

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome WAGR

Août 2021

Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Caractéristiques du syndrome de WAGR.....	3
2. Diagnostic du syndrome WAGR	3
3. Prise en charge du syndrome WAGR, prévention des complications secondaires et surveillance	4
4. Les aides mises en œuvre pour prévenir et limiter les situations de handicap 5	
5. Les rôles du médecin généraliste	5
6. Informations complémentaires	6

Synthèse à destination du médecin traitant

1. 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.

2. 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.

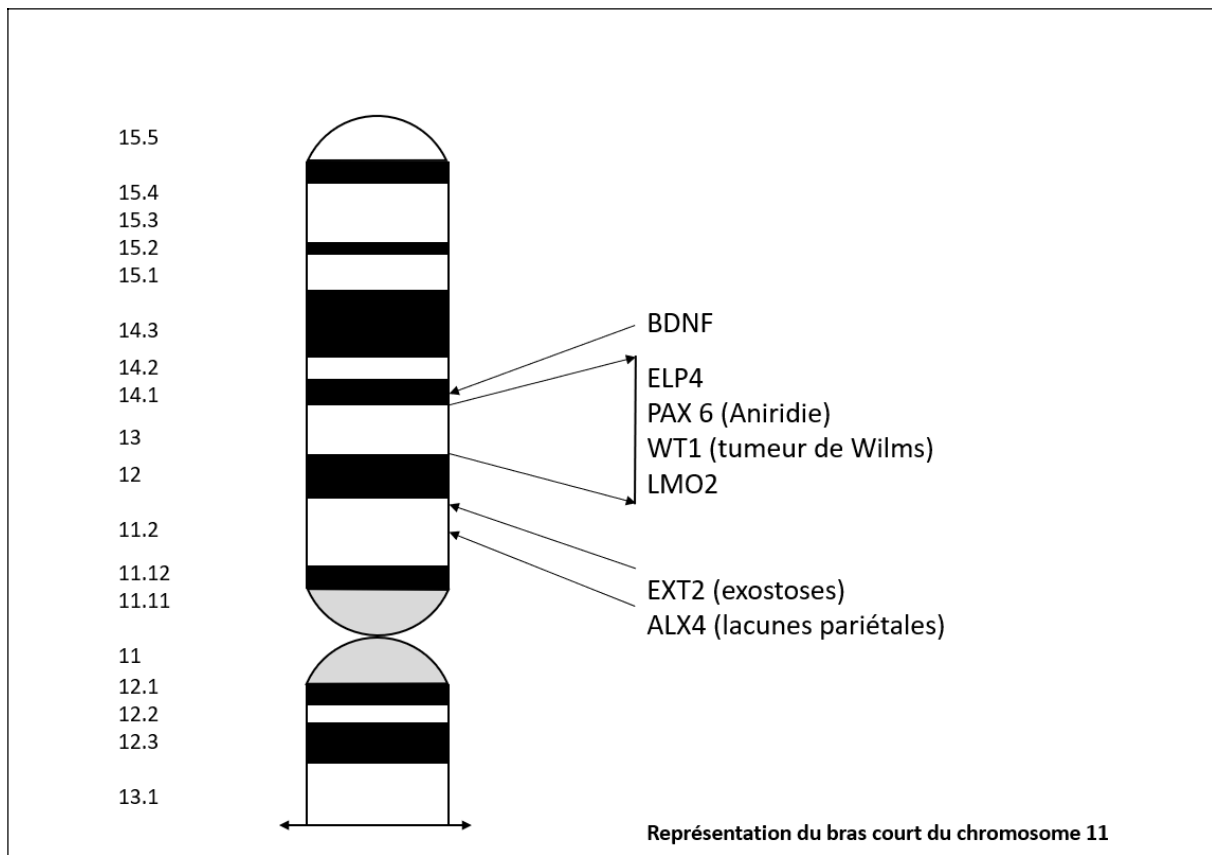
L'association d'aniridie congénitale et d'anomalies génitales, ou urogénitales (plus discrètes chez les filles) doit alerter le clinicien sur la possibilité d'un syndrome WAGR.

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

3. 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.

4. 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.

5. Les rôles du médecin généraliste

- 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.

6. Informations complémentaires

OPHTARA : www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/, (Annexes 3, 5, 11)

Association nationale GÊNIRIS (Association de soutien aux personnes atteintes d'aniridie et de pathologies rares de l'iris avec ou sans syndromes associés) : 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 (Annexe 4) ;