétion interstitielle hétérozygote en 11p13 est à réaliser en première intention ;
- une technique de FISH (Fluorescence *In Situ Hybridization*) avec une sonde s'hybridant au locus des gènes *PAX6* et/ou *WT1* (et au locus du gène *ELP4* comprenant la région régulatrice du gène *PAX6*) ;
- une étude du caryotype en haute résolution est possible mais rarement réalisée actuellement, du fait de l'implémentation de l'ACPA.

Un caryotype standard, en cas de remaniement chromosomique parental équilibré d'une taille supérieure à : 5 à 10 Mb permet d'établir un conseil génétique pour les futures grossesses. Le caryotype est souvent couplé à une technique de FISH pour confirmer l'anomalie. La technique de FISH pourra également être utilisée en cas de diagnostic prénatal et/ou préimplantatoires, [Tezcan B, Rich P, Bhide A., 2015].

L'affection est sporadique et *de novo* dans la plupart des cas, elle peut cependant résulter de la transmission déséquilibrée d'un remaniement chromosomique parental (le plus souvent translocation) impliquant la bande 11p13 (*MIM 194072*). Dans le cas de mise en évidence d'un remaniement équilibré chez l'un des parents, en cas de grossesse, un diagnostic prénatal chromosomique par ponction de villosités choriales à 12 semaines d'aménorrhées, ou ponction de liquide amniotique à partir de 15 semaines d'aménorrhées, doit être proposé à la patiente. Une ACPA et/ou caryotype et/ou technique d'hybridation fluorescente in situ (FISH) seront réalisés selon le contexte. En l'absence de remaniement chromosomique parental, le risque de syndrome WAGR lors de grossesses ultérieures est très faible lié à un éventuel mosaïcisme germinale.

Toutefois, nous discuterons un prélèvement invasif qui aurait pour but, s'il est accepté, de diagnostiquer une récurrence due à une hypothétique mosaïque germinale. De plus, le développement du néphroblastome chez les patients atteints du syndrome WAGR peut être attribué à la suppression de *WT1* et *LMO2* plutôt que *WT1* uniquement, [Marakhonov AV, Vasilyeva TA, Voskresenskaya AA, et al., 2019]. Les microdélétions englobant le gène *BDNF* ont été causalement impliquées dans l'obésité et la déficience intellectuelle associée à la maladie, [Hall HN, Williamson KA, FitzPatrick DR., 2018].

#### Niveau de Classification de la pathologie : ORPHA:893

- **Synonyme(s) :**
  - **Del(11)(p13)**
  - **Délétion 11p13**
  - **Monosomie 11p13**
  - **Syndrome de tumeur de Wilms ( néphroblastome) - aniridie congénitale - anomalies urogénitales - déficience intellectuelle**
  
- **Prévalence :** -
- **Hérédité :** Sporadique / délétion 11p13 *de novo* ou remaniement chromosomique déséquilibré
- **Âge d'apparition :** Néonatal
- **CIM-10 :** Q87.8
- **OMIM :** [194072](#) [612469](#)
- **UMLS :** C0206115 C2931803
- **MeSH :** C538295 D017624
- **GARD:** [5528](#)

## 2. Diagnostic et évaluation initiale

### 2.1. Objectifs

Les objectifs de la prise en charge du diagnostic et de l'évaluation du syndrome WAGR sont :

- de détecter les pathologies associées ;
- de confirmer le diagnostic du syndrome ;
- d'en apprécier la sévérité et identifier les comorbidités ;
- de délivrer une information génétique ;
- de prévenir les complications, les traiter et/ou ralentir leur évolution ;
- de préciser la prise en charge thérapeutique.

### 2.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le PNDS de l'aniridie congénitale, avril 2019, détaille l'implication des professionnels et les modalités de coordination.

• **Les médecins impliqués sont dans la plupart des cas** : ophtalmologiste, pédiatre, néphrologue, néphropédiatre, oncologue, chirurgien viscéral, cytogénéticien, généticien clinique, généticien moléculaire, neurologue, neuropédiatre.

• **Les médecins impliqués sont selon l'orientation clinique** : urologue, urologue-pédiatrique, radiologue, gynécologue, endocrinologue, ORL, neuropsychiatre, médecin de rééducation.

• **Les autres professionnels et paramédicaux** : orthoptiste, infirmier(ère), opticien, spécialiste en basse vision, psychomotricien, éducateur spécialisé pour enfants déficients, orthophoniste, psychologue, ergothérapeute, kinésithérapeute, assistante sociale, IADV (Instructeur en Autonomie pour Déficients Visuels), diététicien, audioprothésiste.

Les patients atteints du syndrome WAGR présentent 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 clinicien pour une prise en charge globale du patient, (*Cf. PNDS de l'aniridie congénitale, 2019*).

### 2.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Les circonstances de découverte de l'aniridie congénitale et des anomalies urogénitales sont le plus souvent dans les premiers mois de la vie [*PNDS de l'aniridie congénitale, avril 2019*]. Pour les formes syndromiques, toutes les combinaisons de signes

pathologiques peuvent faire partie des circonstances de découverte, les plus fréquentes étant l'association :

- une **aniridie totale ou partielle** avec anomalies panoculaires associées à l'aniridie congénitale : glaucome, cataracte, opacifications cornéennes avec néovascularisation, hypoplasie fovéale avec nystagmus, hypoplasie du nerf optique et de la papille ;
- des **anomalies urogénitales** allant de l'ectopie testiculaire isolée à une anomalie du développement sexuel plus sévère ;
- la découverte d'un **néphroblastome**
- ainsi qu'un **déficit neurodéveloppemental (ou déficit intellectuel)**, de degré variable.

Il est à noter également :

- le risque de survenue de **tumeur de Wilms, ou néphroblastome**, habituellement avant l'âge de 7 ans, et souvent dans la première année de la vie. Ce risque est évalué à : 45 à 60%, et justifie une surveillance par échographie rénale tous les 3-4 mois jusqu'aux 7 ans du jeune patient. Cette échographie doit être réalisée par un radiologue pédiatre compétent dans le domaine.

Une échographie de dépistage et/ou IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) abdominale, et CT (Computed Tomography) scan sont nécessaires pour la détection, puis l'évaluation de la tumeur.

L'intérêt est de dépister ces tumeurs suffisamment tôt afin de proposer une chirurgie conservatrice, et diminuer la lourdeur du traitement par chimiothérapie. En l'absence de dépistage précoce, une masse abdominale permet souvent la découverte de la tumeur. Des signes et symptômes associés tels que : hématurie microscopique ou macroscopique, malaise (potentiellement liée à une hypertension artérielle retrouvée dans 25% des cas), douleur (signant une fissuration ou rupture de la tumeur), se retrouvent chez environ 20 à 30% des enfants, *[Aldrink JH, Heaton TE, Dasgupta R. et al., 2018]*.

## 2.4. Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel

### 2.4.1. Diagnostic clinique initial et bilan du syndrome WAGR

Le diagnostic initial et le bilan du syndrome WAGR est le même que celui de l'aniridie congénitale en ajoutant le tableau de surveillance rénale et l'évaluation neurodéveloppementale.

Le PNDS de l'aniridie congénitale détaille le bilan initial avec l'examen clinique et les examens complémentaires.

### 2.4.2. Diagnostic de l'aniridie congénitale dans le cadre du syndrome WAGR chez les nourrissons et les jeunes enfants

Chaque enfant atteint d'aniridie congénitale doit au minimum :

- bénéficier d'un examen ophtalmologique initial complet souvent sous anesthésie générale (AG) ;

- bénéficier d'une analyse cytogénétique afin de confirmer la microdélétion interstitielle (emportant les gènes *PAX6* et *WT1*) et d'en évaluer la taille dans le cadre du syndrome WAGR, (en effet, après l'identification du gène *PAX6* en 1991, [Ton CC, Hirvonen H, Miwa H, et al., 1991], plusieurs séries de patients ont été rapportées [Cvekl A, Callaerts P., 2016] ;
- effectuer des examens ophtalmologiques réguliers, à une fréquence établie en fonction des pathologies oculaires ;
- effectuer régulièrement une échographie rénale afin de diagnostiquer une néphroblastome à un stade précoce en attendant les résultats des analyses cytogénétiques ; et jusqu'à l'âge de 7 ans dans le cadre de l'anomalie du gène *WT1*.
- effectuer un examen clinique pédiatrique à la recherche du syndrome WAGR, (extrait du PNDS aniridie congénitale, avril 2019).

Concernant les anomalies urogénitales, allant de l'ectopie testiculaire isolée à une anomalie du développement sexuel plus sévère, le diagnostic de syndrome WAGR doit être évoqué et les signes associés recherchés (essentiellement l'aniridie congénitale). Chez la fille, typiquement les organes génitaux externes sont normaux et les anomalies sont plus discrètes et plus difficile à diagnostiquer sans bilan ciblé (anomalies utérines et ovariennes possibles), [Le Caignec C, Delnatte C, Vermeesch JR, et al., 2007].

Le rapport a suggéré que ces conditions peuvent être considérées comme faisant partie du spectre des maladies dues aux altérations du gène *WT1*, [Nicholson HS, Blask AN, Markle BM, et al., 1996].

#### 2.4.3. Examen génétique – étude cytogénétique et génétique moléculaire

Sur le plan génétique, le syndrome WAGR résulte d'une microdélétion interstitielle de taille variable du bras court du chromosome 11, en 11p13. La taille de la microdélétion varie selon les personnes de 1 million à 26,5 millions de paires de bases (ou Mb), la moyenne se situant à 11 Mb. La variabilité de la taille de la microdélétion explique les signes associés à l'aniridie congénitale et aux malformations rénales en fonction des gènes délétés.

Il s'agit d'un syndrome des gènes contigus, comprenant au minimum les gènes *PAX6* et *WT1*. Les délétions incluant le gène *BDNF*, qui code un facteur neurotrophique (Brain-Derived Neurotrophic Factor), sont à l'origine de l'obésité et de la déficience intellectuelle associées à la maladie, [Hall HN, Williamson KA, FitzPatrick DR., 2018].

Le gène *WT1* a été isolé et cloné en 1990, [Call KM, Glaser T, Ito CY, et al., 1990]. Il code un facteur de transcription qui joue un rôle essentiel dans le développement de l'appareil urogénital. Il est exprimé dans le tissu métanéphrogène et lui permet de répondre à l'induction des tubes collecteurs (qui se développent à partir du bourgeon urétéral, [Grubb GR, Yun K, Williams BR, 1994]. *WT1* agit directement sur le promoteur du gène *SRY* (Sex-determining Region on Y). Ce dernier codant un facteur de transcription majeur impliqué dans la détermination du sexe masculin. Cela explique la présence d'anomalies urogénitales dans le syndrome WAGR. Chez les patients atteints d'un néphroblastome isolée, la mise en évidence d'une mutation dans le gène *WT1* existe seulement dans environ 5 à 10% des cas.

**Il est donc fortement recommandé devant toute aniridie congénitale sporadique chez un enfant avant le diagnostic du syndrome WAGR**, en l'absence de contexte familial, de réaliser :

- une ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) ou CGH-array (Comparative Genomic Hybridation), pour rechercher une microdélétion interstitielle hétérozygote en 11p13 est à réaliser en première intention ;
- une technique de FISH (Fluorescence In Situ) avec une sonde s'hybridant avec le locus *PAX6* et/ou *WT1* ;
- une étude du caryotype en haute résolution est possible. Elle peut être utile, associée aux techniques de FISH en cas de remaniement chromosomiques parentaux et permet alors d'estimer le risque d'avoir un autre enfant atteint. Les résultats de l'analyse en FISH pourront servir de base aux diagnostics prénataux et/ou préimplantatoires, [Tezcan B, Rich P, Bhide A., 2015].
- une surveillance échographique rénale régulière, en cas de délétion de la bande 11p13 du gène *WT1*, qui prédispose au néphroblastome.

Aujourd'hui face à un diagnostic d'aniridie congénitale 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), ou une technique de FISH, ou encore une analyse par génétique moléculaire (MLPA).

Le PNDS de l'aniridie congénitale, (avril 2019), décrit le diagnostic génétique, l'étude cytogénétique et génétique moléculaire :

Analyse cytogénétique en haute résolution ;

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

Hybridation in situ en fluorescence (FISH) ;

La génétique moléculaire des aniridies congénitales peut mettre en évidence :

- Le spectre des mutations du gène *PAX6* ;
- Les mutations bialléliques (hétérozygoties composites) ;
- Le syndrome de Gillespie ;
- Les formes avec d'autres mutations que celle du gène *PAX6*.

Le syndrome WAGR inclut une anomalie du gène *WT1*, gène suppresseur de la tumeur de Wilms situé à proximité de *PAX6*.

Des tests cytogénétiques sont effectués en haute résolution (au moins 550 bandes par lot haploïde), ou en FISH avec une sonde *PAX6* détectant des délétions de la bande 11p13. L'analyse de délétion/duplication détecte généralement ces délétions plus petites, [Moosajee M, Hingorani M, Moore AT, 2003, 2018].

L'analyse cytogénétique des parents doit être proposée devant une confirmation du syndrome WAGR, afin d'éliminer un remaniement parental à l'origine de la transmission parentale de la microdélétion. Les cas de microdélétion interstitielle située sur la bande 11p13 sont associés à un néphroblastome (tumeur maligne, curable dans la grande majorité des cas), 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 préciser le statut de l'enfant. Cette analyse cytogénétique peut s'effectuer avec une ACPA (ou une CGH array), et/ou éventuellement avec un

caryotype en haute résolution, [Blanco-Kelly F, Palomares M, Vallespín E, et al., 2017] ou une FISH avec sonde PAX6 spécifique [Muto R, Yamamori S, Ohashi H, et al., 2002].

Le spectre phénotypique du syndrome WAGR est en rapport avec les gènes inclus dans la délétion. Les formes sont d'autant plus graves, que la délétion est importante, [Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, et al., 2005].

Les grandes délétions surviennent, en général, *de novo*. Cependant, dans de rares cas, un des parents du patient (cas index) peut être porteur d'un remaniement chromosomique équilibré (le plus souvent translocation) et cette situation doit être connue et évaluée pour éviter la récurrence de la transmission, [Dolan M, Berry S, Rubin K, 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 DO, Howarth RJ, Williamson KA, et al., 2008] ; [Crolla JA, van Heyningen V. 2002]. Des formes transmises par un sujet atteint existent, elles sont exceptionnelles 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 congénitales isolées liées à des délétions de PAX6 et WT1, [Robinson DO, Howarth RJ, Williamson KA, et al., 2008 ; Crolla and Van Heyningen V, 2002]. Devant toute anomalie génétique ou cytogénétique identifiée, une enquête familiale doit être proposée. Le risque de tumeur de néphroblastome chez les patients atteints du syndrome WAGR est estimé entre 45% et 60%, [Muto R, Yamamori S, Ohashi H, et al., 2002 ; Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, et al., 2005]. Dans les cas simplex (c'est-à-dire, une seule occurrence d'aniridie congénitale dans une famille), il est de 40 à 50% si l'individu a une délétion 11p13 qui inclut WT1 .

Des cas d'aniridie congénitale sporadique avec délétion des gènes PAX6 et WT1 ont été déterminé sans mise en évidence de néphroblastome, [Grønskov K, Olsen J, Sand A, et al., 2001 ; Muto R, Yamamori S, Ohashi H, et al., 2002], la taille de la suppression pourrait en être impliquée.

Le développement d'un néphroblastome chez les patients atteint du syndrome WAGR peut être attribué à la suppression de WT1 et LMO2 plutôt que WT1 uniquement, [Marakhonov AV, Vasilyeva TA, Voskresenskaya AA, et al., 2019]. LMO2 est également situé sur le chromosome 11p13.

Concernant les troubles neurodéveloppementaux associés au syndrome WAGR, le gène PRRG4, situé sur 11p13, pourrait contribuer à la survenue des traits autistiques en perturbant le développement dans le cerveau humain.

#### 2.4.4. Autres examens pour le syndrome WAGR

- examens sanguins et urinaires ;
- échographie pelvienne pour recherche de malformations génitales ;
- examen neurologique à la recherche du retard de développement psychomoteur, et si nécessaire imagerie cérébrale.

#### 2.4.5. Diagnostic prénatal (DPN) de l'aniridie congénitale ; et du syndrome WAGR

Le diagnostic de l'aniridie congénitale est développé dans le PNDS de l'aniridie congénitale.

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, [PNDS de l'aniridie congénitale, avril 2019], mais rarement utilisé du fait de la rareté de la descendance des patients atteints du syndrome WAGR. Il peut donc être envisagé s'il existe un remaniement chromosomique parental. En effet, si l'affection est sporadique et *de novo* dans la plupart des cas, elle peut cependant résulter de la transmission déséquilibrée d'un remaniement chromosomique parental équilibré, impliquant la bande 11p13 (MIM 194072). Dans le cas de mise en évidence d'une telle translocation parentale lors des grossesses, un prélèvement invasif de liquide amniotique ou de villosités choriales doit être proposé pour ACPA ou caryotype avec FISH. En l'absence de remaniement chromosomique parental, le risque de syndrome WAGR lors de grossesses ultérieures n'est a priori pas supérieur à celui de la population générale. Toutefois, il sera discuté un prélèvement invasif qui aurait pour but, s'il est accepté, de diagnostiquer une récurrence due à une hypothétique mosaïque germinale.

#### 2.4.6. Diagnostic différentiel de l'aniridie congénitale ; et du syndrome WAGR

Le diagnostic différentiel de l'aniridie congénitale est développé dans le PNDS de l'aniridie congénitale, avril 2019.

Le diagnostic différentiel du syndrome WAGR : l'aniridie congénitale peut aussi être associée à plusieurs manifestations systémiques constituant alors une aniridie congénitale syndromique, [PNDS de l'aniridie congénitale, Avril 2019].

- Syndrome WAGR : avant de connaître les résultats des tests génétiques confirmant l'aniridie congénitale (isolée ou syndromique), une échographie rénale doit être réalisée tous les 1 à 3 mois pour vérifier l'absence d'une possible tumeur rénale (Syndrome WAGR), [Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, et al., 2005 ; Clericuzio C, Hingorani M, Crolla JA, et al., 2011 ; Brémond-Gignac D, Gérard-Blanluet M, Copin H., 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 D, Crolla JA, Copin H, et al., 2005a].
- Syndrome de Gillespie (description initiale par Gillespie en 1965) est une entité clinique rare, (associant une aniridie congénitale partielle, un syndrome cérébelleux et un retard de développement), et distincte de l'aniridie congénitale typiquement liée au gène *PAX6*. 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. Le Syndrome de Gillespie résulte de mutations du gène *ITPR1* dont la transmission est le plus souvent autosomique récessive, mais des cas de transmission autosomique dominante sont décrits, [Nelson et al., 1997 ; Gerber et al, 2016 ; Van Heyningen V et al., 2007].

## 2.5. Suivi et évolution de l'aniridie congénitale et du syndrome WAGR

Le suivi et l'évolution de l'aniridie congénitale sont développés dans le PNDS de l'aniridie congénitale, avril 2019.

Concernant le syndrome WAGR :

- 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*.

Parmi les patients qui développent un néphroblastome dans le cadre du syndrome WAGR, 90% développent une tumeur de Wilms avant l'âge de quatre ans et 98% avant l'âge de sept ans, [Hol JA, Jongmans MCJ, Sudour-Bonnange H et al., *Cancer* 2021].

À noter, ils ont également une incidence élevée de tissu néphrogénique (néphroblastomatose) considéré comme la lésion pré-tumorale. Leurs tumeurs présentent habituellement une histologie favorable. Les personnes atteintes du syndrome WAGR ont une survie à court terme comparable à celle des personnes non atteintes du syndrome WAGR, [Breslow NE, Norris R, Norkool PA, Kang T, et al., 2003]. Cependant, les individus présentant un variant pathogène de *WT1* dans la lignée germinale sont plus susceptibles de présenter une tumeur stromale appelée néphroblastome rhabdomyomateux, [Royer-Pokora B, Beier M, Henzler M, et al., 2004]. Le néphroblastome rhabdomyomateux fœtal est une forme histologique particulière de néphroblastome qui se caractérise par la rareté des métastases pulmonaires, l'absence de réponse à la chimiothérapie et la possibilité d'extension tumorale dans les voies excrétrices. Son pronostic est similaire à celui du néphroblastome classique. L'intérêt de découvrir la tumeur par dépistage systématique et non par des signes cliniques, est de découvrir une tumeur de petit volume, accessible à une chirurgie conservatrice, préférable chez ces patients à risque d'atteinte bilatérale importante (prévalence >30% d'atteinte bilatérale versus 5% chez patients non syndromiques), [Kalish JM, Doros L, Helman LJ, et al., 2017].

Les personnes atteintes du syndrome WAGR peuvent présenter une néphropathie glomérulaire, qui associée à la réduction néphronique en cas de chirurgie de la tumeur rénale, peut conduire souvent à une insuffisance rénale terminale (IRT) vers l'adolescence ou l'adulte jeune. Cette atteinte rénale peut être en lien avec le développement d'une tumeur de Wilms (réduction néphronique, toxicité de la chimiothérapie ...), ou se développer de façon indépendante. Dans ce dernier cas, elle est liée au développement de lésions histologiques de hyalinose segmentaire et focale (HSF). Parmi les patients qui développent un néphroblastome dans le cadre d'un syndrome WAGR, 34 à 40% des survivants ont ensuite développé une insuffisance rénale terminale et le taux de survie a été estimé à 48% ( $\pm$  17%) à 27ans par des études anciennes, [Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, et al. 2000, Breslow NE, Norris R, Norkool PA, Kang T, et al., 2003, Breslow et al., 2005]. Les données récentes du groupe d'études des tumeurs rénales pédiatriques rapporte un taux de survie globale à 91% en 2021 [Hol JA, Jongmans MCJ, Sudour-Bonnange H, et al., 2021].

En cas de développement d'une IRT associée à des lésions de HSF (Hyalinose Segmentaire et Focale) indépendamment d'une réduction néphronique, la survie est identique à celle des patients présentant des lésions de HSF non syndromiques, et dépend éventuellement de l'accessibilité à la transplantation rénale.

- une surveillance clinico-biologique : afin de dépister l'apparition des signes précoces d'insuffisance rénale : protéinurie, hypertension artérielle, créatinine et urée sanguine.
- une surveillance échographique rénale régulière, en cas de délétion de la bande 11p13 du gène *WT1*, qui prédispose au néphroblastome.

## 2.6. Complications du syndrome WAGR

L'objectif est d'évaluer les complications du syndrome WAGR pour guider la prise en charge. Les complications sont sur le plan oculaire superposables à celle de l'aniridie congénitale dans ses phénotypes sévères. Sur le plan rénal, elles sont superposables à celle du néphroblastome.

### 2.6.1. Le néphroblastome et ses complications

Les tumeurs rénales bilatérales synchrones (BWT) sont plus fréquentes dans le syndrome WAGR et représentent 4 à 7% de toutes les tumeurs de Wilms (WT). Elles se présentent en général à un âge plus jeune que les tumeurs unilatérales (avant l'âge de 5 ans). Environ 22% sont associés à des anomalies syndromiques (urogénitales, aniridie congénitale, syndrome WAGR, syndrome de Denys-Drash, ou à l'un des autres syndromes de prolifération. Au moins 10% des BWT (Bilateral Wims Tumor) synchrones ont une histologie défavorable (anaplasique), parfois sur un seul des deux reins. Par ailleurs, la survie sans nécessité d'épuration extra-rénale est faible et dépend de la possibilité d'épargne néphronique lors de la chirurgie d'exérèse, ce qui constitue le défi clinique majeur. Pour les tumeurs synchrones et métachrones (bilatérales), historiquement, le pronostic est décrit comme moins favorable mais s'approchant désormais des formes unilatérales grâce à des stratégies thérapies spécifiques (chimiothérapie pré-chirurgie prolongée, chirurgies dans des centres experts...), [Ehrlich P, Chi YY, Chintagumpala MM et al., 2017]. Il existe un risque de qualité de vie réduite en raison d'une insuffisance rénale et de la nécessité éventuelle d'une transplantation rénale. Le défi clinique majeur dans les BWT est la préservation du tissu rénal fonctionnel à l'aide de techniques chirurgicales épargnant les néphrons, tout en obtenant une guérison avec une morbidité minimale liée au traitement.

La chimiothérapie néoadjuvante de 4 semaines qui est la règle du traitement des néphroblastomes, [Vujanić GM, Sandstedt B, Harms D, et al., 2002], est parfois prolongée dans les formes bilatérales afin d'essayer de proposer une chirurgie d'épargne néphronique permettant de préserver la fonction rénale. La radiothérapie n'est indiquée qu'en cas de rupture tumorale pré ou post-opératoire, en cas de chirurgie incomplète ou d'extension ganglionnaire ou loco-régionale. Avec une prise en charge adéquate, les patients sont traités selon un protocole européen UMBRELLA, les résultats oncologiques sont très favorables lorsque cela est réalisable : 84% de survie sans récurrence et 91% de survie à 5 ans, [Millar AJW, Cox S, Davidson A., 2017]. Le risque d'insuffisance rénale est estimé à 50-60% chez les enfants porteurs d'un syndrome de WAGR, [Hol JA, Jongmans MCJ, Sudour-Bonnange H, et al., 2021].

## 2.6.2. La déficience intellectuelle

La déficience intellectuelle et les anomalies comportementales dans le syndrome WAGR sont très variables :

- Une déficience intellectuelle (définie comme un QI <74) est observée chez 70 % des personnes atteintes du syndrome WAGR. Cependant certaines personnes atteintes du syndrome WAGR peuvent avoir un intellect normal sans anomalies comportementales.
- Les anomalies comportementales peuvent comporter un trouble avec déficit de l'attention et hyperactivité, un trouble autistique, une anxiété, une dépression et un trouble obsessionnel compulsif. Des anomalies de l'examen neurologique sont observées jusqu'à 30% des patients atteints du syndrome WAGR. Ces signes sont variables et peuvent comporter une hypertonie périphérique et/ou une hypotonie axiale, une épilepsie, une microcéphalie. Des déficits auditifs d'origine centrale sont parfois décrits. Des anomalies à l'imagerie sont parfois observés, sans spécificité avec le syndrome WAGR : il peut s'agir d'une dilatation ventriculaire, une agénésie du corps calleux, d'hétérotopies périventriculaires, d'une hypoplasie cérébelleuse. Il est recommandé de consulter un neuro-pédiatre pour une meilleure prise en charge.

## 2.6.3. Obésité

Si le patient présente une obésité notable il faudra savoir évoquer un syndrome WAGRO qui comporte une délétion chromosomique plus large.

## 2.7. Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée, par le médecin clinicien ou généticien évoquant ce diagnostic. Le clinicien en charge du handicap visuel ou le prescripteur de l'analyse moléculaire qui a permis de confirmer le diagnostic, représentent les contacts privilégiés avec les parents.

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, pédiatre, ophtalmologiste, neuropédiatre, cancérologue, oncologue, néphrologue, psychologue et assistante sociale.

La présentation des associations de patients dédiées, comme GÊNIRIS, doit être faite à cette occasion. Les coordonnées doivent être 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 congénitale, 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.

## 2.8. Conduite du diagnostic génétique – conseil génétique

Le syndrome WAGR est un remaniement chromosomique déséquilibré à forte pénétrance et aux manifestations multiples.

**La consultation de génétique clinique** 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 congénitale ou issu d'une famille dans laquelle une aniridie congénitale a été identifiée doit bénéficier d'une consultation de conseil génétique. Le syndrome étant sporadique *de novo* dans la très grande majorité des cas le risque de récurrence dans la fratrie est celui de la population générale.

## 3. Prise en charge thérapeutique

Les personnes atteintes du syndrome WAGR, 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 :

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 congénitale.

Des tests génétiques doivent être systématiquement effectués dès le diagnostic ophtalmologique afin de mettre en évidence la délétion et caractériser le 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 congénitale 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, [PNDS Aniridie congénitale, avril 2019]. Tous les nourrissons atteints d'aniridie congénitale sporadique doivent être soigneusement évalués pour le syndrome WAGR. Une prise en charge et une surveillance du jeune patient, permet de prévenir des complications secondaires. En effet, les patients atteints du syndrome WAGR présentent un risque élevé de développement d'une tumeur d'un néphroblastome, d'une insuffisance rénale tardive, ainsi que d'autres manifestations décrites cependant mal connues et rares.

Outre les caractéristiques classiques pour lesquelles le syndrome est nommé, il peut exister d'autres anomalies cliniques et complications (dysmorphie crâniofaciale, déficits sensoriels) pour lesquelles le trouble est moins bien connu.

### 3.1. Objectifs

- assurer une prise en charge ophtalmologique similaire à celle de l'aniridie congénitale, y compris les complications ;
- contrôler précocement l'aniridie congénitale et prévenir ces complications ;
- traiter les complications des pathologies associées à l'aniridie congénitale ;
- assurer une prise en charge rénale précoce concernant le néphroblastome et ses complications ;
- assurer une éducation thérapeutique pour le patient et sa famille ;
- assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille ;
- assurer une prise en charge du retard mental ;
- assurer une prise en charge des anomalies urogénitales.

### 3.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

Coopération pluridisciplinaire coordonnée par les médecins du centre de référence ou de compétence :

- Ophtalmologiste ;
- Néphrologue ;
- Pédiatre ;
- Neurologue ;
- Oncologue ;
- Chirurgien viscéral oncologue pédiatrique.

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

- Les médecins impliqués sont dans tous les cas : ophtalmologiste, pédiatre, cytogénéticien, généticien clinicien, généticien moléculaire, néphrologue.
- Les médecins impliqués sont selon l'orientation clinique : neurologue, neuropédiatre, 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, IADV (Instructeur en Autonomie pour Déficient Visuel), éducateur spécialisé pour enfants déficients, orthophoniste, psychologue, ergothérapeute, kinésithérapeute, assistante sociale et si besoin un IADV. Les patients atteints du syndrome WAGR 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.

### 3.3. Prise en charge clinique

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement curatif de l'aniridie congénitale.

Cependant des axes de recherches prometteurs sont en cours. [*PNDS Aniridie congénitale, avril 2019*]. Ces derniers agissant sur la production de la protéine *PAX6* ou sur des cellules souches du limbe, [*Gregory-Evans CY, Wang X, Wasan KM, et al., 2014 ; Chakrabarty K, Shetty R, Ghosh A. et al., 2018 ; Roux LN, Petit I, Domart R, et al., 2018*].

Les mesures simples de la prévention oculaire sont importantes chez les patients atteints d'aniridie congénitale : examen régulier et correction des erreurs de réfraction. L'aniridie congénitale 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.

Une prise en charge précoce et une surveillance du jeune patient, permet de prévenir des complications secondaires. En effet, les patients atteints du syndrome WAGR présentent un risque élevé de développement d'un néphroblastome et d'une insuffisance rénale tardive, avec diverses complications rénales. Une surveillance rénale jusqu'à l'âge de 7 ans, tous les 3-4 mois permet de diagnostiquer une éventuelle tumeur rénale impliquant, si nécessaire une prise en charge thérapeutique rapide.

#### 3.3.1. De l'aniridie congénitale – traitements médicaux et chirurgicaux de la maladie

Les traitements médicaux et chirurgicaux, de l'aniridie congénitale, sont développés dans le PNDS de l'aniridie congénitale, avril 2019.

### 3.3.2. Des anomalies extra oculaires du syndrome WAGR – traitements médicaux et chirurgicaux

Le syndrome WAGR nécessite un dépistage de la tumeur de Wilms, (néphroblastome). Cela consiste en une échographie rénale, tous les 3-4 mois jusqu'aux 7 ans du jeune patient, faite par un radiologue compétent dans le domaine.

Le traitement du néphroblastome associe une chimiothérapie néoadjuvante comportant deux drogues (VCR-ACT) dans les formes localisées, et trois drogues (VCR-ACT-DOXO) dans les formes métastatiques (poumon, plus rarement foie). Cette chimiothérapie est suivie d'une chirurgie qui est classiquement une urétéronéphrectomie totale mais qui dans le cas des néphroblastomes syndromiques s'efforcera d'être conservatrice si possible. Le pronostic des tumeurs de Wilms a été transformé par l'avancée des traitements onco-pédiatriques. Au cours des 30 dernières années, les protocoles internationaux avec des stratégies multidisciplinaires ont permis de guérir de plus en plus d'enfants, tout en minimisant la survenue des séquelles pour les groupes d'enfants avec les tumeurs de meilleur pronostic, [Van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, et al., 2017].

#### Les néphroblastomes sont classifiés en 3 stades locaux :

- I** : Tumeur limitée au rein, pouvant être complètement retirée chirurgicalement ;
  - II** : Tumeur envahissant le sinus rénal, dépassant la capsule rénale et envahissant la graisse péri-rénale, pouvant être complètement retiré ;
  - III** : Tumeur dépassant la capsule rénale, et retirée de façon incomplète, sur le plan macro ou microscopique ; présence d'adénopathies loco-régionales envahies ;
- Par ailleurs on distingue les tumeurs dites de stades IV et V :
- IV** : Tumeur avec métastases hématogènes au niveau du poumon, du foie, ou des os ;
  - V** : Tumeur avec atteinte synchrone sur les deux reins, bilatérale [Vujanić GM, Sandstedt B, Harms D et al., 2002].

#### Les facteurs de pronostic comprennent :

- Le stade d'extension locale, le type histologique (favorable, sous-type régressif ou de haut risque). Le volume de la tumeur au moment du diagnostic est prédictif de l'envahissement ganglionnaire ;
- L'existence de métastases ganglionnaires ou à distance ;
- Des caractéristiques microscopiques et génétiques moléculaires de la tumeur.

#### Les traitements sont :

- **La chirurgie** : a toujours été un élément essentiel de la thérapie tumorale ; l'ajout et le perfectionnement de la chimiothérapie et, dans certaines circonstances, de la radiothérapie, ont également eu un impact significatif sur l'amélioration des taux de survie. C'est une chirurgie conservatrice lorsque cela est possible dans les néphroblastomes syndromiques (cf. protocole UMBRELLA), [Vujanić GM, Sandstedt B, Harms D, et al., 2002]. Cette chirurgie programmée et réglée, consiste en une néphrectomie élargie, faite après une chimiothérapie néo-adjuvante.

- **La chimiothérapie** : le néphroblastome est très chimio-sensible. Les principaux médicaments actifs et utilisés sont : la vincristine, l'actinomycine D, et l'adriamycine.
- **La radiothérapie** : le néphroblastome est aussi très radio sensible. La radiothérapie rétropéritonéale est indiquée en cas de rupture rétropéritonéale et/ou d'extension ganglionnaire (12,5Gy). En cas de rupture pré ou per-opératoire intrapéritonéale, la radiothérapie est délivrée à l'ensemble de l'abdomen.  
Le traitement post-opératoire dépend de l'histologie et du stade. Il peut comporter jusqu'à 27 semaines de chimiothérapie post-opératoire au-delà du stade II. La radiothérapie est délivrée en post-opératoire.

### 3.4. Prise en charge paramédicale

#### 3.4.1. Objectif

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. *[PNDS Aniridie congénitale, avril 2019]*. La prise en charge de la basse vision est essentielle.

#### 3.4.2. Professionnels paramédicaux et médicaux – sociaux impliqués dans la prise en charge de la basse vision, modalités de coordination

- Orthoptiste et orthoptiste spécialisé en basse vision ;
- Opticien spécialisé : en basse vision, et pour les enfants ;
- Éducation thérapeutique des patients et des aidants familiaux ;
- Instructeur en Autonomie Déficiants Visuels (IADV) profession créée depuis Mai 2020 qui met en place les techniques d'orientation/mobilité et les pré-requis pour effectuer les actes de la vie quotidienne ;
- Aides éducationnelles ;
- Assistant(e) sociale ;
- Psychomotricien ;
- Ergothérapeute ;
- Psychologue ;
- Orthophoniste ;
- Kinésithérapeute ;
- Infirmière à domicile ; *[PNDS Aniridie congénitale, avril 2019]*.

##### 3.4.2.1 Prise en charge paramédicale de la déficience visuelle

Concernant l'aniridie congénitale, la rééducation fonctionnelle et certaines aides techniques peuvent pallier les situations de handicap et apporter une meilleure qualité de vie aux personnes atteintes (Cf. : «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]*.

**Les aides basse-vision optiques, les aides basse-vision non optiques, les aides basse-vision électroniques** sont développées dans le PNDS de l'aniridie congénitale, avril 2019. 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 et les activités nautiques. Cette protection est utile en cas de photophobie, mais aussi pour éviter le risque de survenue de cataracte, 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...). 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**

- Verres teintés (vitres des voitures teintées) avec filtres protecteurs ; luxmètre permettant de mesurer précisément l'intensité lumineuse ; casquette, chapeau à larges bords ou visièrè pour compléter la protection ; monoculaires ou jumelles pour lire des informations éloignées ;
- Canne longue blanche, canne blanche électronique ;
- Chien guide (aide animalière), la canne et le chien guide nécessitent un apprentissage auprès d'un spécialiste de la locomotion.
- 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**

- Aides basse-vision non optiques : machine à lire, livres et revues à gros caractères / contrastés / édition tactile, montres parlantes, clavier et ordinateur braille, etc... ;
- Aides basse-vision optiques : loupe de lecture, lunettes loupes, télé-agrandisseur, lecture gros caractères ;
- 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/médicosociaux** 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 l'AESH (Accompagnant Elève en Situation de Handicap) pour déficient visuel en vue d'adaptation de documents pédagogique contrastés et épurés et d'éviter l'encombrement visuel, transcription de documents) ; animateur socioculturel ;
- **aides techniques** (aides basse-vision optiques et non optiques, etc.) [PNDS Aniridie congénitale, avril 2019].

#### 3.4.2.2. *Prise en charge paramédicale du handicap du syndrome WAGR*

- **Aides mises en œuvre pour prévenir et limiter les situations de handicap lié au retard psychomoteur.**

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 du patient.

- **La prise en charge de la déficience intellectuelle doit être précoce.**

Elle fait intervenir une équipe multidisciplinaire : médecins, et paramédicaux neuropsychologues, psychologue, orthophoniste. Elle implique également les enseignants, éducateurs, AVS (auxiliaire de vie scolaire) ou AESH (accompagnant des élèves en situation de handicap). Certains enfants sont également accueillis en établissement médico-social. Quel que soit le niveau de handicap, il faut adapter l'environnement aux aptitudes de la personne, se servir des fonctions cognitives préservées et enfin, tenter de rééduquer et/ou stimuler les processus défaillants.

### **3.5. Rééducation, réadaptation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)**

Bien que nombreux, il n'existe pas à ce jour de moyen spécifiques.

#### 3.5.1. Education thérapeutique

Un programme d'éducation thérapeutique (ETP) sur l'aniridie congénitale est en cours d'élaboration et sera prochainement proposé. 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 congénitale 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. Elle 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, adolescent) et de sa famille pour les petits enfants. Cette éducation est également nécessaire en cas de complications d'aniridie congénitale 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, ou par un service de soins à domicile type SESSAD/DV 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 [PNDS Aniridie congénitale, avril 2019]. L'éducation thérapeutique sera souvent rendue difficile par le retard mental.

### 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 PPS, Projet Personnalisé de Scolarisation, ou du PAI, projet d'Accueil Individualisé, peuvent se justifier en fonction de la symptomatologie du patient. Un soutien extrascolaire peut être nécessaire, même en l'absence de déficit intellectuel. Pour les patients atteints, le soutien scolaire en intégration par un centre pour déficient visuel selon les départements S3AS (Service d'Aide à l'Acquisition de l'Autonomie et à la Scolarisation), SIAM (Service pour l'Inclusion en Accueil des Mineurs), ou alors dans une structure ULIS (Unités Localisées d'Inclusion Scolaire) du primaire au lycée peut être mis en place. Pour les examens et les concours, l'enregistrement du tiers-temps est à prévoir (à aménager lors de la passation des épreuves), [PNDS Aniridie congénitale, avril 2019].

### 3.5.3. Implication des associations de patients

Le recours aux associations de patients doit être systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient. Les associations participent 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 atteint de l'aniridie congénitale 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, [PNDS Aniridie congénitale, avril 2019]. Les associations et réseaux de patients existent aussi pour le syndrome WAGR. Tout aidant sait l'endurance nécessaire dans un accompagnement long et éprouvant (risque d'épuisement moral et de fatigue physique...). Toute aide, écoute active, et éducation thérapeutique sont à envisager.

## 4. Suivi clinique et paraclinique du patient

L'objectif du suivi clinique et paraclinique est d'accompagner le patient et les parents dans le syndrome WAGR. Le diagnostic clinique étant habituellement réalisé devant la présence :

- **d'une aniridie congénitale,**
- **et/ou des anomalies urogénitales,**
- **du néphroblastome préventif ou curatif.**

La combinaison d'aniridie congénitale sans antécédent familiaux et d'anomalies génitales peut alerter le clinicien sur la possibilité d'un syndrome WAGR, bien que des anomalies urogénitales soient toujours présentes, en particulier chez les filles.

Tous les nourrissons atteints d'aniridie congénitale sporadique doivent être soigneusement évalués pour le syndrome WAGR. Une prise en charge et une surveillance du jeune patient, permet de prévenir des complications secondaires. Le suivi s'effectue par le centre de référence ou de compétence par :

- un examen systématique 1 fois par an au minimum et à ajuster en fonction de l'âge ; un suivi plus fréquent en cas de complications associées ;
- un suivi régulier tous les 3-4 mois jusqu'à l'âge de 7 ans chez le néphrologue, (réalisation d'échographies abdomino-pelviennes), afin de surveiller l'apparition d'un éventuel néphroblastome ;
- un suivi tous les 6 mois de la pression artérielle et du sédiment urinaire pour le dépistage d'une protéinurie témoignant d'une atteinte glomérulaire non tumorale. Un bilan biologique sanguin incluant la mesure de la créatinine sera réalisé au moindre doute.

En effet, les personnes atteintes du syndrome WAGR présentent un risque élevé de développement d'un néphroblastome et d'une insuffisance rénale tardive.

- **d'un retard psychomoteur.**

### 4.1. Objectifs

- coordonner la prise en charge médicale et chirurgicale ;

- coordonner la prise en charge oculaires, neurologiques et rénales ;
- 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 modalités de coordination

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

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

## 4.3. Rythme et contenu des consultations

### 4.3.1. Rythme et contenu des consultations liées à l'aniridie congénitale

Définie comme l'absence quasi totale et bilatérale d'iris, l'aniridie congénitale 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, ce qui peut compliquer l'examen ophtalmologique, [*PNDS Aniridie congénitale, avril 2019*].

- Les enfants de moins de 8 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 congénitale 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, [Moosajee M, Hingorani M, Moore AT., 2003, 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 ; 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 cycloplégique si nécessaire selon l'âge, à la recherche d'une myopie forte ;
- Examen à la lampe à fente et photographie du segment antérieur permettant de caractériser des anomalies iriennes et des anomalies pupillaires ; 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 (Optical Coherence Tomography) du segment antérieur et postérieur, l'Angio OCT de cornée, l'UBM (Ultrasound Bio Microscopy), la microscopie spéculaire, rétinographies, rétinographies grand champ, champs visuels, l'échographie (cf. § 2.4.1.Diagnostic clinique initial – bilan initial d'aniridie congénitale).

### **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 congénitale ;
- Une analyse cytogénétique concernant les parents d'un enfant atteint d'un syndrome WAGR, est un préalable nécessaire au conseil génétique. Cette analyse comportera un caryotype et une étude par FISH (avec étude des métaphases et noyaux). Ces examens visent à éliminer tout remaniement chromosomique parental équilibré impliquant la bande chromosomique 11p13 (translocation, insertion) ou une délétion 11p13 mosaïque.
  - Si ce bilan est négatif, la microdélétion de leur enfant est très probablement survenue *de novo*, comme c'est en grande majorité le cas. La probabilité d'une récurrence lors des grossesses à venir est alors extrêmement faible et rejoint le risque de la population générale. Toutefois, une mosaïque germinale, non détectable, ne peut pas être formellement écartée dans la mesure où il y a un antécédent d'anomalie chromosomique dans la descendance. Un prélèvement invasif (prélèvement de

villosités choriales ou ponction de liquide amniotique) pour établir le caryotype fœtal (ACPA et/ou FISH) sera à discuter en cas de nouvelle grossesse.

- Si en revanche il existe un remaniement chromosomique chez l'un des parents, à l'origine d'une transmission déséquilibrée qui a conduit au syndrome, le risque de récurrence est beaucoup plus élevé. Un prélèvement invasif pour établir le caryotype fœtal (ACPA et/ou FISH) sera à proposer pour les grossesses ultérieures. Dans ces cas de remaniement parental caractérisé, il est possible de recourir à un Diagnostic Préimplantatoire (DPI) pour éviter une Interruption Médicale de Grossesse mais à condition que le couple soit éligible à une procédure de fécondation in vitro (FIV-ICSI).

De façon similaire aux patients présentant une aniridie congénitale isolée liée à des mutations du seul gène *PAX6*, les patients WAGR présentent, théoriquement, un risque de transmission à la descendance de 50%.

#### **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.

#### **4.3.2. Rythme et contenu des consultations liées au syndrome WAGR**

Un suivi régulier en néphrologie ayant pour objectif :

- le dépistage échographique d'un éventuel néphroblastome, chez le néphrologue, tous les 3-4 mois jusqu'à l'âge de 7 ans révolus ;
- le suivi après prise en charge oncologique est réalisé dans les services d'oncologie pédiatrique spécialisés pour dépister une récurrence, une bilatéralisation de la tumeur, des séquelles du traitement. Le suivi sera réalisé jusqu'à l'âge adulte.
- un suivi néphrologique est réalisé chez tous les enfants traités pour un cancer du rein, en particulier si rein unique et encore plus précisément dans le syndrome de WAGR où il existe une néphropathie associée au risque tumoral, *[Aldrink JH, Heaton TE, Dasgupta R, et al., 2018]*.

#### **4.4. Hospitalisation – chirurgie, hospitalisation**

##### **4.4.1. Hospitalisation de jour – chirurgie ophtalmologique d'enfants, hospitalisation ambulatoire ou complète liée à l'aniridie congénitale**

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, les mesures cornéennes, lampe à fente (LAF), examen

de l'angle irido-cornéen, examen du cristallin, fond d'œil, pachymétrie, longueur axiale, UBM, OCT antérieur et postérieur, rétinographies +/- grand champ. Les examens ne sont pas toujours tous réalisables selon l'équipement ophtalmo-pédiatriques disponibles et nécessitent le plus souvent une hospitalisation ambulatoire ou complète.

Parallèlement au contrôle de la pression intraoculaire, une correction des troubles réfractifs, des troubles de la transparence des milieux (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 annuels sont espacés selon l'évolution de la pathologie diagnostiquée et le contrôle de la pression intraoculaire. Passé un certain âge et selon la coopération du patient, les examens peuvent ensuite être réalisés éveillé en consultation. Le suivi est maintenu à vie, le contrôle de la pression intraoculaire n'étant jamais acquis de façon définitive, (*Extrait du PNDS Aniridie congénitale, avril 2019*).

#### 4.4.2. Hospitalisation – chirurgie d'enfants, hospitalisation ambulatoire ou complète liée au syndrome WAGR

L'hospitalisation est liée à la prise en charge du néphroblastome uni ou bilatéral.

- **La chirurgie** a toujours été un élément essentiel de la thérapie tumorale ; l'ajout et le perfectionnement de la chimiothérapie et, dans certaines circonstances, de la radiothérapie, ont également eu un impact significatif sur l'amélioration des taux de survie. C'est une chirurgie programmée et réglée qui consiste en une néphrectomie élargie, faite après une chimiothérapie néo-adjuvante.
- **La chimiothérapie** : le néphroblastome est très chimio-sensible. Les principaux médicaments actifs et utilisés sont : la vincristine, l'actinomycine D, et l'adriamycine.
- **La radiothérapie** : le néphroblastome est aussi très radio sensible. La radiothérapie rétropéritonéale est indiquée en cas de rupture rétropéritonéale et/ou d'extension ganglionnaire (12,5Gy). En cas de rupture pré ou per-opératoire intrapéritonéale, la radiothérapie est délivrée à l'ensemble de l'abdomen.  
Le traitement post-opératoire dépend de l'histologie et du stade. Il peut comporter jusqu'à 27 semaines de chimiothérapie post-opératoire au-delà du stade II. La radiothérapie est délivrée en post-opératoire.

#### 4.5. Examens complémentaires

Le PNDS de l'aniridie congénitale détaille les examens complémentaires liés à l'aniridie congénitale.

L'échographie rénale est proposée tous les trois mois jusqu'à l'âge de 7 ans chez les enfants ayant une aniridie congénitale et une délétion *WT1*.

Le protocole d'évaluation à vie de la fonction rénale (hypertension artérielle, protéinurie, évaluation du débit de filtration glomérulaire par mesure de la créatinine sanguine) est systématique chez les patients atteints de syndrome WAGR, en particulier ceux avec une tumeur rénale bilatérale, [*Kalish JM, Doros L, Helman LJ et al., 2017*]. Une évaluation détaillée de l'audition est recommandée pour les enfants atteints de WAGR.

## 4.6. Organisation de la prise en charge médico-sociale

Sur le plan psychologique, le vécu du handicap visuel est très personnel et peut entraîner dans certains cas des difficultés de la représentation de l'image de soi, ou de l'estime de soi, avec la nécessité dans certains cas d'un accompagnement psychologique. La déficience visuelle a un impact psychologique important particulièrement pendant l'adolescence où des frustrations peuvent être ressenties à la suite de l'impossibilité de pratiquer certaines activités (conduite de véhicules à moteur, etc...) ou de s'orienter vers certains métiers (Métiers de sécurité, de transport, armée gendarmerie, etc.). Une prise en charge psychologique est recommandée pour faire face à toutes ces situations. 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 congénitale 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, [PNDS *Aniridie congénitale*, avril 2019].

### 4.6.1. Liée à l'aniridie congénitale

- Aide familiale ou soutien d'Accompagnant d'Elèves en Situation de Handicap (AESH) – ex Auxiliaire de Vie Sociale (AVS) ;
- Animateur socio-culturel : il accompagne les personnes dans les actes de la vie socio-culturelle par exemple pour l'accessibilité des jeux / activités en groupe, l'audiodescription en direct ou les souffleurs de voix lors de spectacles vivants et culturels ;
- Aide Médico-Psychologique (AMP) : elle intervient auprès de personnes très dépendantes, dont la situation nécessite une aide au développement ou au maintien de l'autonomie sur le plan physique, psychique ou social ;
- Associations pour personnes déficientes visuelles et atteintes d'aniridie congénitale. Elles jouent un rôle important dans l'orientation et l'information sur les maladies concernées, les aides existantes, [PNDS *Aniridie congénitale*, avril 2019].

### 4.6.2. Liée au syndrome WAGR

- Aide familiale ou soutien d'Accompagnant d'Elèves en Situation de Handicap (AESH) – ex Auxiliaire de Vie Sociale (AVS) ;
- Animateur socio-culturel : Il accompagne les personnes dans les actes de la vie socio-culturelle par exemple pour l'accessibilité des jeux/activités en groupe,

l'audiodescription en direct ou les souffleurs de voix lors de spectacles vivants et culturels ;

- Aide Médico-Psychologique (AMP) : elle intervient auprès de personnes très dépendantes, dont la situation nécessite une aide au développement ou au maintien de l'autonomie sur le plan physique, psychique ou social ;
- Associations pour personnes atteintes du syndrome WAGR. Elles jouent un rôle important dans l'orientation et l'information sur les maladies concernées, les aides existantes.

#### **4.7. Droit et prestations sociales – prise en charge du handicap visuel, de l'insuffisance rénale et de la déficience intellectuelle**

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, [PNDS Aniridie congénitale, avril 2019].

Selon les cas, la prise en charge de l'insuffisance rénale sera à discuter avec le néphrologue, et la prise en charge de la déficience intellectuelle pourra bénéficier d'une aide selon l'avis du neurologue.

#### **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, *L'aniridie isolée, Encyclopédie Orphanet du Handicap, 2016*]. La conduite de véhicules à moteur est interdite en raison d'une capacité visuelle inférieure aux normes légales nécessaires et en vigueur. Par ailleurs le degré de déficience intellectuelle est à évaluer et impacte souvent sévèrement la vie quotidienne avec absence d'autonomie.

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

Les consultations chez les spécialistes et le suivi paramédical peuvent être contraignants et certains parents doivent aménager ou quitter leur activité professionnelle pour s'occuper de leur enfant. La famille doit parfois déménager pour se rapprocher des structures pouvant accueillir l'enfant, souvent en milieu urbain avec un bon réseau de transports en commun de préférence, afin de faciliter l'autonomie. La vie adulte en autonomie peut être variable mais souvent impossible due à l'importance de la déficience intellectuelle. 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. Par contre la déficience intellectuelle peut affecter sévèrement la vie sociale. Lorsque l'interaction visuelle n'est pas possible, la communication verbale a beaucoup plus d'importance. L'entrée en communication peut être compliquée et est souvent fonction de l'initiative des autres. L'accès à une vie sociale et culturelle dépend pour beaucoup de l'intervention de tiers (déplacements, descriptions de situations, participation à des activités de groupe, etc...) : il peut être nécessaire de demander 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, selon les handicaps associés au syndrome WAGR.

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

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

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

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

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

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

- Les élèves qui souffrent d'une malvoyance encore plus importante peuvent être orientés vers des dispositifs de scolarisation adaptés tels que les ULIS (Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire) dans une école primaire, un collège, un lycée général et technologique ou en établissement adapté de type INJA (Institut National des Jeunes Aveugles).

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

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

- Si l'élève n'a pas la possibilité de suivre un enseignement ordinaire, la famille peut faire appel au Centre National d'Enseignement à Distance (CNED). - Lorsque l'élève ne peut pas aller à l'école, au collège ou au lycée pendant une longue période (hospitalisation, convalescence), ou s'il doit s'absenter régulièrement pour suivre un traitement en milieu médical, des enseignants affectés dans les établissements sanitaires peuvent intervenir auprès de lui, en lien avec l'établissement scolaire d'origine. Dans d'autres cas, l'élève malade ou convalescent peut bénéficier d'une assistance pédagogique à domicile par le Service d'Aide Pédagogique À Domicile (SAPAD). - Pour poursuivre la formation dans une classe post-baccalauréat d'un lycée général ou d'un lycée professionnel, les élèves peuvent continuer de bénéficier d'un Projet Individuel d'Intégration ou d'un PPS. - Pour ceux qui souhaitent poursuivre leur parcours en université, un service d'accueil et d'accompagnement des étudiants en situation de handicap est disponible (voir le site HandiU du Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche). Pour les patients 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 cotés en libéral (psychomotricité, AVJ, locomotion...), on différencie les structures hors notification MDPH (CAMSP, PMI...) et celles qui en relèvent (SAFEP, SAAAS, IES). Ce n'est pas le même parcours de soins, en général, c'est la contingence géographique qui s'impose. Les équipes multidisciplinaires ont en charge l'accompagnement médico-sociales des adultes avec déficience visuelle dans les structures correspondantes : SAMSAH (Service d'Accompagnement Médico-Sociale pour Adultes Handicapés), SSR (Service de Suite et de Réadaptation), Service Accompagnement à la Vie Sociale, [\[Cahier Orphanet, 2018\]](#).

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

Pour la plupart des personnes atteintes 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*],( Cf. *PNDS Aniridie congénitale, avril 2019*).

Pour les personnes atteintes du syndrome WAGR, en plus des difficultés liées à l'aniridie congénitale, le déficit intellectuel, ainsi que le retard mental ne permettent pas une vie professionnelle simple et autonome.

## 5. Annexes

### Annexe 1 : Liste des participants

Ce travail a été dirigé par le Pr Bremond-Gignac, OPHTARA - Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie. Ont participé à l'élaboration du PNDS :

#### Rédacteurs

- Pr Dominique BREMOND-GIGNAC (Opht., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Pr Nadia BAHI-BUISSON (Neurologie péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Pr Vincent BORDERIE (Ophtalmologie, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des XV-XX Paris)
- Dr Marina CHARBIT (Néphrologie péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Pr Frederic CHIAMBARETTA (Ophtalmologie, CHU de Clermont-Ferrand, Ophtalmologie)
- Pr Henri COPIN (Cytogénétique, CHU d'Amiens, Médecin Expert du CPDPN)
- Dr Alejandra DARUICH-MATET (Opht., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Pr Isabelle DESGUERRE (Neurologie péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Dr Guillaume DORVAL (Néphrologie péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Dr Laurence HEIDET (Néphrologie péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Dr Béatrice Le BAIL (Présidente de l'Association basse vision – ARIBa)
- Pr Valérie MALAN (Cytogénétique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Pr Bruno MORTEMOUSQUE (Ophtalmologie, Cabinet ophtalmologie Foch, Bordeaux)
- Pr Matthieu ROBERT (Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Pr Rémi-Henri SALOMON (Néphr. péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Pr Sabine SARNACKI (Chir. visc. péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Pr Arnaud SAUER (Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg,)
- Dr Hélène SUDOUR-BONNANGE (Oncologie pédiatrique, Centre Oscar Lambret, Lille)
- Pr Sophie VALLEIX (Génétique moléculaire, Centre Hospitalier Universitaire Cochin, AP-HP)

#### Relecteurs (Groupe de travail multidisciplinaire)

- Mme Nathalie AIDAN (Optikid, Opticien, Paris 17 ème)
- Pr Nathalie BODDAERT (Imagerie péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Dr Joseph BURSZTYN (Ophtalmologiste, Paris 6ème)
- Pr Béatrice COCHENER-LAMARD (Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire de Brest)
- Mme Virginie COCOZZA (Assistante sociale, Hôpital Univ. Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Mr Adil EL MAFTOUHI (Orthoptiste, Centre Ophtalmologique Rabelais, Lyon)
- Pr Eric GABISON (Ophtalmologie, Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris)
- Dr Nathalie GOUGE-BIEBUYCK (Néphr. péd., Hôpital Univ. Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Dr Jean Philippe GRUNDELER (Médecin généraliste, Le Chesnay)
- Mme Gaëlle JOUANJAN (Vice-Présidente de l'Association GÉNIRIS)
- Pr Bertrand KNEBELMANN (Néphr. adulte, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Dr Guylène Le MEUR (Ophtalmologie, CHU de Nantes)
- Pr Stanislas LYONNET (Génétique clinique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Pr Serge ROMANA (Cytogénétique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Dr Antoine ROUSSEAU (Ophtalmologie, Hôpital Bicêtre, AP-HP)
- Pr Julie STEFFANN (Génétique moléculaire, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- Pr Valerie TOUITOU (Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, AP-HP)
- Pr Alain VERLOES (Génétique médicale, Centre Hospitalier Universitaire Robert Debré, AP-HP)

#### Pour le centre OPHTARA – Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades :

Dr Marc ABITBOL (Ophtalmologie) ; Mme Fabienne BOURJIJ (IDE, Ophtalmologie) ; Mme Lénaïc BRUERE (Orthoptiste) ; Mme Nathalie DE VERGNES (ARC) ; Mme Brigitte GARBI (Chargée de mission programme d'ETP) ; Mme Sophie IGLA (Orthoptiste) ; Mme Emmanuelle KUTNER (Chargée de mission PNDS) ; Mr Maxence RATEAUX (Orthoptiste) ; Mme Lucie SORDELLO (Orthoptiste).

## Déclarations d'intérêts

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome WAGR ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du CRM 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 2 : Coordonnées d'ensemble des sites du centre de référence des maladies Rares en Ophtalmologie OPHTARA

### Annexe 2A - Site coordonnateur, centres constitutifs et des CCMR

Statut de la structure (CRMR, CCMR)	Nom de l'établissement	Prénom Nom du médecin responsable	Adresse exacte	Pour prendre RDV : - N° de tél. - mail
<b>Centres experts d'OPHTARA : PARIS – IDF (Nb=9)</b>				
Comment joindre le centre : <a href="mailto:ophtara.necker@aphp.fr">ophtara.necker@aphp.fr</a>				
<b>CRMR</b> <b>Coordonnateur</b> <b>AP-HP</b>	Hôpital Universitaire Necker – Enfants Malades	<b>Pr Dominique Bremond-Gignac</b>	149, rue de Sèvres 75015 Paris	01 44 49 45 02 / 03 /14  <a href="mailto:ophtara.necker@aphp.fr">ophtara.necker@aphp.fr</a>
<b>CRMR</b> <b>Constitutif</b> <b>AP-HP</b>	Hôpital Universitaire La Pitié Salpêtrière	<b>Pr Bahram Bodaghi</b>	47, boulevard de l'Hôpital 75013 Paris	01 42 16 32 30
<b>CRMR</b> <b>Constitutif</b> <b>AP-HP</b>	Hôpital Universitaire Paris Ouest, HEGP	<b>Dr Christophe Orssaud</b>	20, rue Leblanc 75015 Paris	01 56 09 34 98 <a href="mailto:christophe.orssaud@aphp.fr">christophe.orssaud@aphp.fr</a>
<b>CRMR</b> <b>Constitutif</b> <b>AP-HP</b>	Hôpital universitaire Paris Centre Cochin/Hôtel Dieu	<b>Pr Antoine Brezin</b>	27, rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 Paris	<a href="https://www.aphp.fr/ophtalmo-pole-de-paris">https://www.aphp.fr/ophtalmo-pole-de-paris</a> 01 58 41 28 98 <a href="mailto:souhila.kecili@aphp.fr">souhila.kecili@aphp.fr</a> 01 42 34 83 56 <a href="mailto:morgane.dubault@aphp.fr">morgane.dubault@aphp.fr</a>
<b>CCMR</b> <b>AP-HP</b> <b>AP-HP</b>	Hôpital universitaire du Kremlin Bicêtre	<b>Pr Marc Labetoulle</b>	78, rue Général Leclerc 94270 Le Kremlin Bicêtre	01 45 21 36 90 / 01 45 21 27 99 <a href="mailto:antoine.rousseau@aphp.fr">antoine.rousseau@aphp.fr</a> <a href="mailto:marc.labetoulle@aphp.fr">marc.labetoulle@aphp.fr</a>
<b>CCMR</b> <b>AP-HP</b> <b>AP-HP</b>	Hôpital universitaire Paris, IDF Ouest Ambroise Paré	<b>Pr Antoine Labbé</b>	9, avenue Charles de Gaulle 92104 Boulogne-Billancourt	01 49 09 55 09 <a href="mailto:consultation.ophtalmologie.apr@aphp.fr">consultation.ophtalmologie.apr@aphp.fr</a>
<b>CCMR</b> <b>AP-HP</b>	Hôpital universitaire Robert Debré	<b>Dr Emmanuel Bui Quoc</b>	48, boulevard Sérurier 75019 Paris	01 40 03 57 63 <a href="mailto:emmanuel.bui-quoc@aphp.fr">emmanuel.bui-quoc@aphp.fr</a>

<b>CCMR AP-HP</b>	Hôpital universitaire Est Parisien A Trousseau	<b>Dr Diem Trang Nguyen</b>	26, avenue du Dr Arnold-Netter 75015 Paris	01 44 73 69 92 <a href="mailto:g-trs-secretariat.ophtalmologie@aphp.fr">g-trs- secretariat.ophtalmologie@aphp.fr</a>
<b>CCMR Paris</b>	Fondation Ophtalmologique Rothschild	<b>Pr Eric Gabison</b>	25, rue Manin 75019 Paris	01 48 03 65 68
<b>Centres experts d'OPHTARA en Province (Nb=9)</b>				
<b>CCMR</b>	CHRU de Lille Hôpital Roger Salengro	<b>Dr Sabine Defort- Dhellemmes</b>	2, avenue Oscar Lambret 59000 Lille	03 20 44 62 11 evno.secretariat@chru-lille.fr
<b>CCMR</b>	CHRU de Brest Hôpital Morvan	<b>Pr Béatrice Cochener- Lamard</b>	1, avenue Foch 29200 Brest	02 98 22 38 66 ophtalmologie@chu-brest.fr
<b>CCMR</b>	CHU de Clermont- Ferrand Hôpital Gabriel- Montped	<b>Pr Frédéric Chiambaretta</b>	58, rue Montalembert 63000 Clermont- Ferrand	04 73 75 01 55 / 14 78
<b>CCMR</b>	CHU de Nantes Hôtel-Dieu	<b>Pr Michel Weber</b>	41, rue Curie 44000 Nantes	02 40 08 34 01
<b>CCMR</b>	Clinique Jules Verne de Nantes	<b>Dr Xavier Zanlonghi</b>	2-4, route de Paris 44300 Nantes	02 51 83 07 17
<b>CCMR</b>	CHU de Poitiers La Miletrie	<b>Pr Nicolas Leveziel</b>	2, rue de la Milétrie 86021 Poitiers	05 49 44 43 27
<b>CCMR</b>	CHU de Nice CH Pasteur 2	<b>Pr Stéphanie Baillif</b>	4, Avenue Reine Victoria 06002 Nice	04 92 03 37 37 ophtalmologie.consultation@chu-nice.fr
<b>CCMR</b>	CHU de Grenoble	<b>Dr Karine Palombi</b>	Boulevard de la Chantourne 38700 La Tronche	04 76 76 55 66
<b>CCMR</b>	AP-HM Hôpital de la Timone Adultes	<b>Pr Louis Hoffart</b>	52, boulevard Michelet 13008 Marseille	04 91 38 54 58 L.hoffart@wanadoo.fr

## Centres experts d'OPHTARA en l'Outre-mer (Nb=2)

<b>CCMR</b>	Guadeloupe CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes	<b>Pr Thierry David</b>	Route de Chauvel 971110 Les Abymes Pointe-à-Pitre	05 90 89 14 50 <a href="mailto:sec.ophthalmologie@chu-guadeloupe.fr">sec.ophthalmologie@chu-guadeloupe.fr</a>
<b>CCMR</b>	La Réunion CHU de Félix Guyon (St Denis), CAMSPS (St Clotilde, St Louis)	<b>Dr Patrick Than Nguyen</b>	410, Avenue du Président Mitterrand 97448 Saint-Pierre	<u>02 62 90 56 40</u> <a href="mailto:ophthalmo.fguyon@chu_reunion.fr">ophthalmo.fguyon@chu_reunion.fr</a> 02 62 33 10 15 <a href="mailto:campspslesjacarandas-sud@irsam.fr">campspslesjacarandas-sud@irsam.fr</a>

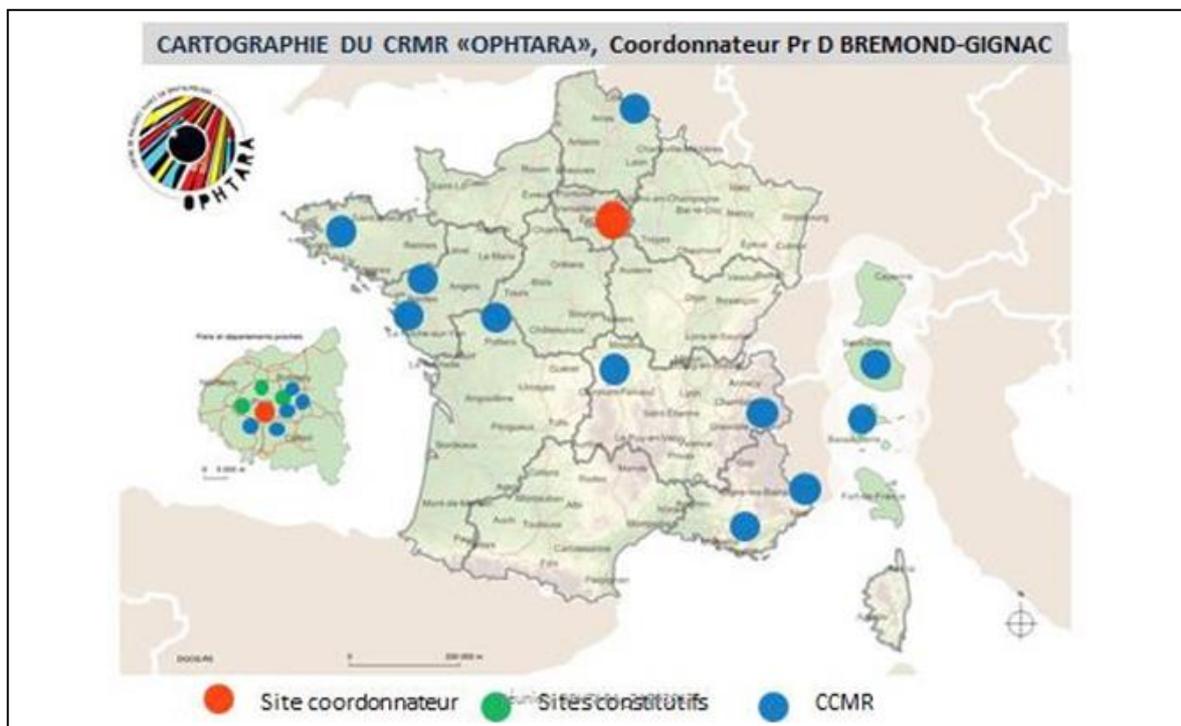
*\*(Arrêté du 8 août 2017 portant labellisation des CCMR, BO Santé-Protection sociale-Solidarité, N° 2017/8 du 15/09/2017)*

- *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/](http://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](mailto:arietou.dabo@aphp.fr) ; [ophtara.necker@aphp.fr](mailto: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>

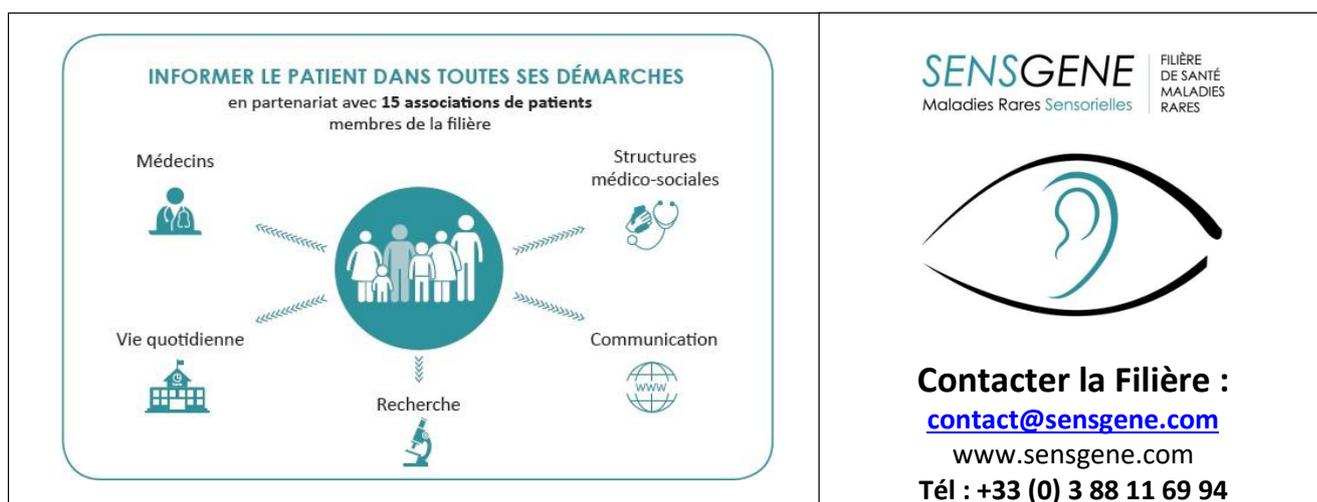
Service d'Ophtalmologie : <http://hopital-necker.aphp.fr/ophtalmologie>

Annexe 2B - Labellisation d'OPHTARA 2017 – cartographie



## Annexe 3 : Coordonnées des centres de références au sein de la FSMR – Maladies Rares Sensorielles – SENSGENE

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



### Liste et contacts des centres de la filière SENSGENE

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

<http://www.sensgene.com/les-centres-de-referance/presentation-des-centres-de-referances>

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

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

Responsable du centre CARGO : **Pr Hélène DOLLFUS**

L'établissement de santé- HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG

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

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

**CCMR Centres de compétence associés**

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

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

Comment joindre le centre : [ophlara.necker@aphp.fr](mailto:ophlara.necker@aphp.fr)

**Pr Dominique BREMOND-GIGNAC** : Responsable du centre OPHTARA, Ophtalmologiste ; **Pr Matthieu ROBERT** : Ophtalmologiste ; **Dr Marc ABITBOL** : Ophtalmologiste ; **Dr Pierre-Antoine AYMARD** : Ophtalmologiste ; **Dr Olivier ROCHE** : Ophtalmologiste ; **Dr Alejandra DARUICH-MATET** : Ophtalmologiste ; **Mme Fabienne BOURJIJ** : Infirmière ; **Mme Céline BRIAUD** :

OPHTARA - Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie

Infirmière ; **Mme Marie-Hélène BARDET** : Orthoptiste ; **Mme Lénaïc BRUERE** : Orthoptiste ; **Mr Maxence RATEAUX** : Orthoptiste ; **Mme Lucie SORDELLO** : Orthoptiste ; **Mr Philippe LE NEINDRE** : Electrophysiologiste ; **Mme Nathalie DE VERGNES** : Assistante de recherche clinique ; **Mme Brigitte GARBI** : Chargée de mission ETP ; **Mme Emmanuelle KUTNER** : Chargée de mission PNDS ; **Mme Rabia BENKORTEBI** : Conseillère en génétique.

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

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

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

Responsable du centre MAOLYA : **Dr Isabelle MEUNIER**

L'établissement de santé- CHU MONTPELLIER

#### **7 CCMR Centres de compétence associés**

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

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

Responsable du centre : **Pr José Alain SAHEL**

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

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

Responsable du centre : **Pr Éric SOUIED**

L'établissement de santé - CH INTERCOMMUNAL DE CRETEIL

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

Responsable du centre : **Dr Yannick LE MER**

L'établissement de santé - FONDATION OPHTALMOLOGIQUE ROTHSCHILD

#### **5 CCMR Centres de compétence associées**

#### **5. Centre de référence national du kératocône (CRNK)**

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

Responsable du centre : **Pr François MALECAZE**

L'établissement de santé - CHU DE TOULOUSE

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

Responsable du centre : **Pr David TOUBOUL**

L'établissement de santé - CHU HÔPITAUX DE BORDEAUX

#### **13 CCMR Centres de compétence associés**

#### **6. Centre de référence des surdités génétiques**

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

Responsable du centre : **Dr Sandrine MARLIN**

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

OPHTARA - Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie

**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**

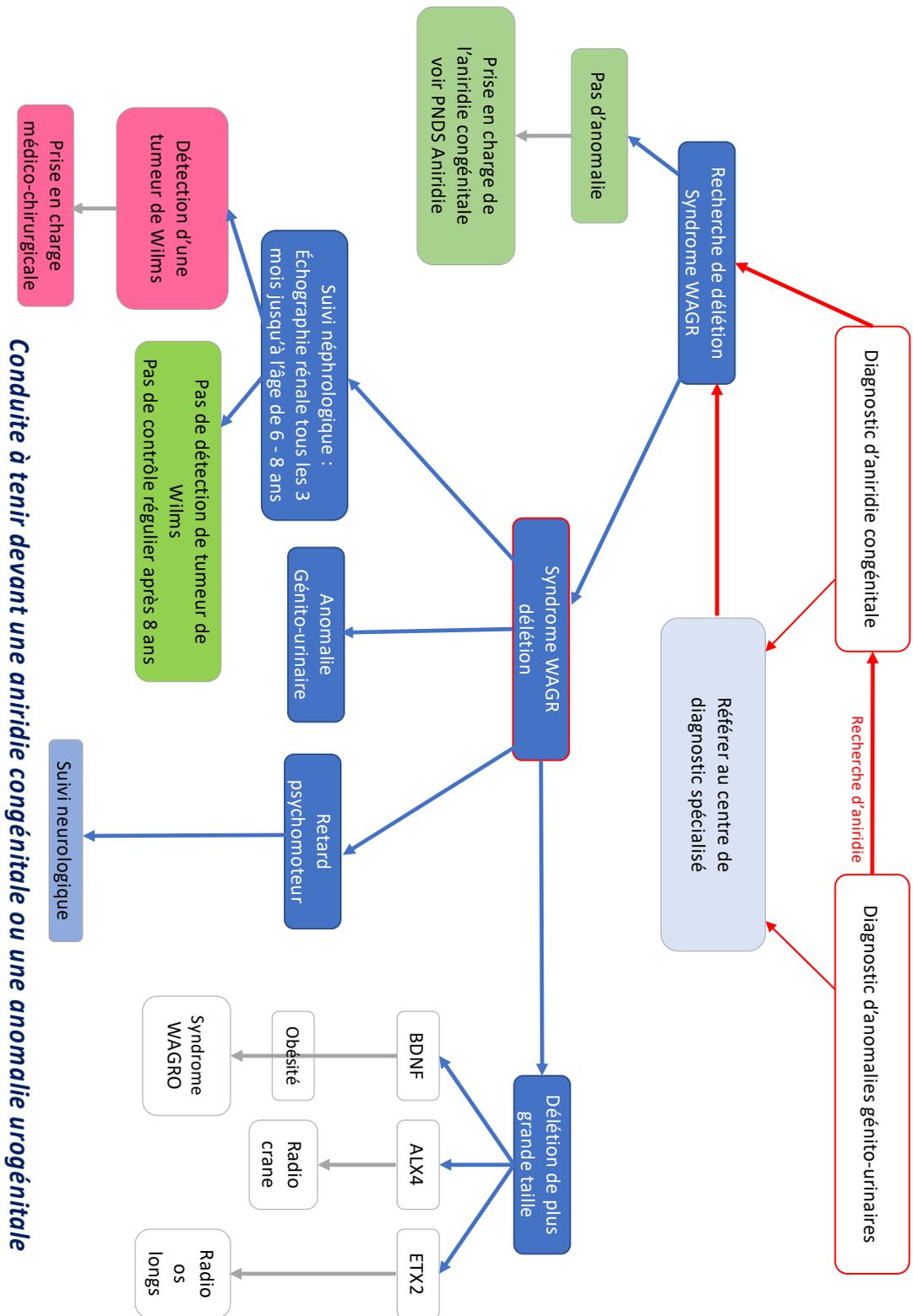
L'établissement de santé – CHU de Lille

**20 CCMR Centres de compétence associé.**

## Annexe 4 : Association des patients – partenaires d'OPHTARA

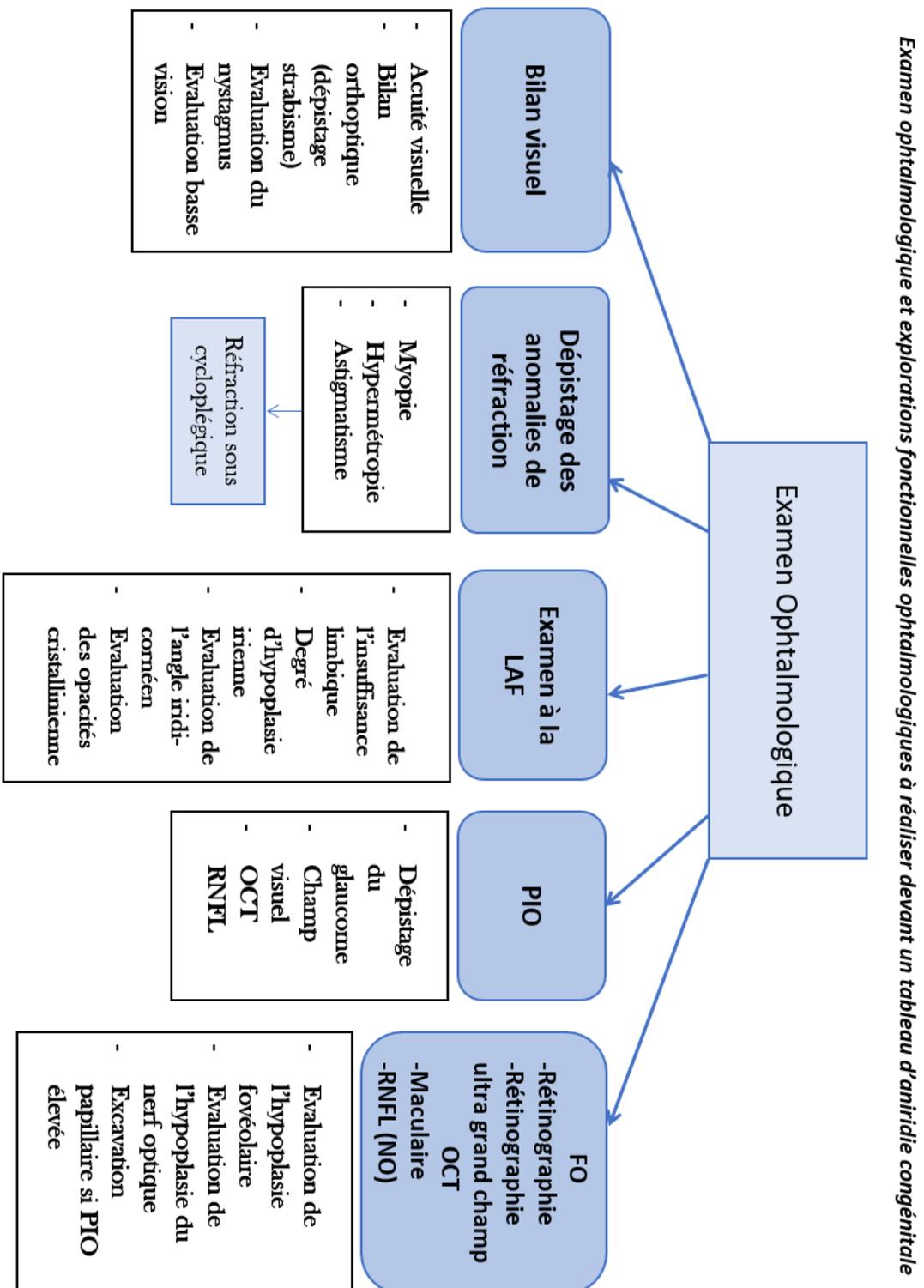
Nom de l'association	Adresse URL de son site internet
ANPSA	<a href="http://www.anpsa.fr/">http://www.anpsa.fr/</a>
AMMI	<a href="http://www.association-ammi.org/">http://www.association-ammi.org/</a>
Association APEDV	<a href="http://apedv.org/">http://apedv.org/</a>
ARIBA	<a href="http://www.ariba-vision.org">www.ariba-vision.org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

**Annexe 5 : Arbre décisionnel sur la conduite à tenir devant une aniridie congénitale ou une anomalie urogénitale**



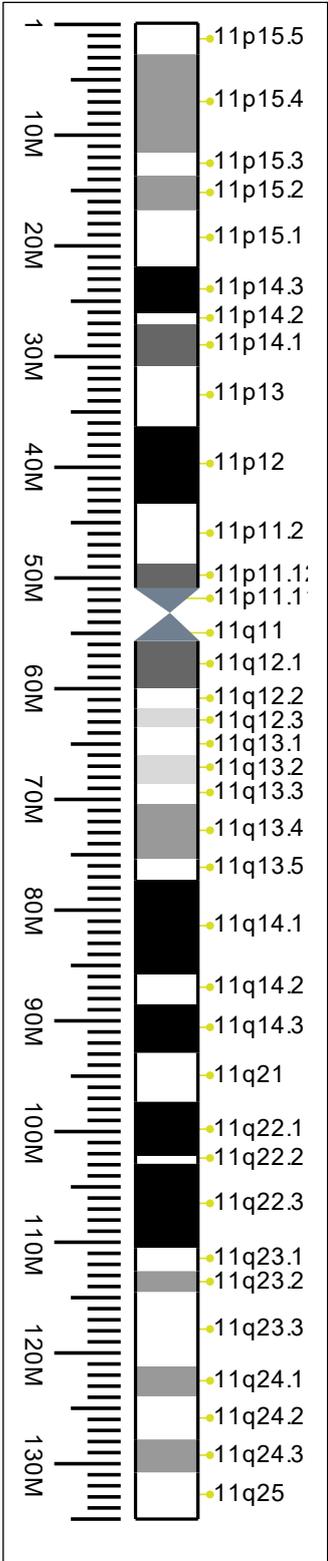
Source : Pr D. Bremond-Gignac

**Annexe 6 : Arbre décisionnel sur l'examen ophtalmologique et explorations fonctionnelles ophtalmologiques à réaliser devant un tableau d'aniridie congénitale**

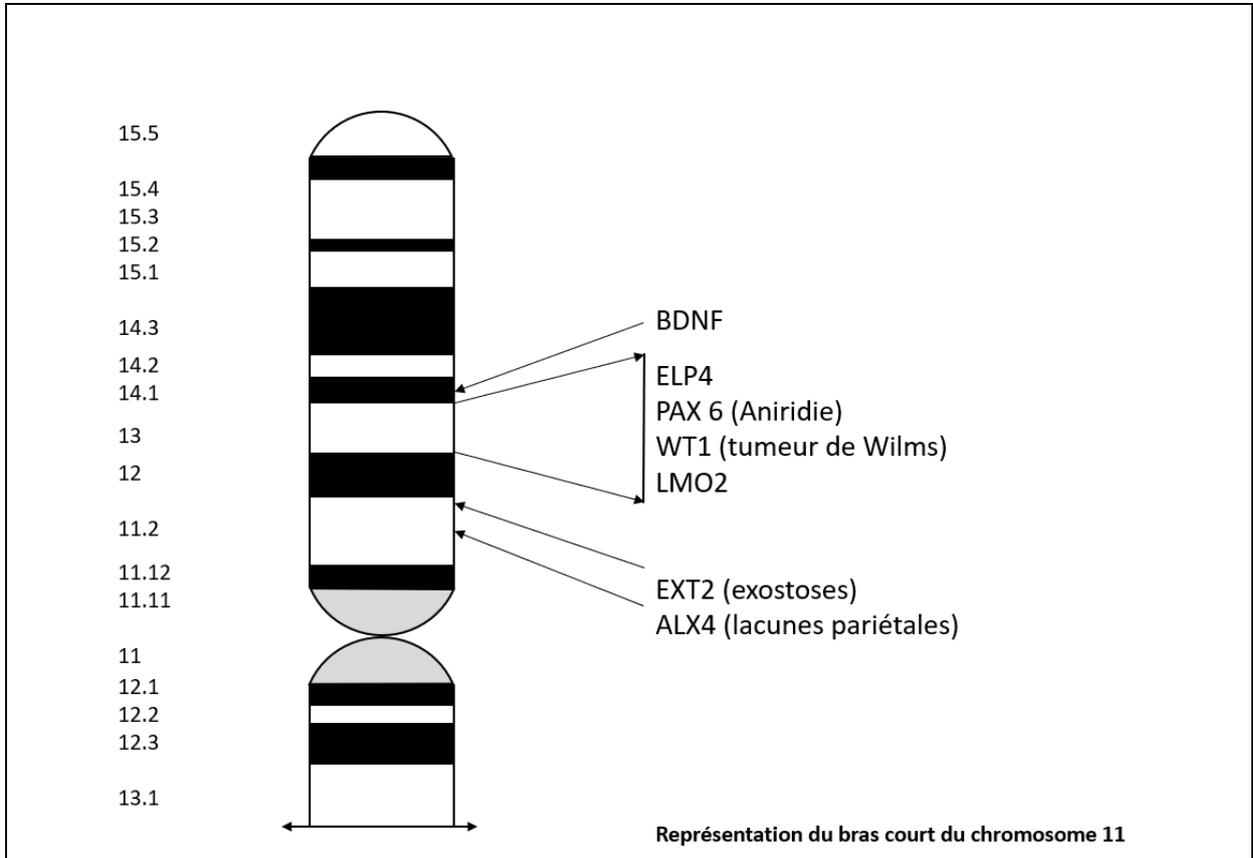


Source : Pr D. Brémond-Gignac

**Annexe 7 : Représentation du bras court du chromosome 11**

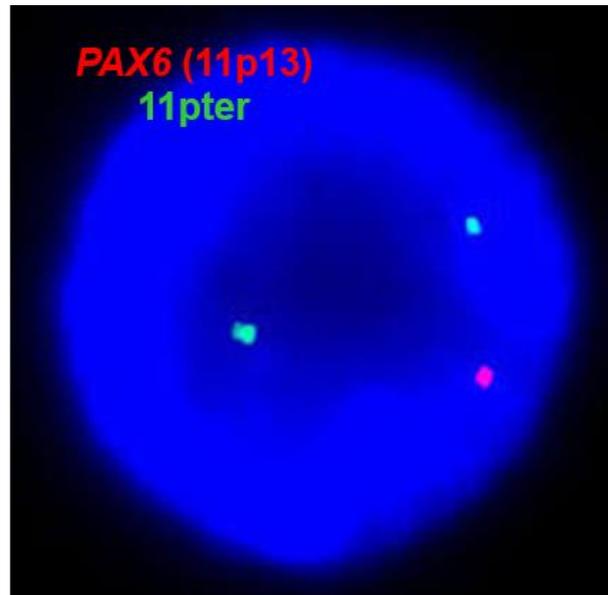


Source : Pr V. MALAN (service de cytogénétique)



Source : Pr D. Bremond-Gignac

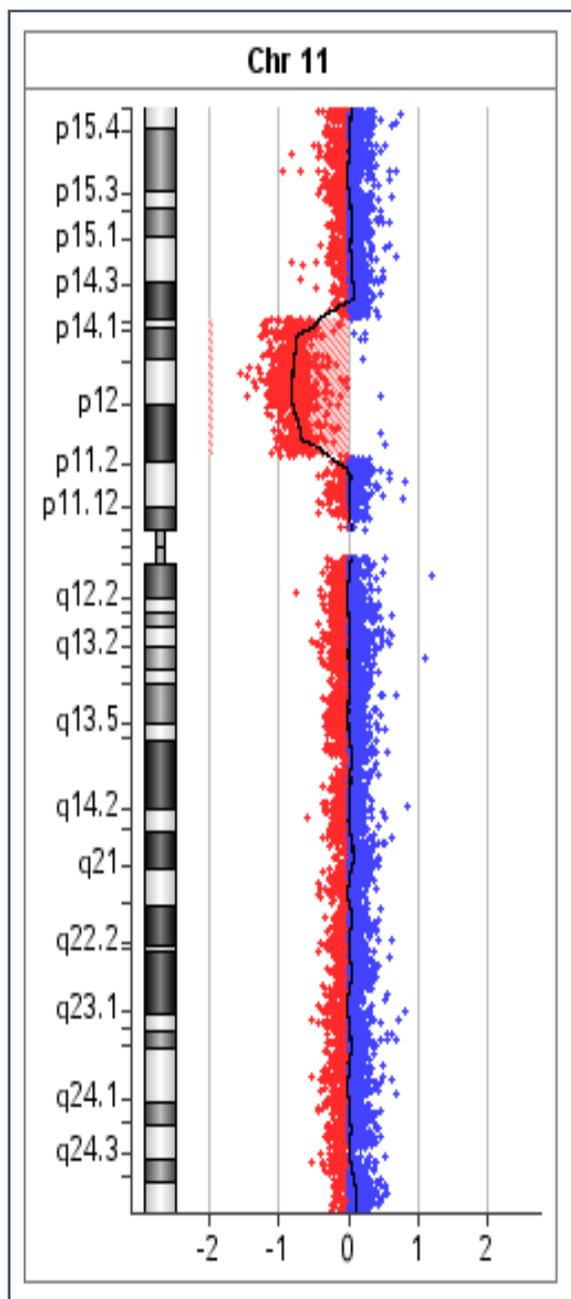
**Annexe 8 : Technique de FISH sur noyau interphasique montrant une délétion 11p13**



*Source : Pr H. Copin*

Deux chromosomes 11 (2 spots verts témopignant de deux télomères, 1 seul spot rouge témoignant d'une seule région 11p13).

## Annexe 9 : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN dans un cas de syndrome WAGR



Source : Pr H. Copin

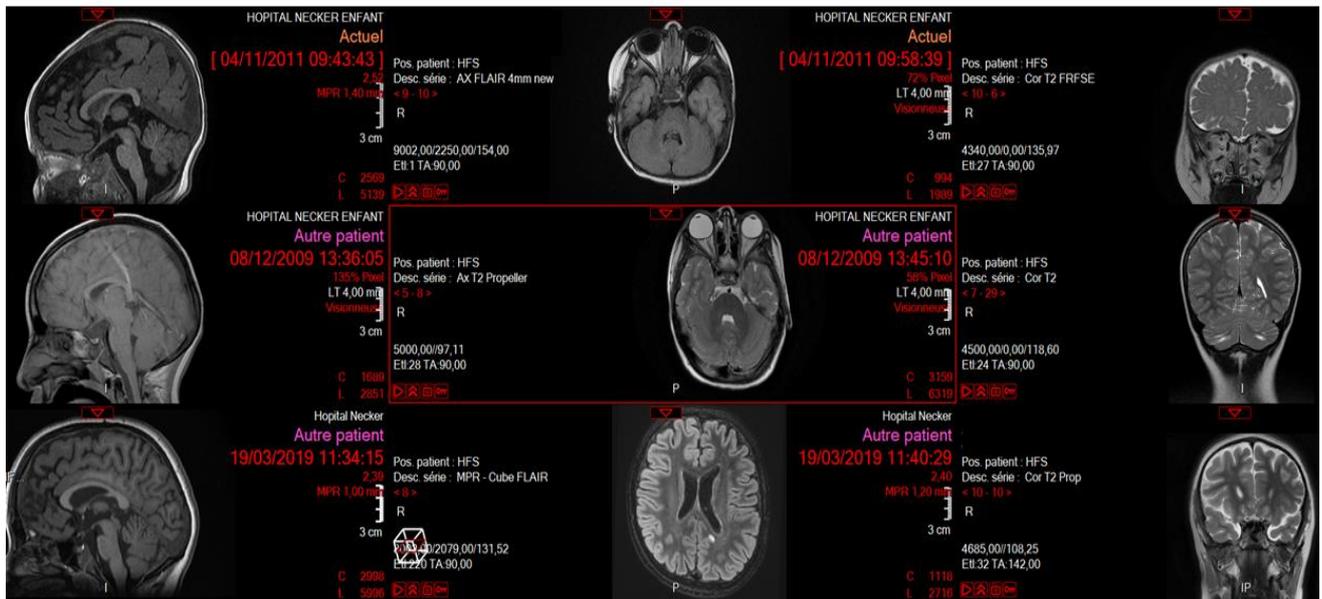
Formule : arr(hg19) 11p14.3p12(25,791,559-42,648,146)x1 traduisant la délétion de la région 11p14.3p12

## Annexe 10 : IRM

Première ligne : IRM normale

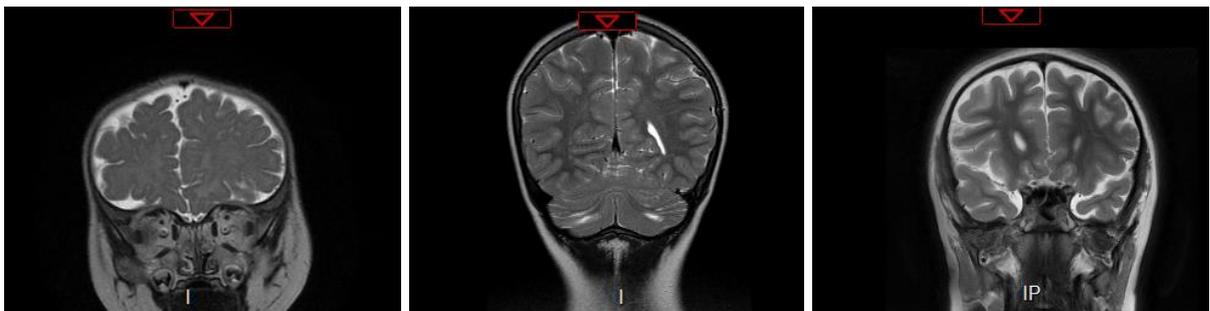
Deuxième ligne : hypersignal cérébelleux bilatéral

Troisième ligne : hypersignal pariétal gauche non spécifique



Source : Dr L. Berteloot (service du Pr N. Boddaert)

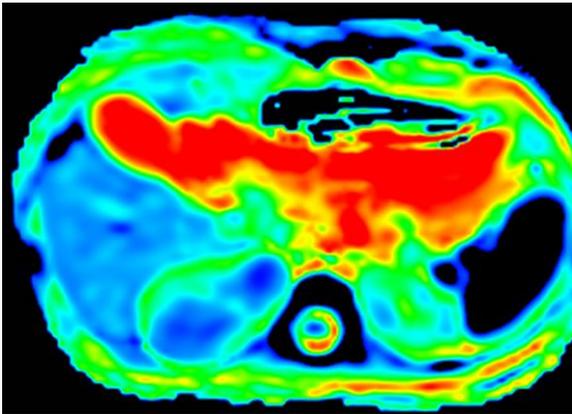
Hypersignal cérébelleux bilatéral



Source : Dr L. Berteloot (service du Pr N. Boddaert)

## Annexe 11 : Néphroblastome

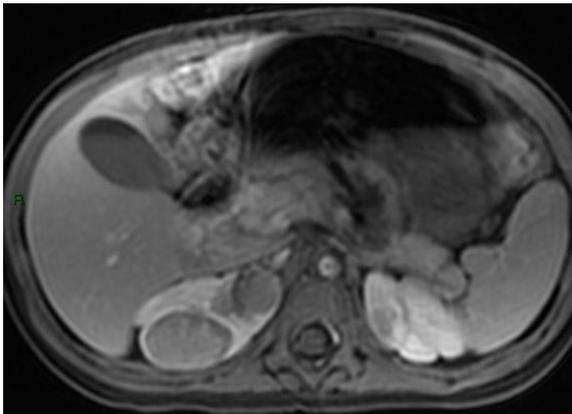
A, B, C : séquences IRM : ADC, Axile T2, et T1iv.  
D : tomodensitométrie TDM1



A



B



C



D

Source : Dr L. Berteloot (service du Pr N. Boddaert)

## Annexe 12 : Informations utiles (www.adresses)

### FRANCE

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

### EUROPE - International

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

## 6. Références bibliographiques

1. Aldrink JH, Heaton TE, Dasgupta R, Lautz TB, Malek MM, Abdessalam SF, Weil BR, Rhee DS, Baertschiger R, Ehrlich PF; American Pediatric Surgical Association Cancer Committee. Update on Wilms tumor. *J Pediatr Surg*. 2019 Mar;54(3):390-397. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.09.005. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30270120; PMCID: PMC7542630.
2. 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. PMID: 28231309; PMCID: PMC5322952.
3. Bobilev AM, McDougal ME, Taylor WL, Geisert EE, Netland PA, Lauderdale JD. Assessment of PAX6 alleles in 66 families with aniridia. *Clin Genet*. 2016 Jun;89(6):669-77. doi: 10.1111/cge.12708. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26661695; PMCID: PMC4873406.
4. 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.
5. 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.
6. Brémond-Gignac-GÉNIRIS, L'aniridie isolée, Encyclopédie Orphanet du Handicap, 2016.
7. Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, Strong LC, Green DM. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes. *Cancer Res*. 2000 Aug 1;60(15):4030-2. PMID: 10945603.
8. Breslow NE, Norris R, Norkool PA, Kang T, Beckwith JB, Perlman EJ, Ritchey ML, Green DM, Nichols KE. Caractéristiques et résultats des enfants atteints du syndrome de Wilms tumeur-aniridie: un rapport du National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21 : 4579–85.
9. 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).
10. Call KM, Glaser T, Ito CY, Buckler AJ, Pelletier J, Haber DA, Rose EA, Kral A, Yeger H, Lewis WH, et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell*. 1990 Feb 9;60(3):509-20. doi: 10.1016/0092-8674(90)90601-a. PMID: 2154335.
11. Chakrabarty K, Shetty R, Ghosh A. Corneal cell therapy: with iPSCs, it is no more a far-sight. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Oct 25;9(1):287. doi: 10.1186/s13287-018-1036-5.
12. 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. PMID: 21224893; PMCID: PMC3060328.

- 13.**Crolla JA, van Heyningen V. Frequent chromosome aberrations revealed by molecular cytogenetic studies in Am J Hum Genet. 2002 Nov;71(5):1138-49. doi: 10.1086/344396. Epub 2002 Oct 17.
- 14.**Cvekl A, Callaerts P. PAX6: 25th anniversary and more to learn. Exp Eye Res. 2017 Mar;156:10-21. doi: 10.1016/j.exer.2016.04.017. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27126352.
- 15.**Dolan M, Berry SA, Rubin KR, Hirsch B. Deletion and duplication of 11p13-11p14: reciprocal aberrations derived from a paternal insertion. Am J Med Genet A. 2011 Nov;155A(11):2775-83. doi: 10.1002/ajmg.a.34232. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21932318.
- 16.**Ehrlich P, Chi YY, Chintagumpala MM, Hoffer FA, Perlman EJ, Kalapurakal JA, Warwick A, Shamberger RC, Khanna G, Hamilton TE, Gow KW, Paulino AC, Gratias EJ, Mullen EA, Geller JI, Grundy PE, Fernandez CV, Ritchey ML, Dome JS. Results of the First Prospective Multi-institutional Treatment Study in Children With Bilateral Wilms Tumor (AREN0534): A Report From the Children's Oncology Group. Ann Surg. 2017 Sep;266(3):470-478. doi: 10.1097/SLA.0000000000002356. Erratum in: Ann Surg. 2018 Mar;267(3):e64. PMID: 28795993; PMCID: PMC5629006.
- 17.**Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome : a clinical review of 54 cases. Pediatrics. 2005; 116 : 984-988 (Review). . doi: 10.1542/peds.2004-0467. PMID: 16199712.
- 18.**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.
- 19.**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 Jan;124(1):111-6. doi: 10.1172/JCI70462. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24355924; PMCID: PMC3871240.
- 20.**Grønskov K, Olsen J, Sand A, Pedersen W, Carlsen N, Bak Jylling AM, Lyngbye T, Brøndum-Nielsen K, Rosenberg T. Estimations du risque de tumeur de Wilms en aniridie sporadique basée sur la population. Une procédure complète de dépistage des mutations de *PAX6* identifie 80% des mutations dans l'aniridie. Hum Genet. 2001; 109 : doi: 10.1007/s004390100529. PMID: 11479730.
- 21.**Grubb GR, Yun K, Williams BR, Eccles MR, Reeve AE. Expression of WT1 protein in fetal kidneys and Wilms tumors. Lab Invest. 1994 Oct;71(4):472-9. PMID: 7967503.
- 22.**Hall HN, Williamson KA, FitzPatrick DR. The genetic architecture of aniridia and Gillespie syndrome. Hum Genet. 2019 Sep;138(8-9):881-898. doi: 10.1007/s00439-018-1934-8. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30242502; PMCID: PMC6710220.
- 23.**Hingorani M, Hanson I, Van Heyningen V. Aniridia. Eur J Hum Genet. 2012 Oct;20(10):1011-7. doi: 10.1038/ejhg.2012.100. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22692063; PMCID: PMC3449076.
- 24.**Hol JA, Jongmans MCJ, Sudour-Bonnange H, Ramírez-Villar GL, Chowdhury T, Rechnitzer C, Pal N, Schleiermacher G, Karow A, Kuiper RP, de Camargo B, Avcin S, Redzic D, Wachtel A, Segers H, Vujanic GM, van Tinteren H, Bergeron C, Pritchard-

- Jones K, Graf N, van den Heuvel-Eibrink MM; International Society of Pediatric Oncology Renal Tumor Study Group (SIOP-RTSG). Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: The 30-year SIOP-RTSG experience. *Cancer*. 2021 Feb 15;127(4):628-638. doi: 10.1002/cncr.33304. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33146894; PMCID: PMC7894534.
- 25.** Kalish JM, Doros L, Helman LJ, Hennekam RC, Kuiper RP, Maas SM, Maher ER, Nichols KE, Plon SE, Porter CC, Rednam S, Schultz KAP, States LJ, Tomlinson GE, Zelle K, Druley TE. Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma. *Clin Cancer Res*. 2017 Jul 1;23(13):e115-e122. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0710. PMID: 28674120; PMCID: PMC5538793.
- 26.** Lange J, Peterson SM, Takashima JR, Grigoriev Y, Ritchey ML, Shamberger RC, Beckwith JB, Perlman E, Green DM, Breslow NE. Risk factors for end stage renal disease in non-WT1-syndromic Wilms tumor. *J Urol*. 2011 Aug;186(2):378-86. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.110. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21683387; PMCID: PMC3133859.
- 27.** Le Caignec C, Delnatte C, Vermeesch JR, Boceno M, Joubert M, Lavenant F, David A, Rival JM. Complete sex reversal in a WAGR syndrome patient. *Am J Med Genet A*. 2007 Nov 15;143A(22):2692-5. doi: 10.1002/ajmg.a.31997. PMID: 17935232.
- 28.** Marakhonov AV, Vasilyeva TA, Voskresenskaya AA, Sukhanova NV, Kadyshev VV, Kutsev SI, Zinchenko RA. *LMO2* gene deletions significantly worsen the prognosis of Wilms' tumor development in patients with WAGR syndrome. *Hum Mol Genet*. 2019 Oct 1;28(19):3323-3326. doi: 10.1093/hmg/ddz168. PMID: 31304537.
- 29.** Millar AJW, Cox S, Davidson A. Management of bilateral Wilms tumours. *Pediatr Surg Int*. 2017 Jul;33(7):737-745. doi: 10.1007/s00383-017-4091-6. Epub 2017 May 17. PMID: 28516188.
- 30.** Miller RW, Fraumeni JF, Jr, Manning MD. Association of Wilms's tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *N Engl J Med*. 1964;270:922-927 doi: 10.1056/NEJM196404302701802. PMID: 14114111.
- 31.** Moosajee M, Hingorani M, Moore AT. PAX6-Related Aniridia. 2003 May 20 [updated 2018 Oct 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. PMID: 20301534.
- 32.** Muto R, Yamamori S, Ohashi H, Osawa M. Prediction by FISH analysis of the occurrence of Wilms tumor in aniridia patients. *Am J Med Genet*. 2002 Apr 1;108(4):285-9. doi: 10.1002/ajmg.10094. PMID: 11920832.
- 33.** Nada M, Rattan KN, Magu S, Parshad S. Aniridia and Wilm's tumor. *Indian J Pediatr*. 2003 Oct;70(10):837-8. doi: 10.1007/BF02723811. PMID: 14649484.
- 34.** Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L. Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol*. 1984 May-Jun;28(6):621-42. doi: 10.1016/0039-6257(84)90184-x. PMID: 6330922.
- 35.** Nicholson HS, Blask AN, Markle BM, Reaman GH, Byrne J. Uterine anomalies in Wilms' tumor survivors. *Cancer*. 1996 Aug 15;78(4):887-91. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960815)78:4<887::AID-CNCR28>3.0.CO;2-Q. PMID: 8756386.
- 39.** 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.

**36.**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. doi: 10.1002/stem.2858. Epub 2018 Jul 18. PMID: 29808941.

**37.**Royer-Pokora B, Beier M, Henzler M, Alam R, Schumacher V, Weirich A, Huff V. Twenty-four new cases of *WT1* germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development. *Am J Med Genet A*. 2004 Jun 15;127A(3):249-57. doi: 10.1002/ajmg.a.30015. PMID: 15150775.

**38.**Schanilec P, Biernacki R. Aniridia: a comparative overview. *Am Orthopt J*. 2014;64:98-104. doi: 10.3368/aoj.64.1.98. PMID: 25313118.

**39.**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 Jul;28(3):214-6. doi: 10.1038/90042. PMID: 11431688.

**40.**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. PMID: 26605098; PMCID: PMC4641202.

**41.**Ton CC, Hirvonen H, Miwa H, Weil MM, Monaghan P, Jordan T, van Heyningen V, Hastie ND, Meijers-Heijboer H, Drechsler M, et al. Positional cloning and characterization of a paired box- and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell*. 1991 Dec 20;67(6):1059-74. doi: 10.1016/0092-8674(91)90284-6. PMID: 1684738.

**42.**Van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, van Tinteren H, Furtwängler R, Verschuur AC, Vujanic GM, Leuschner I, Brok J, Rübe C, Smets AM, Janssens GO, Godzinski J, Ramírez-Villar GL, de Camargo B, Segers H, Collini P, Gessler M, Bergeron C, Spreafico F, Graf N; International Society of Paediatric Oncology — Renal Tumour Study Group (SIOP–RTSG). Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017 Dec;14(12):743-752. doi: 10.1038/nrurol.2017.163. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29089605.

**43.**Van Heyningen, V., Hoovers, J.M., De Kraker, J. and Crolla, J.A. (2007) Raised risk of Wilms tumour in patients with aniridia and submicroscopic *WT1* deletion. *Journal of Medical Genetics*, 44 (12), 787-790. doi: 10.1136/jmg.2007.051318. Epub 2007 Jul 14. PMID: 17630404; PMCID: PMC2652818.

**44.**Vasilyeva TA, Marakhonov AV, Voskresenskaya AA, Kadyshev VV, Käsmann-Kellner B, Sukhanova NV, Katargina LA, Kutsev SI, Zinchenko RA. Analysis of genotype-phenotype correlations in *PAX6*-associated aniridia. *J Med Genet*. 2021 Apr;58(4):270-274. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106172. Epub 2020 May 28. PMID: 32467297.

**45.**Vujančić GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J; SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Feb;38(2):79-82. doi: 10.1002/mpo.1276. PMID: 11813170.