

Synthèse à destination du médecin traitant

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

Le syndrome Axenfeld-Rieger

Novembre 2023

Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie OPHTARA

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Caractéristiques du syndrome/anomalie d’Axenfeld-Rieger.....	3
1.1 Sur le plan génétique	3
1.2 Sur le plan clinique	4
2. Diagnostic du syndrome d’Axenfeld-Rieger	4
3. Prise en charge du syndrome d’Axenfeld-Rieger, prévention des complications secondaires et surveillance	5
4. Les aides mises en œuvre pour prévenir et limiter les situations de handicap	5
5. Les rôles du médecin généraliste et du pédiatre	6
6. Informations utiles	6

Synthèse à destination du médecin traitant

1. Caractéristiques du syndrome/anomalie d’Axenfeld-Rieger

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

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

1.1 Sur le plan génétique

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

1.2 Sur le plan clinique

Les anomalies oculaires regroupent :

- Anomalies iriennes : le plus caractéristique corectopie et polycorie évolutive ou à type d'hypoplasie irienne, plus rarement aniridie congénitale ;
- Embryotoxon : proéminence avec déplacement antérieur de la ligne de Schwalbe ;
- Glaucome pouvant être congénital, mais il est le plus souvent juvénile touchant l'adolescent ou l'adulte jeune. Le glaucome est une complication fréquente du syndrome d'Axenfeld-Rieger [Tanwar M, Dada T, Dada R. , 2010] de fréquence supérieure à 50% avec l'âge [Ma AS, Grigg JR, Jamieson RV et al., 2019] , et des estimations plus récentes suggèrent que le taux peut atteindre 75 % [Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, et al., 2023 ; Zepeda EM, Branham K, Moroi SE, et al., 2020] ;
- Dégénérescence de l'angle irido-cornéen, avec synéchies irido-cornéennes ;
- Deux cas d'agénésie d'un muscle oculo-moteur ont été décrits [Chitty LS, McCrimmon R, Temple IK, et al., 1991].

Les atteintes extra-oculaires les plus typiques sont :

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

2. Diagnostic du syndrome d'Axenfeld-Rieger

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

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

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

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

Pour être diagnostiqué comme ayant le syndrome d'Axenfeld-Rieger, il faut que le patient présente les anomalies d'Axenfeld (anomalies oculaires) et les anomalies

oculaires, associées à des anomalies extra-oculaires (de Rieger) [*Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, et al., 1985*].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. Les rôles du médecin généraliste et du pédiatre

- Reconnaître les manifestations du syndrome d’Axenfeld-Rieger et adresser en urgence à l’ophtalmologiste, à l’ORL, au cardiologue, au neuropédiatre, au dentiste.
- Être en lien avec l’ophtalmologiste, l’ORL, le cardiologue, le neuropédiatre, le dentiste concernant le suivi de la prise en charge.
- Rechercher les autres pathologies associées liées au syndrome d’Axenfeld-Rieger.
- Rechercher en priorité l’existence d’une anomalie génétique *PITX2*, *FOXC1*.
- Orienter le patient vers les acteurs et/ou structures adaptées ;
- Notamment, il est important d’adresser en première intention à un Centre de Référence Maladies Rares spécialisé dans cette pathologie.
- Mettre en place, si besoin, un PAI de soutien psychologique.
- Aider les parents et le patient pour l’accès à ses droits administratifs et sociaux.
- Orienter le patient et la famille vers une association de malades compétente.

6. Informations utiles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FSMR : www.sensgene.com (Annexe 3)