

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome Axenfeld-Rieger

Argumentaire

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

28/10/2023

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence OPHTARA.
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS du syndrome d'Axenfeld-Rieger.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence OPHTARA

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	4
PREAMBULE.....	5
METHODE DE TRAVAIL	5
Rédaction du PNDS.....	5
ARGUMENTAIRE	6
Stratégie bibliographique à l'élaboration du PNDS.....	6
Revue systématique de la littérature et recommandations d'experts	8
ANNEXE : LISTE DES PARTICIPANTS.....	44
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	46

Liste des abréviations

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

Préambule

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

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

Méthode de travail

Rédaction du PNDS

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

Argumentaire

Stratégie bibliographique à l'élaboration du PNDS

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

- les recommandations de bonnes pratiques
- les articles en français et en anglais (publiés dans des revues internationales avec comité de lecture)
- les revues méthodologiques et les revues générales de la littérature
- les études cliniques correspondant aux questions traitées, quel que soit le niveau de preuve (y compris les études observationnelles). En complément, chaque expert en fonction de ses propres connaissances, a proposé les références qui lui semblaient les plus pertinentes à la réalisation de ce PNDS sur le syndrome d'Axenfeld-Rieger. Ces articles sont intégrés dans la liste finale des références bibliographiques.
- **Base de données bibliographiques automatisées** : PubMed, Clinical Trials, Orphanet. La recherche documentaire via PubMed, a utilisé les mots-clés «Axenfeld Rieger » et les mots clefs associés (ci-dessous) en indiquant le nombre total d'articles sur les 20 dernières années (2003-2023) :

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

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

Niveau de preuve :

Niveau 1 :

- Essais comparatifs randomisés de forte puissance
- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
- Analyse de décision fondée sur des études bien menées

Niveau 2 :

- Essais comparatifs randomisés de faible puissance
- Études comparatives non randomisées bien menées
- Études de cohortes

Niveau 3 :

- Études cas-témoins

Niveau 4 :

- Études comparatives comportant des biais importants
- Études rétrospectives
- Séries de cas
- Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

Revue systématique de la littérature et recommandations d'experts

Source	Méthodologie	Résultats et commentaires
Revue de la littérature	Gradation du niveau de preuve	Qualité de l'article ; population et techniques étudiées
Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, Atilla H, Dudakova L, Thompson S, Zitano L, Lay-Son G, Lowry RB, Black J, Lee J, Shue A, Kremlikova Pourouva R, Vaneckova M, Skalicka P, Jedlickova J, Trkova M, Williams B, Richard G, Bachman K, Seeley AH, Costakos D, Glaser TM, Levin AV, Liskova P, Murray JC, Semina EV. Axenfeld-Rieger syndrome: more than meets the eye. J Med Genet. 2023 Apr;60(4):368-379. doi: 10.1136/jmg-2022-108646. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35882526; PMCID: PMC9912354.	Niveau 2 Humain	<u>Méthodes</u> : Caractérisation génétique et phénotypique de la plus grande cohorte de SAR signalée grâce à des analyses complètes de données génétiques et cliniques. <u>Résultats</u> : 128 personnes présentant des variantes causales de <i>PITX2</i> ou <i>FOXC1</i> , dont 81 nouveaux cas, ont été étudiées. Les anomalies oculaires ont montré un chevauchement significatif, mais avec une variabilité plus large et une apparition plus précoce du glaucome pour le SAR lié à <i>FOXC1</i> . Des anomalies systémiques ont été observées chez tous les individus atteints de SAR lié à <i>PITX2</i> et chez la majorité de ceux atteints de SAR lié à <i>FOXC1</i> . Le SAR lié à <i>PITX2</i> a démontré des anomalies ombilicales typiques et une microdentie / hypodontie / oligodontie dentaire, ainsi qu'un nouveau taux élevé de diverticule de Meckel. <i>FOXC1</i>. Le SAR lié à l'aorte présentait une perte auditive caractéristique et des malformations cardiaques congénitales ainsi que des phénotypes jusque-là non reconnus d'hypoplasie et / ou d'encombrement de l'émail dentaire, une gamme d'anomalies squelettiques et articulaires, une hypotonie / un retard psychomoteur, anomalie neurologique, et des troubles de l'alimentation avec des anomalies structurelles de l'œsophage chez certains. L'imagerie cérébrale a révélé des hyperintensités de la substance blanche hautement pénétrante, une colpocéphalie/ventriculomégalie et des kystes arachnoïdiens fréquents. Le phénotype élargi du SAR lié à <i>FOXC1</i> identifié ici s'est avéré chevaucher complètement les caractéristiques du syndrome de De Haan. Les résultats ont été utilisés pour générer des plans de gestion spécifiques aux gènes pour les deux types de SAR. <u>Conclusion</u> : Étant donné que les caractéristiques cliniques du SAR varient

		considérablement en fonction du gène affecté, il est essentiel que les familles reçoivent un diagnostic spécifique au gène, un SAR lié à <i>PITX2</i> ou un SAR lié à <i>FOXC1</i> . Le syndrome de De Hauwere est proposé comme une FOXC1opathie.
Seifi M, Walter MA. Axenfeld-Rieger syndrome. Clin Genet. 2018 Jun;93(6):1123-1130. doi: 10.1111/cge.13148. Epub 2018 Jan 25. PMID: 28972279.	Niveau 4 Humain	Le syndrome d'Axenfeld-Rieger est un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène de troubles du développement affectant principalement le segment antérieur de l'œil, conduisant souvent à un glaucome secondaire. Les patients atteints peuvent également présenter des changements systémiques, y compris des défauts dentaires, une légère dysmorphie craniofaciale et des anomalies ombilicales. Le SAR est héréditaire de façon autosomique ; le défaut sous-jacent chez 40 % des patients est les mutations de <i>PITX2</i> ou de <i>FOXC1</i> . Cette référence donne un aperçu du spectre clinique du SAR. En outre, les défauts génétiques sous-jacents connus, les possibilités de diagnostic clinique, le conseil génétique et les traitements du SAR sont discutés en détail..
Zhou L, Wang X, An J, Zhang Y, He M, Tang L. Genotype-phenotype association of <i>PITX2</i> and <i>FOXC1</i> in Axenfeld-Rieger syndrome. Exp Eye Res. 2023 Jan;226:109307. doi: 10.1016/j.exer.2022.109307. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36442680.	Niveau 2 Humain	<i>PITX2</i> et <i>FOXC1</i> sont les gènes pathogènes les plus courants associés au syndrome d'Axenfeld-Rieger. Dans cette étude, l'objectif est d'explorer le spectre de variation de <i>PITX2</i> et <i>FOXC1</i> et leur phénotype associé. Le séquençage complet de l'exome a été réalisé sur huit proposants dans cette étude. Des analyses bioinformatiques et de co-ségrégation en plusieurs étapes ont été effectuées pour détecter les variantes pathogènes. Les corrélations génotype-phénotype de <i>PITX2</i> et <i>FOXC1</i> et les différences entre eux ont été déterminées. Trois variantes de <i>FOXC1</i> et deux variantes de <i>PITX2</i> ont été détectées dans 5 familles non apparentées atteintes du SAR. Un rétinoblastome maculaire a été observé avec une variante dans <i>PITX2</i> et il n'a pas été signalé auparavant. De plus, une revue de la littérature publiée et l'étude ont conduit à l'identification de 593 familles avec des variants de <i>PITX2</i> ou <i>FOXC1</i>, dont 316 familles avec des variants

		hétérozygotes dans FOXC1, 251 familles avec des variants hétérozygotes dans PITX2, 13 familles avec des variants dans des gènes doubles, sept familles avec des variants homozygotes ou hétérozygotes composés dans FOXC1 et six familles avec des variants dans ADAMTS17, PRDM5, COL4A1 ou CYP1B1. Des différences significatives ont été observées entre la prévalence des variantes faux-sens et dans le cadre, de troncature et de délétion importante dans PITX2 (32,00 %, 42,67 % et 25,33 %, respectivement) et FOXC1 (34,49 %, 35,13 % et 30,38 %, respectivement). Les analyses d'enrichissement et de fréquence ont révélé que les variantes faux-sens étaient concentrées dans le domaine forkhead de FOXC1 (76,14 %) et l'homéodomaine de PITX2 (87,50 %). Le pourcentage de Caucasiens présentant des variantes de FOXC1 était significativement supérieur à celui de PITX2. Des différences significatives entre PITX2 et FOXC1 ont été observées dans le glaucome, la corectopie et la polycorie. De plus, nous avons observé une différence significative dans l'acuité visuelle la mieux corrigée entre FOXC1 et PITX2. Parmi tous les membres de la famille présentant des variants PITX2 ou FOXC1, la prévalence des anomalies systémiques était significativement plus élevée dans PITX2 que dans FOXC1 (89,16 % contre 58,77 %). <u>Conclusion</u> : un rétinosischisis maculaire en tant que nouveau phénotype a été observé chez des patients présentant un variant de PITX2. Des différences significatives ont été détectées dans les phénotypes et les génotypes entre PITX2 et FOXC1.
Bausz M, Csidey M, Csákány B, Németh O, Nagy ZZ, Maka E. Axenfeld-Rieger-szindróma: szemészeti és fogászati diagnosztikai és kezelési lehetőségek [Axenfeld–Rieger syndrome: ophthalmological and dental diagnostic and	Niveau 4 Humain	L'article présente ses manifestations cliniques, ses options diagnostiques et thérapeutiques. En raison d'une hypoplasie maxillaire et d'anomalies du développement dentaire, une radiographie panoramique bidirectionnelle est nécessaire. Un traitement dentaire conservateur et restaurateur en plusieurs étapes peut fournir de meilleurs résultats. En plus de l'examen biomicroscopique traditionnel, les anomalies du développement affectant le segment antérieur de l'œil peuvent également être

therapeutic options]. Orv Hetil. 2021 Jan 31;162(5):192-199. Hungarian. doi: 10.1556/650.2021.3192 4. PMID: 33517333.		examinées avec une caméra numérique, qui peut afficher l'angle de la chambre antérieure à fort grossissement, avec une image nette. La tomographie par cohérence optique du segment antérieur et la biomicroscopie ultrasonore conviennent également à l'examen et à la visualisation des anomalies du développement et des tubes de dérivation de drainage. La pression intraoculaire peut être mesurée de plusieurs façons selon la coopération de l'enfant. En raison de la forme irrégulière de la pupille, souvent avec seulement une ouverture en fente, et d'une augmentation de la pression intraoculaire, une intervention ophtalmologique peut être nécessaire. La pupilloplastie est importante pour prévenir la prévention de l'amblyopie et la chirurgie précoce du glaucome (trabéculéctomie, implantation de shunt) permet de préserver la fonction visuelle. Les chirurgies oculaires doivent être réalisées sous anesthésie, parfois à l'âge de quelques mois. Le diagnostic et le traitement nécessitent une approche multidisciplinaire. Le travail conjoint d'un pédiatre, d'un généticien, d'un cardiologue, d'un chirurgien-dentiste et d'un ophtalmologiste pédiatrique peut donner un résultat satisfaisant.
O'Dwyer EM, Jones DC. Dental anomalies in Axenfeld-Rieger syndrome. Int J Paediatr Dent. 2005 Nov;15(6):459-63. doi: 10.1111/j.1365-263X.2005.00639.x. PMID: 16238657.	Niveau 4 Humain	Les auteurs décrivent le cas d'une fillette de 10 ans présentant le syndrome d'Axenfeld-Rieger, une maladie autosomique dominante rare. Le patient présentait une hypodontie sévère, une microdontie et des racines courtes. Le diagnostic précoce du syndrome à partir de ses caractéristiques dento-faciales et systémiques est important afin de prévenir les complications oculaires ultérieures.
Tanwar M, Dada T, Dada R. Axenfeld-Rieger Syndrome Associated with Congenital Glaucoma and Cytochrome P4501B1 Gene Mutations. Case Rep	Niveau 4 Humain	Les anomalies de développement de l'angle de la chambre antérieure oculaire peuvent conduire à un développement incomplet des structures qui forment la voie d'écoulement aqueuse conventionnelle. Ainsi, les troubles qui présentent un tel dysfonctionnement ont tendance à être associés au glaucome. Parmi elles, la malformation d'Axenfeld-Rieger est

Med. 2010;2010:212656. doi: 10.1155/2010/212656. Epub 2010 Aug 9. PMID: 20827438; PMCID: PMC2934855.		une entité clinique rare. Les modifications de la morphogenèse oculaire sont hautement pénétrantes et sont associées à 50 % de risque de développement d'un glaucome. Des mutations du gène du cytochrome P4501B1 (<i>CYP1B1</i>) ont été signalées comme étant associées au glaucome congénital primaire et à d'autres formes de glaucome et des mutations du gène hypophysaire de l'homéobox 2 (<i>PITX2</i>) ont été identifiées dans le SAR dans diverses études. Ce cas était négatif pour <i>Mutations PITX2</i> et composé hétérozygote pour les mutations <i>CYP1B1</i> . Les manifestations cliniques de ce patient comprennent une pression intraoculaire bilatérale élevée (> 40 mmHg) avec un diamètre cornéen accru (> 14 mm) et une opacité cornéenne. Le patient avait également des adhérences iridocornéennes, une ligne de Schwalbe déplacée vers l'avant, une insertion antérieure de l'iris, un pont nasal large et un ombilic saillant. Il s'agit de la première étude réalisée dans le nord de l'Inde à signaler des mutations <i>du CYP1B1</i> dans le syndrome d'Axenfeld-Rieger avec buphtalmie bilatérale et glaucome à début précoce. Le résultat de cette étude soutient le rôle du <i>CYP1B1</i> en tant que gène causal dans les troubles de TSA et son rôle dans l'oculogenèse.
Chitty LS, McCrimmon R, Temple IK, Russell-Eggitt IM, Baraitser M. Dominantly inherited syndrome comprising partially absent eye muscles, hydrocephaly, skeletal abnormalities, and a distinctive facial phenotype. Am J Med Genet. 1991 Sep 15;40(4):417-20. doi: 10.1002/ajmg.1320400407. PMID: 1746603.	Niveau 4 Humain	Syndrome héréditaire dominant comprenant des muscles oculaires partiellement absents, une hydrocéphalie, des anomalies squelettiques et un phénotype facial distinctif
Reis LM, Tyler RC, Volkmann Kloss BA, Schilter KF, Levin AV,	Niveau 2 Humain	La dysgénésie du segment antérieur (TSA) englobe un large éventail de conditions de développement affectant les structures

Lowry RB, Zwijnenburg PJ, Stroh E, Broeckel U, Murray JC, et al. Spectre de mutations PITX2 et FOXC1 dans les syndromes oculaires. Eur J Hum Genet. 2012;20(12):1224–33.		oculaires antérieures et associées à un risque accru de glaucome. Diverses anomalies systémiques sont souvent observées dans les conditions de TSA telles que le syndrome d'Axenfeld-Rieger et le syndrome de De Hauwere. A été rapporté : le séquençage de l'ADN et l'analyse du nombre de copies de <i>PITX2</i> et <i>FOXC1</i> chez 76 patients atteints de TSA syndromique ou isolé et d'affections apparentées. <i>Des mutations et des délétions de PITX2</i> ont été trouvées chez 24 patients présentant des anomalies dentaires et/ou ombilicales observées chez tous. Sept allèles mutants <i>PITX2</i> étaient nouveaux, y compris c.708_730del, la mutation C-terminale la plus signalée à ce jour. Un second cas de délétion de la région lointaine amont mais non codante de <i>PITX2</i> a été identifié, soulignant l'importance de ce mécanisme récemment découvert pour l'ARS. <i>Des délétions de FOXC1</i> ont été observées dans quatre cas, dont trois présentaient des malformations auditives et/ou cardiaques, dont un patient atteint du syndrome de De Hauwere ; aucune mutation nucléotidique dans <i>FOXC1</i> n'a été identifiée. L'examen de la littérature a identifié plusieurs autres patients présentant des délétions 6p25 et des caractéristiques du syndrome de De Hauwere. La suppression de 1,3 Mb de 6p25 présentée ici définit la région critique pour ce phénotype et comprend les gènes <i>FOXC1</i>, <i>FOXF2</i> et <i>FOXQ1</i>. En résumé, <i>PITX2</i> ou <i>FOXC1</i> les perturbations expliquaient 63 % des ARS et 6 % des autres TSA de notre cohorte ; tous les patients concernés ont présenté des anomalies systémiques supplémentaires avec des mutations <i>PITX2</i> montrant une forte association avec des anomalies dentaires et/ou ombilicales et <i>FOXC1</i> avec des anomalies cardiaques et auditives. <i>La suppression de FOXC1</i> s'est également avérée être associée au syndrome de De Hauwere.
Kipp MA. Childhood glaucoma. Pediatr Clin North Am. 2003 Feb;50(1):89-104. doi:	Niveau 4 Humain	Les glaucomes infantiles représentent une variété de sous-types de glaucome qui peuvent causer des dommages visuels graves et permanents. La détection et le traitement

10.1016/s0031-3955(02)00110-4. PMID: 12713106.		précoces du glaucome infantile sont essentiels pour préserver la vision. Les signes cliniques et les symptômes du glaucome infantile sont reconnaissables par les non-ophtalmologistes mais peuvent être confondus avec d'autres entités cliniques courantes. Des interventions chirurgicales et parfois médicales peuvent contrôler l'augmentation de la pression intraoculaire et ainsi prévenir les dommages permanents du glaucome à l'œil. L'amblyopie est une cause courante de perte de vision permanente dans cette maladie et doit également être traitée de manière agressive.
Mandal AK, Pehera N. Early-onset glaucoma in Axenfeld-Rieger anomaly: long-term surgical results and visual outcome. Eye (Lond). 2016 Jul;30(7):936-42. doi: 10.1038/eye.2016.66. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27055677; PMCID: PMC4941068.	Niveau 3 Humain	<u>Objectif</u> : déterminer les résultats chirurgicaux et visuels à long terme chez les enfants indiens atteints de glaucome précoce associé à l'anomalie d'Axenfeld – Rieger (ARA). <u>Méthodes</u> : Il s'agit d'une analyse rétrospective de 44 yeux de 24 enfants consécutifs atteints de glaucome précoce (dans les 3 âge) et ARA qui ont subi une chirurgie du glaucome sur une période de 20 ans (1991-2010) par un seul chirurgien. Les principaux critères de jugement étaient les pressions intraoculaires (PIO) pré- et postopératoires, la clarté cornéenne, les acuités visuelles (AV), les erreurs de réfraction, le taux de réussite, le moment de l'échec chirurgical et les complications. et 6 procédures de trabéculéctomie primaire (le canal de Schlemm n'a pas pu être identifié dans ces yeux). Il y avait une réduction statistiquement significative de la PIO en postopératoire (27,07±4. 88 contre 14,88 ± 3,62 mm Hg ; P<0,0001) avec une réduction moyenne de 45,14 %. La probabilité de réussite selon l'analyse de survie de Kaplan-Meier était de 93 % jusqu'à 5 ans, puis de 88,1 %, 82,3 %, 70,5 %, 56,4 % et 42,3 % aux années 6, 7, 8, 9 et 10, respectivement. Un œdème cornéen préopératoire était présent dans 43/44 yeux (97,72 %) et a disparu dans 42 yeux (97,67 %). Il y avait un cas chacun avec un hyphéma peropératoire et avec une chambre peu profonde après l'opération et les deux ont été gérés avec succès. Il n'y a eu aucune incidence d'endophtalmie ou de toute autre complication menaçant la vue. Les données sur l'AV étaient disponibles dans 34 yeux (77,3 %). Lors de la dernière visite de

		suivi, 15 yeux (44,1 %) avaient le meilleur VA corrigé $\geq 6/18$ <u>Conclusions</u> : Le CTT primaire est sûr et efficace pour le glaucome précoce associé à l'ARA. Il conduit à un excellent contrôle de la PIO et à un résultat visuel satisfaisant.
Alward WL. Axenfeld-Rieger syndrome in the age of molecular genetics. Am J Ophthalmol. 2000 Jul;130(1):107-15. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00525-0. PMID: 11004268.	Niveau 4 Humain	<u>Objectif</u> : Examiner la génétique moléculaire du syndrome d'Axenfeld-Rieger et des phénotypes apparentés et discuter de la manière dont ces informations pourraient affecter la façon dont nous classons ces troubles. <u>Méthodes</u> : Une revue de la littérature historique et récente sur le syndrome d'Axenfeld-Rieger et les troubles apparentés. L'examen comprend la littérature génétique clinique et moléculaire pertinente à ces phénotypes. <u>Résultats</u> : Il a récemment été démontré que trois locus chromosomiques sont liés au syndrome d'Axenfeld-Rieger et aux phénotypes apparentés. Ces locus se trouvent sur les chromosomes 4q25, 6p25 et 13q14. Les gènes des chromosomes 4q25 et 6p25 ont été identifiés comme PITX2 et FKH7, respectivement. Des mutations dans ces gènes peuvent provoquer une grande variété de phénotypes qui partagent des caractéristiques avec le syndrome d'Axenfeld-Rieger. L'anomalie d'Axenfeld, l'anomalie de Rieger, le syndrome de Rieger, l'anomalie d'iridogoniodysgénèse, le syndrome d'iridogoniodysgénèse, l'hypoplasie de l'iris et l'iridogoniodysplasie du glaucome familial présentent tous un chevauchement génotypique et phénotypique suffisant pour qu'ils soient considérés comme une seule affection. <u>Conclusions</u> : Le syndrome d'Axenfeld-Rieger est un terme qui peut être utilisé pour décrire une variété de phénotypes qui se chevauchent. A ce jour, au moins trois locus génétiques connus peuvent provoquer ces troubles. La caractéristique la plus importante de ces phénotypes est qu'ils confèrent un risque de 50 % ou plus de développer un glaucome. Actuellement, il existe un regroupement assez arbitraire des troubles en petites catégories. Considérer tous ces

		phénotypes sous le titre de syndrome d'Axenfeld-Rieger permettra une communication plus facile entre les cliniciens et les scientifiques et éliminera les sous-classifications arbitraires et déroutantes.
Lines MA, Kozlowski K, Walter MA. Molecular genetics of Axenfeld-Rieger malformations. Hum Mol Genet. 2002 May 15;11(10):1177-84. doi: 10.1093/hmg/11.10.1177. PMID: 12015277.	Niveau 4 Humain	Génétique moléculaire des malformations d'Axenfeld-Rieger :es malformations d'Axenfeld-Rieger (AR) sont des défauts de développement autosomiques dominants du segment antérieur de l'œil et entraînent souvent une cécité glaucomateuse. Les malformations AR sont associées à des mutations dans deux gènes de facteurs de transcription (PITX2 et FOXC1) exprimés tout au long de l'ontogenèse oculaire. Des études de protéines mutantes associées à la maladie ont fourni des informations sur l'étiologie des malformations AR, tout en délimitant les résidus et les domaines importants pour la liaison à l'ADN, la transactivation et la localisation nucléaire. La disponibilité de modèles de souris pour PITX2 et FOXC1 a permis une étude détaillée de leur expression et des phénotypes mutants. La dissection des fonctions normales et des structures de domaine de ces facteurs aidera à élucider à l'avenir comment les altérations du programme de développement produisent les phénotypes dysgéniques observés dans la RA. Il existe au moins deux loci AR en attente de clonage moléculaire sur les chromosomes 13q14 et 16q24. L'identification d'autres gènes impliqués dans les aberrations du développement oculaire humain fera progresser notre compréhension des mécanismes par lesquels le schéma s'établit dans l'œil et pourrait avoir une valeur clinique dans le traitement du glaucome qui est la conséquence la plus grave des malformations AR.
Medina-Trillo C, Aroca-Aguilar JD, Ferre-Fernández JJ, Alexandre-Moreno S, Morales L, Méndez-Hernández CD, García-Feijoo J, Escribano J.	Niveau 3 Humain	Le glaucome congénital (CG) est une neuropathie optique infantile grave et héréditaire qui entraîne une perte visuelle irréversible et la cécité chez les enfants. La pathogenèse du CG reste largement inexpliquée chez la plupart des patients. Ici, nous avons étendu nos études précédentes

Role of FOXC2 and PITX2 rare variants associated with mild functional alterations as modifier factors in congenital glaucoma. PLoS One. 2019 Jan 18;14(1):e0211029. doi: 10.1371/journal.pone.0211029. PMID: 30657791; PMCID: PMC6338360.		pour évaluer le rôle des variantes FOXC2 et PITX2 dans CG. Les variants du promoteur proximal et la séquence transcrite de ces deux gènes ont été analysés par séquençage Sanger dans une cohorte de 133 familles CG. Pour étudier l'hérédité oligogénique possible impliquant FOXC2 ou PITX2 et CYP1B1, nous avons également analysé les variants FOXC2 et PITX2 dans un groupe de 25 cas de CG connus pour porter des génotypes associés au glaucome CYP1B1. L'effet fonctionnel de trois variants identifiés a été évalué par des analyses de transactivation de la luciférase, la stabilité des protéines et des analyses de localisation subcellulaire. Nous avons trouvé huit porteurs (6,0 %) de quatre variantes rares de FOXC2 à l'état hétérozygote. De plus, nous avons trouvé une fréquence élevée (8 %) de variantes hétérozygotes et rares de PITX2 dans le groupe de cas de CG connus pour porter des génotypes associés au glaucome CYP1B1, et l'une de ces variantes de PITX2 est apparue de novo. À notre connaissance, deux des variants identifiés (FOXC2 : c.1183C>A, p.(H395N) ; et PITX2 : c.535C>A, p.(P179T)) n'ont pas encore été identifiés. L'examen de la corrélation génotype-phénotype dans ce groupe suggère que la présence des variants PITX2 peu fréquents augmente la sévérité du phénotype. Les analyses des rapporteurs de transactivation ont montré une altération fonctionnelle partielle de trois substitutions d'acides aminés identifiées (FOXC2 : p.(C498R) et p.(H395N) ; PITX2 : p.(P179T)).
Song W, Hu X. The rare Axenfeld-Rieger syndrome with systemic anomalies: A case report and brief review of literature. Medicine (Baltimore). 2017 Aug;96(33):e7791. doi: 10.1097/MD.00000000000007791. PMID: 28816964; PMCID: PMC5571701.	Niveau 4 Humain	Le syndrome d'Axenfeld-Rieger (ARS) est une maladie autosomique dominante rare avec une dysgénésie du segment antérieur oculaire et des anomalies systémiques. <u>Préoccupations des patients</u> : Une femme chinoise Han de 28 ans a été référée au Centre ophtalmologique Tongren de Pékin pour une diminution progressive de l'acuité visuelle de son œil droit au cours du mois dernier. <u>Diagnostics</u> : Le patient a été diagnostiqué comme ARS avec décollement de la rétine sur la base d'une série d'examen ophtalmiques effectués.

		<u>Interventions</u> : Une vitrectomie par la pars plana a été réalisée pour gérer le décollement de la rétine. <u>Résultats</u> : Son acuité visuelle la mieux corrigée s'est légèrement améliorée après la chirurgie. Le SRA est un défaut de développement du segment antérieur de l'œil avec diverses manifestations cliniques pouvant entraîner un diagnostic erroné.
Micheal S, Siddiqui SN, Zafar SN, Venselaar H, Qamar R, Khan MI, den Hollander AI. Whole exome sequencing identifies a heterozygous missense variant in the PRDM5 gene in a family with Axenfeld-Rieger syndrome. Neurogenetics. 2016 Jan;17(1):17-23. doi: 10.1007/s10048-015-0462-0. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26489929; PMCID: PMC4701771.	Niveau 4 Humain	Le séquençage de l'exome entier identifie une variante faux-sens hétérozygote du gène <i>PRDM5</i> dans une famille atteinte du syndrome d'Axenfeld-Rieger Le syndrome d'Axenfeld-Rieger est un trouble affectant le segment antérieur de l'œil, entraînant souvent un glaucome secondaire et plusieurs malformations systémiques. Il est hérité de manière autosomique dominante qui a été associée à des défauts génétiques dans <i>PITX2</i> et <i>FOXC1</i>. Les gènes connus <i>CYP11b1</i>, <i>PITX2</i> et <i>FOXC1</i> ont été exclus par le séquençage Sanger. Le but de l'étude actuelle est d'identifier les causes génétiques sous-jacentes dans la famille ARS par séquençage de l'exome entier (WES). Une WES a été réalisée pour les candidats de la famille affectés, et les variantes ont été priorisées sur la base d'analyses in silico. L'analyse de ségrégation des variants candidats a été réalisée chez les membres de la famille. Un nouveau <i>PRDM5</i> hétérozygotela variante faux-sens (c.877A>G; p.Lys293Glu) s'est avérée ségréger avec la maladie de manière autosomique dominante. La nouvelle variante faux-sens était absente des contrôles appariés à la population, du serveur de variantes d'exome et d'une base de données interne de variantes d'exome. Le variant Lys293Glu devrait être pathogène et affecter un résidu de lysine qui est conservé dans différentes espèces. Des variants du gène <i>PRDM5</i> ont déjà été identifiés dans les défauts du segment antérieur, c'est-à-dire le syndrome de la cornée cassante autosomique récessive et le kératocône. Les résultats de cette étude suggèrent que des variantes génétiques de <i>PRDM5</i> peuvent entraîner divers troubles syndromiques et non

		syndromiques affectant le segment antérieur de l'œil.
Durrani-Kolarik S, Manickam K, Chen B. COL4A1 Mutation in a Neonate With Intrauterine Stroke and Anterior Segment Dysgenesis. <i>Pediatr Neurol.</i> 2017 Jan;66:100-103. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.010. Epub 2016 Apr 24. PMID: 28043398.	Niveau 4 Humain	Mutation COL4A1 chez un nouveau-né avec AVC intra-utérin et dysgénésie du segment antérieur. <u>Contexte</u> : COL4A1 sur le chromosome 13q34 code pour la chaîne alpha 1 du collagène de type IV, un composant des membranes basales. Il est exprimé principalement dans le cerveau, les muscles, les reins et les yeux. Les mutations COL4A1 peuvent rester asymptomatiques ou provoquer une maladie dévastatrice. Les nouveau-nés et les enfants peuvent présenter une porencéphalie, une hémorragie intracérébrale ou une hémiparésie, tandis que les adultes ont tendance à développer des anévrismes intracrâniens ou des tortuosités artériolaires rétinienues. <u>Description du patient</u> : un nourrisson à terme atteint d'encéphalomalacie, d'AVC intra-utérin étendu et de dysgénésie du segment antérieur avec une mutation de novo dans COL4A1. Conclusions : l'identification de cette mutation chez les individus affectés a des implications pour la gestion périnatale et le conseil génétique.
Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, Thresher R. Axenfeld-Rieger syndrome. A spectrum of developmental disorders. <i>Surv Ophthalmol.</i> 1985 May-Jun;29(6):387-409. doi: 10.1016/0039-6257(85)90205-x. PMID: 3892740.	Niveau 4 Humain	Les caractéristiques cliniques et histopathologiques de l'anomalie d'Axenfeld et de l'anomalie et du syndrome de Rieger sont passées en revue, et les découvertes récentes concernant la pathogenèse de ce spectre de troubles du développement sont discutées. Sur la base de ces observations, il a été suggéré qu'un arrêt du développement, au cours du troisième trimestre de gestation, des tissus dérivés des cellules de la crête neurale explique les anomalies oculaires et la plupart des anomalies non oculaires dans ce groupe de troubles. Étant donné que les termes collectifs précédents, tels que dysgénésie mésodermique et syndrome de clivage de la chambre antérieure, ne sont pas cohérents avec ces nouvelles observations, le nom alternatif, syndrome d'Axenfeld-Rieger, a été proposé. Le diagnostic différentiel du syndrome comprend deux spectres

		supplémentaires de troubles : le syndrome endothélial iridocornéen et les dystrophies polymorphes postérieures. Le problème oculaire le plus grave du syndrome d'Axenfeld-Rieger est le glaucome associé, qui survient chez un pourcentage élevé de patients et est généralement difficile à contrôler. Des observations récentes concernant le mécanisme du glaucome, telles que passées en revue dans cet article, fournissent des orientations dans la gestion de cet aspect du syndrome d'Axenfeld-Rieger.
Lin RJ, Cherry AM, Chen KC, Lyons M, Hoyme HE, Hudgins L. Terminal deletion of 6p results in a recognizable phenotype. Am J Med Genet A. 2005 Jul 15;136(2):162-8. doi: 10.1002/ajmg.a.30784. PMID: 15940702.	Niveau 4 Humain	Avec des techniques cytogénétiques améliorées, de petites délétions et duplications sont identifiées avec une fréquence accrue. Sont rapportés : quatre cas de délétions terminales impliquant le segment chromosomique 6p24 et 6p25-pter qui présentent un schéma distinct et reconnaissable de malformations, notamment un hypertélorisme, des fissures palpébrales descendantes, un pont nasal plat, une malformation/variante de Dandy-Walker, des malformations cardiaques congénitales, un œil antérieur. - anomalies de la chambre, perte auditive et retard de développement. Sont comparés également, les aspects cliniques de ces patients à ceux de cas précédemment rapportés dans la littérature avec des délétions terminales similaires du chromosome 6p. L'analyse chromosomique de routine peut manquer cette délétion, par conséquent, l'analyse chromosomique à haute résolution est indiquée pour les personnes qui présentent ces caractéristiques distinctes.
Erickson RP. Forkhead genes and human disease. J Appl Genet. 2001;42(2):211-21. PMID: 14564054.	Niveau 4 Animal	Les gènes Forkhead ou Fox-box codent pour des facteurs de transcription en hélice ailée qui constituent une famille multigénique. Deux maladies génétiques humaines ont récemment été associées à la perte de fonction d'un allèle de différents gènes Fox-box : l'anomalie d'Axenfeld-Rieger de la chambre antérieure de l'œil associée à une haploinsuffisance de FOXC1 et un lymphœdème-distichiasis associé à une haploinsuffisance de FOXC2. Auparavant, les deux gènes avaient

		été étudiés de manière intensive pour leurs modèles de transcription et pour les phénotypes de knock-out. Ces études sont passées en revue et liées aux phénotypes trouvés dans les deux troubles humains.
Smith RS, Zabaleta A, Kume T, Savinova OV, Kidson SH, Martin JE, Nishimura DY, Alward WL, Hogan BL, John SW. Haploinsufficiency of the transcription factors FOXC1 and FOXC2 results in aberrant ocular development. Hum Mol Genet. 2000 Apr 12;9(7):1021-32. doi: 10.1093/hmg/9.7.1021. PMID: 10767326.	Niveau 4 Animal	Les troubles du développement du segment antérieur, y compris l'anomalie d'Axenfeld-Rieger (ARA), s'associent de manière variable à une pression intraoculaire (PIO) dangereusement élevée, qui provoque le glaucome. Cependant, la dysgénésie observée cliniquement n'est pas corrélée à la PIO et l'étiologie du développement du glaucome n'est pas comprise. Les gènes du facteur de transcription forkhead Foxc1 (anciennement Mf1) et Foxc2 (anciennement Mfh1) sont exprimés dans le mésenchyme dont dérivent les structures de drainage oculaire. Des mutations dans l'homologue humain de Foxc1, FKHL7, provoquent des anomalies dominantes du segment antérieur et un glaucome dans diverses familles. Cette étude montre que les souris FOXC1 (+/-) présentent des anomalies du segment antérieur similaires à celles rapportées chez les patients humains. Ces anomalies comprennent un canal de Schlemm petit ou absent, un réseau trabéculaire développé de manière aberrante, une hypoplasie de l'iris, élèves sévèrement excentriques et ligne de Schwalbe déplacée. La pénétrance des anomalies cliniquement évidentes varie en fonction du patrimoine génétique. Dans certains yeux affectés, les faisceaux de collagène avaient la moitié du diamètre normal, ou le collagène et les tissus élastiques étaient très clairsemés. Ainsi, des anomalies dans la synthèse ou l'organisation de la matrice extracellulaire peuvent contribuer au développement des phénotypes oculaires. Malgré les anomalies des structures de drainage oculaire chez les souris Foxc1 (+/-), la PIO était normale chez presque toutes les souris analysées, sur tous les fonds génétiques et à tous les âges. Des anomalies similaires ont été trouvées chez les souris Foxc2 (+/-), mais aucune mutation associée à la maladie n'a été identifiée chez l'homologue

		humain FKHL14 chez 32 patients atteints d'ARA. Les souris Foxc1 (+/-) et Foxc2 (+/-) sont des modèles utiles pour étudier le développement du segment antérieur et ses anomalies,
Michels K, Bohnsack BL. Manifestations ophtalmologiques du syndrome d'Axenfeld-Rieger : perspectives actuelles. <i>Clin Ophthalmol</i> . 2023;17:819-828 https://doi.org/10.2147/OPTH.S379853	Niveau 4 Humain	Le syndrome d'Axenfeld-Rieger est une maladie congénitale rare qui se caractérise principalement par des anomalies du segment antérieur oculaire, mais qui est également associée à des anomalies craniofaciales, dentaires, cardiaques et neurologiques. Plus de la moitié des cas sont liés à des mutations autosomiques dominantes dans l'un ou l'autre FOXC1 ou PITX2, qui reflète le rôle moléculaire de ces gènes dans la régulation des contributions des cellules de la crête neurale à l'œil, au visage et au cœur. Dans l'œil, le SAR est classiquement défini comme la combinaison d'un embryotoxon postérieur avec des brins de pontage de l'iris (anomalie d'Axenfeld) et d'une hypoplasie de l'iris provoquant une corectopie et une pseudopolycorie (anomalie de Rieger). Le glaucome dû à l'iridogoniodysgenèse est la principale source de morbidité et est généralement diagnostiqué pendant la petite enfance ou l'enfance chez plus de la moitié des personnes touchées. La chirurgie de pontage d'angle, comme les dispositifs de drainage du glaucome et les trabéculotomies, est souvent nécessaire pour obtenir un contrôle de la pression intraoculaire. Une approche multidisciplinaire comprenant des spécialistes du glaucome et des ophtalmologistes pédiatriques produit des résultats optimaux car la vision dépend de nombreux facteurs, notamment le glaucome, l'erreur de réfraction, l'amblyopie et le strabisme.
Zepeda EM, Branham K, Moroi SE, Bohnsack BL. Surgical outcomes of Glaucoma associated with Axenfeld-Rieger syndrome. <i>BMC Ophthalmol</i>. 2020 May	Niveau 4 Humain	Résultats chirurgicaux glaucome associé au SAR. <u>Contexte</u> : La prise en charge chirurgicale du glaucome associé au syndrome d'Axenfeld-Rieger est mal décrite dans la littérature. Le but de cette étude est de comparer l'efficacité de diverses chirurgies du glaucome sur la gestion de la pression intraoculaire (PIO) dans

1;20(1):172. doi: 10.1186/s12886-020- 01417-w. PMID: 32357855; PMCID: PMC7193416.		le SAR. <u>Méthodes</u> : Étude de cohorte rétrospective dans un cabinet hospitalier universitaire de patients diagnostiqués avec un SRA entre 1973 et 2018. Le critère d'exclusion était un suivi inférieur à 1 an. Le nombre d'yeux atteints de glaucome (PIO $\geq$ 21 mmHg avec œdème cornéen, stries de Haabs, ventouses du nerf optique ou buphtalmie) nécessitant une intervention chirurgicale a été déterminé. Les taux de réussite et de survie de la goniotomie, de la trabéculotomie $\pm$ trabéculectomie (sans antifibrotiques), de la cycloablation, de la trabéculectomie avec antifibrotiques et de la mise en place d'un dispositif de drainage du glaucome ont été évalués. Le succès a été défini comme une PIO de 5 à 20 mmHg et aucune autre chirurgie d'abaissement de la PIO ni complications visuellement dévastatrices. Les courbes de survie de Kaplan-Meier et le test de Wilcoxon ont été utilisés pour l'analyse statistique. <u>Résultats</u>: Chez 32 patients identifiés avec un SRA (âge médian à la présentation 6,9 ans, 0-58,7 ans ; suivi médian 5,4 ans, 1,1-43,7 ans), 23 (71,9 %) patients ont reçu un diagnostic de glaucome à un âge médian de 6,3 ans (0-57,9 ans). Dans les yeux glaucomateux (46 yeux), la PIO moyenne à la présentation était de $21,8 \pm 9,3$ mmHg (médiane 20 mmHg, 4-45 mmHg) avec $1,0 \pm 1,6$ médicaments contre le glaucome. Trente et un yeux de 18 patients ont nécessité une chirurgie du glaucome avec $2,2 \pm 1,2$ chirurgies d'abaissement de la PIO par œil. La goniotomie (6 yeux) a montré 43 % de succès avec $4,3 \pm 3,9$ ans de contrôle de la PIO. La trabéculotomie $\pm$ trabéculectomie (6 yeux) a eu un taux de réussite de 17 % avec $14,8 \pm 12,7$ ans de contrôle de la PIO. La trabéculectomie avec anti-fibrotiques (14 yeux) a montré 57 % de succès avec $16,5 \pm 13,5$ ans de contrôle de la PIO. Le placement de la valve Ahmed© (FP7 ou FP8) (8 yeux) a eu un taux de réussite de 25 % avec $1,7 \pm 1,9$ ans de contrôle de la PIO. Le placement du dispositif Baerveldt© (250 ou 350) (8 yeux) a montré 70 % de succès avec $1,9 \pm 2,3$ ans de contrôle de la PIO. La cycloablation (4 yeux) a eu un taux de réussite de 33 % avec $2,7 \pm 3,5$ ans de contrôle de la PIO. Au dernier suivi, la PIO moyenne ($12,6 \pm 3,8$ mmHg, médiane 11,8
--	--	---

		mmHg, 7-19 mmHg) dans les yeux glaucomateux était significativement diminuée ($p < 0,0001$), mais il n'y avait aucune différence dans le nombre de médicaments contre le glaucome ($1,6 \pm 1,5$, $p = 0,1$). <u>Conclusions</u> : Dans notre série, plus de 70 % des patients atteints de SAR ont un glaucome secondaire qui nécessite souvent plusieurs interventions chirurgicales. La trabéculéctomie avec des anti-fibrotiques et des dispositifs de drainage du glaucome de Baerveldt a montré le plus grand succès pour obtenir le contrôle de la PIO.
Donahue SP, Keech RV, Munden P, Scott WE. Baerveldt implant surgery in the treatment of advanced childhood glaucoma. J AAPOS. 1997 Mar;1(1):41-5. doi: 10.1016/s1091-8531(97)90022-7. PMID: 10530984.	Niveau 4 Humain	<u>Contexte</u> : L'efficacité de la chirurgie d'implantation de Baerveldt (Pharmacia & Upjohn, Inc., Kalamazoo, Michigan) dans le traitement du glaucome avancé de l'enfant est inconnue. <u>Méthodes</u> : Nous avons examiné les résultats de 23 implants Baerveldt consécutifs de 350 mm dans 20 yeux de 17 enfants. Les résultats ont été classés comme suit : (1) succès ; pas de réintervention, pas de diminution de la vision et pression intraoculaire au dernier recul inférieure à 21 mm Hg sans médicament ; (2) réussite mitigée ; médicament nécessaire pour ramener la pression intraoculaire à moins de 21 mm Hg ou complication non associée à une défaillance du tube ; et (3) échec ; pression intraoculaire > 20 mm Hg, complication de défaillance du tube ou réintervention entraînant le retrait du tube, une phthisie ou une énucléation. <u>Résultats</u> : Les types de glaucome d'origine étaient aphaque bilatéral (cinq), aphaque unilatéral ou vitré primaire hyperplasique persistant (quatre), infantile primaire (quatre), juvénile (trois), secondaire (deux), syndrome de Peter (un) et syndrome de Lowe (un). Les patients avaient subi en moyenne 2,8 procédures intraoculaires antérieures. La pression intraoculaire préopératoire moyenne était de 33,6 mm Hg ; le nombre moyen de médicaments préopératoires contre le glaucome était de 3,0. Le suivi moyen était de 19 mois (extrêmes, 6 à 32 mois). Huit procédures ont été considérées comme réussies (pression intraoculaire moyenne 15,5 mm Hg), six ont été qualifiées de succès (nombre moyen de médicaments 0,8 ; pression

		intraoculaire moyenne 16 mm Hg) et neuf ont échoué. Deux yeux dans le groupe de succès qualifié n'ont pas de vision utile en raison de complications. Les complications comprenaient un décollement de la rétine (cinq), décompensation cornéenne (cinq), rejet de greffe cornéenne dans cinq des six greffes ; trompes disloquées (trois) et uvéite récurrente (deux). L'un de ces yeux est phthisique et l'autre a été énucléé. Seules deux des neuf procédures dans les yeux avec des antécédents d'une ou aucune opération intraoculaire antérieure ont échoué, tandis que sept des 13 procédures sur les yeux aphaques ont été des succès ou des succès qualifiés, alors que sept des 10 procédures sur les yeux phaques ont donné de bons résultats. <u>Conclusion</u> : Les implants Baerveldt peuvent produire de bons résultats à court terme, en particulier dans les yeux phaques. Les yeux aphaques et les yeux qui ont subi plusieurs interventions présentent un risque beaucoup plus élevé de complications dévastatrices.
Jacobson A, Bohnsack BL. Ologen augmentation of Ahmed valves in pediatric glaucomas. J AAPOS. 2022 Jun;26(3):122.e1-122.e6. doi: 10.1016/j.jaapos.2022.02.009. Epub 2022 May 10. PMID: 35550861.	Niveau 4 Humain	<u>Contexte</u> : il a déjà été montré qu'Ologen augmentait les taux de réussite et de survie des dispositifs de glaucome d'A Ahmed chez un petit nombre d'enfants. La présente étude a analysé la même technique chirurgicale dans une cohorte élargie. <u>Méthodes</u> : Série de cas interventionnels rétrospectifs d'enfants ayant subi une augmentation Ologen du dispositif de glaucome d'A Ahmed (OAGD) de 2018 à 2021 avec un suivi postopératoire de ≥ 6 mois. Le succès complet a été défini comme une pression intraoculaire (PIO) de 5 à 20 mm Hg sans médicaments contre le glaucome ou chirurgies supplémentaires pour abaisser la PIO. Le succès complet ou qualifié a été défini comme ci-dessus, sauf que le contrôle de la PIO a été maintenu avec ou sans médicaments contre le glaucome. <u>Résultats</u> : Un total de 26 yeux de 18 patients ont subi une OAGD à un âge médian de 2,0 ans. Les diagnostics comprenaient le glaucome congénital primitif (5 yeux) et le glaucome secondaire à des anomalies oculaires non acquises (9 yeux), des anomalies systémiques non acquises (8 yeux) et des affections acquises (4 yeux). Dix-sept

		yeux avaient subi ≥ 1 chirurgie oculaire antérieure (moyenne, $1,6 \pm 0,9$ chirurgies par œil). La PIO préopératoire était de $29,4 \pm 9,9$ mm Hg avec une moyenne de $2,7 \pm 1,0$ médicaments contre le glaucome. Au dernier suivi ($1,3 \pm 1,0$ ans ; médiane 1,0), la PIO ($13,4 \pm 4,7$ mm Hg) et le nombre de médicaments contre le glaucome ($0,3 \pm 0,7$, médiane 0) étaient significativement diminués ($P < 0,0001$). Un succès complet a été obtenu dans 77 % des yeux (20/26) ; L'analyse de Kaplan Meier a montré des taux de survie à 1 et 3 ans de 82 % (IC à 95 %, 59-93) et 60 % (IC à 95 %, 25-83), respectivement. Un succès complet ou mitigé a été obtenu dans 100 % des yeux (26/26) au dernier recul. Il n'y a pas eu de complications visuellement dévastatrices. <u>Conclusions</u> : L'OAGD a montré un taux de réussite élevé défini par une diminution de la PIO et une dépendance aux médicaments dans cette cohorte d'étude de patients pédiatriques atteints de glaucome.
Fitch N, Kaback M. The Axenfeld syndrome and the Rieger syndrome. J Med Genet. 1978 Feb;15(1):30-4. doi: 10.1136/jmg.15.1.30. PMID: 416212; PMCID: PMC1012820.	Niveau 4 Humain	Le syndrome d'Axenfeld et le syndrome de Rieger. Une famille est rapportée dans laquelle se produisent à la fois le syndrome d'Axenfeld et les malformations oculaires du syndrome de Rieger, indiquant que les deux peuvent être des expressions du même gène. Sont passées également en revue les anomalies associées déjà signalées, leur incidence élevée. Il ne s'agit pas d'associations accidentelles et quelques explications possibles à cette incidence élevée sont proposées.
Alkemade, P.P.H. (1969, June 19). <i>Dysgenesis Mesodermalis of the Iris and the Cornea: a study of Rieger's syndrome and Peters' Anomaly</i>. Erasmus University Rotterdam. Retrieved from	Niveau 4	

http://hdl.handle.net/1765/7989 .		
Perveen R, Lloyd IC, Clayton-Smith J, Churchill A, van Heyningen V, Hanson I, Taylor D, McKeown C, Super M, Kerr B, Winter R, Black GC. Phenotypic variability and asymmetry of Rieger syndrome associated with PITX2 mutations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000 Aug;41(9):2456-60. PMID: 10937553.	Niveau 4 Humain	<u>Objectif</u> : Le syndrome de Rieger est une affection autosomique dominante caractérisée par une combinaison variable de dysgénésie du segment antérieur, d'anomalies dentaires et de hernie ombilicale. À ce jour, des rapports ont montré des mutations au sein du gène PITX2 associées au syndrome de Rieger, à l'iridogoniodysgénèse et à l'hypoplasie de l'iris. Les objectifs de cette étude étaient de déterminer la gamme d'expression et la variabilité intrafamiliale des mutations PITX2 chez les patients atteints de dysgénésie du segment antérieur. <u>Méthodes</u> : 76 patients présentant différentes formes de dysgénésie du segment antérieur ont été classés cliniquement. L'ADN a été obtenu et criblé au moyen d'une réaction en chaîne par polymérase (PCR)-polymorphisme de conformation simple brin (SSCP) et d'une analyse hétéroduplex suivie d'un séquençage direct. <u>Résultats</u> : 8 des 76 patients présentaient des mutations au sein du gène PITX2. Les phénotypes du segment antérieur montrent une grande variabilité et comprennent une phénocopie de l'aniridie et des anomalies de Peters, Rieger et Axenfeld. Les mutations comprennent des terminaisons prématurées et des mutations de site d'épissage et d'homéobox, confirmant que l'haploinsuffisance est le mécanisme pathogène probable dans la majorité des cas. <u>Conclusions</u> : Il existe une variabilité phénotypique significative chez les patients porteurs de mutations PITX2, à la fois au sein et entre les familles. Le glaucome développemental est fréquent. Les anomalies ombilicales et dentaires sont très pénétrantes, définissent les personnes à risque de porter des mutations dans ce gène et guident l'analyse des mutations. En outre, il existe une gamme d'autres manifestations extraoculaires.
Yamazaki H, Nakamura T, Hosono K, Yamaguchi T, Hiratsuka Y, Hotta Y,	Niveau 4 Humain	<u>Objectif</u> : Le syndrome d'Axenfeld-Rieger (SAR) de type 3 est une maladie autosomique dominante rare, caractérisée par une dysgénésie du segment antérieur de l'œil, une

Takahashi M. Sensorineural hearing loss and hypoplastic cochlea in Axenfeld-Rieger syndrome with FOXC1 mutation. <i>Auris Nasus Larynx</i>. 2021 Dec;48(6):1204-1208. doi: 10.1016/j.anl.2020.07.006. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32741584.		perte auditive et des malformations cardiaques. Le SAR de type 3 est fortement associée aux mutations FOXC1, qui induit des troubles du développement des cellules de la crête neurale. La plupart des études sur les patients atteints du SAR se sont concentrées sur les résultats ophtalmologiques, mais les détails de leur perte auditive n'ont pas encore été révélés. Ce rapport décrit l'étude des manifestations audiolgiques et otologiques chez le patient atteint du SAR de type 3 qui présentait la nouvelle mutation hétérozygote FOXC1 entraînant la suppression au niveau du domaine de liaison à l'ADN de la fourche. <u>Méthodes et résultats</u> : L'audiométrie tonale a montré une perte auditive neurosensorielle bilatérale (SNHL) et les examens audiolgiques ont confirmé que des dysfonctionnements majeurs existaient dans la cochlée, plutôt que dans les neurones du ganglion spiral et le nerf cochléaire. La tomodynamométrie et l'IRM ont révélé la cochlée hypoplasique des deux côtés. Étant donné que le syndrome de délétion 6p25, dépourvu d'un allèle du gène FOXC1, présente des malformations cochléaires similaires mais plus graves que le cas présent, les mutations FOXC1 pourraient contribuer à l'hypoplasie et aux dysfonctionnements de la cochlée. <u>Conclusion</u> : il s'agit certainement du premier rapport démontrant que le patient atteint du SAR de type 3 porteur de la mutation FOXC1 présente une hypoplasie et des dysfonctionnements de la cochlée, ce qui entraîne une SNHL bilatérale.
Cunningham ET Jr, Elliott D, Miller NR, Maumenee IH, Green WR. Familial Axenfeld-Rieger anomaly, atrial septal defect, and sensorineural hearing loss: a possible new genetic syndrome. <i>Arch Ophthalmol</i>. 1998 Jan;116(1):78-82. doi: 10.1001/archoph.116.1.78. PMID: 9445211.	Niveau 4 Humain	<u>Objectif</u> : Description des résultats histopathologiques cliniques et oculaires chez plusieurs membres d'une famille présentant une anomalie congénitale d'Axenfeld-Rieger, une communication interauriculaire et une perte auditive neurosensorielle. <u>Méthodes</u> : une revue rétrospective des dossiers médicaux et du matériel histopathologique oculaire de plusieurs membres d'une famille a été effectuée. <u>Résultats</u> : L'anomalie congénitale d'Axenfeld-Rieger et le glaucome ont été hérités à la fois par le proposant et son demi-frère masculin d'un père phénotypiquement positif et de 2 mères phénotypiquement négatives

		différentes, suggérant une transmission autosomique dominante. Le demi-frère masculin du proposant et son père avaient également des malformations septales auriculaires et une perte auditive neurosensorielle. La grand-mère paternelle du proposant avait un glaucome sévère. L'analyse histopathologique des yeux aveugles et douloureux retirés du père et de la grand-mère paternelle du proposant a montré un développement incomplet de l'angle de la chambre antérieure avec une hypoplasie stromale de l'iris, un embryotoxon postérieur proéminent avec des adhérences de l'iris et une position et une insertion anormales des muscles ciliaires. <u>Conclusions</u> : Il s'agit de la première description de la coexistence d'une anomalie d'Axenfeld-Rieger, d'une communication interauriculaire et d'une perte auditive neurosensorielle chez plusieurs membres d'une même famille. L'iris, le maillage trabéculaire et de grandes parties du septum intraventriculaire cardiaque proviennent tous de l'ébauche de la crête neurale, soutenant ainsi l'idée que la dysgénésie du segment antérieur représente un trouble du développement de la crête neurale.
Karadeniz NN, Kocak-Midillioglu I, Erdogan D, Bökesoy I. Is SHORT syndrome another phenotypic variation of PITX2 Am J Med Genet A. 2004 Nov 1;130A(4):406-9. doi: 10.1002/ajmg.a.30206. PMID: 15481036.	Niveau 4 Humain	Même si les locus génétiques responsables et le mode de transmission du syndrome de Rieger ont été bien établis, le mode de transmission et la base génétique du syndrome SHORT sont encore incertains. Le but de cet article est de documenter une translocation familiale de t(1;4)(q31.2;q25), chez une mère et son fils manifestant respectivement le syndrome de Rieger avec des ovaires polykystiques et le syndrome SHORT. Il est suggéré que ces deux syndromes peuvent être des expressions différentes du même gène, PITX2, localisé en 4q25. La patiente est la deuxième avec l'association du syndrome de Rieger et des ovaires polykystiques, et donc cela peut ne pas être une coïncidence, de plus les phénotypes liés à la résistance à l'insuline, tels que la lipodystrophie et les ovaires polykystiques, peuvent être une composante majeure des syndromes avec malformation de

		l'œil de Rieger.
Ma A, Yousoof S, Grigg JR, Flaherty M, Minoche AE, Cowley MJ, Nash BM, Ho G, Gayagay T, Lai T, Farnsworth E, Hackett EL, Fisk K, Wong K, Holman KJ, Jenkins G, Cheng A, Martin F, Karaconji T, Elder JE, Enriquez A, Wilson M, Amor DJ, Stutterd CA, Kamien B, Nelson J, Dinger ME, Bennetts B, Jamieson RV. Revealing hidden genetic diagnoses in the ocular anterior segment disorders. Genet Med. 2020 Oct;22(10):1623-1632. doi: 10.1038/s41436-020-0854-x. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32499604; PMCID: PMC7521990.	Niveau 2 Humain	<u>Objectif</u> : Les troubles du segment antérieur oculaire (TSA) sont cliniquement et génétiquement hétérogènes, et le diagnostic génétique reste souvent insaisissable. Dans cette étude, nous démontrons la valeur d'un protocole d'analyse combiné utilisant des données de structure phénotypique, génomique et généalogique pour parvenir à une conclusion génétique. <u>Méthodes</u> : Nous avons utilisé une combinaison de puces à ADN chromosomiques, de séquençage d'exome et de séquençage du génome avec des variantes structurales et une analyse de trio pour étudier une cohorte de 41 cas principalement sporadiques. <u>Résultats</u> : Nous avons identifié des variantes causales probables dans 54 % (22/41) des cas, dont 51 % (19/37) des cas sporadiques et 75 % (3/4) des cas initialement désignés comme TSA familiaux. Deux tiers des cas sporadiques présentaient des variantes hétérozygotes, qui dans la plupart des cas étaient de novo. Environ un tiers (7/22) des diagnostics génétiques ont été trouvés dans des gènes de TSA rarement signalés ou récemment identifiés, notamment PXDN, GJA8, COL4A1, ITPR1, CPAMD8, ainsi que la nouvelle association phénotypique de l'anomalie d'Axenfeld-Rieger avec une variante homozygote ADAMTS17. Les autres variantes se trouvaient dans des gènes clés de TSA, notamment FOXC1, PITX2, CYP1B1, FOXE3 et PAX6. <u>Conclusions</u> : L'étude démontre l'avantage d'une analyse phénotypique, génomique, variante et de ségrégation détaillée pour découvrir certaines des réponses héréditaires précédemment "cachées" dans plusieurs gènes de maladies oculaires liées aux TSA rarement signalés et nouvellement identifiés.
Muzyka L, Winterhalter E, LoPresti MA, Scoville J, Bohnsack BL, Lam SK. Axenfeld-Rieger syndrome: A	Niveau 2 Humain	Le syndrome d'Axenfeld-Rieger comprend un groupe de troubles autosomiques dominants caractérisés chacun par des anomalies du segment antérieur de l'œil. Mutations dans les facteurs de transcription <i>FOXC1</i> ou <i>PITX2</i> sont

systematic review examining genetic, neurological, and neurovascular associations to inform screening. Heliyon. 2023 Jul 13;9(7):e18225. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18225. PMID: 37539177; PMCID: PMC10395477.		les manifestations génétiques les mieux étudiées de ce syndrome. En raison de la rareté de ce syndrome, les manifestations neurologiques associées au SAR n'ont pas été bien caractérisées. Le but de cette revue systématique est de caractériser et de décrire les manifestations neurologiques du SAR qui affectent le système vasculaire cérébral et leurs séquelles précoces et tardives. Les directives PRISMA ont été suivies ; les études répondant aux critères d'inclusion ont été analysées en termes de conception de l'étude, de niveau de preuve, de nombre de patients, d'âge des patients, de lien de parenté entre les patients, de génotype, d'observations oculaires et d'observations sur le système nerveux, en particulier les manifestations neurostructurelles et neurovasculaires. 63 études répondaient aux critères d'inclusion, 60 (95 %) étaient des études de cas ou des séries de cas. Le gène <i>FOXC1</i> a été le plus souvent trouvé, suivi de <i>COL4A1</i>, puis <i>PITX2</i>. Les résultats neurologiques structurels les plus fréquemment décrits étaient des anomalies de la substance blanche dans 26 (41,3 %) des études, suivis du complexe Dandy-Walker 12 (19 %) et de l'agénésie du corps calleux 11 (17 %). Les résultats neurovasculaires ont été examinés dans 6 (9 %) des études, identifiant un accident vasculaire cérébral, une maladie des petits vaisseaux cérébraux (CSVD), une tortuosité/dolichoectasie des artères, entre autres, sans mention de moyamoya. Il s'agit de la première revue systématique examinant les associations génétiques, neurologiques et neurovasculaires avec le SAR. Les manifestations neurologiques structurelles étaient fréquentes, mais souvent bénignes, limitant peut-être l'utilité du dépistage par IRM. Des anomalies neurovasculaires, en particulier un accident vasculaire cérébral et un CSVD, ont été identifiées dans cette population. Le risque d'accident vasculaire cérébral était présent en présence et en l'absence de comorbidités cardiaques. Ces résultats suggèrent une relation entre le SAR et les résultats neurovasculaires ; cependant, des études à plus grande échelle sont nécessaires pour éclairer les décisions thérapeutiques.
---	--	--

Amendt BA, Semina EV, Alward WL. Rieger syndrome: a clinical, molecular, and biochemical analysis. Cell Mol Life Sci. 2000 Oct;57(11):1652-66. doi: 10.1007/pl00000647. PMID: 11092457	Niveau 4 Humain	Le syndrome de Rieger (RIEG 1 ; MIM 180500) est un trouble autosomique dominant de la morphogénèse. Il s'agit d'une maladie phénotypiquement hétérogène caractérisée par des malformations des yeux, des dents et de l'ombilic. RIEG appartient au groupe d'anomalies Axenfeld-Rieger, qui comprend l'anomalie d'Axenfeld et l'anomalie de Rieger (ou malformation oculaire de Rieger), qui présentent uniquement des caractéristiques oculaires. Récemment, il a été démontré que des mutations du facteur de transcription homéodomaine, PITX2, étaient associées au syndrome de Rieger. Cette revue discute des manifestations cliniques du syndrome de Rieger et de leur corrélation avec les études moléculaires et biochimiques actuelles sur ce trouble humain.
Maciolek NL, Alward WL, Murray JC, Semina EV, McNally MT. Analysis of RNA splicing defects in PITX2 mutants supports a gene dosage model of Axenfeld-Rieger syndrome. BMC Med Genet. 2006 Jul 11;7:59. doi: 10.1186/1471-2350-7-59. PMID: 16834779; PMCID: PMC1553432.	Niveau 4 Humain	<u>Contexte</u> : Le syndrome d'Axenfeld-Rieger (ARS) est associé à des mutations du gène PITX2 qui code pour un facteur de transcription homéobox. Plusieurs mutations introniques de PITX2 ont été rapportées chez des patients Axenfeld-Rieger mais leurs effets sur l'expression des gènes n'ont pas été testés. <u>Méthodes</u> : sont présentées deux nouvelles familles présentant des mutations introniques récurrentes de PITX2 et utilisons les minigènes PITX2c et les cellules transfectées pour répondre à l'hypothèse selon laquelle les mutations introniques affectent l'épissage de l'ARN. Trois mutations PITX2 ont été analysées : une mutation G>T au sein de la jonction AG 3' splice site (ss) associée à l'exon 4 (IVS4-1G>T), une mutation G>C en position +5 du 5' (ss) de l'exon 4 (IVS4+5G>C), et une substitution A>G précédemment signalée en position -11 des 3 de l'exon 5 (IVS5-11A>G). <u>Résultats</u> : La mutation IVS4+5G>C a montré une rétention de 71 % de l'intron entre les exons 4 et 5, et une protéine faiblement exprimée. Les niveaux de protéines de type sauvage ont été exprimés proportionnellement à partir d'ARNm correctement épissé. La mutation G>T au sein de la jonction de l'exon 4 AG 3 a déplacé l'épissage exclusivement vers

		un nouvel AG et a abouti à une protéine sévèrement tronquée et mal exprimée. Enfin, la substitution A>G en position -11 des 3 de l'exon 5 a déplacé l'épissage exclusivement vers un AG en amont nouvellement créé et a abouti à la génération d'une protéine avec un homéodomaine tronqué. <u>Conclusion</u> : Il s'agit de la première preuve directe en faveur de l'épissage aberrant de l'ARN comme mécanisme sous-jacent au trouble chez certains patients et suggère que l'ampleur du défaut d'épissage peut contribuer à la variabilité des phénotypes SAR, à l'appui d'un modèle de dosage génique d'Axenfeld-Syndrome de Rieger.
Quentien MH, Vieira V, Menasche M, Dufier JL, Herman JP, Enjalbert A, Abitbol M, Brue T. Truncation of PITX2 differentially affects its activity on physiological targets. J Mol Endocrinol. 2010 Dec 21;46(1):9-19. doi: 10.1677/JME-10-0063. PMID: 20978111	Niveau 4 Humain	Le facteur de transcription de type bicoïde PITX2 a déjà été décrit pour interagir avec le facteur homéodomaine POU spécifique de l'hypophyse POU1F1 (orthologue humain de PIT-1) pour obtenir une expression spécifique cellulaire de la prolactine (PRL) et de la GH dans les cellules somatolactotrophes hypophysaires. Dans ce travail montre l'étude des propriétés fonctionnelles de trois mutants PITX2 rapportés chez des patients atteints du syndrome d'Axenfeld-Rieger par rapport à la régulation de ces gènes, en utilisant des gènes rapporteurs sous le contrôle de promoteurs humains PRL (hPRL), hGH ou POU1F1 transfectés dans des cellules non hypophysaires. et lignées cellulaires hypophysaires. Parmi les trois mutations étudiées, Y167X et E101X introduisent un codon stop prématuré, et F104L entraîne une substitution d'acide aminé. Bien que PITX2(E101X) ne soit pas exprimé dans les cellules après transfection et que PITX2(F104L) soit fonctionnellement inactif, le mutant PITX2(Y167X) conserve sa capacité de liaison à l'ADN et présente une activation nettement améliorée des promoteurs hPRL et POU1F1, mais pas du promoteur hGH. Y167X est la première mutation de PITX2 décrite pour entraîner un effet différentiel sur l'activation de ses différentes cibles physiologiques. Ces résultats pourraient servir de base à l'identification du complexe protéique PITX2 nécessaire à l'expression différentielle de la GH ou de la PRL.

Saadi I, Semina EV, Amendt BA, Harris DJ, Murphy KP, Murray JC, Russo AF. Identification of a dominant negative homeodomain mutation in Rieger syndrome. J Biol Chem. 2001 Jun 22;276(25):23034-41. doi: 10.1074/jbc.M008592200. Epub 2001 Apr 11. PMID: 11301317.	Niveau 4 Humain	Les mutations du gène homéobox de type bicoïde PITX2 provoquent le syndrome de Rieger. Le syndrome de Rieger est une maladie humaine autosomique dominante caractérisée par un glaucome ainsi qu'une hypoplasie dentaire, une légère dysmorphie cranio-faciale et des anomalies du moignon ombilical. PITX2 a également été impliqué dans le développement de plusieurs organes et dans l'asymétrie gauche-droite du plan corporel. L'homéodomaine PITX2 possède une lysine en position 50, qui confère la spécificité de liaison à l'ADN de type bicoïde (TAATCC) à d'autres protéines homéodomaines. Une mutation (K88E), trouvée chez un patient atteint du syndrome de Rieger, transforme cette lysine en acide glutamique. Nous avons été intrigués par les conséquences phénotypiques relativement prononcées de cette mutation K88E. Dans les analyses initiales, la protéine mutante semblait simplement inactive, avec essentiellement aucune activité de liaison et de transactivation à l'ADN et, contrairement à la protéine de type sauvage, avec une incapacité à entrer en synergie avec un autre facteur de transcription, Pit-1. Cependant, lorsque l'ADN de K88E a été cotransfecté avec PITX2 de type sauvage, analogue au génotype du patient, le mutant K88E a supprimé la synergie de PITX2 de type sauvage avec Pit-1. En revanche, un autre mutant de l'homéodomaine PITX2, T68P, qui est également défectueux dans les activités de liaison à l'ADN, de transactivation et de synergie Pit-1, n'a pas supprimé la synergie de type sauvage avec Pit-1. Ces résultats décrivent la première mutation faux-sens négative dominante dans un homéodomaine et soutiennent un modèle qui pourrait expliquer en partie la variation phénotypique au sein du syndrome de Rieger.
Ferre-Fernández JJ, Muheisen S, Thompson S, Semina EV. CRISPR-Cas9-mediated functional dissection of the foxc1	Niveau 4 Animal	FOXC1 code pour un facteur de transcription du domaine forkhead associé à plusieurs troubles oculaires. Un dosage correct de FOXC1 est essentiel au développement normal, mais les mécanismes contrôlant son expression restent inconnus. Avec FOXQ1 et

genomic region in zebrafish identifies critical conserved cis-regulatory elements. Hum Genomics. 2022 Oct 25;16(1):49. Doi: 10.1186/s40246-022-00423-x. PMID: 36284357; PMCID: PMC9597995.		FOXF2, FOXC1 fait partie d'un groupe de gènes FOX conservés chez les vertébrés. La dissection médiée par CRISPR-Cas9 des séquences génomiques entourant deux orthologues de poisson zèbre de FOXC1 a été réalisée. Cela comprenait cinq régions conservées par le poisson zèbre et l'homme, trois en aval de foxc1a et deux à distance en amont des clusters foxf2a/foxc1a ou foxf2b/foxc1b, ainsi que deux régions intergéniques entre foxc1a/b et foxf2a/b dépourvues de conservation de séquence mais correspondant en position à la zone. Englobant un SNP associé au glaucome précédemment signalé chez l'homme. La suppression des séquences en aval a modifié l'expression de foxc1a ; de plus, le poisson zèbre portant des délétions de deux ou trois éléments en aval présentait des phénotypes anormaux, notamment un élargissement de la chambre antérieure de l'œil rappelant le glaucome congénital humain. Les suppressions d'éléments conservés éloignés en amont ont influencé l'expression de foxf2a/b ou foxq1a/b mais pas foxc1a/b au sein de chaque cluster. La suppression de l'une ou l'autre séquence intergénique a réduit l'expression de foxc1a ou foxc1b à la fin du développement, suggérant un rôle dans la régulation transcriptionnelle malgré le manque de conservation au niveau des nucléotides. D'autres études sur les régions identifiées chez des patients humains pourraient expliquer d'autres individus souffrant de troubles oculaires du développement.
Daruich A, Duncan M, Robert MP, Lagali N, Semina EV, Aberdam D, Ferrari S, Romano V, des Roziers CB, Benkortebi R, De Vergnes N, Polak M, Chiambaretta F, Nischal KK, Behar-Cohen F, Valleix S, Bremond-Gignac D. Congenital aniridia beyond black eyes:	Niveau 1 Humain	Il a été progressivement démontré que l'aniridie congénitale PAX6, initialement caractérisée par l'absence de l'iris, était associée à d'autres anomalies oculaires du développement et à des caractéristiques systémiques, faisant de l'aniridie congénitale un trouble syndromique complexe plutôt qu'une simple maladie isolée de l'iris. De plus, l'hypoplasie fovéale est désormais reconnue comme une caractéristique plus fréquente que l'hypoplasie complète de l'iris et un déterminant majeur du pronostic visuel, inversant le tableau clinique classique de cette

From phenotype and novel genetic mechanisms to innovative therapeutic approaches. <i>Prog Retin Eye Res.</i> 2023 Jul;95:101133. doi: 10.1016/j.preteyeres.2022.101133. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36280537.		maladie. À l'inverse, la malformation de l'iris est également une caractéristique de divers troubles de dysgénésie du segment antérieur provoqués par des gènes de développement liés à PAX6, ajoutant un niveau de complexité génétique pour un diagnostic moléculaire précis de l'aniridie. Donc, la reconnaissance clinique et le diagnostic génétique différentiel de l'aniridie liée à PAX6 se sont révélés beaucoup plus difficiles qu'on ne le pensait initialement et restent encore sous-étudiés. Ici, nous mettons à jour les caractéristiques cliniques spécifiques de l'aniridie, en mettant l'accent sur leurs corrélations génotypiques, et fournissons de nouvelles connaissances concernant le gène PAX6 et son spectre mutationnel, et soulignons l'utilité bénéfique de la mise en œuvre clinique d'un séquençage ciblé de nouvelle génération combiné au génome entier. Séquençage pour augmenter le rendement du diagnostic génétique de l'aniridie. Sont présentés également de nouveaux mécanismes moléculaires sous-jacents aux phénotypes de l'aniridie et de type aniridia. Enfin, une discussion de la prise en charge médicale et chirurgicale appropriée des yeux aniridiques, ainsi que des options thérapeutiques innovantes est développée.
Ansari M, Rainger J, Hanson IM, Williamson KA, Sharkey F, Harewood L, Sandilands A, Clayton-Smith J, Dollfus H, Bitoun P, Meire F, Fantes J, Franco B, Lorenz B, Taylor DS, Stewart F, Willoughby CE, McEntagart M, Khaw PT, Clericuzio C, Van Maldergem L, Williams D, Newbury-Ecob R, Traboulsi EI, Silva ED, Madlom MM, Goudie DR, Fleck BW, Wieczorek D, Kohlhase J, McTrusty AD, Gardiner C, Yale C,	Niveau 4 Humain	Est rapportée une analyse génétique moléculaire de 42 personnes affectées référées avec un diagnostic d'aniridie et qui avaient été préalablement dépistées négatives pour les mutations intragéniques de PAX6. Parmi ces 42, les diagnostics concernaient 31 personnes souffrant d'aniridie et 11 personnes référées avec un diagnostic de syndrome de Gillespie (hypoplasie de l'iris, ataxie et retard de développement léger à modéré). L'hybridation génomique comparative basée sur des matrices a identifié six délétions de gènes entiers : quatre englobant PAX6 et deux englobant FOXC1. Six délétions ayant des effets cis-régulateurs plausibles ont été identifiées : cinq qui étaient 3' (télomériques) par rapport à PAX6 et une dans un désert génétique 5' (télomérique) par rapport à PITX2. L'analyse de la séquence des régions codantes FOXC1 et PITX2 a identifié

Moore AT, Russell-Eggitt I, Islam L, Lees M, Beales PL, Tuft SJ, Solano JB, Splitt M, Hertz JM, Prescott TE, Shears DJ, Nischal KK, Doco-Fenzy M, Prieur F, Temple IK, Lachlan KL, Damante G, Morrison DA, van Heyningen V, FitzPatrick DR. Genetic Analysis of 'PAX6-Negative' Individuals with Aniridia or Gillespie Syndrome. PLoS One. 2016 Apr 28;11(4):e0153757. doi: 10.1371/journal.pone.0153757. PMID: 27124303; PMCID: PMC4849793.		deux mutations faux-sens de novo <i>FOXC1</i> plausiblement pathogènes (<i>p.Pro79Thr</i> et <i>p.Leu101Pro</i>). Aucune mutation intragénique n'a été détectée dans <i>PITX2</i>. La cartographie FISH chez un individu atteint du syndrome de Gillespie avec une translocation réciproque X11 apparemment équilibrée a révélé une perturbation d'un gène à chaque point de rupture : <i>ARHGAP6</i> sur le chromosome X et <i>PHF21A</i> sur le chromosome 11. Chez les autres individus atteints du syndrome de Gillespie, aucune mutation n'a été identifiée. dans l'un ou l'autre de ces gènes, ou dans <i>le HCCS</i> qui se situe près du point d'arrêt Xp. La perturbation du <i>PHF21A</i> a déjà été impliquée dans la cause de la déficience intellectuelle (mais pas de l'aniridie). Des mutations plausiblement causales ont été identifiées chez 15 individus sur 42 (12/32 aniridie ; 3/11 syndrome de Gillespie). Quatorze de ces mutations se sont présentées dans les gènes connus de l'aniridie ; <i>PAX6</i>, <i>FOXC1</i> et <i>PITX2</i>. Le grand nombre d'individus dans la cohorte sans mutation identifiée suggère qu'une plus grande hétérogénéité de locus pourrait exister dans l'aniridie isolée et syndromique que ce qui avait été estimé auparavant.
Idrees F, Bloch-Zupan A, Free SL, Vaideanu D, Thompson PJ, Ashley P, Brice G, Rutland P, Bitner-Glindzicz M, Khaw PT, Fraser S, Sisodiya SM, Sowden JC. A novel homeobox mutation in the PITX2 gene in a family with Axenfeld-Rieger syndrome associated with brain, ocular, and dental phenotypes. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006 Mar 5;141B(2):184-91. doi: 10.1002/ajmg.b.30237.	Niveau 4 Humain	Le syndrome d'Axenfeld-Rieger est une anomalie congénitale génétiquement hétérogène caractérisée par une malformation du segment antérieur de l'œil associée au glaucome. La mutation du gène homéobox <i>PITX2</i> a été identifiée comme une cause du SRA. Est rapporté : une nouvelle mutation faux-sens Arg5Trp dans l'homéodomaine <i>PITX2</i>, associée à des anomalies cérébrales. Un patient présentait une petite selle turcique susceptible de refléter une hypoplasie de l'hypophyse et cohérente avec le rôle critique identifié pour <i>PITX2</i> dans le développement de l'hypophyse chez la souris. Deux patients présentaient une grande citerne élargie, un avec un cervelet mal formé et deux avaient des déficits de compétences exécutives, un de manière isolée et un en association avec une capacité intellectuelle inférieure à la moyenne. La mutation a

PMID: 16389592.		provoqué un phénotype oculaire typique de l'ARS. Tous les patients atteints présentaient une hypoplasie de l'iris, des adhérences de l'iris antérieur à la cornée et une corectopie. Le phénotype oculaire variait considérablement en gravité et présentait une certaine asymétrie. Toutes les personnes touchées présentaient également une peau péri-ombilicale redondante, un maxillaire hypoplasique, une microdentie et une hypodontie manquant entre 20 et 27 dents avec un schéma inhabituel de perte de dents. Les phénotypes dentaires ont été documentés car ils sont souvent mal caractérisés chez les patients atteints de SAR. Tous les individus atteints présentaient une absence de premières molaires permanentes avec une absence variable d'autres dents rarement absentes : les incisives centrales supérieures permanentes, les première et deuxième molaires maxillaires et mandibulaires et les canines mandibulaires. Sur la base des anomalies dentaires distinctives, le phénotype dentaire peut aider à prédire la présence d'une mutation PITX2 et la possibilité d'anomalies cérébrales.
Chang TC, Summers CG, Schimmenti LA, Grajewski AL. Axenfeld-Rieger syndrome: new perspectives. Br J Ophthalmol. 2012 Mar;96(3):318-22. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300801. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22199394.	Niveau 4 Humain	Le syndrome d'Axenfeld-Rieger est une maladie autosomique dominante principalement due à une perturbation du développement des cellules de la crête neurale. L'apparition de symptômes associés dans les deux yeux accompagnés de défauts de développement extraoculaires est appelée SRA. Des malformations cardiaques associées à l'ARS ont été signalées, mais l'étendue de ces malformations cardiaques n'a pas encore été définie. Nous rapportons le cas d'une jeune fille de 17 ans atteinte de SRA présentant des malformations faciales typiques et une insuffisance sévère des valvules mitrale et tricuspide. Le patient a été diagnostiqué avec un glaucome secondaire détecté lors d'un examen ophtalmologique. L'échocardiographie a montré une insuffisance valvulaire mitrale et tricuspide sévère. Ce cas fournit des preuves supplémentaires de l'association du SRA avec des malformations cardiaques et étend la

		gamme de malformations cardiaques signalées chez les patients atteints de SAR.
Datson NA, Semina E, van Staalduinen AA, Dauwerse HG, Meershoek EJ, Heus JJ, Frants RR, den Dunnen JT, Murray JC, van Ommen GJ. Closing in on the Rieger syndrome gene on 4q25: mapping translocation breakpoints within a 50-kb region. Am J Hum Genet. 1996 Dec;59(6):1297-305. PMID: 8940275; PMCID: PMC1914859.	Niveau 4 Humain	Le syndrome de Rieger (RGS) est un trouble autosomique dominant de la morphogénèse affectant principalement la formation de la chambre antérieure de l'œil et des dents. Le RGS a été localisé sur le chromosome humain 4q25 par liaison au facteur de croissance épidermique (EGF). A été construit une carte physique détaillée et un contig YAC de la région génomique englobant le locus EGF. En utilisant FISH, il a pu être démontré que plusieurs YAC franchissent le point d'arrêt chez deux patients RGS indépendants présentant des translocations 4q équilibrées. La fragmentation Alu et LINE d'un YAC de 2,4 Mo a généré un panel de YAC plus courts dont la taille varie de 2,4 Mo à 75 Ko. Plusieurs YAC de fragmentation ont été sous-clonés dans des cosmides, qui ont été cartographiés sur des sous-régions spécifiques du YAC d'origine par hybridation avec le panel de fragmentation afin d'affiner davantage la localisation des points d'arrêt de translocation, permettant ainsi la cartographie des points d'arrêt dans les 200 Ko les plus télomériques de l'original. YAC de 2,4 Mo. FiberFISH de cosmides situés dans cette région de 200 kb a cartographié les deux points d'arrêt de translocation dans une région de 50 kb environ 100 à 150 kb centromériques par rapport à D4S193, réduisant considérablement la région candidate pour RGS. Les données cartographiques et les ressources rapportées ici devraient faciliter l'identification d'un gène impliqué dans le syndrome de Rieger.
Flomen RH, Vatcheva R, Gorman PA, Baptista PR, Groet J, Barisić I, Ligutic I, Nizetić D. Construction and analysis of a sequence-ready map in 4q25: Rieger syndrome can be caused by haploinsufficiency of	Niveau 4 Humain	Le syndrome de Rieger (RIEG), une maladie autosomique dominante, présente une hétérogénéité génétique et présente un phénotype caractérisé par des malformations du segment antérieur de l'œil, un échec d'involution de la peau périombilicale et une hypoplasie dentaire. Le locus principal de RIEG a été cartographié sur le segment chromosomique 4q25-q27 à l'aide d'une série d'anomalies cytogénétiques ainsi que par

RIEG, but also by chromosome breaks approximately 90 kb upstream of this gene. Genomics. 1998 Feb 1;47(3):409-13. Doi: 10.1006/geno.1997.5127. PMID: 9480756.		liaison génétique avec des marqueurs d'ADN. Récemment, un gène de facteur de transcription homéobox lié aux bicoïdes appelé RIEG a été cloné, caractérisé et prouvé comme étant à l'origine du RIEG lié à 4q25. Son mode d'action dans la pathogenèse du RIEG n'a pas été prouvé de manière concluante, puisque la plupart des mutations étiologiques détectées dans la séquence RIEG ont provoqué des substitutions d'acides aminés ou des changements d'épissage dans l'homéodomaine. Grâce à l'analyse FISH d'une carte prête pour la séquence (PAC contig) de 460 kb autour de RIEG que nous rapportons dans cet article, nous démontrons que le trouble RIEG lié à 4q25 peut provenir de la délétion haploïde du gène entier de RIEG, mais également d'une rupture de translocation à 90 kb en amont du gène. Les données fournissent des preuves concluantes que l'haploinsuffisance physique ou fonctionnelle de RIEG est le mécanisme pathogène du syndrome de Rieger. La carte définit également des fragments de restriction portant des séquences pouvant jouer un rôle régulateur clé dans le contrôle de l'expression du gène homéobox.
Hendee KE, Sorokina EA, Muheisen SS, Reis LM, Tyler RC, Markovic V, Cuturilo G, Link BA, Semina EV. PITX2 deficiency and associated human disease: insights from the zebrafish model. Hum Mol Genet. 2018 May 15;27(10):1675-1695. doi: 10.1093/hmg/ddy074. PMID: 29506241; PMCID: PMC5932568.	Niveau 4 Animal	Le gène PITX2 (appared-like homeodomain 2) code pour un facteur de transcription homéodomaine de type bicoïde lié à plusieurs troubles humains. Le principal phénotype congénital associé est le syndrome d'Axenfeld-Rieger, type 1, une maladie autosomique dominante caractérisée par des anomalies variables du segment antérieur de l'œil, un risque accru de glaucome, de dysmorphie cranio-faciale et d'anomalies dentaires et ombilicales ; en plus de cela, un rapport impliquait PITX2 dans l'anneau dermoïde de la cornée et quelques autres décrivaient des phénotypes cardiaques. Nous rapportons trois nouvelles mutations de PITX2 : c.271C > T, p. (Arg91Trp) ; c.259T > C, p. (Phe87Leu) ; et c.356delA, p. (Gln119Argfs*36) — identifiés dans des familles indépendantes présentant les caractéristiques typiques du syndrome d'Axenfeld-Rieger et certaines caractéristiques inhabituelles telles que la guttata cornéenne, le

		syndrome de Wolf-Parkinson-White et l'hyperextensibilité. Pour mieux comprendre les divers rôles de PITX2 dans le développement des vertébrés, nous avons généré diverses lésions génétiques dans le gène PITX2 via l'édition du génome médiée par TALEN. Le poisson zèbre homozygote affecté présentait des anomalies congénitales cohérentes avec la gamme de phénotypes humains associés à PITX2 : développement anormal de la cornée, de l'iris et de l'angle irido-cornéen ; dermoïdes cornéens; et dysmorphie cranio-faciale. De plus, en comparant les transcriptomes oculaires embryonnaires de PITX2 M64 * et de type sauvage, nous avons défini les changements moléculaires associés au déficit en PITX2 , impliquant ainsi des processus potentiellement sous-jacents à la pathologie de la maladie. Cette analyse a identifié de nombreux facteurs affectés, notamment plusieurs membres de la voie Wnt et des familles de gènes du collagène de types I et V. Ces données confirment en outre le lien entre PITX2 et la voie WNT et suggèrent un nouveau rôle dans la régulation de l'expression des gènes du collagène au cours du développement.
Protas ME, Weh E, Footz T, Kasberger J, Baraban SC, Levin AV, Katz LJ, Ritch R, Walter MA, Semina EV, Gould DB. Mutations of conserved non-coding elements of PITX2 in patients with ocular dysgenesis and developmental glaucoma. Hum Mol Genet. 2017 Sep 15;26(18):3630-3638. doi: 10.1093/hmg/ddx251. PMID: 28911203; PMCID: PMC5886142.	Niveau 4 Humain	But : explorer et étudier plus en détail les méthodes d'héritabilité manquante. Les méthodes actuelles de dépistage génétique des maladies oculaires héréditaires sont concentré sur les exons codants de gènes de maladies connus (gène panels, exome clinique). Ces tests ont une variable et souvent taux de diagnostic limité selon la présentation clinique, taille du panel de gènes et notre compréhension de l'héritage du trouble (avec des exemples décrits dans ce numéro). Là existe de nombreuses explications possibles à l'héritabilité manquante de ces cas, y compris des variantes non détectées dans les gène (variantes introniques, amont/aval et structurelles), des variantes hébergées dans des gènes extérieurs au panel ciblé, variants intergéniques, variants indétectables par le système appliqué technologie, héritage complexe/non mendélien et non génétique phénocopies.

Sánchez Ferrer F, Grima Murcia MD. Insuficiencia mitral moderada progresiva en un niño consíndrome de Axenfeld-Rieger. Importancia del seguimiento cardiológico [Progressive moderate mitral regurgitation in a children with Axenfeld-Rieger syndrome. The importance of cardilogic follow up]. Arch Argent Pediatr. 2016 Dec 1;114(6):e417-e420. Spanish. doi: 10.5546/aap.2016.e417 . PMID: 27869423.	Niveau 4 Humain	Le syndrome d'Axenfeld-Rieger est une maladie congénitale. Il s'agit d'un trouble ophtalmique lié à une dysgénésie du segment antérieur, pouvant être présente dès la période néonatale. Elle est associée à des affectations extraoculaires telles qu'un dimorphisme crânien, des anomalies maxillo-faciales ou dentaires. Les manifestations cardiologiques ou hypophysaires sont moins fréquentes. La cardiopathie congénitale du syndrome d'Axenfeld-Rieger a été décrite dans très peu de cas dans la littérature. Nous rapportons un patient de 7 ans présentant un syndrome d'Axenfeld-Rieger et une insuffisance mitrale légère depuis l'âge de 3 ans, évoluant actuellement vers une régurgitation mitrale modérée. Le suivi cardiologique peut être indiqué chez les patients atteints du syndrome d'Axenfeld-Rieger.
Volkman BA, Zinkevich NS, Mustonen A, Schilter KF, Bosenko DV, Reis LM, Broeckel U, Link BA, Semina EV. Potential novel mechanism for Axenfeld-Rieger syndrome: deletion of a distant region containing regulatory elements of PITX2. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Mar 18;52(3):1450-9. doi: 10.1167/iops.10-6060. PMID: 20881290; PMCID: PMC3101680.	Niveau 4 Animal	<u>But</u> : Les mutations de <i>PITX2</i> sont associées au syndrome d'Axenfeld-Rieger, qui implique des anomalies oculaires, dentaires et ombilicales. L'identification des éléments <i>cis - régulateurs de PITX2</i> est importante pour mieux comprendre les mécanismes de la maladie. <u>Méthodes</u> : Les éléments non codants conservés entourant <i>PITX2</i> ont été identifiés et examinés par analyse transgénique chez le poisson zèbre ; le modèle d'expression a été étudié par hybridation in situ. Les échantillons de patients ont été examinés pour la suppression/duplication de la région en amont <i>PITX2</i> à l'aide de matrices et de sondes. <u>Résultats</u> : Le poisson zèbre <i>PITX2</i> démontre une expression conservée au cours du développement oculaire et craniofacial. Treize séquences non codantes conservées positionnées dans un désert génétique jusqu'à 1, 1 Mb en amont du gène <i>PITX2</i> humain ont été identifiées ; 11 ont des activités activatrices compatibles avec l'expression de <i>PITX2</i> . Dix éléments médiaient l'expression dans le

		cerveau en développement, quatre régions étaient actives lors de la formation des yeux et deux séquences étaient associées à l'expression craniofaciale. Une région, CE4, située à environ 111 kb en amont de <i>PITX2</i>, dirigeait un modèle complexe incluant l'expression dans l'œil en développement et la région cranio-faciale, les sites classiques affectés dans l'ARS. Le dépistage des patients atteints d'ARS a identifié une délétion d'environ 7 600 kb qui a commencé 106 à 108 kb en amont du gène <i>PITX2</i>, laissant <i>PITX2</i> intact tout en supprimant les éléments régulateurs CE4 à CE13. <u>Conclusions</u> : Ces données suggèrent la présence d'une matrice de régulation complexe à distance au sein du désert génétique situé en amont de <i>PITX2</i> avec un rôle essentiel dans son activité et fournissent un mécanisme possible pour les rapports précédents d'ARS chez des patients présentant des translocations équilibrées impliquant la région 4q25 en amont de <i>PITX2</i> et le patient actuel avec une suppression en amont.
--	--	--

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

Relecteurs (Groupe de travail multidisciplinaire)

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

ASSOCIATION : Géniris

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

Pour le centre OPHTARA – Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades

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

Déclarations d'intérêts

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

Références bibliographiques

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

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

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

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

- Genet. 2023 Apr;60(4):368-379. doi: 10.1136/jmg-2022-108646. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35882526; PMCID: PMC9912354.
39. Reis LM, Tyler RC, Volkmann Kloss BA, Schilter KF, Levin AV, Lowry RB, Zwijnenburg PJ, Stroh E, Broeckel U, Murray JC, et al. Spectre de mutations PITX2 et FOXC1 dans les syndromes oculaires. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(12):1224–33.
40. Saadi I, Semina EV, Amendt BA, Harris DJ, Murphy KP, Murray JC, Russo AF. Identification of a dominant negative homeodomain mutation in Rieger syndrome. *J Biol Chem.* 2001 Jun 22;276(25):23034-41. doi: 10.1074/jbc.M008592200. Epub 2001 Apr 11. PMID: 11301317
41. Sánchez Ferrer F, Grima Murcia MD. Insuficiencia mitral moderada progresiva en un niño consíndrome de Axenfeld-Rieger. Importancia del seguimiento cardiológico [Progressive moderate mitral regurgitation in a children with Axenfeld-Rieger syndrome. The importance of cardiologic follow up]. *Arch Argent Pediatr.* 2016 Dec 1;114(6):e417-e420. Spanish. doi: 10.5546/aap.2016.e417. PMID: 27869423.
42. Seifi M, Walter MA. Axenfeld-Rieger syndrome. *Clin Genet.* 2018 Jun;93(6):1123-1130. doi: 10.1111/cge.13148. Epub 2018 Jan 25. PMID: 28972279.
43. Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, Thresher R. Axenfeld-Rieger syndrome. A spectrum of developmental disorders. *Surv Ophthalmol.* 1985 May-Jun;29(6):387-409. doi: 10.1016/0039-6257(85)90205-x. PMID: 3892740.
44. Smith RS, Zabaleta A, Kume T, Savinova OV, Kidson SH, Martin JE, Nishimura DY, Alward WL, Hogan BL, John SW. Haploinsufficiency of the transcription factors FOXC1 and FOXC2 results in aberrant ocular development. *Hum Mol Genet.* 2000 Apr 12;9(7):1021-32. doi: 10.1093/hmg/9.7.1021. PMID: 10767326.
45. Song W, Hu X. The rare Axenfeld-Rieger syndrome with systemic anomalies: A case report and brief review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2017 Aug;96(33):e7791. doi: 10.1097/MD.00000000000007791. PMID: 28816964; PMCID: PMC5571701.
46. Tanwar M, Dada T, Dada R. Axenfeld-Rieger Syndrome Associated with Congenital Glaucoma and Cytochrome P4501B1 Gene Mutations. *Case Rep Med.* 2010;2010:212656. doi: 10.1155/2010/212656. Epub 2010 Aug 9. PMID: 20827438; PMCID: PMC2934855.
47. Volkmann BA, Zinkevich NS, Mustonen A, Schilter KF, Bosenko DV, Reis LM, Broeckel U, Link BA, Semina EV. Potential novel mechanism for Axenfeld-Rieger syndrome: deletion of a distant region containing regulatory elements of PITX2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Mar 18;52(3):1450-9. doi: 10.1167/iovs.10-6060. PMID: 20881290; PMCID: PMC3101680.

48. Yamazaki H, Nakamura T, Hosono K, Yamaguchi T, Hiratsuka Y, Hotta Y, Takahashi M. Sensorineural hearing loss and hypoplastic cochlea in Axenfeld-Rieger syndrome with FOXC1 mutation. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Dec;48(6):1204-1208. doi: 10.1016/j.anl.2020.07.006. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32741584.
49. Zepeda EM, Branham K, Moroi SE, Bohnsack BL. Surgical outcomes of Glaucoma associated with Axenfeld-Rieger syndrome. *BMC Ophthalmol*. 2020 May 1;20(1):172. doi: 10.1186/s12886-020-01417-w. PMID: 32357855; PMCID: PMC7193416.
50. Zhou L, Wang X, An J, Zhang Y, He M, Tang L. Genotype-phenotype association of PITX2 and FOXC1 in Axenfeld-Rieger syndrome. *Exp Eye Res*. 2023 Jan;226:109307. doi: 10.1016/j.exer.2022.109307. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36442680.
- Guide basse vision Guide de basse vision est disponible pour aider les familles : Prise en charge institutionnelle et scolaire de la basse vision pour les personnes en situation de handicap visuel, de 0 à 25 ans ; Coordination Pr Dominique Brémond-Gignac Brigitte Garbi, chargée de mission Service d'ophtalmologie, hôpital Necker-Enfants malades, Paris. GUIDE PRATIQUE Prise en charge institutionnelle et scolaire de la basse vision pour les personnes en situation de handicap visuel, de 0 à 25 ans Une édition réalisée par Edimark.