

Année 2021

2021 TOU3 1537

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Bertrand CHESNEAU

Le 6 mai 2021

**ANOMALIE DE PETERS : ASPECTS GENETIQUES ET EVALUATION DE
L'INCIDENCE**

Directrice de thèse : Docteur **Julie PLAISANCIE**

JURY

Monsieur le Professeur Patrick CALVAS	Président
Monsieur le Professeur Cédric LE CAIGNEC	Assesseur
Monsieur le Docteur Nicolas CHASSAING	Assesseur
Monsieur le Docteur Félix FREMONT	Assesseur
Madame le Docteur Julie PLAISANCIE	Suppléante

TABEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUDA Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUDA Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe
M. ACAR Philippe
M. ACCADBLED Franck
M. ALRIC Laurent (C.E)
Mme ANDRIEU Sandrine
M. ARNAL Jean-François
Mme BERRY Isabelle (C.E)
M. BONNEVILLE Fabrice
M. BUJAN Louis (C. E)
Mme BURA-RIVIERE Alessandra
M. BUSCAIL Louis (C.E)
M. CANTAGREL Alain (C.E)
M. CARON Philippe (C.E)
M. CHAUFOUR Xavier
M. CHAYNES Patrick
M. CHIRON Philippe (C.E)
M. CONSTANTIN Amaud
M. COURBON Frédéric
Mme COURTADE SAIDI Monique
M. DAMBRIN Camille
M. DELABESSE Eric
M. DELOBEL Pierre
M. DELORD Jean-Pierre
M. DIDIER Alain (C.E)
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)
M. ELBAZ Meyer
M. GALINIER Michel (C.E)
M. GLOCK Yves (C.E)
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel
M. GOURDY Pierre
M. GRAND Alain (C.E)
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)
Mme GUIMBAUD Rosine
Mme HANAIRE Hélène (C.E)
M. HUYGHE Eric
M. KAMAR Nassim (C.E)
M. LARRUE Vincent
M. LEVADE Thierry (C.E)
M. MALECAZE François (C.E)
M. MARQUE Philippe
M. MAURY Jean-Philippe
Mme MAZEREEUW Juliette
M. MINVILLE Vincent
M. OTAL Philippe
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)
M. RITZ Patrick (C.E)
M. ROLLAND Yves (C.E)
M. ROUGE Daniel (C.E)
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)
M. ROUX Franck-Emmanuel
M. SAILLER Laurent
M. SCHMITT Laurent (C.E)
M. SENARD Jean-Michel (C.E)
M. SERRANO Elie (C.E)
M. SOULAT Jean-Marc
M. SOULIE Michel (C.E)
M. SUC Bertrand
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)
Mme URO-COSTE Emmanuelle
M. VAYSSIERE Christophe
M. VELLAS Bruno (C.E)

Psychiatrie
Pédiatrie
Chirurgie Infantile
Médecine Interne
Epidémiologie
Physiologie
Biophysique
Radiologie
Urologie-Andrologie
Médecine Vasculaire
Hépto-Gastro-Entérologie
Rhumatologie
Endocrinologie
Chirurgie Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Rhumatologie
Biophysique
Histologie Embryologie
Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Hématologie
Maladies Infectieuses
Cancérologie
Pneumologie
Thérapeutique
Cardiologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anatomie Pathologique
Endocrinologie
Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
Chirurgie plastique
Cancérologie
Endocrinologie
Urologie
Néphrologie
Neurologie
Biochimie
Ophtalmologie
Médecine Physique et Réadaptation
Cardiologie
Dermatologie
Anesthésiologie Réanimation
Radiologie
Psychiatrie Infantile
Nutrition
Gériatrie
Médecine Légale
Radiologie
Neurochirurgie
Médecine Interne
Psychiatrie
Pharmacologie
Oto-rhino-laryngologie
Médecine du Travail
Urologie
Chirurgie Digestive
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Gynécologie Obstétrique
Gériatrie

M. ABBO Olivier
M. AUSSEIL Jérôme
M. BERRY Antoine
M. BOUNES Vincent
Mme BOURNET Barbara
M. CHAPUT Benoit
Mme DALENC Florence
M. DE BONNECAZE Guillaume
M. DECRAMER Stéphane
Mme FARUCH-BILFELD Marie
M. FAGUER Stanislas
M. FRANCHITTO Nicolas
Mme GARDETTE Virginie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio
M. GATIMEL Nicolas
M. GUILLEMINAULT Laurent
Mme LAPRIE Anne
M. LAURENT Camille
M. LE CAIGNEC Cédric
M. MARCHEIX Bertrand
M. MEYER Nicolas
M. MUSCARI Fabrice
M. PUGNET Grégory
M. REINA Nicolas
M. RENAUDINEAU Yves
M. SILVA SIFONTES Stein
M. SOLER Vincent
Mme SOMMET Agnès
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia
M. TACK Ivan
M. VERGEZ Sébastien
M. YSEBAERT Loïc

Chirurgie infantile
Biochimie et biologie moléculaire
Parasitologie
Médecine d'urgence
Gastro-entérologie
Chirurgie plastique et des brûlés
Cancérologie
Anatomie
Pédiatrie
Radiologie et Imagerie Médicale
Néphrologie
Addictologie
Epidémiologie
Chirurgie Plastique
Médecine de la reproduction
Pneumologie
Radiothérapie
Anatomie Pathologique
Génétique
Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Dermatologie
Chirurgie Digestive
Médecine interne, Gériatrie
Chirurgie orthopédique et traumatologique
Immunologie
Réanimation
Ophtalmologie
Pharmacologie
Génatrie et biologie du vieillissement
Physiologie
Oto-rhino-laryngologie
Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

01/10/2020

Remerciements

Au Professeur Patrick Calvas,

Je vous remercie de m'avoir accompagné tout au long de mon internat, votre œil vigilant et votre oreille attentive à mon projet m'ont aidé à progresser dans mes choix. Merci également pour votre travail et votre expertise qui ont permis de constituer cette série de patients.

Au Professeur Cédric Le Caignec,

Je vous remercie pour votre écoute et votre accompagnement depuis votre arrivée à Toulouse. J'espère que je pourrai continuer à travailler et à apprendre avec vous.

Au Docteur Nicolas Chassaing,

Je te remercie pour tout le savoir que tu aimes partager. L'air de rien, Beyoncé à fond dans le bureau, tu m'as appris beaucoup de choses. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton écoute.

Au Docteur Félix Frémont,

Je te remercie pour ton soutien et ton expertise qui m'ont été précieux. Une thèse traitant d'ophtalmo-génétique sans un ophtalmologiste n'était pas envisageable et je suis ravi que tu aies accepté de participer à mon jury de thèse.

Au Docteur Julie Plaisancié,

Je te remercie pour tous les beaux projets sur lesquels tu m'as encadré et accompagné. Tu es un peu comme *SOX2*, pleine de ressources et de mystères. Tu as joué un rôle majeur dans le développement de ma passion pour le syndrome de Marfan. Puis sur les anomalies oculaires, où tu as eu la gentillesse de m'encadrer sur ce beau projet pour ma thèse. Et enfin sur les minigènes, un nouveau challenge que j'espère pouvoir relever avec toi. J'espère que j'aurais l'occasion de faire encore beaucoup d'autres projets à tes côtés.

Dédicaces personnelles

Je tiens tout d'abord à remercier les patients ayant une anomalie de Peters et leurs familles, ainsi que tous les cliniciens qui les suivent. J'espère que ce travail pourra leur être utile.

En tant que Normand d'origine et de cœur, je tiens à remercier le service de génétique du CHU de Caen, en particulier les Drs. Marion Gérard et Cindy Colson, qui m'ont accueilli durant mon dernier stage d'externat. Cette expérience m'a permis de confirmer que j'allais faire le bon choix en prenant la génétique médicale quelques semaines plus tard.

Merci à tous les cointernes avec qui j'ai eu la chance de ~~rigoler~~ travailler : Mehdi, Ameerah, Selsabyl, Véronique, Charly et Marion. J'ai beaucoup aimé travailler et apprendre à vos côtés.

Lors de mes premiers jours d'internat, c'est Geneviève qui m'a formé à la réception des prélèvements et aux extractions. Merci à toi, pour ton accueil, ta rigueur et pour tout ce que tu m'as transmis. Merci à Dominique, Adeline, ainsi qu'à tous technicien-ne-s de cytogénétique et à Laurence qui m'ont ensuite formé à cette discipline qui a encore de l'avenir. Grace à vous je sais faire et classer un caryotype (presque) sans me tromper et les ratios de la CGH array n'ont plus de secret pour moi. Merci à tous d'avoir trouvé le temps et l'énergie de transmettre votre savoir durant ce semestre pour le moins mouvementé.

Merci à toute l'équipe de génétique clinique qui m'a accueilli durant deux semestres. Olivier, quelqu'un a dit un jour que tu avais un cœur aussi gros que ton sinus frontal, je crois bien qu'elle avait raison, merci pour tous les enseignements, conseils et encouragements que tu m'as donnés. Charlotte, le 19 octobre 2018 tu as soutenu ta thèse de médecine, c'était la première thèse à laquelle j'assistais et quelle thèse ! Merci pour ton énergie, ta bonne humeur, tes connaissances que tu partages, tu me donnes envie de crier «SLO!» à chaque RCIU+microcéphalie que je vois au CPDPN. Delphine, tu m'as transmis ton obsession de dépister une surdité chez les patients, ainsi que beaucoup d'autres choses dans ta générosité de baronne de Lardenne et je t'en remercie. Surtout, continue de faire tes imitations. Sophie merci de m'avoir encadré/supporté des consultations Marfan à la pédiatrie, merci également pour tes gracieux pas de danse que tu fais dans le couloir. Christelle, tu es parfois malgré toi l'oreille attentive du service, merci pour ton humanité et ta gentillesse. Je remercie également les trois drôles de dames du couloir à moquette, Laetitia, Maud et Gaëlle. Vous avez chacune vos qualités, vos compétences et votre personnalité, merci pour la passion que vous mettez toutes les trois dans votre métier. Enfin, un service sans secrétaires ça n'existe pas, merci à vous toutes pour votre aide.

Je remercie toute l'équipe de génétique moléculaire. Merci Véronique, ta gentillesse, ta disponibilité, ton intelligence font que tu trouves une solution à tous les problèmes pour lesquels je viens te voir. Merci à tous les technicien-ne-s, vous avez pris sur votre temps pour me former en biologie moléculaire, vous obligeant parfois à courir encore plus vite que d'habitude, grâce à vous je sais à peu près manipuler une pipette et être organisé. Merci en particulier à Claire pour son aide précieuse durant ce travail et pour ses conseils. Merci

Christophe, la version geek de Gossip Girl, dont l'aide pour résoudre mes petits problèmes bio-informatiques du quotidien est précieuse. Éric, merci pour le temps que vous avez pris pour vos explications passionnées sur la biologie moléculaire, la dystrophie myotonique de Steinert ou encore la mucoviscidose. Guillaume, j'ai beaucoup de plaisir à travailler avec toi, merci pour la passion que tu mets dans ton travail et pour la volonté que tu as de partager les connaissances.

Je remercie toute l'équipe d'oncogénétique à l'IUCT Oncopole, en particulier le Dr. Christine Toulas, d'avoir eu la gentillesse de m'accueillir un semestre. Ce stage m'a beaucoup appris sur les procédures qualité, le NGS mais aussi de m'avoir montré qu'en génétique aussi on pouvait avoir un impact thérapeutique direct. Merci Pierre d'avoir été une sorte de mentor pour moi dans cet univers parallèle et fascinant qu'est l'oncogénétique.

Merci à l'équipe de génétique nîmoise pour leur accueil durant un semestre dédié Marfan. Merci Philippe pour tous ces projets que nous avons pu faire, j'espère qu'il y en aura d'autres. Merci Aurélie et Guillaume, sans vous je n'aurais pas pu extraire de l'ARN à partir d'un fragment d'aorte ou encore préparer moi-même (avec un succès relatif) une librairie NGS. Merci à mes voisins de l'internat, qui m'ont aidé à tenir le coup dans la bonne humeur tout un hiver dans une chambre déprimante à Nîmes.

La génétique médicale est une grande famille dont je suis content de faire partie. Les semaines de cours, les 3^e jeudis, les congrès à travers l'Europe sont l'occasion de pouvoir échanger (et faire la fête) avec des internes et jeunes généticiens de partout en France. J'ai hâte qu'on puisse se retrouver autrement que derrière un écran ! A tous les membres des différents bureaux de la SIGF dont j'ai eu la chance de faire partie, j'espère que notre ténacité et notre optimisme aidera à créer la génétique de demain. Merci Lyse, ma marraine, qui en plus de m'avoir offert des shooters sur le quai des bananes à Nantes, a été de bons conseils.

A ma promo, objectivement le meilleur cru de généticien de la décennie. Chloé, la boule de génie, mi Marie Curie mi Hervé (pas le chanteur). Alexia, la businesswoman spécialisée dans la vente de vêtements de seconde main. Juliette, la baroudeuse, je pars quand tu veux avec toi à l'autre bout du monde (j'espère juste pouvoir rentrer en vie). Clara, la gourmande qui le cache bien, je ne peux plus voir un morceau de raclette sans penser à toi, rassure-toi la réciproque n'est pas vraie. Valentin, le daddy cool, tu as goûté plus de bière durant tes années d'études que je n'en gouterai au cours de ma vie (PS : j'attends mes chaussettes personnalisées). William, le bogoss du Nord, ta gentillesse n'a d'égal que ta taille. J'ai hâte de vous retrouver et finir la soirée comme un chromosome après un chromothripsis #Didier.

Marion, tu croyais t'en tirer avec un petit remerciement ? Ton énergie, parfois débordante, ta bonne humeur, parfois dégoulinante, ton enthousiasme, ta passion dans tout ce que tu entreprends, ton dynamisme sont contagieux ! J'ai hâte que nous puissions continuer de travailler et surtout de s'amuser ensemble. A toi aussi Kenji Roméo Olivier, version masculine et plus posée de Marion, mais tout aussi généreux et passionné par ce qu'il entreprend.

Aux Bilalous, avec vous je rêve que je suis un roi. C'est vrai que Jad m'a un peu volé ma couronne depuis son arrivée mais comment lui en vouloir ? Biba, tes cheveux sont presque aussi légendaires que ton sens de l'humour. Merci de m'avoir entraîné dans de folles aventures (oui, pour moi mettre des gouttes dans les yeux c'était une aventure). Achraf, ta perfection serait presque agaçante si tu n'étais pas si gentil, attentif et humble. Maud, même s'il m'arrive parfois d'oublier de reconnaître à la juste valeur ton travail, c'est depuis le départ un plaisir de faire équipe avec toi. Tu es une actrice née, continue de nous raconter les aventures extraordinaires (et parfois terrifiantes) que tu vis. Matthieu tu m'as fait découvrir que sauter du haut d'une cascade ça pouvait être drôle, j'espère qu'on pourra bientôt retourner glisser dans les rivières et boire du gin tonic (PS : prévenez vos voisins, je vais squatter leur piscine tous les week-ends).

A la Cocotine ! Peu importe l'endroit où l'on se retrouvera, que ce soit sur une plage en Grèce ou à Méribel (cœur des Trois Vallées), je sais qu'avec vous je passerai un bon moment ! Nicolas, ça va faire bientôt douze ans qu'on se connaît, tu aimais dire pour rire qu'après sept ans c'était pour la vie, t'es foutu mon gars. Estelle, comme toi aussi t'es foutue, on aura l'occasion de retenter la recette des dorayakis que nous avons essayé de faire en vain après avoir vu les Délices de Tokyo. Raphaëlle, on aura beau répéter aux autres que la vie est plus douce dans le Sud-Ouest, je crois qu'on restera les deux seuls membres de la Team Sud. Solenne, je retourne faire un périple sur les routes de Santorin quand tu veux ! Et si mister Renaud est jaloux j'lui filerai une châtaigne ! Morgane et Valentin, vous avez réussi à me faire apprécier la Bretagne, c'est dire à quel point je vous aime. Alexandre, merci de défendre le Mont Saint Michel contre ces vils bretons ! Solène et Victor, les derniers caennais du groupe, vous seuls avez compris qu'il fallait rester dans la ville de Guillaume le Conquérant. Matthieu, j'espère que je pourrais continuer encore longtemps à t'agacer en étant aussi *too much* que Céline Dion.

A Julia, j'ai l'impression qu'hier encore nous étions assis côtes à côtes en cours d'anglais à bavarder en faisant semblant de suivre (on en voit aujourd'hui le résultat !). Et pourtant, que de chemin parcouru depuis ces huit années que nous nous connaissons ! Malgré les obstacles (la distance, ta passion pour les chats...), nous avons su rester amis.

A Yohann, depuis un an et demi maintenant tu m'aides à sortir et à déconnecter de la génétique qui parfois est un peu envahissante tant elle me passionne. J'espère que nous pourrions encore continuer à avoir des débats passionnés sur la politique de transports toulousaine ou sur Lady Di.

A ma famille qui m'a toujours encouragé et supporté dans mes études. Des récitations de leçons, aux attentes à la sortie de l'amphi en PACES, en passant par les promenades en bord de mer pour s'aérer l'esprit les veilles des partiels, tu as tout fait pour que je réussisse Maman, merci. Malgré tes avertissements, j'ai fait le choix d'être un esclave de l'hôpital public, ne t'inquiète pas je ne laisserai pas la machine me broyer. Papa, malgré la distance, tu restes mon expert de choix pour le ski, le vélo, la voiture, les impôts, le choix du bon foret pour percer la briquette... Preuve que je ne pourrai jamais me passer de toi ! Je ne sais pas si c'est ta passion pour le rugby ou ton avertissement sur les dangers de l'abus de boisson anisée dans les bars de la place saint Pierre qui m'ont conduit à Toulouse mais je m'y plais bien. Richard, avoir un grand frère, c'est comme avoir un guide qui teste tout avant, de l'entrée en CP jusqu'à l'entrée à l'université et dans le monde du travail, qui négocie tout avant, de l'adoption d'un lapin au premier téléphone, que l'on suit à travers Paris ou New York pour une visite commentée et passionnée (au pas de course). Martine, des opéras aux musées parisiens, tu m'as ouvert sur un monde merveilleux, merci. Papi et mamie, désolé de ne pas avoir souhaité devenir le nouveau toubib de Ruaudin. A toi mamie, les derniers mots que je t'ai dits concernaient les partiels que je venais de passer, que de chemin parcouru depuis. J'ai une pensée émue pour mon grand-père, qui nous a quitté en fin d'année dernière et qui, je le sais, serait très fier de moi aujourd'hui. Ça y est papi, je suis sur de bons rails.

Le progrès était dans l'horizon des existences. Il signifiait le bien-être, la santé des enfants, le savoir, tout ce qui tournait le dos aux choses noires de la campagne et à la guerre. Il était dans le plastique et le Formica, les antibiotiques et les indemnités de la sécurité sociale, l'eau courante sur l'évier et le tout-à-l'égout, les colonies de vacances, la continuation des études et l'atome. Il faut être de son temps, disait-on à l'envi, comme une preuve d'intelligence et d'ouverture d'esprit.

Annie Ernaux, Les Années (2008)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	14
CHAPITRE I : DÉVELOPPEMENT NORMAL DE L'ŒIL.....	15
1 : ANATOMIE DE L'ŒIL	15
1.1. <i>Le segment antérieur</i>	16
1.2. <i>Le segment postérieur</i>	20
2 : EMBRYOLOGIE DE L'ŒIL.....	22
2.1. <i>Cupule et vésicule optique.....</i>	22
2.2. <i>Rétine, iris et corps ciliaires</i>	23
2.3. <i>Cristallin.....</i>	23
2.4. <i>Segment antérieur, choroïde et sclérotique</i>	24
CHAPITRE II : ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT DE L'ŒIL	28
1 : ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT DU SEGMENT ANTERIEUR.....	28
1.1. <i>Examen du segment antérieur de l'œil.....</i>	28
1.2. <i>Anomalie de Peters</i>	29
1.3. <i>Anomalie d'Axenfeld-Rieger.....</i>	33
1.4. <i>Cataracte congénitale et aphakie</i>	34
1.5. <i>Aniridie</i>	35
2 : AUTRES ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT OCULAIRE.....	37
2.1. <i>Défaut de croissance du globe oculaire : microphthalmie et anophthalmie</i>	37
2.2. <i>Colobome</i>	39
3 : HETEROGENEITE GENETIQUE ET CHEVAUCHEMENT PHENOTYPIQUE.....	41
CHAPITRE III : ESTIMATION DE L'INCIDENCE DE L'ANOMALIE DE PETERS	43
1 : MATERIEL ET METHODES	43
1.1. <i>ENQUETE AUPRES DES OPHTALMO-PEDIATRES DE LA REGION MIDI-PYRENEES</i>	43
1.2. <i>REGISTRES DE GREFFES DE CORNEE</i>	43
2 : RESULTATS.....	44
3 : DISCUSSION	45

CHAPITRE IV : ETUDE D'UNE SERIE DE 94 INDIVIDUS PRESENTANT UNE ANOMALIE DE PETERS.....	47
1 : MATERIEL ET METHODES	47
1.1. SELECTION DES PATIENTS	47
1.2. ANALYSES MOLECULAIRES	47
2 : RESULTATS ET DISCUSSION	49
2.1. VARIANTS DANS <i>B3GLCT</i>	52
2.2. VARIANTS DANS <i>PAX6</i>	55
2.3. VARIANTS DANS <i>PITX3</i>	58
2.4. VARIANTS DANS <i>CYP1B1</i>	60
2.5. VARIANTS DANS <i>FOXE3</i>	62
1.1. VARIANTS DANS <i>SOX2</i>	64
1.2. VARIANTS DANS <i>PITX2</i>	67
1.3. VARIANTS DANS <i>RARB</i>	68
1.4. VARIANTS DANS <i>PTCH1</i> ET <i>COL4A1</i>	69
1.5. VARIANTS DANS <i>HCCS</i>	71
1.6. VSI OU VARIANT N'EXPLIQUANT PAS LE PHENOTYPE OCULAIRE	72
1.7. GRANDS REARRANGEMENTS (CNVs)	75
CHAPITRE V : CONCLUSION	81
BIBLIOGRAPHIE	85
ANNEXES.....	93
ANNEXE 1 : GLOSSAIRE ET ABREVIATIONS	93
ANNEXE 2 : LISTE DES GENES DU PANEL NGS « ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT OCULAIRE »	94
ANNEXE 3 : PHENOTYPE ET GENOTYPE DES 94 CAS INDEX ANALYSES	98
ANNEXE 4 : MANUSCRIT TIRE DE CE TRAVAIL, SOUMIS DANS UNE REVUE INTERNATIONALE DE RANG B.	105

INTRODUCTION

L'Anomalie de Peters (AP) est une malformation rare du segment antérieur de l'œil à l'origine d'un déficit visuel qui peut être important et invalidant, notamment lorsque l'atteinte est bilatérale. Cette atteinte oculaire peut être isolée ou associée à des signes extra-oculaires, notamment une déficience intellectuelle (DI).

Malgré l'existence de formes syndromiques et l'agrégation fréquente de plusieurs cas au sein d'une même famille, plaidant pour l'influence de variants génétiques dans la survenue du phénotype, la majorité des patients reste sans cause identifiée après analyse moléculaire.

Le développement ces dernières décennies de nouvelles techniques de séquençage beaucoup plus performantes a permis l'exploration simultanée de nombreux gènes chez plusieurs individus, révolutionnant ainsi la pratique de la génétique médicale. A Toulouse, un panel de 119 gènes impliqués dans les malformations oculaires (DO-2) a été récemment développé au sein du laboratoire de génétique médicale. Parmi les 94 patients présentant une AP qui avaient été analysés au laboratoire, il paraissait donc intéressant de faire bénéficier de cette nouvelle technologie aux patients sans diagnostic. Cette approche de reséquençage a permis d'estimer la proportion des différents gènes impliqués au sein de cette série, et de révéler l'implication nouvelle de gènes jusqu'à présent jamais décrits dans ce phénotype. La description de ces 94 patients constitue la plus large série de patients avec AP génotypés, dans la littérature la plus grande série de patient avec AP génotypés étant de 27 patients (Weh, Linda M. Reis, *et al.*, 2014).

Par ailleurs, l'AP étant rare et de diagnostic parfois difficile, son incidence n'a que rarement été évaluée dans la littérature et reste encore mal connue des praticiens. La région Midi-Pyrénées étant grande, avec près de 3 millions d'habitants, nous avons voulu estimer l'incidence de cette anomalie grâce aux ophtalmo-pédiatres de la région qui concentrent le diagnostic et le suivi des patients présentant des malformations oculaires congénitales.

Dans un premier temps, nous ferons un rappel de l'anatomie de l'œil, ainsi que son développement normal et anormal, en particulier le segment antérieur, affecté dans l'AP. Puis nous estimerons l'incidence de l'AP en Occitanie et en France. Enfin, nous décrirons les aspects cliniques et moléculaires de notre série de 94 patients diagnostiqués avec une AP.

CHAPITRE I : DÉVELOPPEMENT NORMAL DE L'ŒIL

1 : ANATOMIE DE L'ŒIL

L'œil est l'organe de la transmission de l'information visuelle au cerveau, il permet de capter la lumière pour l'analyser et interagir avec l'environnement. Cet organe complexe comprend des structures aux fonctions très différentes : maintien de la forme et protection (sclérotique), réfraction (cornée, cristallin), accommodation (cristallin et ses annexes), diaphragme (iris et pupille) et de réception/transmission de l'image (rétine) vers les structures cérébrales au travers du nerf optique.

Il a une structure grossièrement sphérique dont le diamètre antéro-postérieur mesure 24mm chez l'adulte, alors que les dimensions verticales et horizontales sont respectivement de 23 et 23,5mm. Il est constitué d'un contenant, le globe oculaire, entourant un milieu transparent permettant le passage des rayons lumineux jusqu'à la rétine. Le globe oculaire est formé de 3 enveloppes (de l'extérieur vers l'intérieur) : la sclère et la cornée, l'uvée (iris, corps ciliaire et choroïde) et la rétine. Il est divisé en deux régions de part et d'autre du cristallin : le segment antérieur et le segment postérieur (Figure 1).

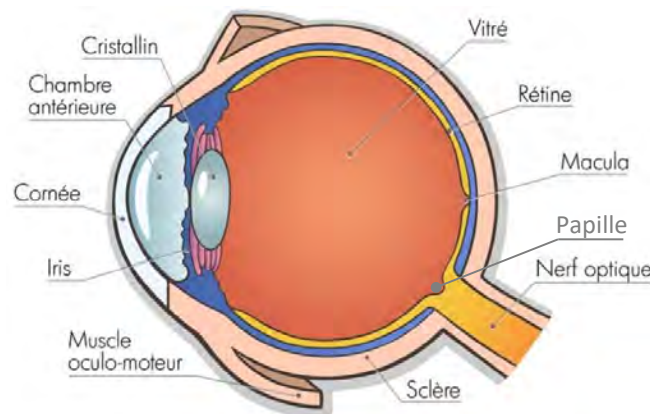


Figure 1 : Anatomie de l'œil

(Adapté de <http://www.ophtalmo-mougins.com/anatomie-oeil>)

Les différentes structures oculaires sont indiquées. Le segment antérieur comprend la cornée, l'humeur aqueuse, l'iris, la pupille et le cristallin. Le segment postérieur comprend le corps vitré et la rétine.

1.1. Le segment antérieur

Le segment antérieur comporte la cornée, l'iris, la chambre antérieure et les corps ciliaires (Figure 2).

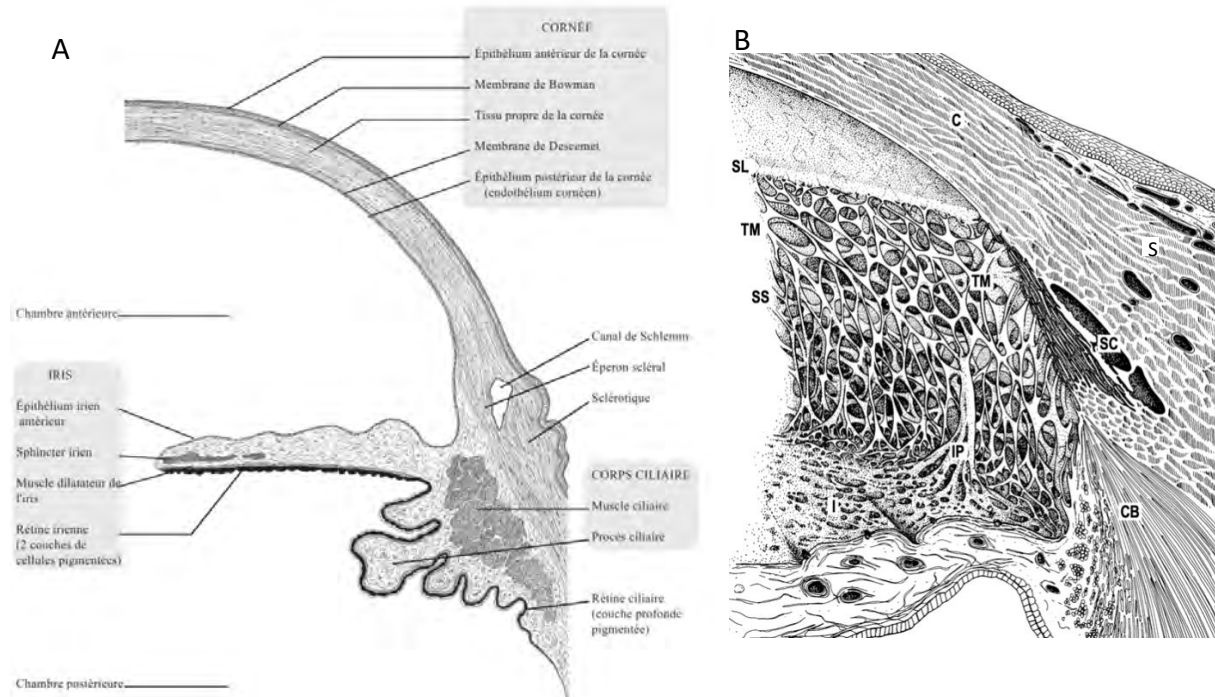


Figure 2 : Représentations schématiques du segment antérieur de l'œil et de l'angle irido-cornéen
(<https://doc-pedagogie.umontpellier.fr/medecine/histologieLV/>)

- A. Les différentes structures du segment antérieur sont indiquées : la cornée, l'iris, les corps ciliaires, la chambre antérieure. Le cristallin qui constitue la partie postérieure du segment antérieur n'est pas représenté, il est attaché aux corps ciliaires à l'aide des ligaments suspenseurs du cristallin.
- B. Agrandissement montrant les différentes structures de l'angle irido-cornéen : C : cornée, CB : corps ciliaires, I : iris, IP : procès iriens, S : sclère, SC : canal de Schlemm, SL : ligne de Schwalbe, SS : éperon scléral, TM : réseau trabéculaire.

a. La cornée

La cornée prolonge la sclère dans sa partie antérieure. Il s'agit d'un tissu transparent, avasculaire, recouvrant en avant la pupille et l'iris. Elle a un rôle de dioptre convergent, assurant environ deux tiers du pouvoir réfractif de l'œil. Elle se compose de 5 couches qui sont de l'extérieur vers l'intérieur :

- **L'épithélium cornéen**, qui est pavimenteux stratifié non kératinisé et repose sur une membrane basale, joue un rôle de barrière avec le milieu extérieur. Sa surface apicale, tapissée de microplis retient le film lacrymal humidifiant en permanence la cornée.
- **La membrane de Bowman**, située entre la membrane basale épithéliale et le stroma, il s'agit d'une zone acellulaire, d'aspect homogène, constituée de fibrilles de collagène entremêlées sans orientation ni périodicité.
- **Le stroma cornéen** occupe plus de 90% de l'épaisseur de la cornée, limité en avant par la membrane de Bowman et en arrière par la membrane de Descemet. C'est un tissu conjonctif dense composé de microfibrilles de collagène, de diamètre identique, groupées en lamelles parallèles entre elles et à la surface de la cornée. Entre ces lamelles, s'intercalent les fibroblastes du stroma, ou kératocytes. La substance fondamentale assure la cohésion et l'espacement ordonné des fibres du collagène, son indice de réfraction est identique à celui des fibres permettant la transparence du stroma.
- **La membrane de Descemet**, membrane basale épaissie de l'endothélium cornéen.
- **L'endothélium cornéen**, pavimenteux simple, il est en contact avec l'humeur aqueuse de la chambre antérieure. Il participe au maintien de la transparence du stroma en régulant son état d'hydratation via des pompes osmotiques.

La zone de jonction entre la cornée et la sclère s'appelle le limbe sclérocornéen (**Figure 2**). Cette zone contient un tissu très vascularisé avec des cellules souches impliquées dans le renouvellement de l'épithélium cornéen, ainsi que des éléments cellulaires et humoraux de l'inflammation. Elle comprend également le système trabéculaire, ainsi que le canal de Schlemm, où se draine l'humeur aqueuse. La jonction entre la membrane de Descemet et le réseau trabéculaire forme une discrète surélévation appelée ligne de Schwalbe.

b. L'iris

L'iris est un diaphragme perforé en son centre par la pupille. Il comprend deux types de muscles lisses qui dilatent ou contractent la pupille en réponse à des signaux sympathiques ou parasympathiques (respectivement) modulant ainsi son diamètre et la quantité de lumière pénétrant dans l'œil. Il sépare la chambre antérieure de la chambre postérieure (Figure 3).

Elle est composée de 4 couches :

- **La couche limitante antérieure**
- **Le stroma**, dont la quantité de mélanocytes qu'il contient détermine la couleur des yeux. Sur son bord pupillaire il contient le sphincter irien.
- **Le muscle dilatateur**
- **L'épithélium postérieur**, bistratifié, très pigmenté, poursuit l'épithélium des procès ciliaires qui prolonge la rétine.

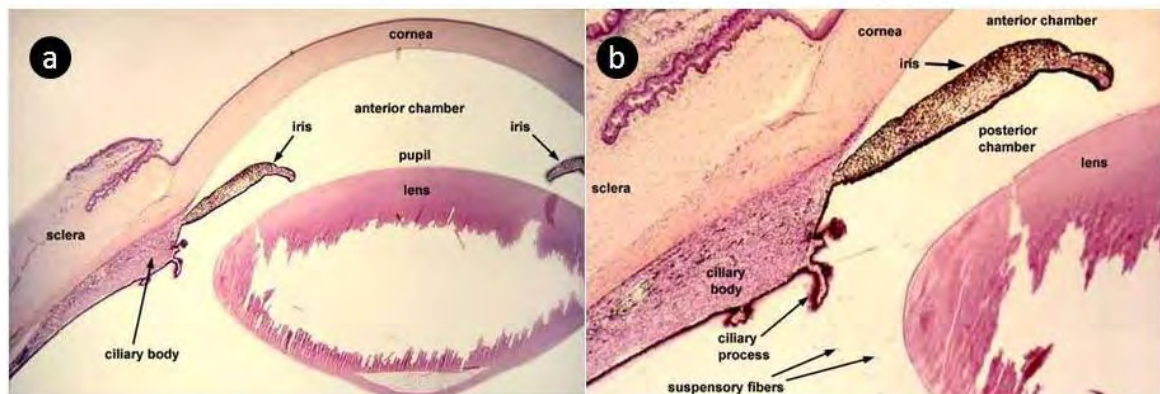


Figure 3 : Coupe histologique d'un œil (adaptée de <http://www.siumed.edu>)

(a) Les différentes structures du segment antérieur sont visibles et indiquées sur la coupe histologique. (b) Agrandissement au niveau du corps ciliaire. On remarque la continuité entre le stroma irien et le stroma du corps ciliaire et entre l'épithélium postérieur des procès ciliaires et celui de l'iris. Les ligaments suspenseurs liant le cristallin au corps ciliaire sont également visibles.

c. Le cristallin

Le cristallin est un massif épithélial transparent, non vascularisé, qui forme une lentille biconvexe assurant une fonction d'accommodation. C'est la structure postérieure du segment antérieur de l'œil. Ce massif épithélial est constitué de cellules dont le noyau a disparu et contenant des protéines spécifiques (les cristallines) dont la fonction est d'assurer sa transparence et d'absorber les UV pour protéger la rétine. Les cellules cristalliniennes sont tassées les unes aux autres avec un grand axe grossièrement antéro-postérieur. Le cristallin est relié par les ligaments suspenseurs du cristallin (ou zonules) au corps ciliaire.

d. Le corps ciliaire

Il s'agit de la partie intermédiaire de l'uvée, entre l'iris en avant et la choroïde en arrière. Il contient le muscle ciliaire qui par des jeux de contraction modifie la forme du cristallin via les ligaments suspenseurs et permet ainsi l'accommodation (Figure 3).

Sur la face postérieure des corps ciliaires s'insèrent les procès ciliaires. Ce sont des franges formées d'un axe conjonctif riche en vaisseaux et revêtu d'un épithélium cubique bistratifié. Cet épithélium est le prolongement vers l'avant de la rétine. Les procès ciliaires sécrètent l'humeur aqueuse qui assure la nutrition de la cornée, de l'iris et du cristallin.

e. Les chambres antérieure et postérieure

La chambre antérieure est délimitée en avant par la cornée et en arrière par l'iris, tandis que la chambre postérieure correspond à l'espace compris entre l'iris et la capsule postérieure du cristallin. Elles contiennent toutes les deux l'humeur aqueuse qui est un liquide transparent et fluide, sécrété en permanence par les procès ciliaires. L'humeur aqueuse est évacuée au niveau de l'angle iridocornéen à travers le trabéculum dans le canal de Schlemm qui rejoint la circulation générale.

1.2. Le segment postérieur

Le segment postérieur de l'œil comprend la sclère, la choroïde, la rétine et le corps vitré.

a. Le corps vitré

C'est un milieu gélatineux transparent, fait d'eau à 90 %, de glycosaminoglycanes et de collagène. Il assure un rôle de maintien de la rétine contre la paroi de l'œil, ainsi qu'un rôle de réservoir de facteurs trophiques pour le cristallin et la rétine.

b. La rétine

La rétine est composée de 2 feuillets issus du développement embryonnaire :

Le feuillet externe correspond à l'**épithélium pigmentaire rétinien**, sa face basale est en contact avec la choroïde par la membrane de Bruch. Il s'agit d'un épithélium simple fait de cellules pavimenteuses, hexagonales, synthétisant de la mélanine. La face apicale des cellules présente des expansions qui enveloppent le segment externe des photorécepteurs. Il se poursuit sur l'iris où il constitue l'épithélium postérieur. Son intégrité est essentielle au bon fonctionnement de la neurorétine.

Le feuillet interne correspond à la **neurorétine** qui constitue le récepteur des signaux lumineux. Elle les capte et les transforme en signaux électro-chimiques grâce à des photorécepteurs : cônes (vision diurne et des couleurs) et bâtonnets (vision nocturne). Ces signaux électro-chimiques sont alors envoyés vers les aires visuelles cérébrales par le nerf optique après transduction du signal au travers des différentes couches de la neurorétine. Elle a une organisation en couches successives associant des photorécepteurs (couche extérieure) reliés entre eux et au cerveau via des interneurones et des cellules ganglionnaires dont sont issues les axones du nerf optique.

En plus de cette organisation générale, il faut signaler la présence de deux zones particulières dans la rétine, la papille optique et la macula. La papille, ou tête du nerf optique, correspond à la zone où convergent les fibres optiques issues des cellules ganglionnaires. Cette zone est dépourvue de cellules photoréceptrices et est donc une zone "aveugle". La macula, ou rétine centrale, correspond au point d'intersection avec l'axe visuel. Au centre de la macula, dans la *fovea*, la rétine est amincie et composée uniquement de cônes, permettant une meilleure résolution optique.

c. La sclère

La sclère, ou sclérotique, est la membrane la plus extérieure de l'œil. Il s'agit d'une membrane blanche, opaque et très résistante qui permet de contenir la pression interne de l'œil et de protéger celui-ci contre les agressions mécaniques. Elle est recouverte dans sa partie antérieure par la conjonctive et se prolonge en avant par la cornée (Figure 1).

d. La choroïde

La choroïde est une mince couche de tissu conjonctif lâche contenant de nombreux vaisseaux sanguins et des nerfs. C'est la couche de la paroi du globe oculaire située entre la sclérotique à l'extérieur et la rétine à l'intérieur, elle s'étend des corps ciliaires au nerf optique. De la partie externe à la partie interne, on distingue 3 couches : la *couche des vaisseaux* (contenant artères et veines), la *couche choriocapillaire* (contenant un important réseau capillaire dépendant des vaisseaux de la couche précédente) et la *membrane de Bruch* qui délimite la choroïde de la rétine pigmentée.

2 : EMBRYOLOGIE DE L'ŒIL

Chez l'Homme, l'œil commence à se former dès la 4^e semaine de développement. Il s'agit d'un organe complexe, dont les origines embryologiques sont variées (Figure 4). Son développement est fait d'un enchaînement d'induction de signaux minutieusement contrôlés génétiquement, liés les uns aux autres, suivant une chronologie précise et dépendant des structures environnantes (Sadler *et al.*, 2012; Creuzet *et al.*, 2017). Ainsi, l'œil apparaît comme un système global où chaque structure qui le compose ne peut se développer de manière indépendante.

2.1. Cupule et vésicule optique

L'ébauche des yeux apparaît vers le 22^e jour de développement. Deux sillons, les gouttières optiques, se dessinent de part et d'autre de la ligne médiane sur l'extrémité encore ouverte du cerveau antérieur (Figure 5). Après la fermeture du tube neural, ces gouttières forment deux évaginations, les vésicules optiques, reliées par les pédicules optiques au diencéphale. Elles progressent vers l'ectoblaste superficiel qui s'épaissit à leurs contacts pour former les placodes cristalliniennes.

Les vésicules optiques s'invaginent ensuite et forment les cupules optiques dont la double paroi est séparée initialement par un espace rétinien qui disparaît rapidement par accollement des deux couches entre elles. La cupule optique s'invagine en s'enroulant autour de l'artère hyaloïdienne, laissant ainsi une ouverture sur sa face ventrale qui se poursuit à la face inférieure du pédicule optique : la fente colobomique (Figure 6). Progressivement, les deux bords de la fente colobomique vont se rapprocher et fusionner au cours de la 7^e semaine de développement pour laisser une ouverture qui constituera la pupille. L'artère hyaloïdienne initialement présente dans le vitré va disparaître au cours de ce processus.

Les placodes cristalliniennes vont s'invaginer pour former les vésicules cristalliniennes qui se détachent progressivement (entre le 33^e et le 36^e jour de développement) de l'ectoderme de surface pour donner les cristallins.

2.2. Rétine, iris et corps ciliaires

Les deux feuillets de la cupule optique séparés par une cavité primitive rétinienne vont progressivement s'accoler au cours de l'invagination et la cavité va devenir virtuelle (Figure 6). Le feuillet le plus externe va se différencier en épithélium rétinien pigmentaire, suite à l'apparition de petites granules pigmentaires au sein des cellules épithéliales. Le feuillet interne va se différencier en neurorétine sur ses 4/5 postérieurs. En revanche, dans son 1/5e antérieur, la couche interne de la cupule optique, ou rétine aveugle, subit peu de modifications et reste unicellulaire. Elle se divise ensuite en rétine irienne, qui donne le feuillet postérieur de l'iris, et rétine ciliaire, qui participe à la formation des corps ciliaires.

Pendant ce temps, la région située entre la cupule optique et l'épithélium superficiel se remplit d'un mésenchyme lâche dans lequel vont se former les muscles constricteur et dilatateur iriens à partir de l'ectoblaste adjacent.

2.3. Cristallin

Peu après la formation de la vésicule cristallinienne, les cellules de la paroi postérieure de la vésicule s'allongent en direction antérieure et forment de longues fibres qui vont progressivement remplir la lumière de la vésicule (Figure 7). Vers la fin de la 7^e semaine, ces fibres cristalliniennes primaires atteignent l'épithélium de la paroi antérieure de la vésicule cristallinienne. La croissance du cristallin se poursuit avec de nouvelles fibres (secondaires) qui partent de la paroi antérieure de la vésicule cristallinienne pour former des couches concentriques autour des fibres primaires. Les cellules des fibres cristalliniennes vont sécréter des protéines spécifiques, les cristallines, et perdre leurs noyaux afin de permettre la transparence du cristallin.

2.4. Segment antérieur, choroïde et sclérotique

La différenciation de ces structures oculaires va être notamment sous l'influence de la migration de cellules de la crête neurale (Creuzet *et al.*, 2017; Weigele *et al.*, 2020; Williams *et al.*, 2020). Il s'agit d'une population cellulaire qui se détache de la plaque neurale à la jonction de l'ectoblaste et du neuroectoblaste au cours de la neurulation. Grâce à une transition épithélio-mésenchymateuse, les cellules de la crête neurale migrent vers de nombreux endroits du corps où elles se différencient en un grand nombre de structures.

Lors du développement oculaire humain, trois vagues de cellules de la crête neurale se succèdent pour former l'endothélium cornéen, puis le stroma cornéen, et enfin le stroma irien et le mésenchyme de l'angle irido-cornéen. L'épithélium de la cornée (couche externe), en revanche, se différencie à partir de l'ectoderme de surface (Figure 4).

A la fin de la 5^e semaine, après la formation de la cupule optique et de la vésicule cristallinienne, le globe oculaire primitif est totalement entouré par un mésenchyme lâche constitué de cellules de la crête neurale (Figure 7). Ce tissu se différencie en une couche interne identique à la pie-mère, couche pigmentée hautement vasculaire, appelée choroïde. La couche externe donne la sclérotique qui se continue avec la dure-mère entourant le nerf optique. Le mésenchyme pénètre également à l'intérieur de la cupule optique par la fente colobomique où il participe à la formation des vaisseaux hyaloïdiens. Ces derniers irriguent le cristallin et constituent la couche vasculaire interne de la rétine, avant de s'oblitérer au cours de la vie fœtale.

L'ectoderme de surface qui recouvre son intégrité après l'individualisation de la vésicule cristallinienne est destiné à former l'épithélium cornéen vers 5 semaines de développement, sous l'induction de signaux provenant du cristallin. Puis, les cellules de la crête neurale du mésenchyme périoculaire migrent le long du bord de la cupule optique (première vague), pour investir l'espace compris entre l'ectoderme et la surface antérieure du cristallin et constituer l'endothélium cornéen. Vers 7 semaines de développement, une deuxième vague de cellules de la crête neurale vient s'infiltrer entre l'endothélium et l'épithélium cornéen pour former le stroma cornéen, initialement sous la forme d'un mésenchyme lâche qui se stratifie au cours du développement.

A la face antérieure du cristallin, les cellules se disposent de telle manière qu'un espace, la chambre antérieure de l'œil, divise le mésenchyme en une mince couche interne, située immédiatement en avant du cristallin et de l'iris, la membrane pupillaire et une couche externe épaisse qui se continue avec la sclérotique et la cornée. La chambre antérieure de l'œil est elle-même tapissée d'une assise de cellules mésenchymateuses aplaties appartenant à la cornée. La membrane pupillaire, située en avant du cristallin disparaît complètement ouvrant ainsi la communication entre la chambre antérieure et la chambre postérieure de l'œil.

La troisième vague de cellules originaires de la crête neurale migre entre l'endothélium cornéen en avant et le cristallin en arrière pour former les stromas de l'iris et des corps ciliés. A la partie postérieure du stroma irien et des corps ciliés se différencie un épithélium originaire du neurectoderme.

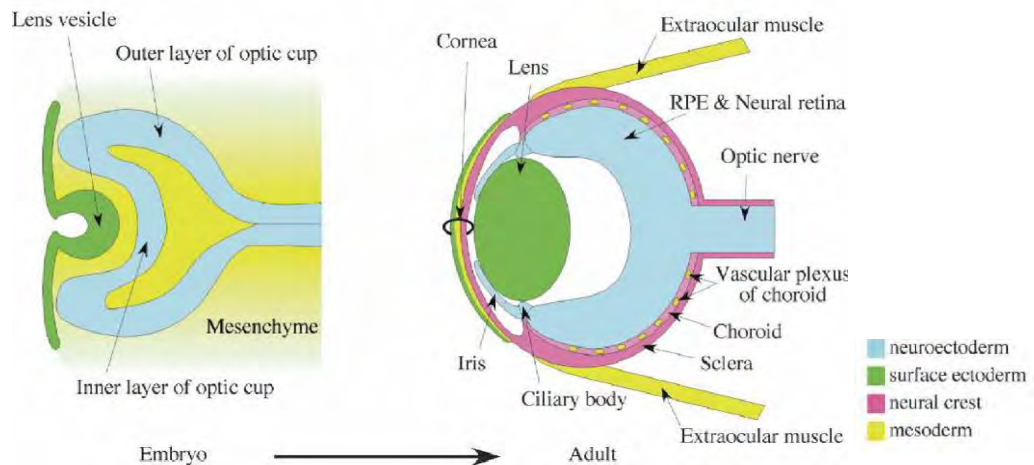


Figure 4 : Origines embryologiques de l'œil (Harada et al., 2007)

Neurectoderme (bleu), ectoderme de surface (vert), mésoderme (jaune), crête neurale (rose).

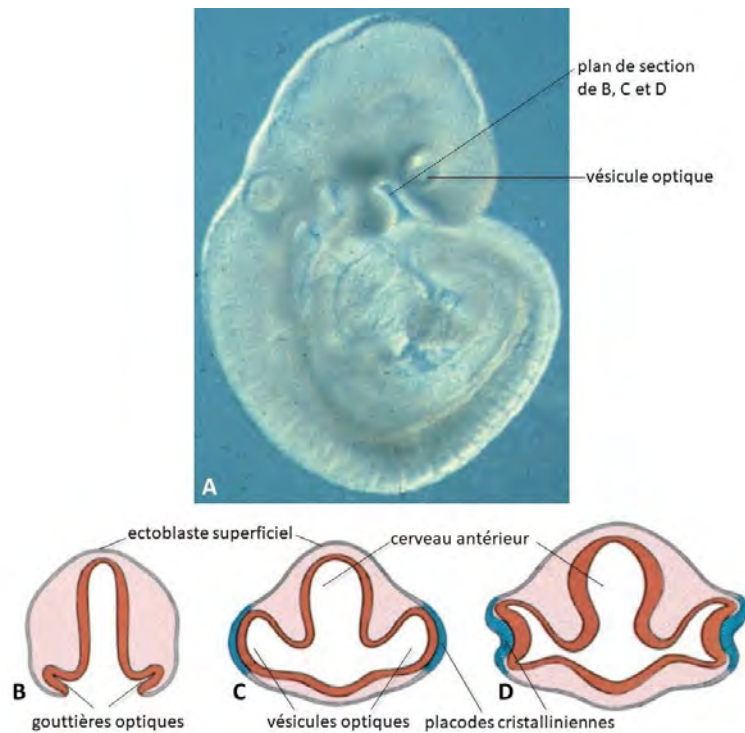


Figure 5 : Premières étapes du développement oculaire (adapté de Sadler and Langman, 2012)

A) Embryon de 4 semaines B) Coupe transversale passant par le cerveau antérieur d'un embryon de 22 jours montrant les gouttières optiques. Le tube neural est largement ouvert à l'extérieur. C) Coupe transversale passant par le cerveau antérieur d'un embryon de 4 semaines, montrant les vésicules optiques au contact de l'ectoblaste superficiel qui s'épaissit formant les placodes optiques. D) Coupe transversale passant par le cerveau antérieur d'un embryon de 5mm, montrant l'invagination de la vésicule optique et la placode optique.

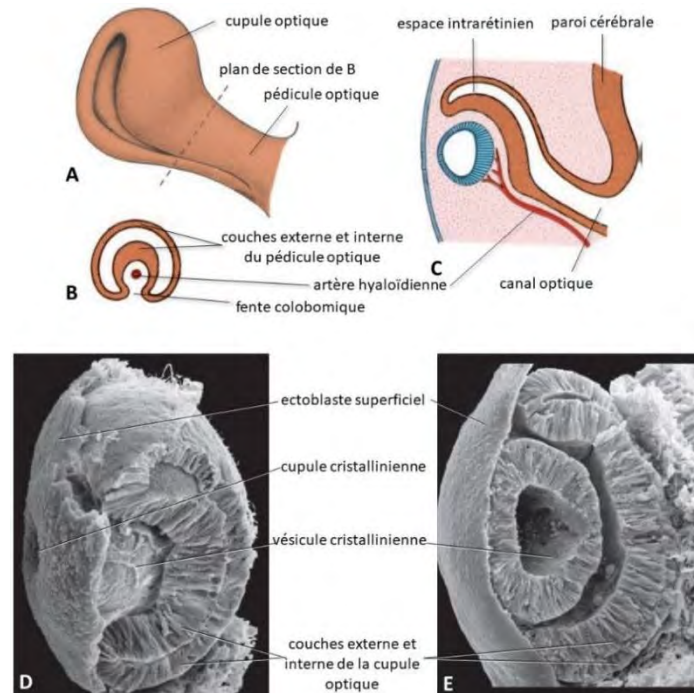


Figure 6 : Cupule optique et vésicule cristallinienne (adapté de Sadler and Langman, 2012)

A : Vue ventrolatérale de la cupule optique et du pédicule optique chez un embryon de 6 semaines
 B. Coupe transversale du pédicule optique, montrant l'artère hyaloïdienne dans la fente colobomique.
 C. Coupe dans le plan de la fente colobomique montrant la vésicule cristallinienne, la cupule et le pédicule optiques. D-E. Œil observé en microscopie électronique à 6 semaines et 6,5 semaines de développement montrant le détachement de la vésicule cristallinienne. Les deux couches de la cupule optique formeront secondairement la rétine.

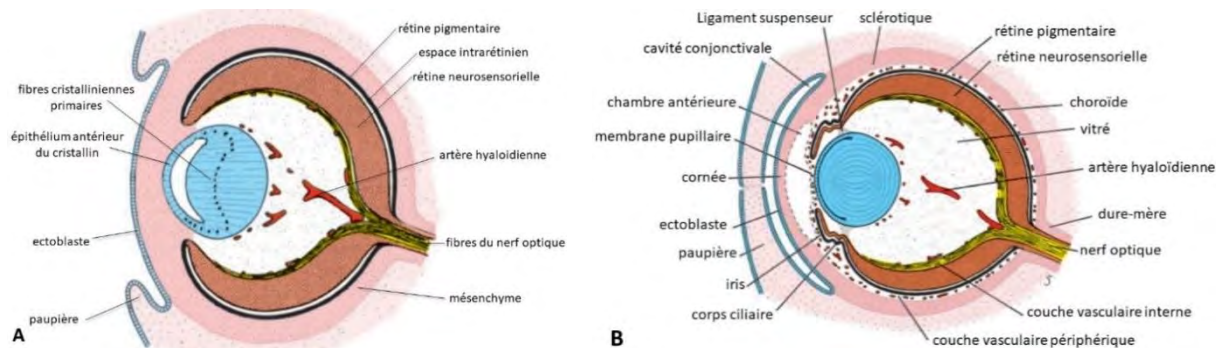


Figure 7 : Coupe antéro-postérieure d'un globe oculaire d'un embryon (adapté de Sadler and Langman, 2012)

A. A 7 semaines. Le globe oculaire primitif est totalement entouré de mésenchyme. Les fibres de la neurorétine convergent vers le nerf optique. Les fibres cristalliniennes primaires progressent vers l'épithélium de la paroi antérieure de la vésicule cristallinienne. B. A 15 semaines. Notez l'apparition de la chambre antérieure, de la membrane pupillaire, ainsi que de la sclérotique et de la choroïde.

CHAPITRE II : ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT DE L'ŒIL

1 : ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT DU SEGMENT ANTERIEUR

1.1. Examen du segment antérieur de l'œil

Un examen oculaire précis, éventuellement sous anesthésie générale chez le jeune enfant, est indispensable afin de préciser l'anomalie oculaire présentée par le patient. Une partie de l'examen peut être réalisée de façon directe, avec notamment la recherche d'opacité cornéenne et des anomalies de l'iris. Certains outils sont cependant nécessaires pour compléter l'examen du segment antérieur.

Premièrement, la lampe à fente (ou biomicroscope) qui permet par son éclairage particulier d'effectuer une coupe optique des différentes structures du segment antérieur. Une évaluation plus fine peut être réalisée par *Ultrasound Biomicroscopy* (UBM) ou par *Anterior Segment Optical Coherence Tomography* (AS-OCT).

Cet examen peut être complété par la mesure de la pression intraoculaire, évaluée par un tonomètre à air pulsé (ou à aplanation) et par la gonioscopie, réalisée à l'aide d'un verre de contact comportant un miroir, qui permet un examen de l'angle irido-cornéen.

1.2. Anomalie de Peters

a. Définition clinique, classification

L'anomalie de Peters (AP) est une dysgénésie du segment antérieur (DSA) de l'œil caractérisée par une opacité cornéenne centrale (Figure 8) (Bhandari *et al.*, 2011). Cette opacité, d'intensité variable, est due à une disparition de l'épithélium postérieur de la cornée et de la membrane de Descemet en regard. Elle peut être unilatérale ou bilatérale. Elle est artificiellement divisée en 2 types selon la présence ou non d'une atteinte cristallinienne :

- **L'AP de type I** correspond à une opacité cornéenne associée à des adhésions irido-cornéennes au travers de la chambre antérieure.
- **L'AP de type II** associe à l'opacité cornéenne des anomalies du cristallin : cataracte et/ou adhésions lenticulo-cornéennes.

b. Diagnostics différentiels

L'AP peut parfois être difficile à distinguer d'autres causes d'opacités cornéennes congénitales. Un diagnostic adéquat est pourtant important car il permet une prise en charge thérapeutique adaptée et oriente la recherche étiologique.

Parmi ces diagnostics différentiels on retrouve tout d'abord, les autres anomalies de développement du segment antérieur (syndrome d'Axenveld-Rieger en particulier) sur lesquelles nous reviendrons plus loin dans ce chapitre. Ces anomalies sont parfois associées à l'AP (cataracte, ...), rendant le diagnostic de ces dysgénésies du segment antérieur complexe.

La sclérocornée est une opacité cornéenne périphérique plus ou moins étendue, vascularisée, qui correspond à une « sclérisation » de la cornée non progressive, non inflammatoire.

Les anomalies primitives de la cornée, avec notamment les dystrophies cornéennes et les dermoïdes du limbe, constituent quant à elles un groupe de pathologies différent avec des lésions caractéristiques et une autre physiopathologie (Lisch *et al.*, 2019). Parmi les dystrophies cornéennes on retient notamment la dystrophie endothéliale congénitale héréditaire, liée à des variants pathogènes dans le gène *SLC4A11*, caractérisée par une cornée d'aspect en verre dépoli diffus. L'examen de la cornée retrouve un épaissement important de celle-ci et, contrairement à l'AP, un épaissement de la membrane de Descemet.

Des causes iatrogènes (traumatisme obstétrical), infectieuses (infection intra-utérine : rubéole, herpès...), métaboliques (mucopolysaccharidoses, mucopolipidoses...) peuvent également entraîner des opacités cornéennes congénitales (Harissi-Dagher *et al.*, 2008).

c. Incidence, prévalence

L'AP est une anomalie oculaire rare dont l'incidence n'est à ce jour pas bien connue car peu d'études se sont intéressées à estimer cette donnée. La principale difficulté pour faire une estimation précise est bien souvent l'absence de registre de malformations renseignant avec précision le diagnostic de l'anomalie oculaire observée.

En France, malgré l'existence de plusieurs registres de malformations, il n'en existe aucun qui collecte de manière systématique, avec une précision suffisante, les individus présentant des malformations congénitales oculaires pour permettre d'estimer l'incidence de l'AP. La plupart de ces registres s'intègrent dans le réseau européen *Eurocat* dont le but est d'effectuer une surveillance épidémiologique des malformations congénitales à partir de registres en population (https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat_en). La prévalence d'autres anomalies oculaires est renseignée au sein de ce réseau (exemple : les micro-/anophtalmies sont estimées à 0,83 pour 10 000 naissances en 2018). De plus, comme expliqué dans le paragraphe précédent, le diagnostic de l'AP est difficile à poser et nécessite souvent des explorations complémentaires en particulier une UBM ce qui complique l'inclusion dans ces registres de malformations congénitales.

Il est donc souvent nécessaire de combiner plusieurs sources de données, comme l'ont fait Kurilec et Zaidman en 2014, qui ont estimé l'incidence de l'AP à 1,5 individus pour 100 000 naissances vivantes dans l'état de New-York (USA) (Kurilec *et al.*, 2014) : premièrement, par le biais de la *Eye Bank Association of America* (EBAA), qui accrédite les différentes banques pour les greffes de cornées. Elle publie chaque année un rapport sur le nombre de greffes de cornées réalisées avec des informations sur l'âge des patients mais ne précise pas le diagnostic ; deuxièmement, via la *Eye-Bank for Sight Restoration* de New York, une banque de cornées accréditée par l'EBAA, qui a permis de recenser les enfants ayant eu une greffe de cornée en lien avec une anomalie de Peters dans la région. Ensuite, via le *New York State Department of Health*, qui tient un registre de malformations qui a fourni le nombre d'enfants avec un diagnostic AP et d'opacité cornéenne dans l'Etat de New York. Enfin, par le biais d'un questionnaire envoyé à la *Pediatric Keratoplasty Association* (PKA) pour connaître la proportion d'AP parmi les greffes de cornées pratiquées à un âge pédiatrique.

d. Conséquences visuelles et traitement

L'AP est souvent associée à d'autres anomalies oculaires. On retrouve notamment fréquemment une cataracte et/ou un glaucome associés, secondaires à l'AP ou compliquant une éventuelle chirurgie (Elbaz *et al.*, 2020). D'autres anomalies du développement oculaire peuvent être retrouvées, en particulier une microphthalmie ou un colobome, sur l'œil atteint ou sur l'œil controlatéral.

L'opacité cornéenne étant centrale, elle entraîne une interruption de l'axe visuel et donc un déficit visuel qui peut être important, d'autant que l'atteinte est bilatérale dans deux tiers des cas. Une partie des AP étant associée à des anomalies extra-oculaires, une prise en charge globale et multidisciplinaire du patient est souvent nécessaire. Les modalités de prise en charge oculaire varient selon plusieurs éléments, en particulier la latéralité et la sévérité de l'opacité. Elle peut comprendre notamment, en plus du suivi clinique, une dilatation pupillaire par collyre mydriatique ou une iridectomie, une kératoplastie transfixiante, une auto-kératoplastie par rotation ou encore l'ablation chirurgicale des synéchies. Il convient également de prendre en charge les éventuelles anomalies oculaires associées, notamment le glaucome et la cataracte. Le pronostic visuel est bon chez une majorité de patients mais certains d'entre eux gardent un déficit visuel important.

e. Formes isolées ou syndromiques

La malformation oculaire peut être isolée ou, fréquemment, s'intégrer dans un syndrome lorsque des signes extra-oculaires (trouble du neuro-développement, cardiopathie...) s'associent à l'atteinte oculaire.

La forme syndromique la plus fréquente est le **syndrome Peters-plus (PPS)** qui est une pathologie autosomique récessive liée à des variants délétères gène *B3GLCT* (Weh, L. M. Reis, *et al.*, 2014). Il associe une AP (85% des cas) ou une autre DSA (15%) à un retard statural, une brachydactylie, une rhizomélie, une DI, une fente labiale et/ou palatine et une dysmorphie crânio-faciale (front bombé, fentes palpébrales courtes, philtrum long, arc de cupidon marqué). Des malformations cardiaques, génito-urinaires et cérébrales sont également décrites.

L'AP a également été décrite chez des patients avec un syndrome d'Axenfeld-Rieger qui associe à une DSA des anomalies dentaires (microdontie, hypodontie), un excès de peau péri-ombilicale et une dysmorphie crânio-faciale (hypertélorisme, hypoplasie malaire, front

proéminent et racine du nez large et plate). D'autres anomalies peuvent également être observées, notamment des malformations génito-urinaires et cardiaques. Il s'agit d'un groupe de pathologies hétérogène sur le plan génétique avec l'implication majoritaire des gènes *FOXC1* et *PITX2* (Seifi *et al.*, 2018).

f. Physiopathologie et bases génétiques

La physiopathologie de l'AP n'est à ce jour pas bien connue. Plusieurs hypothèses ont été avancées, notamment un défaut de séparation entre la vésicule cristallinienne et l'ectoderme de surface (Matsubara *et al.*, 2001) ou encore une anomalie de migration des cellules de la crête neurale (Weigle *et al.*, 2020).

L'AP est hétérogène sur le plan génétique avec près de 20 gènes identifiés à ce jour (19 gènes associés au terme *Peters anomaly* (HP:0000659) sur le site du *Human Phenotype Ontology project* (<https://hpo.jax.org/>) le 09/02/2021,). On retrouve notamment de nombreux facteurs de transcription : *PAX6* (Hanson *et al.*, 1994), *PITX2* (Doward *et al.*, 1999), *PITX3* (Semina *et al.*, 1998), *FOXE3* (Semina *et al.*, 2001), *FOXC1* (Honkanen *et al.*, 2003), *MAF* (Jamieson *et al.*, 2002); ainsi que des gènes impliqués dans la matrice extracellulaire dont *COL4A1* (Deml *et al.*, 2014); ou encore des enzymes comme *B3GLCT* (Lesnik Oberstein *et al.*, 2006) et *CYP11B1* (Vincent *et al.*, 2006). D'autres gènes ont été retrouvés impliqués de manière très occasionnelle chez des patients présentant une AP : *CRPPA* (Willer *et al.*, 2012), *CDH2* (Reis *et al.*, 2020), *CENPF* (Alghamdi *et al.*, 2020), *NCAPG2* (Khan *et al.*, 2019), *RERE* (Fregeau *et al.*, 2016), *WDR37* (Kanca *et al.*, 2019). L'AP a également été décrite de manière anecdotique dans le syndrome de Walker-Warburg, une dystrophie musculaire congénitale associée à des anomalies cérébrales et oculaires, elle aussi hétérogène sur le plan génétique (*POMT1*, *POMT2*, *FKRP*, *LARGE1*...) (Bedri *et al.*, 2011).

Par ailleurs, plusieurs remaniements chromosomiques déséquilibrés (*Copy Number Variant*, CNV) ont été associés à l'AP (Mataftsi *et al.*, 2011). On note en particulier la description occasionnelle d'AP chez des patients avec une micro-délétion 22q11.2 (Reis *et al.*, 2015) ou encore une micro-délétion 8q21.11 (Palomares *et al.*, 2011; Happ *et al.*, 2016).

Enfin, des causes environnementales, notamment une exposition fœtale à des toxiques comme l'alcool, ont occasionnellement été rapportées (Eason *et al.*, 2017).

Malgré ce nombre important d'étiologies identifiées, 3/4 des patients restent actuellement sans diagnostic après analyse moléculaire (Weh, L. M. Reis, *et al.*, 2014).

1.3. Anomalie d’Axenfeld-Rieger

Le syndrome d’Axenfeld-Rieger est une affection oculaire rare (1 naissance sur 50 000 à 100 000) qui regroupe les atteintes oculaires des anomalies d’Axenfeld et de Rieger, ainsi que leurs formes syndromiques (syndrome de Rieger) comme faisant partie d’un même spectre phénotypique (Seifi *et al.*, 2018). L’anomalie d’Axenfeld associe un embryotoxon postérieur (proéminence avec déplacement antérieur de la ligne de Schwalbe) et des adhérences antérieures périphériques. L’anomalie de Rieger associe quant à elle des anomalies iriennes de sévérité variable (hypoplasie, corectopie (déplacement de la pupille de sa position centrale), polycorie (présence de plusieurs pupilles)) aux signes retrouvés dans l’anomalie d’Axenfeld (adhésions périphériques, embryotoxon postérieur) (Figure 9). L’atteinte oculaire est souvent bilatérale et plus ou moins symétrique. Cette dysgénésie oculaire peut entraîner une augmentation de la pression intraoculaire à l’origine d’un glaucome dans 50% des cas.

Les atteintes extra-oculaires associent principalement des anomalies des dents, un excès de peau péri-ombilicale, une dysmorphie crânio-faciale discrète. Un diagnostic moléculaire est retrouvé dans environ 40% (Ma *et al.*, 2019) des cas avec généralement des variants pathogènes dans les gènes *PITX2* et *FOXC1*. Le mode de transmission est autosomique dominant avec une forte pénétrance et une expressivité variable. Il n’existe pas de corrélation génotype-phénotype clairement identifiée à ce jour.

1.4. Cataracte congénitale et aphakie

La cataracte congénitale est la principale cause de cécité réversible infantile, avec une prévalence estimée allant de 1 à 6 pour 10 000 naissances (Pichi *et al.*, 2016). Elle est définie par une opacité du cristallin présente à la naissance ou durant la première année de vie. Il existe une grande hétérogénéité clinique avec plusieurs types de cataractes dont la plus fréquente est la cataracte nucléaire (Berry *et al.*, 2020). Tout comme les autres malformations oculaires, la cataracte congénitale peut-être isolée, associée à une autre anomalie oculaire, ou s'intégrer dans un syndrome. Le pronostic visuel des enfants atteints de cataracte dépend de plusieurs critères : l'âge au moment du diagnostic (plus le diagnostic est tardif, plus le pronostic est péjoratif), l'importance de la cataracte, sa latéralité et la présence d'un strabisme ou d'un nystagmus. Son diagnostic et sa prise en charge précoces sont essentiels afin de prévenir le développement d'une amblyopie. Elle peut être d'origine infectieuse (CMV, herpès, rubéole, toxoplasmose...), traumatique ou génétique. Sur le plan génétique, une cinquantaine de gènes ont été identifiés à ce jour, codant pour des protéines ayant diverses fonctions dans le maintien de la transparence du cristallin : cristallines (*CRYGD*, *CRYBA1*, *CRYAA*...), aquaporines (*MAF*), protéines gap-junction (*GJA8*, *GJA3*) ou du cytosquelette (*BFSP1*, *BFSP2*, *VIM*) et enfin des facteurs de transcription (*PAX6*, *PITX3*, *FOXE3*, volontiers associé à d'autres anomalies oculaires). Parmi les causes syndromiques de cataracte on retrouve notamment la maladie de Fabry, une maladie métabolique héréditaire de surcharge lysosomale liée à un déficit en alpha-galactosidase A lysosomale (*GLA*) (Li *et al.*, 2020) ou le syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe (*OCRL*) (Bökenkamp *et al.*, 2016).

L'aphakie primaire congénitale est une affection oculaire très rare, caractérisée par l'absence de cristallin (Chaurasia *et al.*, 2020). Elle est la plupart du temps bilatérale et associée à des anomalies oculaires sévères et entraîne donc un pronostic visuel sombre. L'aphakie primaire résulte de l'arrêt du développement oculaire et donc de la formation du cristallin entre la 4^e et 5^e semaine de développement. Des variants délétères homozygotes dans le gène *FOXE3* ont été décrits dans plusieurs familles avec une microphthalmie complexe avec (Valleix *et al.*, 2006; Ullah *et al.*, 2016; Plaisancié, Ragge, *et al.*, 2018).

1.5. Aniridie

L'aniridie est une anomalie complexe du développement panoculaire caractérisée par une absence partielle à totale d'iris (Chrystal *et al.*, 2019). L'hypoplasie irienne est souvent visible à l'œil nu surtout lorsqu'elle est totale, mais un examen à la lampe à fente permet d'observer des irrégularités dans l'épaisseur de l'iris, pouvant mimer un colobome par exemple, et de rechercher des lésions associées (Figure 10).

L'impact visuel est variable mais l'acuité visuelle est souvent réduite car l'anomalie irienne est souvent associée à une dystrophie cornéenne, une cataracte, une hypoplasie fovéolaire ou du nerf optique (Gramer *et al.*, 2012). Les patients aniridiques ont fréquemment un nystagmus et une photophobie. Ils sont également à risque de développer un glaucome (près de deux tiers des patients atteints à l'âge de 40 ans), qu'il convient de dépister et traiter. Il s'agit d'une affection rare, responsable d'environ 2% des causes de malvoyance chez l'enfant (Boonstra *et al.*, 2012) et touchant une personne sur 50 000 à 96 000.

Dans plus de 80% des cas, l'aniridie est isolée et liée à une mutation hétérozygote impliquant le gène *PAX6*, avec dans 70% des cas la présence de plusieurs individus atteints dans la famille (Plaisancié, Tarilonte, *et al.*, 2018). Des mutations dans les gènes *PITX2* et *FOXC1* ont également été décrites chez des patients présentant une aniridie (Perveen *et al.*, 2000; Ansari *et al.*, 2016). Des formes syndromiques existent avec en particulier le syndrome WAGR (tumeur de Wilms, Aniridie, anomalies uro-Génitales, Retard de développement) lié à une délétion 11p13 emportant les gènes *PAX6* et *WT1* (Hol *et al.*, 2021) ou le syndrome de Gillespie, lié à des mutations dans le gène *ITPR1*, qui associe à l'hypoplasie irienne, une ataxie cérébelleuse non progressive et une DI (Gerber *et al.*, 2016).



Figure 8 : Opacité cornéenne centrale de l'œil droit chez un patient avec une AP
(Bhandari et al., 2011)

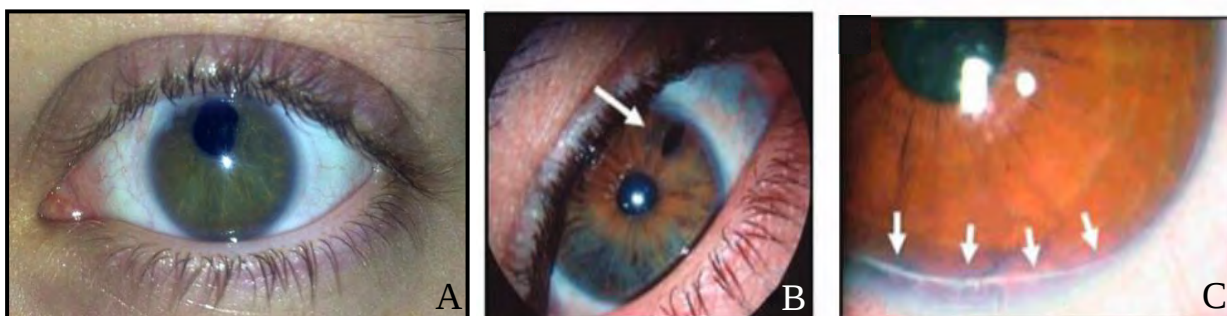


Figure 9: Photographies de patients présentant anomalie d'Axenfeld-Rieger.
Notez les différentes atteintes oculaires observées dans ce syndrome :
(A) corectopie (B) polycorie (C) Embryotoxon postérieur

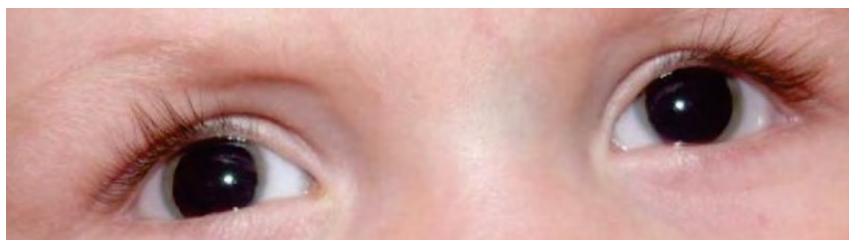


Figure 10: aniridie congénitale bilatérale (Bisht et al., 2017)

2 : AUTRES ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT OCULAIRE

2.1. Défaut de croissance du globe oculaire : microphthalmie et anophtalmie

Les micro-anophtalmies correspondent à des défauts sévères de croissance du globe oculaire (Figure 11). Il s'agit des anomalies oculaires les plus sévères, responsables le plus souvent de cécité. Elles peuvent être bilatérales ou unilatérales, l'œil controlatéral pouvant alors être normal ou porteur de diverses malformations oculaires. Elles touchent entre 1 et 3 personnes sur 10 000 naissances vivantes (Plaisancié *et al.*, 2019). L'anophtalmie correspond à l'absence totale de tissu formant le globe oculaire. La microphthalmie correspond à la diminution de la taille du globe oculaire objectivée par la mesure de sa longueur axiale (LA : distance entre l'apex cornéen et le fond du globe oculaire) ainsi que par la mesure du diamètre cornéen, qui sont inférieures à -2 déviations standard par rapport aux abaques d'une population de même âge (LA<21mm chez l'adulte et LA<14mm chez un nouveau-né) (Verma *et al.*, 2007). La distinction entre une anophtalmie et une microphthalmie extrême est parfois difficile sur le plan clinique et n'est souvent possible qu'à l'examen histologique, c'est pourquoi le terme de « anophtalmie clinique » est parfois utilisé. Les annexes (paupières, conjonctive, appareil lacrymal, muscles oculomoteurs) restent, quant à elles, présentes.

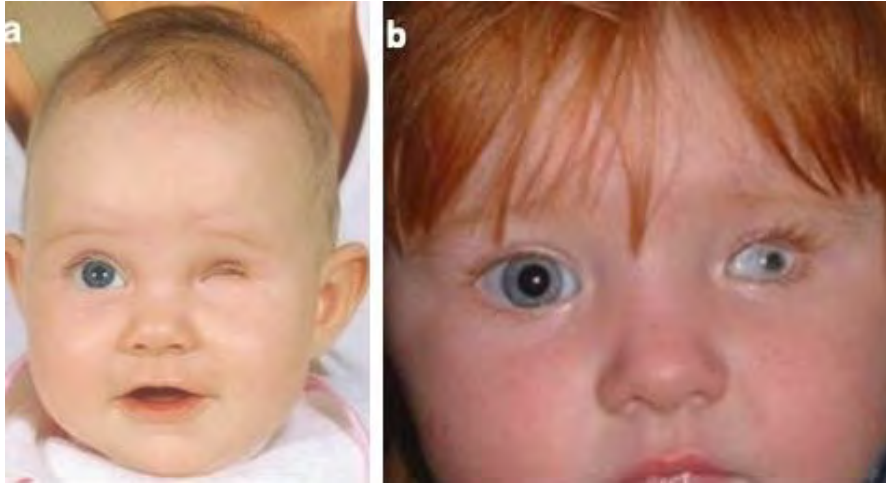
On différencie également les microphthalmies simples, où l'œil est de structure anatomiquement intacte mais de longueur inférieure à -2DS, des microphthalmies complexes, où des anomalies du segment antérieur ou postérieur sont présentes (persistance du vitré primitif, colobome chorio-rétinien, dysplasie rétinienne). La microphthalmie est dite colobomateuse lorsqu'elle est associée à un défaut de fermeture de la fissure optique. La nanophthalmie (microphthalmie sévère, microcornée, hypermétropie forte et fréquemment glaucome) et la microphthalmie postérieure (microphthalmie n'intéressant que le segment postérieur de l'œil) sont deux formes particulières de microphthalmie liées à des mutations de certains gènes (*PRSS56*, *MFRP*).

Les causes des micro-anophtalmies peuvent être génétiques, ou plus rarement environnementales (infections, toxiques, ...) (Plaisancié *et al.*, 2019; Slavotinek, 2019). L'anomalie oculaire peut être isolée ou s'intégrer dans un syndrome dans la moitié des cas. De nombreux gènes ont également été associés à des micro-anophtalmies, ils codent notamment pour des facteurs de transcription (*SOX2*, *OTX2*, *PAX6*, *RAX*, *VSX2*, *FOXE3*, *VAX1*, *ATOH7*), des régulateurs d'expression (*BCOR*) ou des gènes impliqués dans des voies de signalisation (*BMP4*, *BMP7*, *SHH*, *PTCH1*, *GDF6*) et dans le métabolisme de l'acide rétinoïque (*STRA6*, *ALDH1A3* et *RARB*). On retrouve également des causes chromosomiques avec des aneuploïdies (trisomie 13 et 18...) et des remaniement déséquilibrés (syndrome 4p- ...).

2.2. Colobome

Les colobomes résultent d'un défaut de fermeture de la fissure choroidienne qui se ferme normalement de façon progressive avant la 7^e semaine de développement (ALSomiry *et al.*, 2019). Il s'agit d'une malformation oculaire rare (2 à 14 pour 100 000 naissances) qui peut affecter différentes structures de l'œil de manière plus ou moins associée (Shah *et al.*, 2011). Le colobome irien correspond à une fente partielle à totale inféro-nasale de l'iris. Il est très souvent associé à d'autres malformations oculaires, en particulier un colobome postérieur, mais lorsqu'il est isolé il est plutôt de bon pronostic visuel. Le colobome chorio-rétinien en revanche est souvent associé à un pronostic visuel sombre. Au fond d'œil, on retrouve alors une zone blanche, plus ou moins étendue en inféro-nasale, où la sclère est visible car elle n'est pas recouverte par la rétine ni la choroïde. Le colobome du nerf optique est visualisé au fond d'œil par une encoche plus ou moins importante de la papille.

Les colobomes sont très souvent associés à d'autres anomalies du développement oculaire, en particulier à des micro-anophtalmies dont ils partagent un grand nombre de causes. Ils sont également fréquemment associés à des signes extra-oculaires. La forme syndromique la plus emblématique est le syndrome CHARGE dont l'acronyme, qui reflète une partie du spectre phénotypique du gène *CHD7*, signifie « Coloboma, Heart defect, choanal Atresia, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies » (colobome, cardiopathie, atrésie des choanes, retard de croissance, décalage des acquisitions, anomalies génitales et des oreilles). Des colobomes isolés ont également été décrits, notamment en lien avec des variants pathogènes dans le gène *FZD5* (Aubert-Mucca *et al.*, 2021).



**Figure 11: Exemples d'atteintes oculaires de patients avec micro-anophtalmies
(adapté de Ragge et al., 2007)**

a : Patiente de 5 mois présentant une anophtalmie gauche.

b : Patiente présentant une microphthalmie gauche.



Figure 12 : Colobome irien observé chez une femme de 16 ans.

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coloboma_of_the_iris.JPG)

3 : HETEROGENEITE GENETIQUE ET CHEVAUCHEMENT PHENOTYPIQUE

Les anomalies du développement oculaire sont associées à une grande hétérogénéité génétique avec plusieurs gènes impliqués pour un phénotype oculaire donné. Par exemple, bien que *SOX2* représente à lui seul 10-15% des micro-anophtalmies (Bakrania *et al.*, 2007), plus de 200 syndromes avec microphthalmie sont référencés dans OMIM (215 syndromes avec une base moléculaire connue (préfixe #) au 31/12/2020). L'arrivée du NGS (Next Generation Sequencing), a donc facilité les explorations moléculaires de patients présentant une anomalie du développement oculaire en permettant l'exploration simultanée de nombreux gènes associés à ce groupe de pathologies.

De même, un gène peut être associé à plusieurs phénotypes, par exemple les altérations du gène *PAX6* sont associées à un large spectre phénotypique allant de défauts de l'architecture isolés de l'iris à la microphthalmie (Lima Cunha *et al.*, 2019), ou encore des altérations des gènes *FOXE3* et *SOX2*, sont toutes deux associées à un large spectre phénotypique avec le type et la sévérité de l'atteinte oculaire variable et la présence inconstante d'une atteinte extra-oculaire (Suzuki *et al.*, 2014; Plaisancié, Ragge, *et al.*, 2018). Il existe donc un chevauchement phénotypique dans les anomalies du développement oculaire (Figure 21).

Là encore le NGS a permis d'explorer plus facilement chez un patient avec une malformation oculaire donnée des gènes qui sont classiquement associés à une autre malformation mais dont le spectre phénotypique comprend celle présentée par le patient. L'interprétation des données de séquençage se fait cependant toujours à la lumière de la clinique : diagnostic précis de la malformation oculaire, présence de signes extra-oculaires orientant vers un syndrome connu (PPS, syndrome d'Axenfeld-Rieger...), d'une histoire familiale orientant sur un mode de transmission particulier...

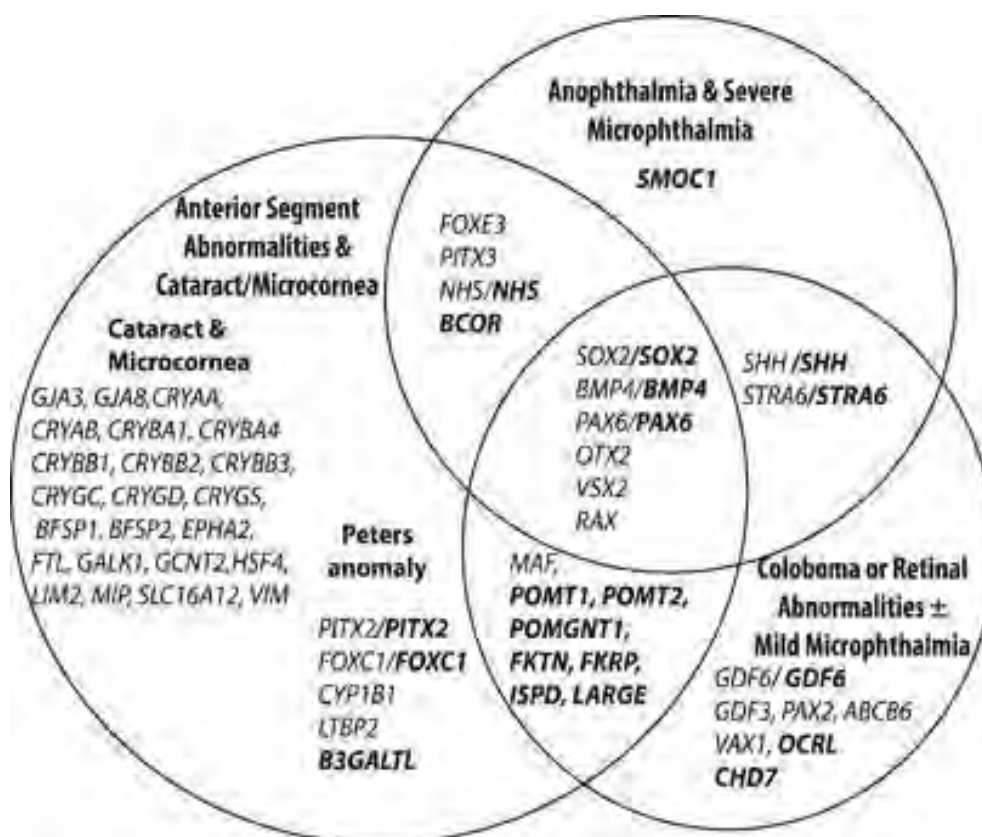


Figure 13: Hétérogénéité génétique et chevauchement phénotypique des anomalies du développement oculaire. (Prokudin et al., 2014)

Les différents gènes sont regroupés selon leur phénotype oculaire associé, ceux en gras sont associés à des signes extra-oculaires.

CHAPITRE III : ESTIMATION DE L'INCIDENCE DE L'ANOMALIE DE PETERS

1 : MATERIEL ET METHODES

Nous avons dû utiliser d'autres méthodes que les registres de malformations car il n'en existe pas en France, à notre connaissance, de suffisamment précis pour estimer l'incidence de l'AP.

1.1. Enquête auprès des ophtalmo-pédiatres de la région Midi-Pyrénées

Nous avons contacté l'ensemble des ophtalmo-pédiatres de la région Midi-Pyrénées en leur demandant le nombre d'individus vivant dans la région, nés entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2018, qu'ils suivaient en raison d'une AP unilatérale ou bilatérale. En dehors du service d'ophtalmologie du CHU de Toulouse, cinq pédiatres ophtalmologues ont été identifiés dans la région Midi-Pyrénées. Afin de ne pas compter plusieurs fois un individu qui aurait été suivi dans plusieurs centres différents, les données ont été pseudonymisées.

Nous avons ensuite rapporté ces données au nombre de naissances enregistrées en Midi-Pyrénées sur la même période par l'Institut National des Statistiques et des Études Économiques (INSEE).

1.2. Registres de greffes de cornée

En parallèle, une deuxième estimation a été faite par le biais du registre français de greffe de cornée. Ce registre est géré, comme tous les registres de greffe, par l'Agence de la biomédecine (ABM). Nous avons extrait le nombre d'individus enregistrés entre 2011 et 2018 sous l'indication « anomalies congénitales » qui représentent 1,1% des greffes de cornées. Cette donnée ne regroupe pas uniquement des patients avec une AP mais l'ensemble des patients ayant subi une greffe de cornée pour une anomalie congénitale. De même, tous les patients avec une AP ne subissent pas une greffe de cornée. Nous avons donc dû prendre ces deux facteurs en compte à partir des données de la littérature pour estimer l'incidence de l'AP en France.

2 : RESULTATS

Tous les ophtalmo-pédiatres de la région Midi-Pyrénées que nous avons contactés nous ont transmis la liste de leurs patients avec un diagnostic d'AP unilatérale ou bilatérale qu'ils suivaient. Au total, huit patients, nés entre 2009 et 2018 ont été identifiés (Tableau 1). Durant cette même période, il y a eu 315 104 naissances vivantes dans la région Midi-Pyrénées. L'incidence estimée de l'AP est donc de 2,5 pour 100 000 naissances en Midi-Pyrénées.

Tableau 1 : Estimation de l'incidence de l'Anomalie de Peters (AP) en Midi-Pyrénées (MP)

année	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
patient avec AP en MP	0	0	1	2	0	1	2	0	1	1	8
naissances en MP	31688	32114	32221	32622	31884	32389	31421	30728	30244	29793	315104

Entre 2011 et 2018, 493 patients ont été enregistrés sur le registre des greffes avec comme indication « anomalies congénitales » de cornée selon le rapport de l'agence de biomédecine (Tableau 2). Durant cette période, il y a eu 6 385 247 naissances vivantes en France ce qui représente une incidence de greffe de cornée pour une anomalie congénitale de 7,7 pour 100 000 naissances. Des études précédentes ont montré que 40 à 77% des greffes de cornées pour une opacité congénitale était dues à des AP (Di Zazzo *et al.*, 2017; Karadag *et al.*, 2020) ce qui représenterait 197 à 380 patients avec une AP parmi les patients greffés. En tenant compte du fait que seulement 40 à 61% des patients avec une AP subissent une greffe de cornée (Dolezal *et al.*, 2019; Elbaz *et al.*, 2020; Karadag *et al.*, 2020), le nombre de patients nés entre 2011 et 2018 en France avec une AP est estimé entre 323 (197 patients/61%) et 950 (380 patients/40%). L'incidence de AP en France, estimée via les registres de greffe de cornée est donc entre 5,1 et 14,9 pour 100 000 naissances vivantes.

Tableau 2 : Estimation de l'incidence de l'AP par les registres de greffes de cornées

Année	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Grefe de cornée pour anomalie congénitale	51	66	57	60	68	74	71	46	493
Naissances en France	823394	821047	811510	818565	798948	783640	769553	758590	6385247

3 : DISCUSSION

L'AP est une malformation oculaire rare dont l'incidence n'a été estimée qu'une fois dans la littérature à 1,5 pour 100 000 naissances vivantes (Kurilec *et al.*, 2014). L'absence de registre accessible renseignant les individus avec une AP, nous a incité à utiliser d'autres moyens pour estimer son incidence.

Premièrement, nous avons exploité le réseau d'ophtalmo-pédiatres en Midi-Pyrénées ce qui nous a permis d'obtenir une incidence estimée à 2,5 pour 100 000 naissances vivantes en Midi-Pyrénées sur une période de 10 ans (2009-2018). Tous les ophtalmo-pédiatres de la région nous ont répondu et fourni la liste des patients avec AP qu'ils ont suivis sur cette période. Cette donnée peut avoir tendance à sous-estimer l'incidence réelle de l'AP car des patients vivant en Midi-Pyrénées peuvent être suivis en dehors de la région et les données étant recueillies de façon rétrospective, un biais de mémoire peut également sous-estimer le nombre de patients. De même, du fait d'un défaut d'accès aux soins ou d'une atteinte unilatérale modérée n'entraînant pas de handicap visuel significatif, nous ne pouvons exclure que certains patients avec une AP n'aient jamais eu de consultation avec un ophtalmo-pédiatre. Enfin, les données ayant permis cette estimation sont issues d'une seule région, bien que comportant plus de 3 millions d'habitants (source INSEE), et peuvent ne pas refléter l'incidence dans une autre région. Ces résultats sont cependant concordants avec ceux précédemment rapportés par Kurilec *et al.* qui ont collecté les données du *Congenital Malformations Registry of the New York State Department of Health* entre 1992 et 1997 et l'ont appliqué au nombre de naissances dans cet état (24/1,640,000) pour obtenir une incidence de 1,5 pour 100 000 naissances vivantes (Kurilec *et al.*, 2014). Notre étude apporte donc une seconde estimation de l'AP, dans une autre région du monde, sur une période plus longue, et recueille un ordre de grandeur comparable à celui obtenu précédemment par Kurilec *et al.*

Deuxièmement, nous avons essayé d'obtenir de manière indirecte une seconde estimation en exploitant le registre des greffes de cornées. Nous avons retrouvé une incidence de 7,7 greffes de cornées dans le cadre d'une anomalie congénitale pour 100 000 naissances vivantes en France. En utilisant les données de la littérature nous avons essayé de prendre en compte deux biais : l'existence d'autres anomalies congénitales motivant la réalisation d'une greffe de cornée (Di Zazzo *et al.*, 2017), l'absence de chirurgie chez environ la moitié des patients avec une AP (Elbaz *et al.*, 2020). L'incidence de l'AP estimée via le registre des greffes de cornée est

de 5,1 à 14,9 pour 100 000 naissances vivantes. Cette estimation indirecte est bien supérieure à celle précédemment rapportée dans la littérature et à celle estimée en Midi-Pyrénées via le réseau d'ophtalmo-pédiatres. De plus, elle ne semble pas refléter l'expérience clinique du Centre de Référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO) constitutif du CHU de Toulouse ni les données de la littérature, où les microphthalmies, qui ont une incidence de 10 à 30 pour 100 000 naissances vivantes (Plaisancié *et al.*, 2019), sont plus fréquemment retrouvées que l'AP.

Afin d'avoir une estimation la plus complète possible de l'incidence de l'AP, il pourrait être également intéressant de prendre en compte les fœtus présentant une AP. Cette malformation étant volontiers associée à des signes extra-oculaires, il est possible que certaines grossesses n'aient pas abouti (interruption médicale de grossesse, mort fœtale *in utero*). La réalisation d'un examen fœtopathologique et l'examen des yeux durant ce dernier n'est cependant pas systématique. De plus, l'examen oculaire du fœtus est difficile car dépendant du développement embryonnaire et associé à de nombreux artéfacts (Herwig *et al.*, 2011). Il paraît donc difficile de pouvoir réaliser une estimation de l'incidence de l'AP chez le fœtus.

CHAPITRE IV : ETUDE D'UNE SERIE DE 94 INDIVIDUS

PRESENTANT UNE ANOMALIE DE PETERS

1 : MATERIEL ET METHODES

1.1. Sélection des patients

Nous avons repris les dossiers de 94 cas index, issus de Midi-Pyrénées ou non, présentant une AP, unilatérale ou bilatérale, isolée ou syndromique, sporadique ou familiale, adressés pour analyse au laboratoire de génétique moléculaire du CHU de Toulouse. Ils ont été adressés après examen oculaire par un ophtalmologiste, sous anesthésie générale et/ou avec UBM pour la plupart des patients, qui montrait une opacité cornéenne et des synéchies irido- ou lenticulo-cornéennes, compatible avec un diagnostic d'AP.

Les analyses moléculaires réalisées chez ces patients comprenaient notamment le séquençage direct par la technique Sanger de plusieurs gènes impliqués dans les DSA (comprenant par exemple l'analyse des gènes *FOXC1*, *PAX6*, *PITX2* et/ou *B3GLCT*, 14 patients avec un diagnostic), l'analyse d'un panel NGS ciblé sur 24 gènes du développement oculaire (DO-1, liste disponible en Annexe 2), une CGH-array (33 patients, dont 7 réalisées au sein du laboratoire à l'aide du SurePrint G3 Human CGH Microarray Kit, 4x180K (Agilent Technologies, Santa Clara, États-Unis)) ou analyse d'exome ou de génome (WES/WGS, quatre patients : P25, P28, P29 et P34).

1.2. Analyses moléculaires

Lorsque ces analyses n'avaient pas permis d'obtenir un diagnostic moléculaire (69 patients), nous avons complété par l'analyse d'un panel de 119 gènes impliqués dans les anomalies du développement oculaire (DO-2, liste des gènes disponible en Annexe 2). Ce panel NGS inclus de nombreux gènes associés à des DSA (dont l'AP) isolées ou syndromiques, ainsi que des colobomes, des microphthalmies et anophthalmies. Tous les patients négatifs ont donc au moins eu l'analyse d'un panel de 119 gènes (ou WES/WGS). Les explorations réalisées chez chacun des patients sont détaillées en Annexe 3.

Concernant le panel de 119 gènes impliqués dans le développement oculaire (DO-2). L'ADN a été extrait à partir de sang sur tube EDTA (sauf patient 86 : tissu) à l'aide du système MagnaPure (Roche Applied Science, Allemagne). Les sondes de capture ont été dessinées à

l'aide du logiciel SureDesign (Agilent Technologies). La préparation de la librairie de tous les exons et de leurs régions introniques flanquantes (au moins 25 pb) a été réalisée à l'aide de *SureSelectXT HS and XT Low Input enzymatic fragmentation kit* et de *SureSelect XT HS Target Enrichment System for Illumina Paired-End Multiplexed Sequencing Library* (Agilent Technologies) selon les recommandations du fournisseur. Le séquençage a ensuite été réalisé sur une plateforme NextSeq500 (Illumina Inc., San Diego, États-Unis). L'alignement de séquence a été réalisé avec BWA 0.7.10, picard-tools-2.18.23, elprep4 (réalignement des Indel, recalibration des bases). Le *variant calling* a ensuite été fait à l'aide de GATK-3.3 (HaplotypeCaller) et de Varscan2.3.7. Enfin, l'annotation a été réalisée avec SNPEff-4.3 à l'aide des informations complémentaires de bases de données publiques telles que gnomAD, ClinVar et dbSNP151. En parallèle, la détection de CNVs à partir des données de séquençage a été réalisée par analyse des ratios de profondeurs.

Les variants ont été classés selon les recommandations de l'ACMG (American College of Medical Genetics) (Richards *et al.*, 2015). Tous les variants pathogènes, probablement pathogènes ou de signification inconnue (VSI) retrouvés ont été confirmés par une seconde analyse en séquençage Sanger et rapportés dans ce travail. Les séquences sont numérotées avec l'Adénine du codon d'initiation ATG comme premier nucléotide. Tous les nouveaux variants décrits dans cette étude ont été soumis dans la base de données ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>, numéros de soumission : SCV001449117 - SCV001449128).

2 : RESULTATS ET DISCUSSION

Nous rapportons une série de 94 patients non apparentés avec un diagnostic d'AP unilatérale (30 patients) ou bilatérale (64 patients). Plusieurs patients présentaient une autre anomalie oculaire associée, en particulier une microphthalmie (13 patients) ou un colobome (6 patients). Un quart environ des patients avait des antécédents familiaux d'AP ou autre DSA (22/94).

Un tiers des patients présentait une forme syndromique d'AP avec des signes extra-oculaires (32/94, détails du phénotype en Annexe 3). Les principaux signes retrouvés étaient une DI (17 patients), un retard de croissance (10 patients), des anomalies du système nerveux central (9 patients) ou urogénitales (6 patients), ou encore des cardiopathies congénitales (5 patients). Ce chiffre est similaire à ceux obtenus à partir de la revue de la littérature réalisée par Bhandari *et al.* qui retrouvait des signes associés dans 40% des 58 patients rapportés (Bhandari *et al.*, 2011). Les auteurs avaient retrouvé une nette prédominance de formes syndromiques dans les formes bilatérales par rapport aux formes unilatérales (72% de formes syndromiques lorsque l'atteinte est bilatérale *versus* 37% lorsque l'atteinte est unilatérale), ce que nous ne retrouvons pas (33% de formes syndromiques dans les AP bilatérales *versus* 42% dans les AP unilatérales). En termes de latéralité, leurs chiffres étaient en revanche similaires à ceux retrouvés dans notre série (67% bilatéral et 33% unilatéral).

Nous l'avons vu dans l'introduction, le diagnostic de l'AP, en particulier dans les formes sévères, doit exclure la coexistence d'autres anomalies de l'œil susceptible d'orienter vers l'un des diagnostics différentiels ce qui peut s'avérer difficile lorsque le diagnostic a été ancien ou survient tardivement sur un œil cicatriciel après une ou des interventions chirurgicales. Malgré un examen attentif par des ophtalmologues aguerris, il n'est donc pas possible d'exclure chez certains patients rapportés la possibilité d'un diagnostic erroné.

Après analyse moléculaire nous avons retrouvé un variant causal chez un tiers des individus (31/94). Parmi ces 31 patients, 25 présentent une variation ponctuelle (SNV) dans un gène impliqué dans le développement oculaire et 6 présentent un remaniement de grande taille (CNV) (Figure 14). Sans surprise, les principaux gènes impliqués dans les AP syndromiques et isolées sont respectivement *B3GLCT* (6 patients) et *PAX6* (5 patients) (Tableau 3). Nous retrouvons ensuite les gènes *CYP1B1*, *PITX3* et *FOXE3*, comptant chacun pour 10% des diagnostics. Puis, de façon surprenante, *SOX2* dans 6% des cas. Et enfin plus rarement *COL4A1*, *PTCH1*, *PITX2*, *RARB* et *HCCS*. Nous n'avons en revanche pas retrouvé de variant délétère dans

le gène MAF, précédemment associé à l'AP (Jamieson *et al.*, 2002). Comme pour les microphthalmies/anophthalmies (Plaisancié *et al.*, 2019), le rendement diagnostique était meilleur si l'AP était bilatérale, syndromique et/ou familiale (Figure 14).

Après analyse, il y a donc environ 2/3 des patients qui restent sans diagnostic moléculaire. Ces données sont concordantes avec la série de patients rapportée par Weh *et al.* qui ont retrouvé un variant causal chez 22% (6/27) des patients avec une AP (7 isolées et 20 syndromiques) en utilisant un WES filtré sur 699 gènes précédemment associés à un phénotype oculaire (Weh, Linda M. Reis, *et al.*, 2014). Deux autres études récentes, ayant exploré les patients par WES ou par une stratégie mixte associant WES et WGS, retrouvent un rendement diagnostique plus élevé avec une cause identifiée chez 64% (7/11) et 75% (6/8) des patients avec une AP au sein de cohortes de DSA (Ma *et al.*, 2020; Thanikachalam *et al.*, 2020). Il est cependant difficile d'interpréter cette différence du fait du petit nombre de patients avec AP dans ces deux études. Par ailleurs, bien que ces deux études aient recouru à des analyses non ciblées (WES/WGS), tous les variants sont situés dans des gènes qui sont explorés sur notre panel de 119 gènes, à l'exception d'un variant dans le gène *TP63* (Thanikachalam *et al.*, 2020).

Tableau 3 : Répartition des diagnostics par gène selon le caractère isolé ou syndromique de l'atteinte oculaire observée chez le cas index. Il est important de noter que bien que l'AP soit expliquée par le(s) variant(s) retrouvés, les signes extra-oculaires ne sont pas nécessairement expliqués par ces derniers.

Gène	<i>B3GLCT</i>	<i>PAX6</i>	<i>PITX3</i>	<i>CYP1B1</i>	<i>FOXE3</i>	<i>SOX2</i>	<i>PITX2</i>	<i>RARB</i>	<i>PTCH1</i> <i>COL4A1</i>	<i>HCCS</i>	CNV
AP isolée	0	4	2	3	3	1	0	0	0	0	1
AP syndromique	6	1	1	0	0	1	1	1	1	1	4

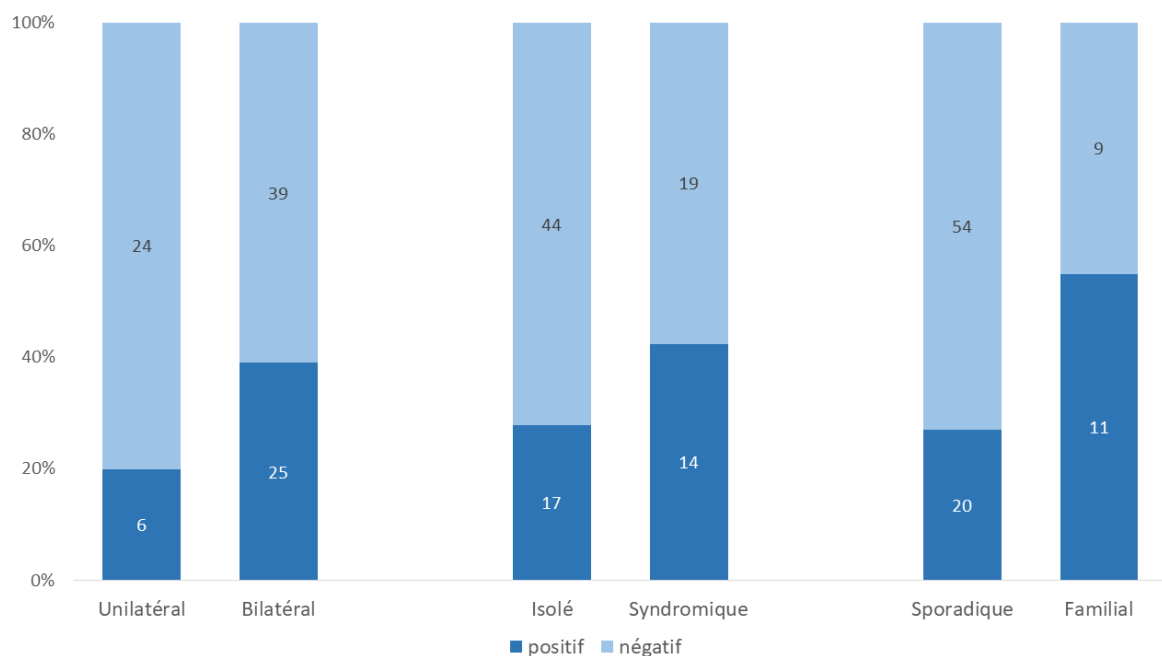
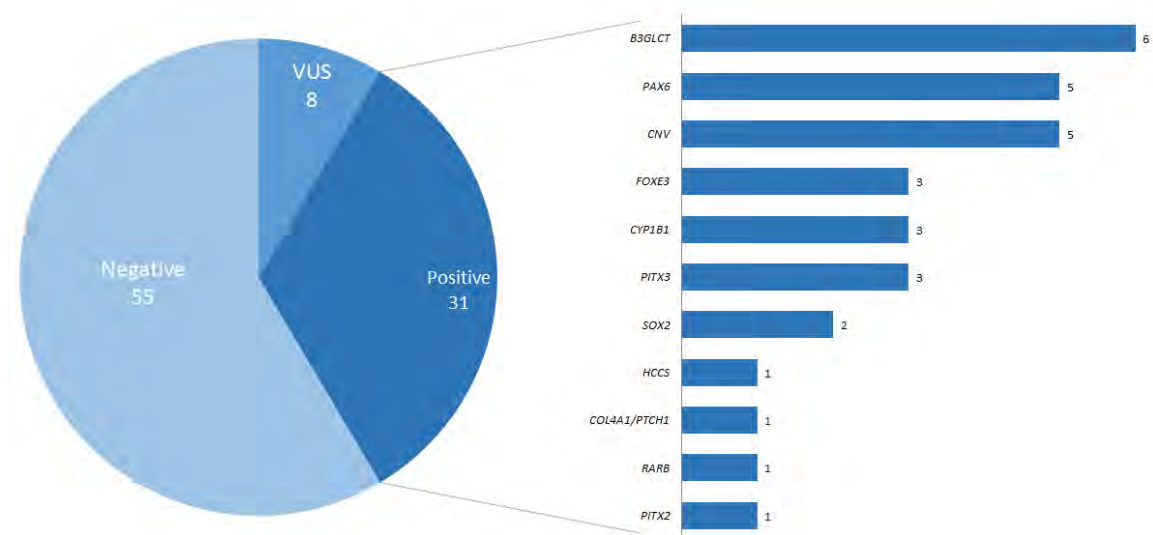


Figure 14: Résultats de l'analyse moléculaire chez 94 patients porteurs d'une anomalie de Peters.
 (Haut) Diagrammes en secteurs et en barres montrant l'implication des différentes causes génétiques identifiées au sein d'une série de 94 patients présentant une anomalie de Peters. La délétion du gène PAX6 retrouvée chez le patient 2 a été comptée dans les altérations de PAX6 et non comme un CNV sur ce diagramme. (Bas) Diagramme en barres montrant le rendement diagnostique en fonction des caractéristiques cliniques et familiales du patient.

2.1. Variants dans *B3GLCT*

Le syndrome de Peters-Plus (PPS) constitue la première cause d'AP dans notre série avec des variations bialléliques dans le gène *B3GLCT* identifiées chez **6 patients** (Tableau 4), représentant 18% des Peters syndromiques (6/33) et 6% de l'ensemble des patients de notre série (6/94). Ce gène code pour l'O-glucosyltransférase, une enzyme impliquée dans la glycosylation des répétitions thrombospondin type-1 de certaines protéines (famille ADAMTS...) permettant leur sécrétion (Vasudevan *et al.*, 2015; Weh *et al.*, 2017).

Le **patient 3** (SG070150) est un garçon de 10 ans qui présente un PPS avec une AP bilatérale, un retard de croissance staturo-pondérale, une DI, une sténose pulmonaire et une communication inter auriculaire. Le séquençage de *B3GLCT* a mis en évidence deux variants pathogènes hétérozygotes précédemment rapportés (Dassie-Ajdid *et al.*, 2009; Weh, L. M. Reis, *et al.*, 2014), associés au PPS : c.660+1G>A et c.1178G>A, p.(Gly393Glu). L'enquête parentale a permis de révéler la localisation en *trans* de ces deux variations et de confirmer leur caractère biallélique.

La **patiente 15** (SG081438) est un nouveau-né de 1 mois présentant une AP bilatérale et une dilatation ventriculaire cérébrale. Le séquençage de *B3GLCT* a mis en évidence la présence à l'état homozygote de la variation c.459+1G>A précédemment rapportée (Weh, L. M. Reis, *et al.*, 2014). L'enquête parentale a permis de confirmer le statut hétérozygote de chacun.

La **patiente 56** (ADN150217) est une fille de 1 an et demi, adressée pour suspicion de PPS devant l'association d'une AP bilatérale greffée, un léger décalage des acquisitions psychomotrices, un blépharophimosis, un ptosis et un retard de croissance staturo-pondérale. Le séquençage de *B3GLCT* a montré la présence, à l'état homozygote, de la variation c.660+1G>A précédemment rapportée (Weh, L. M. Reis, *et al.*, 2014). En raison de l'absence de prélèvements parentaux disponibles, une délétion en *trans* du variant n'a pu être écartée.

La **patiente 58** (SG141525) est un nouveau-né de 1 mois adressé pour une suspicion de PPS devant l'association d'une AP bilatérale, d'un retard de croissance staturo-pondérale, de bosses frontales et d'une moelle attachée basse. Elle est la 4^e enfant d'un couple apparenté (parents cousins germains). Son frère aîné âgé de 8 ans présente une DSA, des extrémités courtes et trapues, un hypospadias, un rein pelvien. Il n'a pas de retard de croissance staturo-pondérale ou de trouble du neurodéveloppement connus. Les analyses moléculaires ont mis en évidence une délétion homozygote des exons 1 et 2 du gène *B3GLCT* chez les deux enfants. Cette délétion, est retrouvée à l'état hétérozygote chez les parents.

La **patiente 71** (ADN170087), âgée de 3 mois, a été adressée pour suspicion de PPS devant l'association d'une opacité cornéenne centrale bilatérale, d'une dysmorphie crânio-faciale évocatrice (lèvres fines, philtrum long, sourcils épars), des membres courts, une néphromégalie bilatérale. L'analyse de *B3GLCT* a mis en évidence, à l'état homozygote, la variation pathogène c.660+1G>A précédemment rapportée (Weh, L. M. Reis, *et al.*, 2014).

Le **patient 94** (ADN200114) est un nouveau-né de 6 semaines, 2^e enfant d'un couple apparenté d'origine algérienne. Il présente une fente labiopalatine bilatérale, une agénésie partielle du corps calleux (IRM cérébrale), des os longs courts, des extrémités courtes et larges avec une clinodactylie du 5^e doigt des deux mains, une craniosténose sagittale (objectivée au scanner cérébral), une malformation cochléaire droite, une dysmorphie crânio-faciale (hypertélorisme, rétrognathisme, oreilles discrètement bas implantées, fistule borgne pré-hélicéenne bilatérale). L'analyse moléculaire sur le panel de 119 gènes a permis de mettre en évidence le variant homozygote pathogène connu c.660+1G>A (Weh, L. M. Reis, *et al.*, 2014), retrouvé à l'état hétérozygote chez chacun des parents.

Enfin, un VSI a été retrouvé chez la **patiente 88** (ADN190211), âgée de 22 ans et adressée pour une suspicion de PPS devant l'association d'une AP bilatérale, d'un retard de croissance, d'extrémités courtes et trapues, d'une communication interauriculaire, de pieds creux, d'un anus antéposé, de difficultés d'apprentissage sans DI. L'analyse du panel de 24 gènes (DO-1) a mis en évidence le variant pathogène connu c.660+1G>A (Weh, L. M. Reis, *et al.*, 2014) et un VSI : c.1184+3A>G (intron 13) prédit pour altérer l'épissage de l'exon 13 du gène *B3GLCT*. En l'absence d'un prélèvement permettant une étude de transcrit du gène et des prélèvements parentaux pour vérifier le caractère en *cis* ou en *trans* des deux variants, cette variation est considérée pour l'instant comme de signification inconnue (VSI).

Tableau 4 : Variants identifiés dans le gène B3GLCT.

D : délétère, NA : non applicable, VSI : variant de signification inconnue, ¹ logiciels de prédiction in silico utilisés : SIFT, MutTaster et Polyphen-2, ² Richards et al., 2015

SNV	Fréquence dans gnomAD	Predictions <i>in silico</i> ¹	Domaine protéique	ClinVAR	Littérature	Classification ACMG ²
c.459+1G>A	absent	NA	NA	pathogenic (449340)	E. Weh et al., 2014	Pathogène (PVS1, PM2, PP3, PP5)
c.660+1G>A	absent	NA	NA	pathogenic (1264)	E. Weh et al., 2014	Pathogène (PVS1, PM2, PP3, PP5)
c.1178G>A, p.(Gly393Glu)	absent	D, D, D	fringe-like	pathogenic (1268)	Dassie-Ajdid et al., 2009	Probablement pathogène (PM2, PM3, PM5, PP3)
c.1184+3A>G	0.0007%	NA	NA	absent	absent	VSI (PM2, PP3)
délétion exons 1 et 2	NA	NA	NA	NA	absent	Pathogène (PVS1, PM2, PM3)

Bien que certains patients étaient des nouveau-nés avec des données cliniques incomplètes (développement psychomoteur...), tous les patients avaient une AP syndromique avec des signes extra-oculaires concordant avec ceux précédemment décrits dans le PPS (Weh, L. M. Reis, *et al.*, 2014). De façon intéressante, le patient P94 présentait une craniosténose sagittale qui n'a jamais été décrite dans le PPS à notre connaissance et dont l'association au spectre phénotypique du syndrome mérite d'être confirmée

La majorité des patients que nous décrivons ici sont porteurs de SNV déjà décrits chez des patients avec un PPS (Tableau 4). On retrouve en particulier le variant récurrent d'épissage c.660+1G>A chez quatre d'entre eux (Weh, L. M. Reis, *et al.*, 2014). La patiente P58 et son frère présentent en revanche une délétion intra-génique emportant les exons 1 et 2 du gène *B3GLCT*, ce qui n'a jamais été rapporté à notre connaissance. Ce dernier présente un phénotype atypique puisqu'il n'a pas de DI ou de retard de croissance détecté à l'âge de 8 ans.

2.2. Variants dans *PAX6*

A l'inverse, *PAX6* est le premier gène associé à des AP isolées dans notre série avec cinq patients porteurs d'un variant délétère dans ce gène (Tableau 5) ce qui représente 8% des AP isolées (5/61) et 5% des AP toutes confondues. *PAX6*, le premier gène avoir été associé à l'AP (Hanson *et al.*, 1994), de transmission autosomique dominante, code pour un facteur de transcription ayant un rôle majeur dans le développement oculaire (Lima Cunha *et al.*, 2019).

Le **patient 2** (ADN070018) est un garçon de 4 mois présentant une AP unilatérale diagnostiquée à la naissance. Il est le 3^e enfant d'un couple apparenté (parents cousins germains). Son père présente un glaucome juvénile diagnostiqué à 30 ans et un embryotoxon postérieur. Sa mère présente un embryotoxon postérieur. L'étude des CNVs sur le panel 119 gènes (DO-2) a mis en évidence une délétion de 1Mb emportant *PAX6*, confirmée en CGH array (arr[GRCh37]11p13(31163340_32247946)x1). L'analyse parentale réalisée par CGH array montre que cette délétion 11p13 n'est pas présente chez les parents et est donc *de novo*. Les délétions de *PAX6* constituent un mécanisme pathogénique rare, représentant 4% des variations pathogènes du gène, principalement associées à une aniridie (Lima Cunha *et al.*, 2019). Malgré l'histoire familiale, cette mutation est probablement *de novo* et n'explique pas les anomalies oculaires retrouvées chez les parents et notamment chez le père qu'il pourrait être intéressant d'explorer sur le plan moléculaire après réévaluation du phénotype.

La **patiente 7** (ADN070114), âgée d'un mois, présente une AP bilatérale diagnostiquée à la naissance, associée à une aplasie du triangulaire des lèvres et une clinodactylie des 5^e doigts. L'analyse en séquençage Sanger du gène *PAX6* a retrouvé le variant faux-sens pathogène c.38G>C p.(Gly13Ala) qui n'a jamais été rapporté précédemment. Cette variation est héritée de sa mère présentant également une AP isolée. L'étude moléculaire des grands-parents asymptomatiques révèle qu'elle est *de novo* chez elle.

Le **patient 33** (ADN110088), un garçon de 5 mois, présente une microphthalmie complexe associée à une AP et une cataracte. Le séquençage Sanger de *PAX6* a retrouvé le variant faux-sens pathogène c.52G>C p.(Gly18Arg) précédemment rapporté chez un patient avec une AP (Hever *et al.*, 2006). L'enquête familiale montre sur deux analyses à partir de deux prélèvements sanguins distincts qu'elle est absente chez les parents asymptomatiques. Une récurrence a cependant été mise en évidence lors d'une seconde grossesse attestant de l'existence d'une mosaïque au moins germinale.

Le **patient 46** (SG132217) est un homme de 41 ans qui présente une AP bilatérale isolée. L'histoire familiale retrouve chez le père ainsi que 8 autres membres de la branche paternelle un antécédent d'anomalie oculaire similaire (DSA). Le séquençage du gène *PAX6* a retrouvé le variant faux-sens pathogène c.664C>T p.(Arg222Trp), déjà décrit dans plusieurs familles dans lesquelles ségrégeait un phénotype, en général sévère, appartenant au spectre des aniridies (Hanson *et al.*, 1993; Lim *et al.*, 2012). En raison de l'absence de prélèvement l'étude de ségrégation familiale n'a pas pu être réalisée.

La **patiente 75** (SG172018) est une fille de 6 ans présentant une AP unilatérale associée à une pâleur papillaire homolatérale. L'histoire familiale retrouve chez sa mère une cataracte bilatérale (opacité centrale polaire) et une hypoplasie fovéolaire bilatérale. Le grand-père maternel présente une pathologie cornéenne greffée. Le séquençage de *PAX6* a mis en évidence à l'état hétérozygote le variant faux-sens pathogène c.828G>C p.(Arg276Ser) responsable du phénotype de la patiente et de sa mère également porteuse. En l'absence de prélèvement, la poursuite de l'enquête familiale n'a pas pu être réalisée.

Tableau 5: Variants identifiés dans le gène *PAX6*.

D : délétère, NA : non applicable, ¹ logiciels de prédiction in silico utilisés : SIFT, MutTaster et Polyphen-2, ² Richards et al., 2015

SNV	Fréquence dans gnomAD	Predictions <i>in silico</i> ¹	Domaine protéique	ClinVAR	Littérature	Classification ACMG ²
c.38G>C, p.(Gly13Ala)	Absent	D, D, D	paired domain	Absent	Absent	Pathogène (PS2, PM1, PM2, PP3)
c.52G>C, p.(Gly18Arg)	Absent	D, NA, D	paired domain	pathogenic (289849)	Hever et al. 2006	Pathogène (PM1, PM2, PM5, PP3, PP5)
c.664C>T, p.(Arg222Trp)	0.0004%	D, D, D	homeodomain	pathogenic (372441)	Lim et al. 2012	Pathogène (PM1, PM2, PP3, PP5)
c.828G>C, p.(Arg276Ser)	Absent	D, D, D	homeodomain	Absent	Absent	Pathogène (PM1, PM2, PM5, PP1, PP3)

Les altérations de *PAX6* sont principalement associées à des aniridies mais de nombreuses autres anomalies du développement oculaire ont été décrites. En dehors du patient P7 qui présentait quelques signes extra-oculaires mineurs, les patients chez qui nous avons identifié une variation causale dans *PAX6* présentaient une AP isolée. Bien qu'il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype clairement établie, on observe néanmoins que les variants nuls dans le gène *PAX6* sont plutôt associés à une aniridie tandis que les variants faux-sens affectant notamment l'un des deux domaines de liaison à l'ADN (*paired-domain* et *homeodomain*) sont plutôt associés à des phénotypes autres (Lima Cunha *et al.*, 2019). La majorité des patients avec une AP (ou une autre DSA) en lien avec un variant dans le gène *PAX6* décrits ont en effet des variants faux-sens dans des domaines protéiques importants. On peut cependant noter une variabilité intrafamiliale parfois importante où AP et aniridie peuvent se retrouver chez plusieurs individus différents au sein d'une même famille (Wang *et al.*, 2018). Nos données sont également en faveur de cette corrélation bien qu'un des cinq patients (patient 2) présente une délétion complète du gène classiquement associée à une aniridie.

2.3. Variants dans *PITX3*

Trois patients avec une AP familiale présentent un variant causal dans le gène *PITX3* (Tableau 6), ce qui représente 3% de tous les patients de notre série. Ce gène code pour un facteur de transcription avec un domaine de liaison à l'ADN (*homeodomain*) (Verdin *et al.*, 2014). Il joue un rôle important dans le développement, en particulier oculaire.

La **patiente 14** (SG081010), âgée de 38 ans, présente une AP bilatérale. On retrouve plusieurs antécédents familiaux de DSA notamment chez son fils qui a eu une greffe de cornée à l'œil droit pour une AP diagnostiquée à la naissance devant la présence d'une opacité cornéenne centrale bilatérale. Celui-ci présentait par ailleurs une papille pâle et hypoplasique bilatérale. Le séquençage de *PITX3* a permis de mettre en évidence, chez la patiente et son fils, le variant faux-sens c.38G>A p.(Ser13Asn), déjà retrouvé dans des formes familiales de cataractes congénitales (Semina *et al.*, 1998). Ce variant est héritée de la mère de la proposante qui est asymptomatique vis-à-vis de la pathologie (cataracte cortico-nucléaire opérée à 70 ans à droite, non opérée à gauche).

Le **patient 41** (ADN120192) est un homme de 43 ans adressé pour une AP bilatérale avec des antécédents familiaux de DSA d'allure autosomique dominante. Son père présentait en effet un embryotoxon postérieur et une cataracte congénitale, sa sœur une cataracte congénitale, et un de ses frères opéré d'une cataracte congénitale a un fils qui présente une AP. Les analyses moléculaires ont retrouvé le variant pathogène récurrent c.640_656dup p.(Gly220Profs*95) dans le gène *PITX3* associé de façon variable (même en intra-familial) à des phénotypes oculaires allant de la cataracte juvénile aux DSA (dont l'AP) se transmettant sur un mode autosomique dominant (Summers *et al.*, 2008; Verdin *et al.*, 2014). Ce variant est également présent chez les deux autres membres atteints de sa fratrie, les autres membres de la famille n'ayant pas pu être analysés.

Le **patient 50** (ADN140272) est un enfant d'un an et demi adressé pour une suspicion de PPS car il présentait une AP bilatérale, un retard staturo-pondéral, un décalage des acquisitions, une brièveté rhizomélisque, des mains trapues et un arc de cupidon marqué. Son histoire familiale retrouve chez la mère, ainsi que chez plusieurs autres membres de la branche maternelle une cataracte juvénile. L'analyse moléculaire du gène *PITX3* a mis en évidence le variant pathogène c.640_656dup p.(Gly220Profs*95) précédemment rapporté (Summers *et al.*, 2008; Verdin *et al.*, 2014) et également retrouvé chez le patient P41. Bien qu'il explique le phénotype oculaire du patient, il est difficile d'imputer à ce variant les autres éléments cliniques. L'analyse du gène *B3GLCT*, ainsi qu'un caryotype n'ont pas retrouvé d'anomalie. Faute de prélèvement, l'analyse parentale n'a pu être réalisée, de même que celle des autres membres de la branche maternelle présentant une cataracte juvénile.

Tableau 6 : Variants identifiés dans le gène *PITX3*.

D : délétère, NA : non applicable, ¹ logiciels de prédiction *in silico* utilisés : SIFT, MutTaster et Polyphen-2, ² Richards *et al.*, 2015

SNV	Fréquence dans gnomAD	Predictions <i>in silico</i> ¹	Domaine protéique	ClinVAR	Littérature	Classification ACMG ²
c.38G>A, p.(Ser13Asn)	0.0004%	D,D,D	-	pathogenic (6938)	Semina <i>et al.</i> 1998	Pathogène (PM2, PP1, PP3, PP5)
c.640_656dup, p.(Gly220Profs*95)	Absent	NA	-	pathogenic (468353)	Summers <i>et al.</i> 2008	Pathogène (PVS1, PM2, PP5)

Dans ces trois familles avec des variations délétères du gène *PITX3*, nous avons retrouvé une grande variabilité intrafamiliale, ce qui a souvent été décrit dans *PITX3* avec un phénotype oculaire allant de DSA responsables d'un déficit visuel sévère à des embryotoxons isolés (Summers *et al.*, 2008) voire à une pénétrance incomplète comme chez la mère de la patiente 14.

Par ailleurs, le patient 50 présente les signes cardinaux du PPS (AP, DI, retard statural, brièveté rhizomélisque) et porte un variant pathogène dans le gène *PITX3* et non dans le gène *B3GLCT* qui est le seul gène associé au PPS dans la littérature (Weh, L. M. Reis, *et al.*, 2014). L'impact de ce variant est difficile à évaluer, d'autant plus que l'enquête parentale n'a pas pu être réalisée, car les mutations de ce gène ont été décrites dans des atteintes oculaires non syndromiques (Verdin *et al.*, 2014). Il est également possible qu'un second variant dans un autre gène participe au phénotype de ce patient.

2.4. Variants dans *CYP1B1*

Trois individus présentent des variations causales dans le gène *CYP1B1* (Tableau 7) soit 3% des patients avec une AP. Ce gène code pour une enzyme appartenant à la famille des cytochromes P450, impliquée dans le métabolisme de nombreuses molécules. A la différence des autres cytochromes P450, *CYP1B1* est majoritairement exprimé en extra-hépatique (poumon, colon, rein, œil) (Lewis *et al.*, 2017). Il s'agit d'un des principaux gènes associés au glaucome primaire congénital (García-Antón *et al.*, 2017), mais d'autres anomalies oculaires ont déjà été rapportées.

Tableau 7 : Variants identifiés dans le gène *CYP1B1*.

D : délétère, NA : non applicable, ¹ logiciels de prédiction *in silico* utilisés : SIFT, MutTaster et Polyphen-2, ² Richards *et al.*, 2015

SNV	Fréquence dans gnomAD	Prédictions <i>in silico</i> ¹	Domaine protéique	ClinVAR	Littérature	Classification ACMG ²
c.171G>A, p.(Trp57*)	0.018%	NA	NA	pathogenic (7737)	Ma <i>et al.</i> 2020	pathogène (PVS1, PM2, PM3, PP5)
c.317C>A, p.(Ala106Asp)	0.002%	D,D,D	-	-	Medina-Trillo <i>et al.</i> 2016	Pathogène (PS3, PM2, PP2, PP3)
c.868dupC, p.(Arg290Profs*37)	0.003%	NA	NA	pathogenic (68468)	Zhou <i>et al.</i> 2017	pathogène (PVS1, PM2, PM3, PP5)
c.1064_1076del, p.(Arg355Hisfs*69)	0.022%	NA	NA	pathogenic (282564)	García-Antón <i>et al.</i> 2017	Pathogène (PVS1, PM2, PP3, PP5)
c.1200_1209dup, p.(Thr404Serfs*30)	0.026%	NA	NA	pathogenic (68466)	García-Antón <i>et al.</i> 2017	Pathogène (PVS1, PM2, PP3, PP5)
c.1310C>T, p.(Pro437Leu)	0.0008%	D,D,D	-	-	Medina-Trillo <i>et al.</i> 2016	Pathogène (PS3, PM2, PP2, PP3)

La **patiente 5** (SG070868), âgée de 28 ans, présente une AP bilatérale, source d'un glaucome dont elle a été opérée. Les analyses moléculaires ont mis en évidence chez elle deux variants pathogènes hétérozygotes : le variant faux-sens c.317C>A p.(Ala106Asp), précédemment rapporté dans la littérature comme altérant l'activité catalytique de la protéine (Medina-Trillo *et al.*, 2016) et le variant tronquant c.1200_1209dup p.(Thr404Serfs*30), également rapporté dans la littérature chez des patients ayant un phénotype similaire (García-Antón *et al.*, 2017). L'analyse de ségrégation parentale n'a pas pu être réalisée pour vérifier le caractère en *trans* de ces deux variants.

La **patiente 36** (SG112112), un enfant de 15 mois, présente une AP unilatérale associée à une cataracte et un glaucome secondaire. Les analyses ont retrouvé deux variants tronquants considérés pathogènes: c.868dupC p.(Arg290Profs*37), déjà rapporté chez des patients avec un glaucome primaire congénital (Zhou *et al.*, 2017) et c.171G>A p.(Trp57*), retrouvé à l'état homozygote chez un patient avec une AP (Ma *et al.*, 2020). Ces deux variants sont chacun hérités d'un des deux parents asymptomatiques, confirmant leur caractère *en trans*.

La **patiente 38** (ADN120118), âgée de 41 ans, présente une AP isolée, bilatérale et sporadique. Les analyses ont montré la présence à l'état hétérozygote de deux variants pathogènes: le variant faux-sens c.1310C>T p.(Pro437Leu), qui entraîne une baisse de l'activité catalytique de la protéine (Medina-Trillo *et al.*, 2016), et le variant tronquant c.1064_1076del p.(Arg355Hisfs*69), déjà rapporté dans la littérature chez des individus ayant un phénotype similaire (García-Antón *et al.*, 2017). L'analyse de ségrégation parentale n'a pas pu être réalisée pour vérifier le caractère *en trans* des deux variants.

Des patients avec une DSA, en particulier une AP, ont déjà été décrits de manière occasionnelle dans *CYP1B1* dont le glaucome primaire congénital reste la manifestation clinique principale. Deux des trois patients présentent un glaucome associé à l'AP. Les six variants retrouvés dans cette série ont précédemment été décrits dans la littérature chez des patients présentant une DSA ou un glaucome primaire congénital (Tableau 7). Actuellement, il n'a pas été identifié de corrélation génotype-phénotype évidente dans *CYP1B1* permettant de prédire l'atteinte oculaire (Kelberman *et al.*, 2011). De même, bien qu'il pourrait avoir un rôle dans le développement du réseau trabéculaire, la physiopathologie du glaucome congénital primaire dans *CYP1B1* n'a pas été clairement identifiée (Lewis *et al.*, 2017).

2.5. Variants dans *FOXE3*

Chez trois patients présentant un phénotype oculaire sévère de microphthalmie complexe bilatérale avec AP, des variations causales dans le gène *FOXE3* ont été identifiées (Tableau 8). Ce gène code pour un facteur de transcription comportant un domaine *forkhead* de liaison à l'ADN (Semina et al., 2001). Cible moléculaire du gène *PAX6*, il est exprimé spécifiquement durant le développement cristallinien et participe à la formation de la vésicule cristallinienne.

La **patiente 64** (ADN160112) est une enfant de 4 ans qui présente une microphthalmie complexe avec AP unilatérale. L'analyse de *FOXE3* a permis d'identifier le variant pathogène c.232G>A, p.(Ala78Thr), à l'état homozygote, également présent à l'état homozygote chez sa sœur qui présente un phénotype similaire. L'enquête parentale retrouve le variant à l'état hétérozygote chez chacun des deux parents. Cette famille a déjà été rapportée dans la littérature (Plaisancié, Ragge, et al., 2018).

La **patiente 70** (SG170739) est une enfant de 3 ans présentant une microphthalmie bilatérale sévère, complexe, avec AP bilatérale. La mère de la patiente présente une microphthalmie bilatérale complexe avec microcornée et anomalie d'Axenfeld. Une tante et la grand-mère maternelles présentent une microphthalmie (unilatérale et bilatérale respectivement). Les analyses ont mis en évidence le variant pathogène hétérozygote c.960A>C, p.(*320Cys>T*72), responsable d'une suppression du codon stop. Ce variant a été précédemment rapporté dans des familles avec des DSA de transmission autosomique dominante (Doucette et al., 2011). En raison de l'absence de prélèvements, l'enquête parentale n'a pas été réalisée.

La **patiente 91** (SG200734), âgée de 5 mois, présente une microphthalmie complexe avec AP. Elle n'a pas d'antécédents familiaux particuliers hormis une myopie forte unilatérale chez la mère. Le panel de 119 gènes (DO-2) a retrouvé deux variants pathogènes hétérozygotes dans *FOXE3* : c.232G>A, p.(Ala78Thr), déjà décrit à l'état homozygote chez deux sœurs présentant un phénotype similaire (microphthalmie complexe et AP) (Plaisancié, Ragge, et al., 2018) et c.253dupG, p.(Ala85Glyfs*200). Bien que l'enquête parentale n'ait pas pu être réalisée, l'analyse des *reads* montre le caractère en *trans* des deux variants (Figure 15).

Tableau 8: Variants identifiés dans le gène *FOXE3*.

D : délétère, *NA* : non applicable, ¹ logiciels de prédiction *in silico* utilisés : SIFT, MutTaster et Polyphen-2, ² Richards et al., 2015

SNV	Fréquence dans gnomAD	Prédictions <i>in silico</i> ¹	Domaine protéique	ClinVAR	Littérature	Classification ACMG ²
c.232G>A, p.(Ala78Thr)	0.004%	D,D,D	fork head	pathogenic (427852)	Plaisancié <i>et al.</i> 2018	probablement pathogène (PM2, PP1, PP2, PP3, PP5)
c.253dupG, p.(Ala85Glyfs*200)	absent	NA	NA	absent	absent	probablement pathogène (PVS1, PM2)
c.960A>C, p.(*320Cysext*72) (stop loss)	absent	NA	NA	absent	Doucette <i>et al.</i> 2010	probablement pathogène (PM2, PM4, PP5)

Les variations délétères du gène *FOXE3* sont associées à des anomalies sévères du développement oculaire de transmission autosomique récessive (84%) ou plus rarement dominantes (16%) (Plaisancié, Ragge, *et al.*, 2018). Bien qu'aucun des trois patients que nous rapportons ne présente d'anomalies extra-oculaires, des formes syndromiques, notamment associées à des troubles du neurodéveloppement, sont décrits chez 9% des patients.

Une corrélation génotype-phénotype a été mise en évidence (Plaisancié, Ragge, *et al.*, 2018). Dans les formes récessives, les mutations tronquantes sont dans la plupart des cas associées à un phénotype oculaire sévère, volontiers avec des signes extra-oculaires, tandis que les variants faux-sens sont associés à une atteinte oculaire isolée et de sévérité moins importante (DSA) dans un tiers des cas. Les formes dominantes sont liées à des variants entraînant une extension C-terminale de la protéine et sont associées à un phénotype oculaire isolé et modéré (DSA).

Deux mécanismes moléculaires différents semblent être responsables des deux modes de transmission : une perte de fonction dans les formes récessives avec une moins bonne capacité à lier l'ADN et/ou activer la transcription d'une part, et d'autre part, un « gain de fonction » dans les formes dominantes (Islam *et al.*, 2015; Plaisancié, Ragge, *et al.*, 2018). Enfin, des variants faux-sens hétérozygotes dans la partie 3' du domaine *forkhead* ont été associées à des dilatation de l'aorte ascendantes sans atteinte oculaire (Kuang *et al.*, 2016). De façon surprenante, bien qu'il présente un variant entraînant une suppression du codon stop avec extension C-terminale, le patient P70 présente un phénotype oculaire sévère qui ne rentre pas dans corrélations établies. Il serait donc intéressant d'étudier la ségrégation du variant dans la famille où plusieurs individus sont atteints et de chercher un éventuel facteur modificateur, notamment un second variant dans un autre gène de développement oculaire.

1.1. Variants dans *SOX2*

De façon surprenante, nous avons retrouvé chez deux patientes non apparentées un variant délétère dans le gène *SOX2*, le gène majoritairement responsable d'anophtalmie/microphtalmie (Plaisancié *et al.*, 2019), (Tableau 9).

La **patiente 45** (ADN130192), un nourrisson de 1 an, présente une microphtalmie complexe unilatérale (OD LA : 16mm à 1 mois) avec AP objectivée lors d'un examen sous anesthésie générale suite à la découverte d'un leucome cornéen central à la naissance (Figure 16). Elle présente également un décalage des acquisitions. Les analyses moléculaires ont mis évidence chez elle le variant tronquant c.22G>T p.(Glu8*) dans le gène *SOX2*. La présence de ce variant, dont l'enquête parentale a montré qu'il était *de novo*, a été confirmé sur un second prélèvement indépendant, il est considéré comme pathogène.

La **patiente 92** (ADN200107), un nouveau-né présentant une anophtalmie gauche et une AP droite objectivée à l'examen sous anesthésie générale (opacité cornéenne et adhésions irido-cornéennes), présente également un variant tronquant c.70_89del p.(Asp24Argfs*65) dans le gène *SOX2*, précédemment décrit chez un patient présentant une anophtalmie bilatérale et un retard de croissance staturo-pondéral (Suzuki *et al.*, 2014). Elle n'avait pas de malformation connue mais le bilan morphologique n'était pas complet à la dernière évaluation.

Tableau 9 : Variants identifiés dans le gène *SOX2*.

¹ Richards *et al.*, 2015

SNV	Fréquence dans gnomAD	ClinVAR	Littérature	Classification ACMG ¹
c.22G>T, p.(Glu8*)	absent	absent	absent	Pathogène (PVS1, PM2, PM6)
c.70_89del, p.(Asp24Argfs*65)	absent	pathogenic (94104)	Suzuki <i>et al.</i> 2014	Pathogène (PVS1, PM2, PP5)

Les anomalies oculaires associées à *SOX2* sont souvent bilatérales et sévères et peuvent toucher l'ensemble des structures du globe oculaire: anophtalmie, microphthalmie, colobome, cataracte, hypoplasie du nerf optique (Chassaing *et al.*, 2014; Suzuki *et al.*, 2014). Des signes extra-oculaires sont fréquemment associés avec en particulier une DI, un retard de croissance staturo-pondérale, une atrésie de l'œsophage, des anomalies génitales, des malformations cérébrales et pituitaires. Une grande variabilité est cependant notée avec une asymétrie de l'atteinte oculaire, voire l'absence de malformation oculaire chez certains patients (Errichiello *et al.*, 2018). Bien que des DSA aient été occasionnellement décrites chez des patients avec un variant délétère dans *SOX2* (Bakrania *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2008), aucune AP n'avait été rapportée dans la littérature jusqu'à présent.

Ce gène code pour un facteur de transcription qui joue un rôle critique dans le développement oculaire et participe à la différenciation du segment antérieur (Hever *et al.*, 2006; Hwang *et al.*, 2020). Il est notamment exprimé dans la vésicule cristallinienne où il interagit avec PAX6 dans son développement (Kelberman *et al.*, 2006). De plus, l'importance de *SOX2* dans la régulation des cellules souches épithéliales du limbe, qui participent au renouvellement de l'épithélium cornéen et donc à sa transparence, a été montrée dans le modèle murin et sur des cellules cornéennes humaines (Bhattacharya *et al.*, 2019; Hwang *et al.*, 2020). Cette dernière fonction a d'ailleurs ouvert la porte à de potentielles approches thérapeutiques utilisant l'activation de *SOX2* dans les pathologies constitutionnelles de l'endothélium cornéen. De la même manière, l'activation de *SOX2* pourrait constituer une approche thérapeutique intéressante pour traiter l'opacité cornéenne dans l'AP qui résulte en effet d'une altération des couches postérieures de la cornée dont l'endothélium cornéen.

La description de ces deux patientes élargit donc le spectre phénotypique des mutations de *SOX2* et souligne, outre son rôle majeur dans la croissance du globe oculaire, son importance dans le maintien de la transparence de la cornée, ouvrant la voie vers des traitements potentiels.

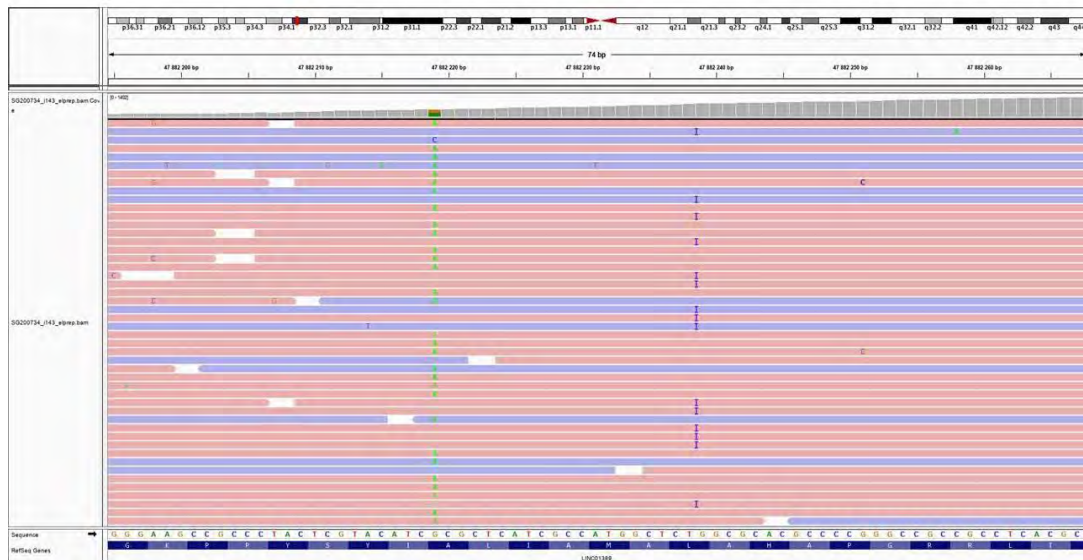


Figure 15: Les deux variants retrouvés dans le gène FOXE3 chez le patient 91 sont observés en trans
 Visualisation des reads alignés (fichier BAM) à l'aide du logiciel IGV du patient P91 (SG200734)
 montrant que les deux variants pathogènes dans FOXE3 sont supportés par des reads différents.



Figure 16 : Examen oculaire de la patiente 45 qui présente une microphthalmie complexe droite avec AP et qui a un variant pathogène dans le gène SOX2.
 (haut) photographie montrant l'opacité cornéenne droite.
 (bas) échographie de l'œil droit montrant des adhérences irido-cornéennes

1.2. Variants dans *PITX2*

Un patient présente un variant causal dans le facteur de transcription *PITX2*.

Le **patient 52** (ADN150121) est un enfant de 4 ans qui présente une microphthalmie avec une AP à droite et une aniridie à gauche. Il a par ailleurs des troubles du spectre autistique et des agénésies dentaires. Les analyses moléculaires ont retrouvé à l'état hétérozygote le variant probablement pathogène faux-sens c.311T>C, p.(Phe104Ser) du gène *PITX2* (Tableau 10).

Tableau 10 : Variant identifié dans le gène *PITX2*.

D : délétère, ¹ logiciels de prédiction *in silico* utilisés : SIFT, MutTaster et Polyphen-2, ² Richards et al., 2015

SNV	Fréquence dans gnomAD	Prédictions <i>in silico</i> ¹	Domaine protéique	ClinVAR	Littérature	Classification ACMG ²
c.311T>C, p.(Phe104Ser)	absent	D, D, D	homeobox	absent	absent	Probablement pathogène (PM1, PM2, PP2, PP3)

Ce gène est habituellement lié au syndrome d'Axenfeld-Rieger qui associe notamment une DSA, souvent une anomalie d'Axenfeld-Rieger mais des AP ont déjà été décrites (Doward *et al.*, 1999) et une hypodontie (Seifi *et al.*, 2018). Bien que la pénétrance soit réputée complète, une grande variabilité d'expression, y compris intra-familiale, est classiquement décrite.

L'anomalie oculaire et les anomalies dentaires du patient P52 sont donc expliquées par ce variant dans le gène *PITX2*. Les troubles du spectre autistique qu'il présente ne sont en revanche pas expliqués par cette variation puisque les troubles du neurodéveloppement ne sont habituellement pas décrits dans ce syndrome.

1.3. Variants dans *RARB*

Une patiente possède un variant causal dans le gène *RARB* qui code pour le récepteur à l'acide rétinoïque, une voie importante dans le développement embryonnaire de nombreux organes dont l'œil.

La **patiente 65** (SG161828) est une fille de 10 ans présentant une microphthalmie bilatérale complexe (LA 20mm OD/21mm OG), avec cataracte postérieure bilatérale et une AP à gauche, associée à une tétraparésie dystonique progressive, prédominant aux membres inférieurs, sans DI associée. L'analyse du panel NGS de 24 gènes (DO-1) a permis d'identifier une variation probablement pathogène c.1151G>A p.(Gly384Asp) à l'état hétérozygote (Tableau 11).

Tableau 11: Variant identifié dans le gène *RARB*.

D : délétère, ¹ logiciels de prédiction *in silico* utilisés : SIFT, MutTaster et Polyphen-2, ² Richards et al., 2015

SNV	Fréquence dans gnomAD	Predictions <i>in silico</i> ¹	Domaine protéique	ClinVAR	Littérature	Classification ACMG ²
c.1151G>A, p.(Gly384Asp)	absent	D, D, D	absent	absent	absent	Probablement pathogène (PM2, PP2, PP3)

Les altérations du gène *RARB* ont été initialement décrites dans une forme syndromique de micro/anophthalmie (syndrome PDAC ou Matthew-Wood) avec hernie diaphragmatique, hypoplasie pulmonaire et une cardiopathie congénitale (Srour et al., 2013) dont le gène principalement responsable est le gène *STRA6*, également impliqué dans la voie de l'acide rétinoïque (Chassaing et al., 2013).

Plus récemment, un tableau associant malformations oculaires, DI et dystonie a été décrit chez des patients avec des variants « gain de fonction » dans le gène *RARB* montrant l'importance d'une régulation fine de la voie de l'acide rétinoïque (Srour et al., 2013). En dehors de la DI, la patiente que nous rapportons présente un tableau similaire à celui décrit. Le variant faux-sens qu'elle présente (p.(Gly384Asp)) est d'ailleurs proche de l'acide aminé 387 altéré de façon récurrente (p.Arg387Cis/Ser/Leu) (Srour et al., 2016; Wangtiraumnay et al., 2019).

1.4. Variants dans *PTCH1* et *COL4A1*

Dans la famille du **patient P27** (ADN100006), précédemment rapportée (Chassaing *et al.*, 2016), deux variants ségrégent avec la pathologie (Figure 17). Le cas index (patient 27) a une DSA bilatérale avec AP sur un œil et anomalie d'Axenfeld-Rieger sur l'œil controlatéral, dans un contexte d'hémiplégie congénitale suite à une hémorragie cérébrale anténatale. Son frère a une épilepsie focale avec des calcifications intracérébrales et un décalage des acquisitions. Sa sœur a un glaucome congénital. Leur mère a un embryotoxon unilatéral, une opacité cornéenne centrale sans synéchie, ainsi que des signaux hyper-intenses de la substance blanche.

Tableau 12 : Variants identifiés dans les gènes *PTCH1* et *COL4A1*.

D : délétère, ¹ logiciels de prédiction *in silico* utilisés : SIFT, MutTaster et Polyphen-2, ² Richards *et al.*, 2015

Gène	SNV	Fréquence dans GnomAD	Predictions <i>in silico</i> ¹	Domaine protéique	ClinVAR	Littérature	Classification ACMG ²
<i>PTCH1</i>	c.3947A>G, p.(Tyr1316Cys)	0.05%	T, D, D	-	Conflicting (136471)	P20 Chassaing <i>et al.</i> 2016	Probablement pathogène (PS1, PP2, PP3)
<i>COL4A1</i>	c.615+1G>A	absent	NA	NA	-	-	Pathogène (PVS1, PM2, PP1)

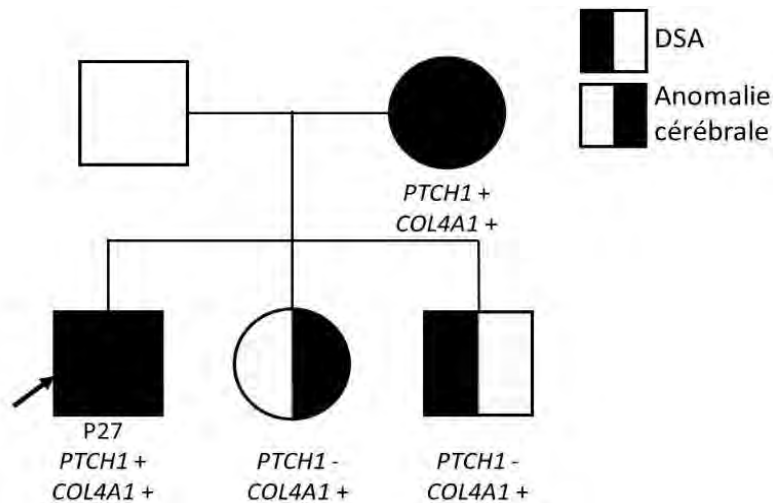


Figure 17: Arbre généalogique de la famille du patient 27

Ségrégation des variants dans les gènes *PTCH1* (c.3947A>G) et *COL4A1* (c.615+1G>A). Le résultat des individus testés est indiqué par un « + » (variant présent) ou un « - » (variant absent).

Le variant c.3947A>G, p.(Tyr1316Cys) dans le gène *PTCH1*, classé pathogène après étude *in vivo* à l'aide d'un modèle de poisson zèbre (Chassaing *et al.*, 2016) (Tableau 12), est retrouvé chez le patient P27 et sa mère. Le gène *PTCH1* a été associé à des malformations oculaires diverses (microphthalmie, colobome, DSA) de pénétrance incomplète (Chassaing *et al.*, 2016).

Le variant d'épissage c.615+1G>A dans le gène *COL4A1* (Tableau 12) a été retrouvé chez les quatre membres atteints de la famille. Ce gène code pour la chaîne alpha 1 du collagène de type IV, un élément essentiel de la matrice extracellulaire présent dans de nombreux tissus. Des altérations de ce gène ont été associées à un spectre phénotypique large, notamment à des pathologies des petites artères cérébrales, des néphropathies, et des anomalies oculaires de diverses natures dont l'AP (Deml *et al.*, 2014; Meuwissen *et al.*, 2015; Faber *et al.*, 2020).

L'effet réciproque des deux variants *COL4A1* et *PTCH1* est donc possiblement modifié. Les individus de la famille ayant les deux variants ont exprimé une atteinte plus complète à la fois oculaire et neurologique.

1.5. Variants dans *HCCS*

Une patiente présente un variant pathogène dans le gène *HCCS* présent sur le chromosome X qui code une enzyme liant l'hème au cytochrome (Tableau 13). Ce gène est associé chez les filles hétérozygotes à un syndrome associant microphthalmie et défauts linéaires cutanés (Wimplinger *et al.*, 2006), qui est caractérisé par des anomalies oculaires variées (microphthalmie, kystes orbitaux, AP...), une dysplasie cutanée linéaire du cou, de la face et du menton, ainsi qu'une DI, une épilepsie et une agénésie du corps calleux. Il est létal chez les garçons hémizygotes.

Tableau 13: Variant identifié dans le gène *HCCS*.

¹ Richards *et al.*, 2015

SNV	Fréquence dans GnomAD	ClinVAR	Littérature	Classification ACMG ¹
c.589C>T, p.(Arg197*)	absent	pathogenic (11670)	Patient 2 Van Rahden <i>et al.</i> 2014	pathogène (PVS1, PM2, PM6, PP3, PP5)

La **patiente 7** (ADN070099) est un nourrisson décédé à 4 mois de vie des suites d'une cardiomyopathie avec non compaction du ventricule gauche et un aspect de cardiopathie histiocytoïde à l'histologie. Elle a précédemment été rapportée dans la littérature (van Rahden *et al.*, 2014). Sur le plan oculaire, elle avait une microphthalmie gauche extrême avec hypoplasie du nerf optique et une AP à droite. Elle présentait par ailleurs un retard statural de début anténatal, des anomalies cérébrales avec une hypoplasie du corps calleux, une substance blanche nettement hypoplasique, une absence de *septum pellucidum*. L'analyse du gène *HCCS* a mis en évidence le variant non-sens *de novo* c.589C>T p.(Arg197*) après la découverte d'un biais majeur ou complet de l'inactivation de l'X (2:98).

1.6. VSI ou variant n'expliquant pas le phénotype oculaire

a. *PXDN* (NM_012293)

Nous avons mis en évidence un VSI dans le gène *PXDN* chez le **patient 18** (ADN090062), âgé de 3 ans, qui présente une AP bilatérale, sporadique, isolée. Le gène *PXDN*, qui code pour la peroxidase, est classiquement associé à des DSA, avec ou sans microphthalmie associée, de transmission autosomique récessive (Zazo-Seco *et al.*, 2020). Ce VSI c.2569T>C (p.Cys857Arg), présent à l'état homozygote, est absent des bases de données (gnomAD, ClinVar), est prédit pathogène *in silico* (SIFT, MutTaster et Polyphen-2), affecte un acide aminé très conservé au sein des espèces (jusqu'à *C. elegans*) et est situé au sein du domaine peroxydase (PM1, PP2, PP3). L'enquête parentale n'a pas pu être réalisée en l'absence de prélèvement, nous ne pouvons donc pas exclure une délétion en *trans*.

b. *YAP1* (NM_001282101)

Le **patient 19** (SG090560) présente une AP bilatérale isolée, de même que sa sœur et sa mère qui présentent toutes les deux une DSA. L'analyse du panel de 119 gènes (DO-2) a mis en évidence le variant c.761A>G (p.Lys254Arg) dans le gène *YAP1*, considéré comme de signification inconnue (PM2, PP3). Ce variant, absent des bases de données (gnomAD, ClinVar) et de la littérature, est prédit pour altérer l'un des deux domaines d'interaction protéine-protéine (WW2) dont les fonctions restent en partie méconnues (Williamson *et al.*, 2014). Faute de prélèvement, l'enquête familiale n'a pu être réalisée.

YAP1 est un co-activateur transcriptionnel qui intervient dans la voie de signalisation Hippo qui joue un rôle notamment dans le contrôle de la taille des organes chez les animaux. Des variants « perte de fonction » dans ce gène sont associés à des colobomes (irien et/ou chorio-rétinien) et à des microphthalmies isolés ou syndromiques (fente labio-palatine, surdité, troubles du neurodéveloppement) (Williamson *et al.*, 2014). A notre connaissance, aucune AP ni autre DSA n'a été rapportée ce jour dans la littérature associée à ce gène.

c. *ITPR1* (NM_001099952)

Un VSI, c.4222C>T (p.Arg1408Cys), a également été identifié dans le gène *ITPR1* (PM2, PP3) chez le **patient 32** (ADN110013) qui présente une AP bilatérale, isolée et sporadique. Ce variant faux-sens est absent des bases de données (gnomAD, ClinVar), de la littérature et est prédit pathogène *in silico* (SIFT, MutTaster et Polyphen-2).

Ce gène code pour un canal calcique à la membrane du réticulum endoplasmique activé par l'inositol 1,4,5-triphosphate. Il est associé au syndrome de Gillespie, de transmission autosomique récessive ou dominante, dans lequel on retrouve une anomalie de l'iris, une ataxie cérébelleuse non progressive et une DI (Gerber *et al.*, 2016). Bien qu'il soit difficile de conclure quant à l'implication de ce variant, en l'absence notamment d'enquête parentale, le phénotype de notre patient est peu évocateur de ce syndrome.

d. *ALX4* (NM_021926)

Le **patient 69** (ADN170084), un garçon âgé de 1 an, présente, associé à une AP bilatérale, une agénésie du corps calleux et une craniosténose. Un variant pathogène hétérozygote hérité de la mère dans le gène *ALX4*, c.793C>T p.(Arg265*), avait été mis en évidence avant l'analyse sur le panel 119 gènes (DO-2). Ce variant nonsense explique les lacunes pariétales que le patient et sa mère présentent, ainsi que sa craniosténose (Kayserili *et al.*, 2009), mais ne semble pas expliquer l'AP bilatérale et l'agénésie du corps calleux. Bien que des malformations oculaires, en particulier des microphthalmies, aient été décrites chez des patients avec des variants délétères homozygotes dans *ALX4* (Kayserili *et al.*, 2012), aucune malformation oculaire n'a été rapportée chez des patients hétérozygotes à notre connaissance.

e. *TPO* (NM_000547)

Au sein de la série, le **patient 74** (ADN170184) présentait une hypothyroïdie congénitale et des troubles du spectre autistique associés à une AP bilatérale. Cette hypothyroïdie congénitale, liée à un variant homozygote dans le gène *TPO* qui code pour la thyropéroxydase, était également présente chez ses deux frères dont l'examen oculaire était normal. Aucun SNV suspect n'a été retrouvé après analyse sur le panel de 119 gènes (DO-2).

A notre connaissance, aucune malformation oculaire n'a été rapportée en lien avec des variants pathogènes dans le gène *TPO* qui est responsable d'une hypothyroïdie congénitale isolée si elle est substituée précocement. Des DSA ont cependant été rapportées occasionnellement chez des individus avec une hypothyroïdie congénitale (Olivieri *et al.*, 2002; Örnek *et al.*, 2014) et des interactions entre les hormones thyroïdiennes et l'acide rétinoïque ont été mises en évidence récemment chez le poisson zèbre (Williams *et al.*, 2020). Il paraît cependant difficile de faire un lien entre le phénotype oculaire du patient et le déficit en thyropéroxydase en l'état actuel des connaissances.

f. *KMT2A* (NM_001197104)

La **patiente 81** (ADN190039), âgée de 11 ans, présente un syndrome de Wiedemann-Steiner, associant une DI légère, une agénésie du corps calleux, une hypertrichose et une dysmorphie crânio-faciale, en lien avec le variant pathogène *de novo* dans le gène *KMT2A* c.1520del p.(Pro507Leufs*60). L'analyse du panel de 119 gènes (DO-2) n'a pas retrouvé de SNV susceptible d'expliquer le phénotype oculaire.

D'autres malformations oculaires, notamment des microphthalmies et colobomes, ont été décrits dans ce syndrome (Baer *et al.*, 2018) mais aucune DSA n'a été rapportée à notre connaissance. Compte tenu de ces anomalies oculaires, les patients avec un syndrome de Wiedemann-Steiner devraient bénéficier d'un examen ophtalmologique systématique.

1.7. Grands réarrangements (CNVs)

Un CNV compatible avec le phénotype oculaire a été retrouvé chez six patients présentant une AP (Tableau 14). L'analyse d'un panel de gènes impliqués dans les anomalies du développement oculaire n'a retrouvé aucun variant suspect chez eux par ailleurs.

Tableau 14 : CNV identifiés

Patient (Reference)	Résultat CGH array	Taille	Gènes OMIM morbides	Littérature
2 (ADN070018)	arr[GRCh37] 11p13(31163340_32247946)x1	1,1Mb	<i>PAX6</i>	Lima Cunha <i>et al.</i> 2019
59 (SG160375)	arr[GRCh37] 6p25.3(1386995_1822630)x3	435 kb	<i>FOXC1, FOXF2, GMDS</i>	D'haene <i>et al.</i> 2011
4 (SG070674)	arr[GRCh37]22q11.2(19009792_21452445)x1	2,4Mb	<i>TBX1, LZTR1, SLC25A1, COMT</i>	Reis <i>et al.</i> 2015
84 (ADN190056)				
73 (SG170859)	arr[GRCh37]8q21.11q21.2(76564258_86393161)x1	10Mb	<i>PEX2, ZFHX4, IL7, MRPS28, PMP2, IMPA1, CA2</i>	
87 (SG192062)	arr[GRCh37] 13q31.1q33.2(83102407_106850391)x1	27,7Mb	<i>CLDN10, DAOA, DNAK3, ERCC5, FRF14, GPC6, MIR17HG, NALCN, PCCA, SLC10A2, SLITRK1, SLITRK6, TGDS, ZIC2</i>	Quélin <i>et al.</i> 2009

En dehors de la délétion du gène *PAX6*, décrite plus haut (page 55), et de la duplication du gène *FOXC1*, décrite ci-dessous, les CNV n'intéressaient pas des gènes classiquement associés à des anomalies du développement oculaire. Ces diagnostics illustrent la place de la recherche de CNV chez des patients présentant une AP ou plus largement une anomalie du développement oculaire afin de progresser sur le plan diagnostique chez des patients pour lesquels aucun SNV suspect n'a été retrouvé après analyse (Plaisancié, Tarilonte, *et al.*, 2018).

Ils montrent également l'importance d'un examen ophtalmologique minutieux chez les individus ayant un CNV identifié, en particulier lorsqu'ils présentent un trouble du neurodéveloppement, afin de ne pas méconnaître une anomalie du développement oculaire responsable d'un déficit visuel.

α. Région 6p25.3 – FOXC1

Le **patient 59** (SG160375) est un enfant de 16 mois avec une AP bilatérale modérée. L'UBM retrouvait en effet une disparition de la membrane de Descemet dans le cadran supérieur de l'œil droit (Figure 18) mais une membrane intacte à gauche. Des synéchies irido-cornéennes filiformes ont été notées des deux côtés. Les autres structures de l'œil sont sans anomalie, le globe oculaire est de taille normale (LA OD 21mm et OG 20,85mm à l'âge de 9 mois). Sur le plan familial, sa mère est suivie pour un glaucome depuis l'âge de 8 ans, le grand-père maternel présente également un glaucome et une pathologie irienne ainsi que la mère de ce dernier. L'analyse moléculaire du panel de 119 gènes (DO-2) a mis en évidence une duplication du gène *FOXC1*, confirmée par CGH-array (Tableau 14). Cette duplication est héritée de la mère symptomatique.

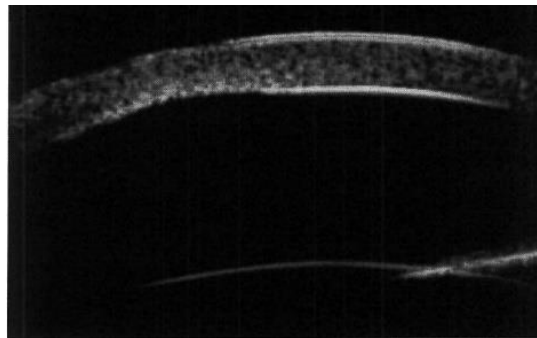


Figure 18 : échographie du cadran supérieur de l'œil droit du patient 59.

Notez l'amincissement de la cornée et la disparition de la ligne postérieure hyperéchogène correspondant à la membrane de Descemet.

Le gène *FOXC1* code pour un facteur de transcription à domaine *forkhead* qui serait notamment impliqué dans la migration oculaire des cellules issues de la crête neurale en interaction avec le facteur de transcription PITX2 qui le régule négativement (Ma *et al.*, 2019). Ces deux gènes sont classiquement associés au syndrome d'Axenfeld-Rieger où ils représentent 40% des diagnostics mais d'autres DSA syndromiques ou isolées ont été décrites (Seifi *et al.*, 2018). En plus des SNV, à la fois des délétions et des duplications du gène *FOXC1* ont été associées à des DSA (D'haene *et al.*, 2011), illustrant l'importance d'un fin dosage de ce gène au cours du développement du segment antérieur de l'œil.

b. Région 22q11.2

Une délétion 22q11.2 a été mise en évidence chez deux cas index, les patients 4 et 84, qui présentent tous les deux une AP bilatérale syndromique sporadique. Le **patient 4** (SG070674), âgé de 14 ans lors de la dernière évaluation, présente une AP bilatérale diagnostiquée à la naissance pour laquelle il a bénéficié d'une greffe de cornée à droite. Il a par ailleurs une DI, des troubles du spectre autistique et une thrombo-neutropénie auto-immune. La **patiente 84** (ADN190056), une femme âgée de 42 ans, présente des signes extra-oculaires compatibles avec un syndrome de microdélétion 22q11.2 associés à une AP bilatérale.

Le syndrome de délétion 22q11.2 présente une grande variabilité phénotypique (Bassett *et al.*, 2011). Les signes caractéristiques sont des anomalies du palais (insuffisance vélo-pharyngée, fente palatine ou labiopalatine), une cardiopathie congénitale conotruncale (Communication Inter-Ventriculaire, Tétralogie de Fallot...), un déficit immunitaire, une hypoparathyroïdie (hypocalcémie, surtout en période néonatale), une dysmorphie crânio-faciale, des difficultés d'apprentissage ou une DI.

D'un point de vue oculaire, des anomalies de la réfraction, un strabisme, une amblyopie sont fréquemment rencontrés chez les patients présentant une délétion 22q11.2 (Casteels *et al.*, 2008). Un examen ophtalmologique est d'ailleurs recommandé au moment du diagnostic d'après le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDSS) édité en novembre 2015 (Sarda *et al.*, 2015). Les malformations oculaires, en revanche, sont décrites comme rares. On retrouve cependant des DSA avec un embryotoxon postérieur chez la moitié des patients examinés dans une série de patients avec une microdélétion 22q11.2 (Casteels *et al.*, 2008). L'AP n'a en revanche été rapportée qu'occasionnellement (Casteels *et al.*, 2008; Mataftsi *et al.*, 2011; Reis *et al.*, 2015). La présence de ce remaniement chez 2% (2/94) des patients dans notre série suggère que la microdélétion 22q11.2 pourrait être une cause non négligeable d'AP.

La physiopathologie des DSA dans la délétion 22q11.2 n'a pas encore été élucidée ce jour. Certains auteurs ont soulevé l'implication de *TBX1*, le gène majeur de ce syndrome, dans la voie de l'acide rétinoïque, dont nous avons précédemment décrit l'importance dans le développement oculaire, ainsi que ses interactions avec PITX2, comment pouvant expliquer le phénotype oculaire retrouvé chez une partie des patients avec une délétion 22q11.2 (Papangelis *et al.*, 2013; Reis *et al.*, 2015).

c. Région 8q21

La CGH-array a montré une délétion de 10Mb dans la région 8q21.11q21.2 chez la **patiente 73** (SG170859), un nourrisson de 12 mois avec une AP droite, une dysplasie du corps calleux, des difficultés alimentaires, une dysmorphie crânio-faciale (sourcils fins, fentes palpébrales en haut et en dehors, hypoplasie malaire, éversion de la lèvre inférieure). Cette délétion contient 7 gènes OMIM morbides, principalement associés à des pathologies de transmission autosomique récessive (Tableau 14).

Les délétions de la région 8q21.11 sont associées de manière variable à un déficit intellectuel, une dysmorphie faciale (visage rond, ptôse, philtrum court, arc de Cupidon et oreilles basses et proéminentes) et des anomalies des extrémités (Palomares *et al.*, 2011). Chez certains patients des malformations oculaires ont été décrites (sclérocornée, microphthalmie, cataracte...), et deux individus avec une AP présentant une délétion chevauchant celle de notre patiente ont déjà été rapportés (Happ *et al.*, 2016). Les auteurs avaient proposé deux gènes candidats pour expliquer ces malformations oculaires : *ZFHX4*, qui code pour un facteur de transcription particulièrement impliqué dans le neurodéveloppement, et *PEX2*, impliqué dans la biogenèse des peroxysomes et associé au syndrome de Zellweger (transmission autosomique récessive). Bien que nos données soient compatibles avec ces hypothèses, d'autres études sont nécessaires avant de pouvoir conclure quant à l'implication de ces gènes dans l'AP retrouvée chez ces trois patients.

d. Région 13q31-q33

La CGH-array a mis en évidence une délétion *de novo* de 27,7Mb dans la région 13q31.2-q33.3 chez le **patient 87**, un enfant présentant un décalage important des acquisitions (tenue de la tête acquise à 18 mois, tenue assise en trépieds et en cyphose de façon autonome à 20 mois), une surdité profonde bilatérale, une opacité cornéenne gauche, une microcéphalie, une ventriculomégalie infra et supratentorielle et atrophie de la fosse postérieure à l'IRM, une dysmorphie crânio-faciale (télécanthus avec hypoplasie des os propres du nez, oreilles discrètement basses implantées), un micropénis, des anomalies des extrémités et une rhizomélie. Cette délétion contient 14 gènes OMIM morbides (Tableau 14), dont le gène *ZIC2*.

Les délétions 13q sont associées à un phénotype variable avec une corrélation génotype-phénotype évoquée en fonction de la région atteinte (Quélin *et al.*, 2009). Les délétions emportant le gène *ZIC2* sont en effet généralement associées à un phénotype sévère avec des malformations cérébrales, une holoprosencéphalie notamment, et sont souvent de diagnostic anténatal. Le patient 87 présente en effet un décalage sévère des acquisitions. Il n'a en revanche aucun signe d'holoprosencéphalie à l'IRM.

Des malformations oculaires (microphthalmie, colobome, aniridie, anomalie de Rieger) ont occasionnellement été décrites chez des patients présentant une délétion 13q dans la littérature (Quélin *et al.*, 2009) et dans la base de données Decipher (<https://decipher.sanger.ac.uk/>, patients 395338 et 400829). De façon intéressante, le rôle du facteur de transcription à doigt de zinc *zic2* dans le développement oculaire a été montré sur des modèles de poisson-zèbre (Sedykh *et al.*, 2017). Cependant, pour l'un des patients avec une DSA (anomalie de Rieger, patient 400829 sur Decipher) la délétion ne recouvre pas le gène *ZIC2*. D'autres études sont donc nécessaires avant de pouvoir relier ce gène au phénotype oculaire des patients, d'autant plus que seulement une petite partie des patients avec une délétion emportant *ZIC2* présentent un phénotype oculaire.

e. CNV de signification inconnue ou sans lien avec le phénotype oculaire

Une délétion 3p14 de 4,9Mb a été mise en évidence à la CGH-array (arr[GRCh37]3p14(60472496-65385423)x1) chez le **patient 72** (ADN170092), âgé de 4 mois, qui présentait une malformation oculaire bilatérale (AP unilatérale et un colobome irien bilatéral), associée à un décalage des acquisitions et des difficultés alimentaires. Le seul gène OMIM morbide contenu dans cette délétion est *ATXN7*, associé à une ataxie spino-cérébelleuse autosomique dominante par expansion de triplets CAG (Bah *et al.*, 2020). Des délétions chevauchantes ont été rapportées comme pathogènes chez plusieurs patients avec une DI et une dysmorphie crânio-faciale (Parmeggiani *et al.*, 2018). Bien que cette délétion soit considérée comme pathogène, il paraît difficile de faire un lien évident avec le phénotype oculaire de la patiente, d'autant plus qu'aucune malformation oculaire n'a été rapportée dans la littérature.

Une duplication du gène *SOX3* a été mise en évidence chez le **patient 86** (ADN190182), un fœtus masculin interrompu à 18 semaines d'aménorrhée (SA) devant un myéloméningocèle lombaire avec une malformation de Chiari de type 2 et des pieds bots. Cette duplication Xq27.1 est héritée de la mère qui présente également une AP bilatérale. L'examen fœtal a montré une malformation oculaire avec une chambre antérieure extrêmement réduite, des adhésions lenticulo-cornéennes et une absence de la membrane de Descemet en faveur d'une AP. Aucun variant suspect n'a été identifié après l'analyse du panel de 119 gènes (DO-2) chez l'enfant et la mère. Aucune malformation oculaire n'a été associée à des duplications du gène *SOX3* à ce jour (Arya *et al.*, 2018), cette duplication explique donc le myéloméningocèle mais n'explique pas l'AP retrouvée dans cette famille. A noter cependant qu'une inversion péricentrique du chromosome X avec un des points de cassure près de *SOX3* a été décrit dans une famille avec une AP (une mère et son fils) (Bleyl *et al.*, 2007).

CHAPITRE V : CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons montré que l'AP était une malformation oculaire rare, affectant environ 2,5 personnes sur 100 000 naissances vivantes. Bien qu'il s'agisse d'une maladie rare, son étude peut aider à une meilleure compréhension de la physiopathologie et au développement de nouvelles thérapeutiques de pathologies plus fréquentes affectant le segment antérieur de l'œil, en particulier la cornée. Grâce au centre de référence constitutif CARGO du CHU de Toulouse et à l'activité d'expertise du laboratoire, nous avons pu réunir 94 patients avec un diagnostic d'AP explorés sur le plan génétique, ce qui constitue la plus grande série de patients avec une AP génotypés.

Après analyse, un diagnostic moléculaire a été identifié chez 1/3 des patients, avec, sans surprise, *B3GLCT* et *PAX6* comme premiers gènes impliqués dans les AP syndromiques et isolées respectivement. Le développement du NGS a permis l'exploration simultanée de multiples gènes associées à des malformations oculaires. Ces gènes pour lesquels des altérations ont été retrouvées chez des patients avec une AP sont impliqués dans plusieurs voies de signalisation importantes dans le développement du segment antérieur de l'œil. Le facteur de transcription *PAX6*, chef d'orchestre du développement oculaire, guide la migration oculaire des cellules issues des crêtes neurales en coordination avec d'autres facteurs de transcription comme *PITX2*, *FOXC1*. L'association de l'AP à des variants causaux dans les gènes *PITX3* et *FOXE3* montre l'importance d'un développement correct du cristallin dans la formation du segment antérieur, ces deux gènes codent pour des facteurs de transcription jouant un rôle clef dans la formation et la différenciation de la vésicule cristallinienne. En plus de ces facteurs de transcription, des gènes codant pour des protéines de la matrice extracellulaire (*COL4A1*) ou encore des enzymes (*B3GLCT*, *CYP1B1*) ont été associés à l'AP. La voie du métabolisme de l'acide rétinoïque semble également jouer un rôle important dans le développement du segment antérieur puisqu'on retrouve notamment *RARB* parmi les gènes impliqués (Cvekl A, *et al.* 2009).

Au-delà de la découverte de nouveaux gènes, grâce au séquençage de l'exome ou du génome, ces techniques ont élargi le spectre phénotypique de gènes dont l'implication dans les anomalies du développement oculaire était déjà connue. La majorité des diagnostics moléculaires faits aujourd'hui le sont sur des gènes qui étaient déjà connus et explorés auparavant par séquençage Sanger (Ma *et al.*, 2020; Thanikachalam *et al.*, 2020) et le taux diagnostique retrouvé en exome (Weh, Linda M. Reis, *et al.*, 2014) est similaire à celui que nous retrouvons sur le panel ciblé de 119 gènes réalisé à Toulouse.

Nous rapportons notamment ici deux patientes présentant une AP avec des variants pathogènes dans *SOX2*, un gène majeur de micro/anophtalmie dont l'association à des DSA n'avait été qu'occasionnellement rapportée et jusqu'à présent jamais décrite dans un phénotype comme l'AP. Le gène *SOX2* garde donc encore sa part de mystère avec de nombreux rôles dans le développement oculaire qui continuent d'émerger. Il joue un rôle majeur dans le développement de multiples organes, en particulier leur croissance, mais également la fermeture de la fissure choroïdienne, et maintenant, serait impliqué dans la formation du segment antérieur de l'œil. Ce travail témoigne une fois de plus du large spectre phénotypique auquel sont associés les défauts d'expression du gène *SOX2*, avec une grande variabilité d'expression. Néanmoins, malgré ces résultats et la description de ce nouveau phénotype associé aux mutations de *SOX2*, aucune corrélation génotype-phénotype n'est clairement identifiée.

Malgré les progrès liés au développement du NGS, 2/3 des patients restent sans diagnostic moléculaire. Pour progresser sur le plan diagnostique, l'enjeu d'envergure ne semble plus tant être la découverte de nouveaux gènes que l'interprétation de variants affectant l'expression des gènes déjà connus.

Premièrement, dans les régions habituellement non couvertes sur les panels ciblés ou par WES : les régions introniques profondes et/ou les régions non traduites. L'interprétation de ces variants est souvent délicate et nécessite l'utilisation de techniques complémentaires en particulier l'étude de l'ARN, l'analyse multi-omics de modèles cellulaires ou animaux pour conclure quant à leur caractère délétère ou non. Ces travaux peuvent cependant apporter un diagnostic chez un nombre non négligeable de patients, comme cela a été montré dans le gène *PAX6* (Plaisancié, Tarilonte, *et al.*, 2018).

De la même manière, des variants hypomorphes dans les régions codantes pourraient avoir un impact au sein des interactions complexes observées durant le développement oculaire où un dosage génique précis est requis pour de nombreux gènes. Des variants synonymes, en plus d'un impact potentiel sur l'épissage, peuvent par exemple altérer l'usage des codons et donc l'expression du gène comme montré avec le gène *SHH* (Kim *et al.*, 2020).

Des variants dans les régions régulatrices (enhancers/silencers, régions promotrices) affectant l'expression de gènes connus dans le développement oculaire peuvent également expliquer une partie des diagnostics. On peut par exemple citer l'élément régulateur SIMO, impliqué dans une boucle d'auto-amplification du gène *PAX6* (Bhatia *et al.*, 2013). Ces régions sont identifiables uniquement par WGS, le WES ne couvrant que les séquences codantes des gènes, soulignant encore l'apport de cette technologie récemment démocratisée.

Dans une famille, nous avons identifié deux variants qui ségrégent avec le phénotype avec un variant probablement pathogène dans *PTCH1* modifiant possiblement le phénotype associé au variant pathogène *COL4A1*. Des modes d'hérédité non-mendéliens (gènes modificateurs, digénisme voire oligogénisme) peuvent également expliquer le phénotype de certains patients comme déjà montré dans un certain nombre de pathologies (Deltas, 2018), par exemple dans les cardiomyopathies dilatées où un mécanisme impliquant plusieurs gènes a été décrit (Petropoulou *et al.*, 2017; Cowan *et al.*, 2018).

Pour finir, les variants de structure peuvent également être responsables d'un nombre important de diagnostics. Au-delà des CNV qui représentent 6% des diagnostics au sein de notre série, des variants de structure équilibrés peuvent également être impliqués en interrompant un gène ou en altérant l'architecture 3D du génome (notamment un TAD, Topologically Associated Domain, par exemple) (Spielmann *et al.*, 2018).

Enfin, ce travail montre qu'au-delà des possibilités techniques permises aujourd'hui et accessibles à tous, les compétences cliniques sont au cœur du diagnostic moléculaire car nécessaires à l'interprétation des données de séquençage que ce soit dans le codant (WES) ou le non codant (WGS). Le dialogue entre les généticiens cliniciens et biologistes est donc plus important que jamais avec la complexification de l'interprétation des analyses. Les gènes continuent néanmoins de nous surprendre comme nous avons pu le voir avec *SOX2*. De nombreux défis restent donc à relever dans l'exploration des patients avec une AP. La démocratisation de nouvelles technologies, notamment le WGS, permettra sans doute de donner un diagnostic moléculaire chez un nombre croissant de patients et par la même occasion d'améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette malformation oculaire qui restent encore mal connus.

Vu la lettre du Prof.

Professeur Patrick CALVAS
RPPS : 10003863347
Génétique Médicale
CHU HOPITAL PURPAN
 TSA 400031
31059 TOULOUSE CEDEX 9

Vu par mail
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - 1

Didier CARRIE

Didier CARRIE

BIBLIOGRAPHIE

- Alghamdi, M., Alkhamis, W. H., Bashiri, F. A., *et al.* (2020) 'Expanding the phenotype and the genotype of Stromme syndrome: A novel variant of the CENPF gene and literature review', *European Journal of Medical Genetics*, 63(5), p. 103844. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103844.
- ALSomiry, A. S., Gregory-Evans, C. Y. and Gregory-Evans, K. (2019) 'An update on the genetics of ocular coloboma', *Human Genetics*, 138(8–9), pp. 865–880. doi: 10.1007/s00439-019-02019-3.
- Ansari, M., Rainger, J., Hanson, I. M., *et al.* (2016) 'Genetic Analysis of "PAX6-Negative" Individuals with Aniridia or Gillespie Syndrome', *PloS One*, 11(4), p. e0153757. doi: 10.1371/journal.pone.0153757.
- Arya, S. K., Raj, A., Bamotra, R. K., *et al.* (2018) 'Indications and graft survival analysis in optical penetrating keratoplasty in a tertiary care center in North India: a 5-year study', *International Ophthalmology*, 38(4), pp. 1669–1679. doi: 10.1007/s10792-017-0641-0.
- Aubert-Mucca, M., Pernin-Grandjean, J., Marchasson, S., *et al.* 'Confirmation of FZD5 implication in a cohort of 50 patients with ocular coloboma.' *European journal of human genetics*, 29(1), 131–140. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0695-8>.
- Baer, S., Afenjar, A., Smol, T., *et al.* (2018) 'Wiedemann-Steiner syndrome as a major cause of syndromic intellectual disability: A study of 33 French cases', *Clinical Genetics*, 94(1), pp. 141–152. doi: 10.1111/cge.13254.
- Bah, M. G., Rodriguez, D., Cazeneuve, C., *et al.* (2020) 'Deciphering the natural history of SCA7 in children', *European Journal of Neurology*, 27(11), pp. 2267–2276. doi: 10.1111/ene.14405.
- Bakrania, P., Robinson, D. O., Bunyan, D. J., *et al.* (2007) 'SOX2 anophthalmia syndrome: 12 new cases demonstrating broader phenotype and high frequency of large gene deletions', *The British Journal of Ophthalmology*, 91(11), pp. 1471–1476. doi: 10.1136/bjo.2007.117929.
- Bassett, A. S., McDonald-McGinn, D. M., Devriendt, K., *et al.* (2011) 'Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome', *The Journal of Pediatrics*, 159(2), pp. 332–339.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.02.039.
- Bedri, H. A., Mustafa, B. M. and Jadallah, Y. M. (2011) 'Walker-Warburg Syndrome: A Case with multiple uncommon features', *Sudanese Journal of Paediatrics*, 11(2), pp. 59–63.
- Berry, V., Ionides, A., Pontikos, N., *et al.* (2020) 'The genetic landscape of crystallins in congenital cataract', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), p. 333. doi: 10.1186/s13023-020-01613-3.
- Bhandari, R., Ferri, S., Whittaker, B., *et al.* (2011) 'Peters anomaly: review of the literature', *Cornea*, 30(8), pp. 939–944. doi: 10.1097/ICO.0b013e31820156a9.
- Bhatia, S., Bengani, H., Fish, M., *et al.* (2013) 'Disruption of autoregulatory feedback by a mutation in a remote, ultraconserved PAX6 enhancer causes aniridia', *American Journal of Human Genetics*, 93(6), pp. 1126–1134. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.10.028.
- Bhattacharya, S., Serror, L., Nir, E., *et al.* (2019) 'SOX2 Regulates P63 and Stem/Progenitor Cell State in the Corneal Epithelium: SOX2 Regulates P63 and Corneal Stem/Progenitor Cells', *STEM CELLS*, 37(3), pp. 417–429. doi: 10.1002/stem.2959.
- Bleyl, S. B., Byrne, J. L. B., South, S. T., *et al.* (2007) 'Brachymesomelic dysplasia with Peters anomaly of the eye results from disruptions of the X chromosome near the SHOX and SOX3 genes', *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143A(23), pp. 2785–2795. doi: 10.1002/ajmg.a.32036.
- Bökenkamp, A. and Ludwig, M. (2016) 'The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update', *Pediatric Nephrology*, 31(12), pp. 2201–2212. doi: 10.1007/s00467-016-3343-3.

- Boonstra, N., Limburg, H., Tijmes, N., *et al.* (2012) 'Changes in causes of low vision between 1988 and 2009 in a Dutch population of children: Acta Ophthalmologica 2011', *Acta Ophthalmologica*, 90(3), pp. 277–286. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02205.x.
- Casteels, I., Casaer, P., Gewillig, M., *et al.* (2008) 'Ocular findings in children with a microdeletion in chromosome 22q11.2', *European Journal of Pediatrics*, 167(7), pp. 751–755. doi: 10.1007/s00431-007-0582-0.
- Chassaing, N., Causse, A., Vigouroux, A., *et al.* (2014) 'Molecular findings and clinical data in a cohort of 150 patients with anophthalmia/microphthalmia', *Clinical Genetics*, 86(4), pp. 326–334. doi: 10.1111/cge.12275.
- Chassaing, N., Davis, E. E., McKnight, K. L., *et al.* (2016) 'Targeted resequencing identifies PTCH1 as a major contributor to ocular developmental anomalies and extends the SOX2 regulatory network', *Genome Research*, 26(4), pp. 474–485. doi: 10.1101/gr.196048.115.
- Chassaing, N., Ragge, N., Kariminejad, A., *et al.* (2013) 'Mutation analysis of the STRA6 gene in isolated and non-isolated anophthalmia/microphthalmia', *Clinical Genetics*, 83(3), pp. 244–250. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01904.x.
- Chaurasia, S., Jakati, S., Ramappa, M., *et al.* (2020) 'Anterior segment alterations in congenital primary aphakia-a clinicopathologic report of five cases', *Indian Journal of Ophthalmology*, 68(8), pp. 1564–1568. doi: 10.4103/ijo.IJO_2078_19.
- Chrystal, P. W. and Walter, M. A. (2019) 'Aniridia and Axenfeld-Rieger Syndrome: Clinical presentations, molecular genetics and current/emerging therapies', *Experimental Eye Research*, 189, p. 107815. doi: 10.1016/j.exer.2019.107815.
- Cowan, J. R., Kinnamon, D. D., Morales, A., *et al.* (2018) 'Multigenic Disease and Bilineal Inheritance in Dilated Cardiomyopathy Is Illustrated in Nonsegregating LMNA Pedigrees', *Circulation. Genomic and Precision Medicine*, 11(7), p. e002038. doi: 10.1161/CIRCGEN.117.002038.
- Creuzet, S. E. and Etchevers, H. (2017) 'Embryologie de l'œil humain', p. 21089489 Bytes. doi: 10.6084/M9.FIGSHARE.4983362.V1.
- Cvekl A, Wang WL. (2009) 'Retinoic acid signaling in mammalian eye development'. *Experimental Eye Research*, 89(3):280-291. doi:10.1016/j.exer.2009.04.012.
- Dassie-Ajdid, J., Causse, A., Poidvin, A., *et al.* (2009) 'Novel B3GALT1 mutation in Peters-plus Syndrome', *Clinical Genetics*, 76(5), pp. 490–492. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01253.x.
- Deltas, C. (2018) 'Digenic inheritance and genetic modifiers', *Clinical Genetics*, 93(3), pp. 429–438. doi: 10.1111/cge.13150.
- Deml, B., Reis, L. M., Maheshwari, M., *et al.* (2014) 'Whole exome analysis identifies dominant COL4A1 mutations in patients with complex ocular phenotypes involving microphthalmia', *Clinical Genetics*, 86(5), pp. 475–481. doi: 10.1111/cge.12379.
- D'haene, B., Meire, F., Claerhout, I., *et al.* (2011) 'Expanding the Spectrum of FOXC1 and PITX2 Mutations and Copy Number Changes in Patients with Anterior Segment Malformations', *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(1), pp. 324–333. doi: 10.1167/iovs.10-5309.
- Di Zazzo, A., Bonini, S., Crugliano, S., *et al.* (2017) 'The challenging management of pediatric corneal transplantation: an overview of surgical and clinical experiences', *Japanese Journal of Ophthalmology*, 61(3), pp. 207–217. doi: 10.1007/s10384-017-0510-4.
- Dolezal, K. A., Besirli, C. G., Mian, S. I., *et al.* (2019) 'Glaucoma and Cornea Surgery Outcomes in Peters Anomaly', *American Journal of Ophthalmology*, 208, pp. 367–375. doi: 10.1016/j.ajo.2019.08.012.
- Doucette, L., Green, J., Fernandez, B., *et al.* (2011) 'A novel, non-stop mutation in FOXE3 causes an autosomal dominant form of variable anterior segment dysgenesis including Peters anomaly', *European journal of human genetics: EJHG*, 19(3), pp. 293–299. doi: 10.1038/ejhg.2010.210.

- Doward, W., Perveen, R., Lloyd, I. C., *et al.* (1999) 'A mutation in the RIEG1 gene associated with Peters' anomaly', *Journal of Medical Genetics*, 36(2), pp. 152–155.
- Eason, J., Williams, A. L., Chawla, B., *et al.* (2017) 'Differences in neural crest sensitivity to ethanol account for the infrequency of anterior segment defects in the eye compared with craniofacial anomalies in a zebrafish model of fetal alcohol syndrome', *Birth Defects Research*, 109(15), pp. 1212–1227. doi: 10.1002/bdr2.1069.
- Elbaz, U., Strungaru, H., Mireskandari, K., *et al.* (2020) 'Long-Term Visual Outcomes and Clinical Course of Patients With Peters Anomaly', *Cornea*, Publish Ahead of Print. doi: 10.1097/ICO.0000000000002577.
- Errichiello, E., Gorgone, C., Giuliano, L., *et al.* (2018) 'SOX2: Not always eye malformations. Severe genital but no major ocular anomalies in a female patient with the recurrent c.70del20 variant', *European Journal of Medical Genetics*, 61(6), pp. 335–340. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.01.011.
- Faber, H., Puk, O., Holz, A., *et al.* (2020) 'Identification of a New Genetic Mutation Associated With Peters Anomaly', *Cornea*. doi: 10.1097/ICO.0000000000002611.
- Fregeau, B., Kim, B. J., Hernández-García, A., *et al.* (2016) 'De Novo Mutations of RERE Cause a Genetic Syndrome with Features that Overlap Those Associated with Proximal 1p36 Deletions', *The American Journal of Human Genetics*, 98(5), pp. 963–970. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.03.002.
- García-Antón, M. T., Salazar, J. J., de Hoz, R., *et al.* (2017) 'Goniodysgenesis variability and activity of CYP1B1 genotypes in primary congenital glaucoma', *PloS One*, 12(4), p. e0176386. doi: 10.1371/journal.pone.0176386.
- Gerber, S., Alzayady, K. J., Burglen, L., *et al.* (2016) 'Recessive and Dominant De Novo ITPR1 Mutations Cause Gillespie Syndrome', *The American Journal of Human Genetics*, 98(5), pp. 971–980. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.03.004.
- Gramer, E., Reiter, C. and Gramer, G. (2012) 'Glaucoma and frequency of ocular and general diseases in 30 patients with aniridia: a clinical study', *European Journal of Ophthalmology*, 22(1), pp. 104–110. doi: 10.5301/EJO.2011.8318.
- Hanson, I. M., Fletcher, J. M., Jordan, T., *et al.* (1994) 'Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly', *Nature Genetics*, 6(2), pp. 168–173. doi: 10.1038/ng0294-168.
- Hanson, I. M., Seawright, A., Hardman, K., *et al.* (1993) 'PAX6 mutations in aniridia', *Human Molecular Genetics*, 2(7), pp. 915–920. doi: 10.1093/hmg/2.7.915.
- Happ, H., Schilter, K. F., Weh, E., *et al.* (2016) '8q21.11 microdeletion in two patients with syndromic peters anomaly', *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 170(9), pp. 2471–2475. doi: 10.1002/ajmg.a.37840.
- Harissi-Dagher, M. and Colby, K. (2008) 'Anterior segment dysgenesis: Peters anomaly and sclerocornea', *International Ophthalmology Clinics*, 48(2), pp. 35–42. doi: 10.1097/IIO.0b013e318169526c.
- Herwig, M. C., Müller, A. M., Holz, F. G., *et al.* (2011) 'Morphologic analysis of artifacts in human fetal eyes confounding histopathologic investigations', *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(5), pp. 2712–2718. doi: 10.1167/iovs.10-6301.
- Hever, A. M., Williamson, K. A. and van Heyningen, V. (2006) 'Developmental malformations of the eye: the role of PAX6, SOX2 and OTX2', *Clinical Genetics*, 69(6), pp. 459–470. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00619.x.
- Hol, J. A., Jongmans, M. C. J., Sudour-Bonnange, H., *et al.* (2021) 'Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: The 30-year SIOP-RTSG experience', *Cancer*, 127(4), pp. 628–638. doi: 10.1002/cncr.33304.

- Honkanen, R. A., Nishimura, D. Y., Swiderski, R. E., *et al.* (2003) 'A family with Axenfeld-Rieger syndrome and Peters Anomaly caused by a point mutation (Phe112Ser) in the FOXC1 gene', *American Journal of Ophthalmology*, 135(3), pp. 368–375. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02061-5.
- Hwang, J. S., Yi, H. C. and Shin, Y. J. (2020) 'Effect of SOX2 Repression on Corneal Endothelial Cells', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12). doi: 10.3390/ijms21124397.
- Islam, L., Kelberman, D., Williamson, L., *et al.* (2015) 'Functional Analysis of FOXE3 Mutations Causing Dominant and Recessive Ocular Anterior Segment Disease', *Human Mutation*, 36(3), pp. 296–300. doi: 10.1002/humu.22741.
- Jamieson, R. V., Perveen, R., Kerr, B., *et al.* (2002) 'Domain disruption and mutation of the bZIP transcription factor, MAF, associated with cataract, ocular anterior segment dysgenesis and coloboma', *Human Molecular Genetics*, 11(1), pp. 33–42. doi: 10.1093/hmg/11.1.33.
- Kanca, O., Andrews, J. C., Lee, P.-T., *et al.* (2019) 'De Novo Variants in WDR37 Are Associated with Epilepsy, Colobomas, Dysmorphism, Developmental Delay, Intellectual Disability, and Cerebellar Hypoplasia', *American Journal of Human Genetics*, 105(2), pp. 413–424. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.06.014.
- Karadag, R., Rapuano, C. J., Hammersmith, K. M., *et al.* (2020) 'Causes of congenital corneal opacities and their management in a tertiary care center', *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 83(2). doi: 10.5935/0004-2749.20200023.
- Kayserili, H., Altunoglu, U., Ozgur, H., *et al.* (2012) 'Mild nasal malformations and parietal foramina caused by homozygous ALX4 mutations', *American Journal of Medical Genetics Part A*, 158A(1), pp. 236–244. doi: 10.1002/ajmg.a.34390.
- Kayserili, H., Uz, E., Niessen, C., *et al.* (2009) 'ALX4 dysfunction disrupts craniofacial and epidermal development', *Human Molecular Genetics*, 18(22), pp. 4357–4366. doi: 10.1093/hmg/ddp391.
- Kelberman, D., Islam, L., Jacques, T. S., *et al.* (2011) 'CYP1B1-related anterior segment developmental anomalies novel mutations for infantile glaucoma and von Hippel's ulcer revisited', *Ophthalmology*, 118(9), pp. 1865–1873. doi: 10.1016/j.optha.2011.01.044.
- Kelberman, D., Rizzoti, K., Avilion, A., *et al.* (2006) 'Mutations within Sox2/SOX2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans', *The Journal of Clinical Investigation*, 116(9), pp. 2442–2455. doi: 10.1172/JCI28658.
- Khan, T. N., Khan, K., Sadeghpour, A., *et al.* (2019) 'Mutations in NCAPG2 Cause a Severe Neurodevelopmental Syndrome that Expands the Phenotypic Spectrum of Condensinopathies', *The American Journal of Human Genetics*, 104(1), pp. 94–111. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.017.
- Kim, A., Le Douce, J., Diab, F., *et al.* (2020) 'Synonymous variants in holoprosencephaly alter codon usage and impact the Sonic Hedgehog protein', *Brain*, 143(7), pp. 2027–2038. doi: 10.1093/brain/awaa152.
- Kuang, S.-Q., Medina-Martinez, O., Guo, D., *et al.* (2016) 'FOXE3 mutations predispose to thoracic aortic aneurysms and dissections', *Journal of Clinical Investigation*, 126(3), pp. 948–961. doi: 10.1172/JCI83778.
- Kurilec, J. M. and Zaidman, G. W. (2014) 'Incidence of Peters anomaly and congenital corneal opacities interfering with vision in the United States', *Cornea*, 33(8), pp. 848–850. doi: 10.1097/ICO.0000000000000182.
- Lesnik Oberstein, S. A. J., Kriek, M., White, S. J., *et al.* (2006) 'Peters Plus syndrome is caused by mutations in B3GALT1, a putative glycosyltransferase', *American Journal of Human Genetics*, 79(3), pp. 562–566. doi: 10.1086/507567.
- Lewis, C. J., Hedberg-Buenz, A., DeLuca, A. P., *et al.* (2017) 'Primary congenital and developmental glaucomas', *Human Molecular Genetics*, 26(R1), pp. R28–R36. doi: 10.1093/hmg/ddx205.

- Li, S., Siggel, R., Guo, Y., *et al.* (2020) 'Corneal densitometry: a potential indicator for early diagnosis of Fabry disease', *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*. doi: 10.1007/s00417-020-05027-6.
- Lim, H. T., Seo, E.-J., Kim, G.-H., *et al.* (2012) 'Comparison between aniridia with and without PAX6 mutations: clinical and molecular analysis in 14 Korean patients with aniridia', *Ophthalmology*, 119(6), pp. 1258–1264. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.010.
- Lima Cunha, D., Arno, G., Corton, M., *et al.* (2019) 'The Spectrum of PAX6 Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in the Eye', *Genes*, 10(12). doi: 10.3390/genes10121050.
- Lisch, W. and Weiss, J. S. (2019) 'Clinical and genetic update of corneal dystrophies', *Experimental Eye Research*, 186, p. 107715. doi: 10.1016/j.exer.2019.107715.
- Ma, A. S., Grigg, J. R. and Jamieson, R. V. (2019) 'Phenotype–genotype correlations and emerging pathways in ocular anterior segment dysgenesis', *Human Genetics*, 138(8), pp. 899–915. doi: 10.1007/s00439-018-1935-7.
- Ma, A., Yousoof, S., Grigg, J. R., *et al.* (2020) 'Revealing hidden genetic diagnoses in the ocular anterior segment disorders', *Genetics in Medicine*, (22), pp. 1623–1632. doi: 10.1038/s41436-020-0854-x.
- Mataftsi, A., Islam, L., Kelberman, D., *et al.* (2011) 'Chromosome abnormalities and the genetics of congenital corneal opacification', *Molecular Vision*, 17, pp. 1624–1640.
- Matsubara, A., Ozeki, H., Matsunaga, N., *et al.* (2001) 'Histopathological examination of two cases of anterior staphyloma associated with Peters' anomaly and persistent hyperplastic primary vitreous', *The British Journal of Ophthalmology*, 85(12), pp. 1421–1425. doi: 10.1136/bjo.85.12.1421.
- Medina-Trillo, C., Ferre-Fernández, J.-J., Aroca-Aguilar, J.-D., *et al.* (2016) 'Functional characterization of eight rare missense CYP1B1 variants involved in congenital glaucoma and their association with null genotypes', *Acta Ophthalmologica*, 94(7), pp. e555–e560. doi: 10.1111/aos.13017.
- Meuwissen, M. E. C., Halley, D. J. J., Smit, L. S., *et al.* (2015) 'The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature', *Genetics in Medicine*, 17(11), pp. 843–853. doi: 10.1038/gim.2014.210.
- Olivieri, A., Stazi, M. A., Mastroiacovo, P., *et al.* (2002) 'A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998)', *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(2), pp. 557–562. doi: 10.1210/jcem.87.2.8235.
- Örnek, N., Oğurel, R. and Örnek, K. (2014) 'Congenital hypothyroidism in Rieger Syndrome', *Ophthalmic Genetics*, pp. 1–3. doi: 10.3109/13816810.2014.902079.
- Palomares, M., Delicado, A., Mansilla, E., *et al.* (2011) 'Characterization of a 8q21.11 microdeletion syndrome associated with intellectual disability and a recognizable phenotype', *American Journal of Human Genetics*, 89(2), pp. 295–301. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.06.012.
- Papangelis, I. and Scambler, P. (2013) 'The 22q11 deletion: DiGeorge and velocardiofacial syndromes and the role of TBX1', *Wiley Interdisciplinary Reviews. Developmental Biology*, 2(3), pp. 393–403. doi: 10.1002/wdev.75.
- Parmeggiani, G., Buldrini, B., Fini, S., *et al.* (2018) 'A New 3p14.2 Microdeletion in a Patient with Intellectual Disability and Language Impairment: Case Report and Review of the Literature', *Molecular Syndromology*, 9(4), pp. 175–181. doi: 10.1159/000489842.
- Perveen, R., Lloyd, I. C., Clayton-Smith, J., *et al.* (2000) 'Phenotypic variability and asymmetry of Rieger syndrome associated with PITX2 mutations', *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 41(9), pp. 2456–2460.

- Petropoulou, E., Soltani, M., Firoozabadi, A. D., *et al.* (2017) 'Digenic inheritance of mutations in the cardiac troponin (TNNT2) and cardiac beta myosin heavy chain (MYH7) as the cause of severe dilated cardiomyopathy', *European Journal of Medical Genetics*, 60(9), pp. 485–488. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.06.008.
- Pichi, F., Lembo, A., Serafino, M., *et al.* (2016) 'Genetics of Congenital Cataract', *Pediatric Cataract*, 57, pp. 1–14. doi: 10.1159/000442495.
- Plaisancié, J., Ceroni, F., Holt, R., *et al.* (2019) 'Genetics of anophthalmia and microphthalmia. Part 1: Non-syndromic anophthalmia/microphthalmia', *Human Genetics*, 138(8), pp. 799–830. doi: 10.1007/s00439-019-01977-y.
- Plaisancié, J., Ragge, N. K., Dollfus, H., *et al.* (2018) 'FOXE3 mutations: genotype-phenotype correlations', *Clinical Genetics*, 93(4), pp. 837–845. doi: 10.1111/cge.13177.
- Plaisancié, J., Tarilonte, M., Ramos, P., *et al.* (2018) 'Implication of non-coding PAX6 mutations in aniridia', *Human Genetics*, 137(10), pp. 831–846. doi: 10.1007/s00439-018-1940-x.
- Prokudin, I., Simons, C., Grigg, J. R., *et al.* (2014) 'Exome sequencing in developmental eye disease leads to identification of causal variants in GJA8, CRYGC, PAX6 and CYP1B1', *European journal of human genetics: EJHG*, 22(7), pp. 907–915. doi: 10.1038/ejhg.2013.268.
- Quélin, C., Bendavid, C., Dubourg, C., *et al.* (2009) 'Twelve new patients with 13q deletion syndrome: Genotype–phenotype analyses in progress', *European Journal of Medical Genetics*, 52(1), pp. 41–46. doi: 10.1016/j.ejmg.2008.10.002.
- Ragge, N. K., Subak-Sharpe, I. D. and Collin, J. R. O. (2007) 'A practical guide to the management of anophthalmia and microphthalmia', *Eye*, 21(10), pp. 1290–1300. doi: 10.1038/sj.eye.6702858.
- van Rahden, V. A., Rau, I., Fuchs, S., *et al.* (2014) 'Clinical spectrum of females with HCCS mutation: from no clinical signs to a neonatal lethal form of the microphthalmia with linear skin defects (MLS) syndrome', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, p. 53. doi: 10.1186/1750-1172-9-53.
- Reis, L. M., Houssin, N. S., Zamora, C., *et al.* (2020) 'Novel variants in CDH2 are associated with a new syndrome including Peters anomaly', *Clinical Genetics*, 97(3), pp. 502–508. doi: 10.1111/cge.13660.
- Reis, L. M., Tyler, R. C., Zori, R., *et al.* (2015) 'A case of 22q11.2 deletion syndrome with Peters anomaly, congenital glaucoma, and heterozygous mutation in CYP1B1', *Ophthalmic Genetics*, 36(1), pp. 92–94. doi: 10.3109/13816810.2013.835432.
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., *et al.* (2015) 'Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology', *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 17(5), pp. 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
- Sadler, T. W. and Langman, J. (2012) *Langman's medical embryology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Sarda, P., Manouvrier-Hanu, S., Olivier-Faivre, L., *et al.* (2015) 'Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Délétion 22q11'. Available at: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-02/pnds_-_deletion_22q11_2.pdf.
- Sedykh, I., Yoon, B., Roberson, L., *et al.* (2017) 'Zebrafish zic2 controls formation of periocular neural crest and choroid fissure morphogenesis', *Developmental Biology*, 429(1), pp. 92–104. doi: 10.1016/j.ydbio.2017.07.003.
- Seifi, M. and Walter, M. A. (2018) 'Axenfeld-Rieger syndrome', *Clinical Genetics*, 93(6), pp. 1123–1130. doi: 10.1111/cge.13148.
- Semina, E. V., Brownell, I., Mintz-Hittner, H. A., *et al.* (2001) 'Mutations in the human forkhead transcription factor FOXE3 associated with anterior segment ocular dysgenesis and cataracts', *Human Molecular Genetics*, 10(3), pp. 231–236. doi: 10.1093/hmg/10.3.231.

- Semina, E. V., Ferrell, R. E., Mintz-Hittner, H. A., *et al.* (1998) 'A novel homeobox gene PITX3 is mutated in families with autosomal-dominant cataracts and ASMD', *Nature Genetics*, 19(2), pp. 167–170. doi: 10.1038/527.
- Shah, S. P., Taylor, A. E., Sowden, J. C., *et al.* (2011) 'Anophthalmos, Microphthalmos, and Typical Coloboma in the United Kingdom: A Prospective Study of Incidence and Risk', *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(1), p. 558. doi: 10.1167/iovs.10-5263.
- Slavotinek, A. (2019) 'Genetics of anophthalmia and microphthalmia. Part 2: Syndromes associated with anophthalmia–microphthalmia', *Human Genetics*, 138(8), pp. 831–846. doi: 10.1007/s00439-018-1949-1.
- Spielmann, M., Lupiáñez, D. G. and Mundlos, S. (2018) 'Structural variation in the 3D genome', *Nature Reviews. Genetics*, 19(7), pp. 453–467. doi: 10.1038/s41576-018-0007-0.
- Srour, M., Caron, V., Pearson, T., *et al.* (2016) 'Gain-of-Function Mutations in RARB Cause Intellectual Disability with Progressive Motor Impairment', *Human Mutation*, 37(8), pp. 786–793. doi: 10.1002/humu.23004.
- Srour, M., Chitayat, D., Caron, V., *et al.* (2013) 'Recessive and Dominant Mutations in Retinoic Acid Receptor Beta in Cases with Microphthalmia and Diaphragmatic Hernia', *The American Journal of Human Genetics*, 93(4), pp. 765–772. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.08.014.
- Summers, K. M., Withers, S. J., Gole, G. A., *et al.* (2008) 'Anterior segment mesenchymal dysgenesis in a large Australian family is associated with the recurrent 17 bp duplication in PITX3', *Molecular Vision*, 14, pp. 2010–2015.
- Suzuki, J., Azuma, N., Dateki, S., *et al.* (2014) 'Mutation spectrum and phenotypic variation in nine patients with SOX2 abnormalities', *Journal of Human Genetics*, 59(6), pp. 353–356. doi: 10.1038/jhg.2014.34.
- Thanikachalam, S., Hodapp, E., Chang, T. C., *et al.* (2020) 'Spectrum of Genetic Variants Associated with Anterior Segment Dysgenesis in South Florida', *Genes*, 11(4), p. 350. doi: 10.3390/genes11040350.
- Ullah, E., Nadeem Saqib, M. A., Sajid, S., *et al.* (2016) 'Genetic analysis of consanguineous families presenting with congenital ocular defects', *Experimental Eye Research*, 146, pp. 163–171. doi: 10.1016/j.exer.2016.03.014.
- Valleix, S., Niel, F., Nedelec, B., *et al.* (2006) 'Homozygous Nonsense Mutation in the FOXE3 Gene as a Cause of Congenital Primary Aphakia in Humans', *The American Journal of Human Genetics*, 79(2), pp. 358–364. doi: 10.1086/505654.
- Vasudevan, D., Takeuchi, H., Johar, S. S., *et al.* (2015) 'Peters Plus Syndrome Mutations Disrupt a Noncanonical ER Quality-Control Mechanism', *Current Biology*, 25(3), pp. 286–295. doi: 10.1016/j.cub.2014.11.049.
- Verdin, H., Sorokina, E. A., Meire, F., *et al.* (2014) 'Novel and recurrent PITX3 mutations in Belgian families with autosomal dominant congenital cataract and anterior segment dysgenesis have similar phenotypic and functional characteristics', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, p. 26. doi: 10.1186/1750-1172-9-26.
- Verma, A. S. and Fitzpatrick, D. R. (2007) 'Anophthalmia and microphthalmia', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2, p. 47. doi: 10.1186/1750-1172-2-47.
- Vincent, A., Billingsley, G., Priston, M., *et al.* (2006) 'Further support of the role of CYP1B1 in patients with Peters anomaly', *Molecular Vision*, 12, pp. 506–510.
- Wang, G. M., Prasov, L., Al-Hasani, H., *et al.* (2018) 'Phenotypic Variation in a Four-Generation Family with Aniridia Carrying a Novel PAX6 Mutation', *Journal of Ophthalmology*, 2018, pp. 1–10. doi: 10.1155/2018/5978293.

- Wang, P., Liang, X., Yi, J., *et al.* (2008) 'Novel SOX2 mutation associated with ocular coloboma in a Chinese family', *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 126(5), pp. 709–713. doi: 10.1001/archophth.126.5.709.
- Wangtiraumnay, N., Kopinsky, S., Iyer, P., *et al.* (2019) 'Ophthalmic manifestations associated with RARB mutations', *Clinical Dysmorphology*, 28(1), pp. 46–49. doi: 10.1097/MCD.0000000000000246.
- Weh, E., Reis, Linda M., Happ, H. C., *et al.* (2014) 'Whole exome sequence analysis of Peters anomaly', *Human Genetics*, 133(12), pp. 1497–1511. doi: 10.1007/s00439-014-1481-x.
- Weh, E., Reis, L. M., Tyler, R. C., *et al.* (2014) 'Novel B3GALTL mutations in classic Peters plus syndrome and lack of mutations in a large cohort of patients with similar phenotypes', *Clinical Genetics*, 86(2), pp. 142–148. doi: 10.1111/cge.12241.
- Weh, E., Takeuchi, H., Muheisen, S., *et al.* (2017) 'Functional characterization of zebrafish orthologs of the human Beta 3-Glucosyltransferase B3GLCT gene mutated in Peters Plus Syndrome', *PLOS ONE*. Edited by C. Englert, 12(9), p. e0184903. doi: 10.1371/journal.pone.0184903.
- Weigele, J. and Bohnsack, B. L. (2020) 'Genetics Underlying the Interactions between Neural Crest Cells and Eye Development', *Journal of Developmental Biology*, 8(4), p. 26. doi: 10.3390/jdb8040026.
- Willer, T., Lee, H., Lommel, M., *et al.* (2012) 'ISPD loss-of-function mutations disrupt dystroglycan O-mannosylation and cause Walker-Warburg syndrome', *Nature Genetics*, 44(5), pp. 575–580. doi: 10.1038/ng.2252.
- Williams, A. L. and Bohnsack, B. L. (2020) 'The Ocular Neural Crest: Specification, Migration, and Then What?', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, p. 595896. doi: 10.3389/fcell.2020.595896.
- Williamson, K. A., Rainger, J., Floyd, J. A. B., *et al.* (2014) 'Heterozygous Loss-of-Function Mutations in YAP1 Cause Both Isolated and Syndromic Optic Fissure Closure Defects', *The American Journal of Human Genetics*, 94(2), pp. 295–302. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.01.001.
- Wimplinger, I., Morleo, M., Rosenberger, G., *et al.* (2006) 'Mutations of the mitochondrial holocytochrome c-type synthase in X-linked dominant microphthalmia with linear skin defects syndrome', *American Journal of Human Genetics*, 79(5), pp. 878–889. doi: 10.1086/508474.
- Zazo-Seco, C., Plaisancié, J., Bitoun, P., *et al.* (2020) 'Novel PXDN biallelic variants in patients with microphthalmia and anterior segment dysgenesis', *Journal of Human Genetics*, 65(5), pp. 487–491. doi: 10.1038/s10038-020-0726-x.
- Zhou, T., Souzeau, E., Siggs, O. M., *et al.* (2017) 'Contribution of Mutations in Known Mendelian Glaucoma Genes to Advanced Early-Onset Primary Open-Angle Glaucoma', *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(3), pp. 1537–1544. doi: 10.1167/iovs.16-21049.

ANNEXES

Annexe 1 : Glossaire et abréviations

AP : Anomalie de Peters

AS-OCT: Anterior Segment Optical Coherence Tomography, permet une exploration du segment antérieur en utilisant la tomographie par cohérence optique.

CNV (*Copy Number Variant*) : variation du nombre de copie d'une séquence supérieure à 0,1kb.

DI : déficience intellectuelle

DSA : dysgénésie du segment antérieur de l'œil

indel : insertion ou délétion de 1 à 99 pb.

Librairie : banque de fragments d'ADN cible que l'on veut séquencer. Une librairie par patient.

NGS (Next Generation Sequencing ; synonymes : séquençage haut débit; séquençage massivement parallèle) : méthodologie moléculaire qui permet le séquençage rapide de milliers à des millions de molécules d'ADN simultanément. Cet outil permet donc le séquençage de plusieurs gènes et de plusieurs individus simultanément.

OG : œil gauche

OD : œil droit

PPS : syndrome de Peters-Plus

Read : lecture (1 *read* correspond à la séquence lue d'un fragment d'ADN de la librairie)

SA (Semaines d'aménorrhée) : lors d'une grossesse, nombre de semaines à partir du premier jour des dernières règles.

SNV (Single Nucleotide Variant) : variation de 1 pb de type substitution.

UBM : Ultrasound Biomicroscopy, elle permet l'examen du segment antérieur de l'œil avec une très bonne résolution grâce à l'échographie.

Annexe 2 : Liste des gènes du panel NGS « Anomalies du développement oculaire ».

Le panel comprend 119 gènes associés à des anomalies du développement oculaire. Les gènes en gras correspondent aux 24 gènes du panel NGS réalisé chez une partie des patients.

Liste des gènes	Refseq (GRCh38)
<i>ABCB6</i> (ATP Binding Cassette Subfamily B Member 6 (Langereis Blood Group))	NM_005689
<i>ACTB</i> (Actin Beta)	NM_001101
<i>ACTG1</i> (Actin Gamma 1)	NM_001199954
<i>ADAMTS18</i> (ADAM Metallopeptidase With Thrombospondin Type 1 Motif 18)	NM_199355
<i>ADNP</i> (activity-dependent neuroprotector homeobox)	NM_001282531.2
<i>AHR</i> (Aryl Hydrocarbon Receptor)	NM_001621
<i>ALDH1A3</i> (Aldehyde Dehydrogenase 1 Family Member A3)	NM_000693
<i>ATOH7</i> (Atonal BHLH Transcription Factor 7)	NM_145178
<i>B3GLCT</i> (Beta 3-Glucosyltransferase)	NM_194318
<i>BCOR</i> (BCL6 Corepressor)	NM_001123385
<i>BEST1</i> (Bestrophin 1)	NM_001139443
<i>BFSP1</i> (Beaded Filament Structural Protein 1)	NM_001195
<i>BFSP2</i> (Beaded Filament Structural Protein 2)	NM_003571
<i>BHLHE40</i> (Basic Helix-Loop-Helix Family Member E4)	NM_003670
<i>BMP4</i> (Bone Morphogenetic Protein 4)	NM_001202
<i>BMP7</i> (Bone Morphogenetic Protein 7)	NM_001719
<i>C12orf57</i> (Chromosome 12 Open Reading Frame 57)	NM_138425
<i>CHD7</i> (Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 7)	NM_017780
<i>CHMP4B</i> (Charged Multivesicular Body Protein 4B)	NM_176812
<i>COL4A1</i> (Collagen Type IV Alpha 1 Chain)	NM_001845
<i>COX7B</i> (Cytochrome C Oxidase Subunit 7B)	NM_001866
<i>CPAMD8</i> (C3 And PZP Like, Alpha-2-Macroglobulin Domain Containing 8)	NM_015692
<i>CREBBP</i> (CREB Binding Protein)	NM_004380
<i>CRYAB</i> (Crystallin Alpha B)	NM_001289808
<i>CRYBA1</i> (Crystallin Beta A1)	NM_005208
<i>CRYBB1</i> (Crystallin Beta B1)	NM_001887
<i>CRYBB2</i> (Crystallin Beta B2)	NM_000496
<i>CRYBB3</i> (Crystallin Beta B3)	NM_004076
<i>CRYGD</i> (Crystallin Gamma D)	NM_006891
<i>CYP1B1</i> (Cytochrome P450 Family 1 Subfamily B Member 1)	NM_000104
<i>EDNRB</i> (Endothelin Receptor Type B)	NM_001201397, NM_000115
<i>EP300</i> (E1A Binding Protein P300)	NM_001429
<i>EPHA2</i> (EPH Receptor A2)	NM_001329090, NM_004431

Liste des gènes	Refseq (GRCh38)
<i>EYA1</i> (EYA Transcriptional Coactivator And Phosphatase 1)	NM_000503
<i>FAT1</i> (FAT atypical cadherin 1)	NM_005245
<i>FNBP4</i> (Formin Binding Protein 4)	NM_001318339
FOXC1 (Forkhead Box C1)	NM_001453
FOXE3 (Forkhead Box E3)	NM_012186
<i>FRAS1</i> (Fraser Extracellular Matrix Complex Subunit 1)	NM_025074
<i>FREM1</i> (FRAS1 Related Extracellular Matrix 1)	NM_144966
<i>FRS2</i> (Fibroblast Growth Factor Receptor Substrate 2)	NM_001278351
<i>FZD4</i> (Frizzled Class Receptor 4)	NM_012193
<i>FZD5</i> (Frizzled Class Receptor 5)	NM_003468
<i>GDF3</i> (Growth Differentiation Factor 3)	NM_020634
<i>GDF6</i> (Growth Differentiation Factor 6)	NM_001001557
<i>GJA8</i> (Gap Junction Protein Alpha 8)	NM_005267
<i>HCCS</i> (holocytochrome c synthase)	NM_005333
<i>HESX1</i> (HESX Homeobox 1)	NM_003865
<i>HMGB3</i> (High Mobility Group Box 3)	NM_001301231
<i>HMX1</i> (H6 Family Homeobox 1)	NM_018942
<i>HSF4</i> (Heat Shock Transcription Factor 4)	NM_001538, NM_001040667
<i>IGBP1</i> (Immunoglobulin Binding Protein 1)	NM_001551
<i>IPO13</i> (Importin 13)	NM_014652
<i>ITPR1</i> (Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor Type 1)	NM_001099952
<i>LIM2</i> (Lens Intrinsic Membrane Protein 2)	NM_030657, NM_001161748
<i>LRP5</i> (LDL Receptor Related Protein 5)	NM_001291902
<i>LTBP2</i> (Latent Transforming Growth Factor Beta Binding Protein 2)	NM_000428
MAB21L2 (Mab-21 Like 2)	NM_006439
<i>MAF</i> (MAF BZIP Transcription Factor)	NM_005360
MFRP (Membrane Frizzled-Related Protein)	NM_031433
<i>MIP</i> (Major Intrinsic Protein Of Lens Fiber)	NM_012064
mir-204	
<i>MITF</i> (Melanocyte Inducing Transcription Factor)	NM_198159
<i>MSX2</i> (Msh Homeobox 2)	NM_002449
<i>NAA10</i> (N(Alpha)-Acetyltransferase 10, NatA Catalytic Subunit)	NM_003491
<i>NDP</i> (NDP, Norrin Cystine Knot Growth Factor)	NM_000266
<i>NOTCH1</i> (Notch 1)	NM_017617
<i>OCRL</i> (OCRL, Inositol Polyphosphate-5-Phosphatase)	NM_000276, NM_001318784, NM_001587
OTX2 (Orthodenticle Homeobox 2)	NM_021728
PAX2 (Paired Box 2)	NM_003990
<i>PAX3</i> (Paired Box 3)	NM_181457
PAX6 (Paired Box 6)	NM_000280, NM_001604, NM_00125846

Liste des gènes	Refseq (GRCh38)
<i>PDE6D</i> (Phosphodiesterase 6D)	NM_002601
<i>PIGL</i> (Phosphatidylinositol Glycan Anchor Biosynthesis Class L)	NM_004278
<i>PITX2</i> (Paired Like Homeodomain 2)	NM_153426, NM_001204397
<i>PITX3</i> (Paired Like Homeodomain 3)	NM_005029
<i>PORCN</i> (Porcupine O-Acyltransferase)	NM_203475
<i>PQBP1</i> (Polyglutamine Binding Protein 1)	NM_005710
<i>PRSS56</i> (Serine Protease 56)	NM_001195129
<i>PTCH1</i> (Patched 1)	NM_000264, NM_00108360
<i>PXDN</i> (Peroxidasin)	NM_012293
<i>RAB18</i> (RAB18, Member RAS Oncogene Family)	NM_021252
<i>RAB3GAP1</i> (RAB3 GTPase Activating Protein Catalytic Subunit 1)	NM_001172435
<i>RAB3GAP2</i> (RAB3 GTPase Activating Non-Catalytic Protein Subunit 2)	NM_012414
<i>RARB</i> (Retinoic Acid Receptor Beta)	NM_000965
<i>RAX</i> (Retina And Anterior Neural Fold Homeobox)	NM_013435
<i>RBP4</i> (Retinol Binding Protein 4)	NM_006744
<i>RERE</i> (arginine-glutamic acid dipeptide (RE) repeats)	NM_012102.4
<i>SALL1</i> (Spalt Like Transcription Factor 1)	NM_002968
<i>SALL2</i> (Spalt-like transcription factor 2)	NM_005407
<i>SEMA3E</i> (Semaphorin 3E)	NM_012431
<i>SHH</i> (Sonic Hedgehog)	NM_000193, NM_001310462
<i>SIL1</i> (SIL1 Nucleotide Exchange Factor)	NM_001037633
<i>SIX3</i> (SIX Homeobox 3)	NM_005413
<i>SIX6</i> (SIX Homeobox 6)	NM_007374
<i>SLC16A12</i> (Solute Carrier Family 16 Member 12)	NM_213606
<i>SLC25A24</i> (Solute Carrier Family 25 Member 24)	NM_013386
<i>SMCHD1</i> (Structural Maintenance Of Chromosomes Flexible Hinge Domain Containing 1)	NM_015295
<i>SMO</i> (Smoothered, Frizzled Class Receptor)	NM_005631
<i>SMOC1</i> (SPARC Related Modular Calcium Binding 1)	NM_001034852
<i>SOX10</i> (SRY-Box 10)	NM_006941
<i>SOX14</i> (SRY-Box 14)	NM_004189
<i>SOX2</i> (SRY-box2)	NM_003106
<i>SOX21</i> (SRY-Box 21)	NM_007084
<i>SRD5A3</i> (Steroid 5 Alpha-Reductase 3)	NM_024592
<i>STRA6</i> (Stimulated By Retinoic Acid 6)	NM_001199042
<i>TBC1D20</i> (TBC1 Domain Family Member 20)	NM_144628
<i>TENM3</i> (Teneurin Transmembrane Protein 3)	NM_001080477
<i>TFAP2A</i> (Transcription Factor AP-2 Alpha)	NM_003220
<i>TMEM98</i> (Transmembrane Protein 98)	NM_15544.2

Liste des gènes	Refseq (GRCh38)
<i>TMX3</i> (Thioredoxin Related Transmembrane Protein 3)	NM_019022
<i>TRIM44</i> (Tripartite Motif Containing 44)	NM_017583
<i>VAX1</i> (Ventral Anterior Homeobox 1)	NM_001112704
<i>VAX2</i> (Ventral Anterior Homeobox 2)	NM_012476
<i>VIM</i> (Vimentin)	NM_003380
<i>VSX2</i> (Visual System Homeobox 2)	NM_182894
<i>WT1</i> (Wilms Tumor 1)	NM_024426
<i>YAP1</i> (Yes Associated Protein 1)	NM_001130145.2
<i>ZEB2</i> (Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 2)	NM_014795

Annexe 3 : Phénotype et Génomotype des 94 cas index analysés

Lexique : ACC: anomalie du corps calleux, Ca IC : calcifications intracérébrales, CIA : communication interauriculaire, CIV : communication interventriculaire, DCF : dysmorphie crânio-faciale, DSA : dysgénésie du segment antérieur, DD : décalage des acquisitions psychomotrices, DPN : diagnostic prénatal, DI : déficience intellectuelle, IMG : interruption médicale de grossesse, LA : longueur axiale, OD : œil droit, OG : œil gauche, OGD : atteinte oculaire bilatérale, RC : retard de croissance staturo-pondérale, RCIU : retard de croissance intrautérin, TDAH : trouble de l'attention avec hyperactivité, TSA : trouble du spectre autistique.

Patient	Référence laboratoire	Sexe	âge (ans)	signes oculaires	signes extra-oculaires	histoire familiale	CGH array	panel 24 gènes	panel 119 gènes	Résultat
P1	ADN060045	F	0.5	OG: AP OD sclérocornée			Non	Non	Oui	
P2	ADN070018	M	0.4	OGD: AP		père: glaucome juvénile + embryotoxon mère: embryotoxon	Oui	Non	Oui	délétion PAX6
P3	SG070150	M	10	OGD: AP	RC, DD, CIA, sténose pulmonaire		Non	Non	Non	B3GLCT c.660+1G>A, c.1178G>A
P4	SG070674	M	0.6	OGD: AP (greffe de cornée droite)	DI, TSA, thrombopénie et neutropénie auto-immune, psoriasis		Oui	Non	Oui	délétion 22q11.2
P5	SG070868	F	28	OGD : AP et glaucome congénital			Non	Oui	Non	CYP11B1 c.317C>A & c.1200_1209dup
P6	ADN070099	F	0.4	OG: microphthalmie avec hypoplasie du nerf optique D: PA	décès 4 mois (non non- compaction sur cardiomyopathie), RC, ACC, hypoplasie substance blanche, <i>septum pellucidum</i> absent		Non	Non	Non	HCCS c.589C>T
P7	ADN070114	F	0.1	OGD: AP	TSA, hypoplasie du triangulaire des lèvres, clinodactylie du 5e doigt	mère: OGD: AP isolée	Non	Non	Non	PAX6 c.38G>C
P8	ADN070201	M	0.6	OGD: AP			Non	Non	Oui	
P9	FIB080001	M	0.1	OGD : AP et glaucome congénital	décès néonatal (entérocélite nécrosante)		Non	Non	Oui	
P10	ADN080046	F	2	OG: AP	Mort subite du nourrisson		Non	Non	Oui	
P11	SG080595	M	1.5	OGD: AP			Non	Non	Oui	
P12	SG080937	M	1	OGD: AP		mère: embryotoxon postérieur OD	Non	Non	Oui	

Patient	Référence laboratoire	Sexe	âge (ans)	signes oculaires	signes extra-oculaires	histoire familiale	CGH array	panel 24 gènes	panel 119 gènes	Résultat
P13	SG080947	F	0	OD: AP			Oui	Non	Oui	
P14	SG081010	F	37	OGD: AP		fil: OGD: AP (OD: greffe de cornée), disque optique pâle et hypoplasique. mère: cataracte tardive	Non	Non	Non	PITX3 c.38G>A
P15	SG081438	F	0.1	OGD: AP	Ventriculomégalie		Non	Non	Non	B3GLCT c.459+1G>A homozygote
P16	ADN080190	M	8	OGD: AP			Oui	Non	Oui	
P17	ADN080229	M	0.7	OD: AP			Non	Non	Oui	
P18	ADN090062	M	3	OGD: AP			Non	Oui	Oui	VSI PXDN c.2569T>C
P19	SG090560	F	0.4	OGD: AP		mère et sœur: DSA (non spécifiée)	Non	Non	Oui	VSI: YAP1 c.761A>G
P20	ADN090118	M	1.3	OG: AP OD: sclérocornée, décollement de rétine	agénésie rénale gauche		Non	Non	Oui	
P21	ADN090187	M	3.4	OD: AP OG: AP, glaucome, microphthalmie			Non	Non	Oui	
P22	SG091974	F	0.4	OD: AP			Non	Non	Oui	
P23	SG092345	F	0.1	OGD: AP			Oui	Non	Oui	
P24	ADN090346	F	7	OGD: AP			Non	Non	Oui	
P25	ADN090369	M	1.7	OD: AP, microphthalmie (LA 15.5mm, greffe de cornée, cécité)	RC, DCF, syndactylie cutanée partielle 3-4		Oui	Oui	Non	aucun variant pathogène après analyse WES
P26	SG100144	F	0	OGD: AP		mère: homocystinurie Frère: épilepsie, Ca IC, DD. Sœur: glaucome congénital Mère: embryotoxon, opacité cornéenne, hyper-sinaux substance blanche	Non	Non	Oui	
P27	ADN100006	F	2	OGD: AP			Oui	Non	Oui	COL4A1 c.615+1G>A PTCH1 c.3947A>G
P28	ADN100011	F	2	OD: AP			Oui	Non	Non	aucun variant pathogène après analyse WGS
P29	ADN130086	F	17	OGD: AP	difficultés d'apprentissage, épilepsie		Non	Non	Non	aucun variant pathogène après analyse WES

Patient	Référence laboratoire	Sexe	âge (ans)	signes oculaires	signes extra-oculaires	histoire familiale	CGH array	panel 24 gènes	panel 119 gènes	Résultat
P30	SG101082	M	0.5	OG: AP OD: microphthalmie colobomateuse, microcornée			Non	Non	Oui	
P31	SG101667	F	33	OG: AP, glaucome avec rupture de globe OD: AP			Oui	Oui	Oui	
P32	ADN110013	M	3	OGD: AP			Oui	Non	Oui	VS1: <i>ITPR1</i> c.4222C>T
P33	ADN110088	M	0.5	OGD : microphthalmie complexe (PA + cataracte)		Réurrence lors d'un DPN	Non	Non	Non	<i>PAX6</i> c.52G>C
P34	SG111587	M	1	OGD: AP	hypospade, reins hyperéchogènes		Non	Non	Non	aucun variant pathogène après analyse WGS
P35	ADN110127	M	3	OG: AP	malformation cochléaire		Oui	Oui	Oui	
P36	SG112112	F	1.3	OD: AP, glaucome, cataracte			Oui	Non	Oui	<i>CYP11B1</i> c.868dupC & c.171G>A
P37	ADN120017	M	6	OG: AP OD: anomalie d'Axenfeld			Non	Non	Oui	
P38	ADN120118	F	41	OGD: AP			Oui	Non	Oui	<i>CYP11B1</i> c.1064_1076del & c.1310C>T
P39	SG121137	M	0	OG: AP			Non	Non	Oui	
P40	ADN120161	M	0.7	OGD: AP, glaucome congénital, colobome irien			Non	Non	Oui	
P41	ADN120192	M	43	OGD: AP		père: embryotoxon, cataracte congénitale 1 frère et 1 sœur: cataracte congénitale 1 neveu: OGD: AP	Non	Non	Non	<i>PITX3</i> c.640_656dup
P42	ADN120214	M	5	OGD: AP			Non	Non	Oui	
P43	ADN130150	M	1	OG: AP, glaucome OD: colobome iridochoriorétinien			Non	Non	Oui	
P44	ADN130166	F	1.3	OG: AP			Non	Non	Oui	
P45	ADN130192	F	1.1	OD: microphthalmie complexe, AP	DI		Non	Oui	Non	<i>SOX2</i> c.22G>T

Patient	Référence laboratoire	Sexe	âge (ans)	signes oculaires	signes extra-oculaires	histoire familiale	CGH array	panel 24 gènes	panel 119 gènes	Résultat
P46	SG132217	M	41	OGD: AP		père et 8 autres apparentés : PA ou DSA	Non	Non	Non	PAX6 c.664C>T
P47	SG140641	M	0.5	OD: AP	RC, TDAH, DCF (epicanthus, philtrum lisse, lèvre bifide), pli palmaire transverse unique		Oui	Non	Oui	
P48	SG142017	F	23	OG: AP OD: AP, glaucome (enucléation)		mère: cataracte, glaucome	Oui	Oui	Oui	
P49	ADN140267	M	4	OGD: AP			Non	Non	Oui	
P50	ADN140272	M	1.6	OGD: AP	RC, DD, rhizomelie, maints courtes, DCF (arc de cupidon marqué)	mère et plusieurs apparentés: cataracte juvénile	Non	Non	Non	P/ITX3 c.640_656dup
P51	ADN150004	M	0.9	OGD: AP (plus sévère à droite)			Non	Non	Oui	
P52	ADN150121	M	4	OG: aniridie OD: microphthalmie complexe avec AP	TSA, hypodontie		Oui	Non	Non	P/ITX2 c.311T>C
P53	SG151995	F	35	OGD: AP			Non	Oui	Oui	
P54	SG152054	M	0.4	OG: AP OD: microphthalmie (diamètre cornéen 10mm)	hypospade		Non	Oui	Oui	
P55	SG152291	M	1.9	OGD: AP (autokératoplastie par rotation)	DCF, hypotonie		Non	Non	Oui	
P56	ADN150217	F	1.6	OGD: AP (greffe de cornée)	DD, RC, blépharophimosis, ptosis		Non	Non	Non	B3GLCTL c.660+1G>A homozygote
P57	ADN150224	F	1.1	OG: AP (type I, amblyopie)	RC, CIV, difficultés alimentation (gastrostomie)	père: glaucome grand-père paternel: déficit visuel important (non spécifié)	Oui	Oui	Oui	
P58	SG141525	F	0.1	OGD: AP	DCF (front large), RC	parents apparentés Frère: DSA, colobome papillaire, RCIU (croissance post natale normale), rein pelvien, pas de DI	Non	Non	Non	délétion homozygote des exons 1-2 de B3GLT
P59	SG160375	M	1.3	OGD: AP (OD plus sévère)		mère: OGD : AP et glaucome	Oui	Oui	Non	duplication FOXC1

Patient	Référence laboratoire	Sexe	âge (ans)	signes oculaires	signes extra-oculaires	histoire familiale	CGH array	panel 24 gènes	panel 119 gènes	Résultat
P60	ADN160035	F	0.6	OG: colobome irido-chorio-rétinien OD: AP	DD, anomalies de la gyration		Oui	Oui	Oui	
P61	ADN160040	F	0.9	OGD: AP		père: DSA	Non	Non	Oui	
P62	ADN160061	M	45	OG: opacité cornéenne, hypotension oculaire OD: opacité cornéenne, hypertension (énucléation)	surdité, oreille dysplasique		Oui	Oui	Oui	
P63	SG161451	M	1.1	OD: AP, cataracte, glaucome (�nucl�ation)	fente labiale atypique inférieure, TDAH		Oui	Oui	Oui	
P64	ADN160112	F	4	OG: AP et microphthalmie		Frère (fœtus): microphthalmie complexe avec DSA unilatérale	Non	Non	Non	FOXE3 c.232G>A homozygote
P65	SG161828	F	10	OGD : microphthalmie complexe avec AP et cataracte	tétraparésie spastique, dystonie	parents apparentés	Non	Oui	Non	RARB c.1151G>A
P66	ADN160227	F	25	OG: AP, colobome papillaire OD: cataracte (début 21 ans)			Oui	Oui	Oui	
P67	SG163051	F	20	OD: AP	DI, RC, brachydactylie, ovaires polykystiques, maladie de Hirschsprung		Non	Oui	Oui	
P68	ADN170049	M	3	OGD: AP (autok�ratoplastie par rotation)			Non	Oui	Oui	
P69	ADN170084	M	1.2	OGD: AP	ACC, craniosténose, variant pathogène ALX4 (c.793C>T) hérité de la mère	mère: lacunes pariétales	Non	Oui	Oui	
P70	SG170739	F	3	OGD : microphthalmie complexe avec AP		mère: microphthalmie OGD tante maternelle: microphthalmie OD grand-mère maternelle: anomalie oculaire OGD	Non	Non	Non	FOXE3 c.960A>C

Patient	Référence laboratoire	Sexe	âge (ans)	signes oculaires	signes extra-oculaires	histoire familiale	CGH array	panel 24 gènes	panel 119 gènes	Résultat
P71	ADN170087	F	0.3	ODG: AP	nephromegalie bilatérale, DCF (lèvre supérieure fine, philtrum long, sourcils éparses)		Non	Non	Non	<i>B3GLCT</i> c.660+1G>A homozygote
P72	ADN170092	M	0.4	OD: AP, colobome irien OG: colobome irien	DD, difficultés alimentaires		Oui	Oui	Oui	délétion 3p14
P73	SG170859	F	1	OD: AP	ACC, difficultés alimentaires, DCF		Oui	Oui	Non	délétion 8q21
P74	ADN170184	M	10	ODG: AP	TSA, hypothyroïdie congénitale (variant pathogène homozygote dans <i>TPO</i>)	Deux frères: hypothyroïdie congénitale (<i>TPO</i>), pas d'anomalie oculaire	Oui	Oui	Oui	
P75	SG172018	F	7	OD: AP		mère: cataracte OGD, hypoplasie fovéolaire	Oui	Oui	Non	<i>PAX6</i> c.828G>C
P76	SG172505	M	0.6	ODG: AP		mère: embryotoxon	Non	Oui	Oui	
P77	SG180529	F	0.7	ODG: AP			Non	Oui	Oui	
P78	SG180624	F	0.1	ODG : opacité cornéenne congénitale			Non	Oui	Oui	
P79	SG181731	F	1.5	ODG: AP			Non	Oui	Oui	
P80	SG182436	M	11	OD: microphthalmie complexe avec AP (greffe de cornée), cataracte	amélogenèse imparfaite, hypoplasie étage moyen		Oui	Oui	Oui	
P81	ADN190039	F	11	OD: AP	syndrome de Wiedemann- Steiner (<i>KMT2A</i> c.1520del p.(Pro507Leufs*60)): DI légère, ACC, hypertrychose		Non	Oui	Oui	
P82	SG190475	M	7	ODG : AP, glaucome congénital, hypoplasie du nerf optique	puberté précocce, stéréotypies		Non	Oui	Oui	
P83	SG190480	M	6	ODG : AP et glaucome congénital		père: OGD : AP et glaucome congénital	Non	Oui	Oui	
P84	ADN190056	F	40	ODG: AP	syndrome de microdélétion 22q11.2		Oui	Non	Oui	délétion 22q11.2

Patient	Référence laboratoire	Sexe	âge (ans)	signes oculaires	signes extra-oculaires	histoire familiale	CGH array	panel 24 gènes	panel 119 gènes	Résultat
P85	SG191033	F	0.1	OG: AP	ACC, sténose pulmonaire, CIV musculaire, hernie ombilicale, DCF (visage carré, bosses frontales, blépharophimosis, narines antéversées), brachymesophtalmie		Oui	Oui	Oui	
P86	ADN190182	M	0	OGD: AP	IMG à 18SA: myéloméningocèle en lien avec une duplication de SOX3 hérité de la mère	mère: AP	Oui	Oui	Oui	
P87	SG192062	M	0.4	OG: AP	DD, surdité profonde bilatérale, microcephalie, DCF, micropenis, rhizomélie, retard à l'ossification du talus		Oui	Oui	Non	déletion 13q31.2
P88	ADN190211	F	22	OGD: AP	RC, extrémités courtes et trapues, CIA, <i>pes cavus</i> , antéposition anale, difficultés d'apprentissage		Non	Oui	Non	<i>B3GLCT</i> c.660+1G>A & <i>VSI</i> : c.1184+3A>G
P89	SG192509	M	19	OD: AP, glaucome			Non	Non	Oui	
P90	ADN200027	F	0.6	OG: AP OD: microphthalmie complexe avec AP et hypoplasie du nerf optique	hypoplasie rénale droite, sténose artère pulmonaire, antéposition anale, brachydactylie, microcephalie		Oui	Non	Oui	
P91	SG200734	F	0.4	OGD: microphthalmie complexe avec AP		mère: myopie forte unilatérale	Non	Non	Oui	<i>FOXE3</i> c.232G>A & c.253dupG
P92	ADN200107	F	0.1	OG: anophthalmie OD: AP			Non	Non	Oui	<i>SOX2</i> c.70_89del
P93	ADN200092	M	5.5	OG: AP, embryotoxon	DD, fente labio-palatine, cardiopathie complexe		Oui	Non	Oui	
P94	ADN200114	M	0.2	OGD: AP	fente labio-palatine bilatérale, ACC, os longs courts, extrémités courtes et trapues, craniosténose sagittale, DCF	Parents apparentés	Oui	Non	Oui	<i>B3GLCT</i> c.660+1G>A homozygote

Annexe 4 : Manuscrit tiré de ce travail, soumis dans une revue internationale de rang B.

First evidence of role of *SOX2* in cohort of 94 patients with Peters anomaly

Running title: Role of *SOX2* in Peters anomaly cohort

Bertrand Chesneau¹ | Marion Aubert-Mucca¹ | Félix Fremont, MD^{2,3} | French Developmental Anomaly and Malformation Syndrome Group | French Rare Ocular Disorder Group | Carmen Ayuso, MD PhD⁴ | Marta Corton Pérez, PhD⁴ | Lucas Fares-Taie, PhD⁵ | Jean-Michel Rozet, MD PhD⁵ | Patrick Calvas, MD PhD^{1,3,6} | Nicolas Chassaing, MD PhD^{1,3,6} | Julie Plaisancié, MD^{1,3,6}

¹Service de Génétique Médicale, Hôpital Purpan, CHU Toulouse, Toulouse, France

²Service d'Ophtalmologie, Hôpital Purpan, CHU Toulouse, Toulouse, France

³Centre de Référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO), CHU de Toulouse, Toulouse, France

⁴Department of Genetics & Genomics, Instituto de Investigación Sanitaria–Fundación Jiménez Díaz University Hospital–Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD-UAM); Biomedical Research Network for Rare Diseases (CIBERER), Madrid, Spain

⁵Laboratoire de Génétique Ophtalmologique, INSERM U1163, Institut Imagine, Paris, France

⁶INSERM U1056, Université Toulouse III, Toulouse, France

Correspondence

Dr Julie Plaisancié, Service de Génétique Médicale, Hôpital Purpan, Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France.

Email: plaisancie.j@chu-toulouse.fr

Tel: +33 561 779 075

Fax: +33 561 779 073

Original Article—Clinical Science

Conflict of interest: None declared.

Funding information: No funds, grants, or other forms of financial support were received.

Abbreviations

ASD, anterior segment dysgenesis; CNV, copy number variation; DD, developmental delay; GR, growth retardation; PA, Peters anomaly; PPS, Peters plus syndrome; WES, whole-exome sequencing; WGS, whole-genome sequencing

Declarations

Ethics: Informed consent was obtained from all cohort members.

Data availability: Clinical and genetic features for cohort members are detailed in Supplementary Table 2. Novel variants described in this study have been submitted to the ClinVar database (www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/; submission accession numbers: SCV001449117 and SCV001449128).

Acknowledgements

We appreciate the generous support received from cohort members' families and are grateful for the contributions of physicians who evaluated or followed up patients with ocular malformations. Some cohort members were recruited through the Rare Diseases Cohorts (RaDiCo) program, funded by the French National Research Agency (ANR) under the Investments for the Future program (cohort grant agreement ANR-10-COHO-0003).

Abstract

Background

Peters anomaly (PA) is an anterior segment dysgenesis characterized by central corneal opacity and iridocorneal or lenticulocorneal adhesions. Without corneal transplantation, visual prognoses are often poor. The incidence of this rare congenital condition is not precisely known. PA may be isolated, or syndromic and associated with extraocular anomalies—e.g. Peters plus syndrome (PPS), caused by biallelic variants in *B3GLCT*. Several genes are involved in PA, including *PAX6*, *PITX3*, and *CYP11B1*. They usually encode transcription factors linked to eye development via various pathways. Some copy number variations (CNVs) have also been reported. Yet these known causes do not explain all cases, most patients lacking genetic diagnoses.

Methods

We genotyped 94 unrelated individuals with PA, primarily using a panel of 119 ocular development genes, and requested data from all paediatric ophthalmologists in the Midi-Pyrénées region of France to evaluate PA incidence.

Results

Causative genetic defects involving 12 genes and CNVs were identified for a third of the patients. Unsurprisingly, *B3GLCT* and *PAX6* were the most frequently identified genes in syndromic and isolated PA, respectively. In two patients, however, we found a *SOX2* variant never before associated with PA, offering new evidence of this gene's role in corneal transparency. Furthermore, we estimated PA incidence to be ~2.5 per 100,000 live births.

Conclusions

The genetic bases and pathophysiology of PA, which we confirm to be rare, remain largely unknown; molecular diagnoses were unavailable for two-thirds of our cohort. Other techniques and types of variants should be considered in seeking the causes of PA.

Keywords

Anterior segment, Genetics, Incidence, Genetic disease, Congenital abnormalities

INTRODUCTION

Peters anomaly (PA) is a rare anterior segment dysgenesis (ASD). The main lesion seen in PA is a defect in the posterior layers of the cornea—Descemet's membrane in particular—which lead to central corneal opacity of varying extent.^{1,2} This opacity is frequently associated with iridocorneal (PA type I) or lenticulocorneal (PA type II) adhesions.¹ The pathophysiology of PA has yet to be clearly identified. It apparently results from imperfect separation of the lens vesicle and the surface ectoderm during ocular development.³ This leads to the absence of Descemet's membrane and the presence of synechiae. It also alters neural crest cell migration, which is crucial to the development of the anterior eye segment.⁴

Careful clinical examination with ultrasound biomicroscopy is needed to diagnose PA and rule out other causes of corneal opacities, including other ASDs—such as primary congenital glaucoma and Axenfeld-Rieger syndrome⁵—as well as corneal dystrophies;⁶ sclerocornea; corneal dermoids; and metabolic, infectious, or traumatic causes, which have pathophysiologies different from that of PA and can also lead to congenital corneal opacity.⁷ PA often results in severe visual impairment due to obstruction of the visual axis, especially as the condition is frequently bilateral.^{7,8} Moreover, it is often associated with other ocular anomalies: cataracts, glaucoma, microphthalmia, anophthalmia, and coloboma.² Treatments vary and may include penetrating keratoplasty, with most patients benefiting while some continue to have poor visual prognoses.⁸

PA can be isolated or, as is frequently the case, associated with extraocular features. PPS is the most common syndrome, caused by biallelic pathogenic variants in *B3GLCT*, which encodes an O-glucosyltransferase.¹⁰ PPS is characterized by developmental delay (DD), short limbs with broad distal extremities, cleft lip or palate, and PA or another ASD. In addition to *B3GLCT*, more

than ten other genes that cause isolated or syndromic PA have been reported to date, including the transcription factors *PAX6*,¹¹ *PITX2*,¹² *PITX3*,¹³ *FOXE3*,¹⁴ *FOXC1*,⁵ and *MAF*,¹⁵ the extracellular matrix-associated gene *COL4A1*,¹⁶ and *CYP11B1*.¹⁷ Copy number variations (CNVs), such as the 22q11.2 microdeletion, have also been reported in individuals with syndromic PA.¹⁸ Despite the number of genes known to play a role in PA, previous studies have only reached genetic diagnoses for a quarter of patients.^{19,20}

The incidence of PA is not known with certainty. It is a rare anomaly, and there are not many ocular malformation registries. Only a few studies have estimated the incidence of corneal opacities—in the neighbourhood of 2.2 to 3.1 per 100,000 living births²¹—while just one estimate of PA incidence has been published: 1.5 individuals per 100,000 live births in the state of New York.²¹

This study first sought to determine the contribution of each ocular development gene to PA. Accordingly, we identified 94 unrelated individuals with PA and performed targeted resequencing with a panel of 119 ocular development genes for most of these subjects (see section 2.1). They constitute the largest genotyped PA cohort ever reported. We also wanted to evaluate the incidence of PA using data from the network of paediatric ophthalmologists in France's Midi-Pyrénées region, home to over three million people.

METHODS

Genetic diagnoses of cohort members

All 94 cohort members had been clinically diagnosed with unilateral (30 patients) or bilateral (64 patients) PA and referred to our laboratory for genetic diagnosis. These referrals followed ocular examinations—under general anaesthesia or by ultrasound biomicroscopy, for most patients—which had revealed central corneal opacities and iridocorneal or lenticulocorneal adhesions. We performed genetic investigations using direct sequencing, targeted resequencing with panels of 24 or 119 ocular development genes, array comparative genomic hybridization, and whole-exome (WES) or whole-genome (WGS) sequencing (see Supplementary Tables 1 and 2). All patients with negative results for any of the other investigations were screened with the 119-gene panel, with the exception of the four (P25, P28, P29, and P34 in Supplementary Table 2) for whom WES or WGS was performed. The customized 119-gene panel included multiple genes associated with isolated or syndromic ASD (including PA), coloboma, anophthalmia, and microphthalmia.

Variants were classified according to ACMG guidelines.²² Those identified as 'pathogenic' or 'likely pathogenic', or as 'variants of uncertain significance' (VUSs), have been reported. Each variant was confirmed by Sanger sequencing.

Estimation of PA incidence

We asked all paediatric ophthalmologists in the Midi-Pyrénées region of France how many PA patients born between 1 January 2009 and 31 December 2018 they had diagnosed or followed up. To avoid counting the same patient twice, data were partially anonymised and compared between centres. Patients who did not reside in the region at the time of their medical evaluation there were excluded. We compared the tally to the number of births in the Midi-Pyrénées region over the same 11-year period according to the French National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE).

RESULTS

PA patient cohort

In addition to PA, cohort members exhibited other ocular anomalies, including 16 with microphthalmia and 6 with coloboma; and a third (34 patients) presented with extraocular features (see Supplementary Table 2), including 17 with DD, 10 with growth retardation (GR), 9 with CNS defects, 6 with urogenital abnormalities, and 5 with cardiac malformations. A quarter of the cohort (22 patients) had a familial history of PA or ASD, usually dominant, with the

exception of families with PPS. Targeted examination of the anterior segment in parents was performed when possible.

With the 119-gene panel and array comparative genomic hybridization, we identified a causative variant in 31 cohort members (33%): 25 had a single nucleotide variant in an ocular development gene (Supplementary Table 3) and 6 had a CNV (Figure 1). Genetic causes were identified more frequently for patients with a familial history of PA or ASD (11/20, or 55%) than for those with sporadic PA (20/74, or 27%). Genetic diagnoses were also more common among cohort members with PA that was bilateral (25/64, or 39%) versus unilateral (6/30, or 20%), and syndromic (15/34, or 44%) versus isolated (16/60, or 27%). On the other hand, no genetic cause of PA was identified for two-thirds of the cohort. This is similar to the findings of Weh et al., who identified a causative variant in 22% (6/27) individuals with PA (20 syndromic and 7 isolated), using WES filtered on 699 genes that have been associated with human ocular phenotypes.²⁰ In two recent studies that employed exome data filtering or a mixed WGS/WES strategy for their ASD cohorts, the reported rates of genetic diagnosis among cohort members with PA were 64% (7/11) and 75% (6/8).^{23,24} These higher rates are difficult to interpret given the small number of patients in both studies. We note that all mutated genes identified in their cohorts, with the exception of *TP63*,²³ are covered by our targeted sequencing strategy.

B3GLCT (NM_194318)

Among the individuals of our cohort with syndromic PA, 18% (6/34) had biallelic pathogenic variants in *B3GLCT*, and it was the leading gene associated with PA (6/31, or 19%). Although some were neonates with incomplete clinical data, all had syndromic PA with documented features concordant with PPS: GR, DD, short limbs, and characteristic craniofacial features, including broad forehead and cleft lip or palate.¹⁰ Interestingly, patient P94 exhibited sagittal craniosynostosis, which, to the best of our knowledge, has not previously been considered a distinctive sign of in PPS. Patient P58 had a homozygous intragenic deletion of exons 1 and 2 never before described, only single-nucleotide variants or whole gene deletions having hitherto been reported. The other five patients (P3, P15, P56, P71, and P94) had homozygous or compound heterozygous pathogenic variants documented in the literature,^{10,25} including the splicing variant c.660+1G>A in four cases.¹⁰

PAX6 (NM_001258462)

Deleterious *PAX6* variants were the defects most often found in isolated PA and they accounted for 16% (5/31) of all genetic diagnoses. *PAX6*, the first gene to be associated with PA,¹¹ encodes a transcription factor that plays a major role in ocular development.²⁶ Defects in the *PAX6* gene are mainly associated with aniridia, but they have also been linked with other ocular anomalies, including PA. P7 was the only one of these patients with extraocular features not explained by the *PAX6* variant. Two patients had novel deleterious missense variants: c.38G>C, p.(Gly13Ala) in P7 and c.828G>C, p.(Arg276Ser) in P75. Two others had variants previously described in patients with PA and aniridia, respectively: c.52G>C, p.(Gly18Arg) in P33 and c.664C>T, p.(Arg222Trp) in P46.^{26,27} Finally, one patient with isolated bilateral PA (P2) had a whole gene deletion (hg19, chr11:31163340-32247946), which is a rare *PAX6* defect (4%). Although no clear genotype–phenotype correlation exists, the majority of null variants in *PAX6* are known to cause aniridia, whereas missense variants cause less typical ocular phenotypes.²⁶ Our data supports this correlation as four of the five patients had a missense variant in the functional domain of the protein and did not exhibit aniridia.

PITX3 (NM_005029)

We identified pathogenic variants in *PITX3* in three cohort members (P14, P41, and P50) with isolated autosomal dominant PA (3/31, or 10%). P41 and P50 had the recurrent c.640_656dup variant p.(Gly220Profs*95) found in individuals with various ASDs, including PA.¹³ In the family of P14, affected individuals had a variant previously described in a patient with cataracts: c.38G>A, p.(Ser13Asn).²⁸ In the families of all three individuals, we observed clinical variability

in ocular phenotypes, with some relatives presenting congenital or juvenile cataracts or isolated embryotoxon.

CYP1B1 (NM_000104)

We identified six causative *CYP1B1* variants in three individuals (P5, P36, and P38) with isolated sporadic PA (3/31, or 10%): c.317C>A, p.(Ala106Asp) and c.1200_1209dup, p.(Thr404Serfs*30) in P5; c.868dupC, p.(Arg290Profs*37) and c.171G>A, p.(Trp57*) in P36; and c.1064_1076del, p.(Arg355Hisfs*69) and c.1310C>T, p.(Pro437Leu) in P38. All six variants have previously been reported as pathogenic in patients with various types of ASD, including primary congenital glaucoma.^{1,29–31} For two individuals, inheritance patterns were not determined due to lack of DNA samples.

FOXE3 (NM_012186)

Three individuals (P64, P70, and P91) had variants in the *FOXE3* gene (3/31, or 10%), resulting in the severe ocular phenotype of complex microphthalmia and PA. Surprisingly, patient P70 carried a monoallelic c.960A>C stop-loss variant, which is usually associated with a milder phenotype.¹⁴ P64 was one of two siblings, previously reported,¹⁴ with a homozygous missense variant (c.232G>A, p.(Ala78Thr)). P91 had two variants in *FOXE3*, the novel frameshift c.253dupG p.(Ala85Glyfs*200) and the previously reported c.232G>A, p.(Ala78Thr) variants.¹⁴ Although the inheritance pattern was not determined for P91, these two variants were not supported by the same reads when the BAM file was viewed with the Integrative Genomics Viewer (<http://software.broadinstitute.org/software/igv/>) (data not shown).

SOX2 (NM_003106)

It is noteworthy that two individuals (2/31, or 6%), P45 and P92, were found to harbour heterozygous deleterious variants in *SOX2*, a gene that plays a major role in anophthalmia and microphthalmia.^{32(p2)} P45 had unilateral complex microphthalmia with PA diagnosed through observation of corneal opacity (Figure 2) and DD. Molecular analysis revealed a novel variant in *SOX2*, c.22G>T, which resulted in a truncated protein, p.(Glu8*). P92 displayed isolated left anophthalmia and right PA (corneal opacity and iridocorneal adhesion) after examination under general anaesthesia. She was only one month old at the time of her last examination and does not have any known malformation (no cerebral MRI). Genetic analysis revealed a frameshift variant in *SOX2*, c.70_89del p.(Asp24Argfs*65), previously described in a patient with bilateral anophthalmia and GR.³²

SOX2 defects are mostly associated with severe bilateral ocular anomalies (e.g. coloboma, cataracts, or optic nerve hypoplasia) associated with extraocular features (e.g. GR, DD, or brain and pituitary malformation).³² However, phenotypes are highly variable: patients may exhibit asymmetric ocular involvement or various combinations of signs without ocular malformations.³³ Although ASDs have occasionally been associated with *SOX2*, no report in the literature, to the best of our knowledge, has ever linked PA to a *SOX2* variant in a patient. *SOX2* plays a critical role in eye development, participating in differentiation during the development of the anterior segment.^{34,35} It also closely interacts with *PAX6* during early lens development, and low levels of *SOX2* expression have been detected in the developing lens vesicle of human embryos.^{34,36} Moreover, *SOX2* appears to be an essential regulator of limbal epithelial stem cells that participate in corneal epithelium renewal and thus corneal transparency.³⁷ This role of *SOX2* suggests the therapeutic potential of *SOX2* activation in endothelial corneal diseases.³⁷ *SOX2* activation might also be investigated as a means of treating corneal opacity in PA, resulting from alteration of the posterior layers of the cornea. The description of these two individuals broadens the phenotypic spectrum of ocular malformations associated with variants in *SOX2* and underscores its role in corneal development and transparency, suggesting new treatment strategies.

PITX2 (NM_153426)

One individual (P52) had the missense variant c.311T>C, p.(Phe104Ser) in the homeobox domain of *PITX2* (1/31, or 3%). This gene is usually associated with Axenfeld-Rieger syndrome,⁵ which is concordant with the patient's phenotype: ASD (left aniridia and right complex microphthalmia with PA) and hypodontia. However, a separate cause should be sought to explain P52's autism spectrum disorder, which has never been reported as a feature of Axenfeld-Rieger syndrome.

RARB (NM_000965)

We identified a heterozygous variant in *RARB*, which encodes retinoid acid receptor, in P65, who had bilateral complex microphthalmia, PA, and spastic tetraparesis (1/31, or 3%). This novel c.1151G>A, p.(Gly384Asp) variant alters a conserved amino acid close to the p.Arg387Cis/Ser/Leu hotspot previously described in individuals with ASD, DD, and spastic paraparesis.³⁸

COL4A1 (NM_001845) / *PTCH1* (NM_000264)

P27 harboured a *COL4A1* variant, in addition the *PTCH1* variant already reported for her family.³⁹ She had bilateral PA and Axenfeld-Rieger syndrome as well as congenital hemiplegia due to an antenatal cerebral haemorrhage. Her brother had focal epilepsy with intracerebral calcifications and DD; her younger sister had congenital glaucoma; and her mother had unilateral embryotoxon, central corneal opacity without adhesions, and cerebral white matter hyperintensities. The *PTCH1* c.3947A>G, p.(Tyr1316Cys) variant, classified as pathogenic after in vivo modelling studies, was found in P27 and her mother.³⁹ *PTCH1* has been associated with various ocular malformations exhibiting incomplete penetrance.³⁹ The novel *COL4A1* c.615+1G>A variant was found in all four affected family members. *COL4A1* is involved in a spectrum of disorders: cerebrovascular disease and various ocular anomalies, including PA, have been described.¹⁶

HCCS (NM_005333)

Targeted analysis of *HCCS* in P6—a female infant previously reported in the literature⁴⁰ who had syndromic bilateral eye malformations and died at four months of age from a cardiomyopathy—revealed the de novo pathogenic nonsense variant c.589C>T, p.(Arg197*) (1/31, or 3%). Heterozygous pathogenic variants in *HCCS* are associated in females with microphthalmia and linear skin defects of widely varying clinical severity, and are lethal in hemizygous males.^{20,40}

CNVs

Five cohort members had pathogenic CNVs. With the exception of *PAX6* and *FOXC1*, they do not concern ocular development genes. Furthermore, genetic analyses for these cohort members did not turn up single-nucleotide variants in ocular development genes that might otherwise explain their ocular phenotypes. Yet the literature and databases do indicate ocular anomalies for similar CNVs. This highlights the need for careful, systematic ocular examinations for all individuals with CNVs and, more generally, DD. It also illustrates the pertinence of seeking CNVs in individuals with PA⁴¹—even when it is isolated, as in the case of P2, whose *PAX6* gene was deleted.

6p25.3 – *FOXC1*

We identified a 6p25.3 duplication (hg19, chr6:1386995-1822630) that encompasses *FOXC1*, *FOXF2*, and *GMD5* in P59, who had isolated bilateral PA. The duplication was inherited from his mother, who had bilateral PA and glaucoma. Both duplications and deletions of *FOXC1* have been associated with ASD.⁵ This emphasizes the importance of *FOXC1* gene dosage during development of the anterior eye segment.

22q11

Two cohort members (P4 and P84) had 22q11.2 deletion syndrome. Although PA has rarely been described in patients with 22q11.2 deletion, it might be a frequent cause of PA.¹⁸ Reis et al.¹⁸

pointed out the role of *TBX1*, the principal gene linked to this syndrome, in both the retinoic acid pathway—which is critical to ocular development—and the PITX2 pathway.

8q21

Chromosomal microarray analysis revealed a 10-Mb deletion in the 8q21.11q21.2 region (hg19, chr8:76564258-86393161) in a one-year-old girl (P73) with left PA, dysplastic corpus callosum, and feeding difficulties. PA has already been described in two individuals with overlapping 8q21.11 microdeletions.⁴² The deletion in question spans seven OMIM-morbid genes, mostly associated with autosomal recessive diseases, including the two candidate genes Happ et al.⁴² have singled out to explain ocular features found in 8q21.11 deletions: *ZFHX4*, a transcription factor with a role in neural development, and *PEX2*, associated with peroxisome biogenesis and Zellweger syndrome. Although our findings support these hypotheses, additional studies are needed to reach a conclusion.

13q31-q33

We identified a 27.7-Mb de novo deletion in the 13q31.2-q33.3 region (hg19, chr13:83102407-106850391) in P87, a five-month-old boy with DD, bilateral profound deafness, microcephaly, craniofacial dysmorphism, micropenis, and rhizomelia. This deletion encompasses 14 OMIM-morbid genes, including *ZIC2*, previously shown to be important in ocular development in zebrafish.⁴³ Interestingly, two patients in the Decipher database (decipher.sanger.ac.uk; patients 395338 and 400829) with ASD (aniridia and Axenfeld-Rieger syndrome, respectively) had large deletions partly spanning the region in question, though only patient 395338 exhibited *ZIC2* deletion. Furthermore, not all individuals with 13q deletions have ocular malformations,⁴⁴ and *ZIC2* deletion alone is apparently not sufficient for the development of these anomalies.

VUSs in *B3GLCT* (NM_194318), *PXDN* (NM_012293), *YAP1* (NM_001282101), *ITPR1* (NM_001099952)

Four cohort members (P18, P19, P32, and P88) had VUSs that might explain their phenotypes (Supplementary Table 3). Samples needed for further investigation, including segregation analysis, were lacking.

P88, a 22-year-old female with a phenotype corresponding to classic PPS, carried two heterozygous variants in *B3GLCT*: the previously described pathogenic c.660+1G>A variant¹⁰ and the VUS c.1184+3A>G, which in silico analyses suggested might affect splicing. Again, due to lack of samples, we were unable to perform segregation and transcript analysis.

In P18, who had isolated bilateral PA, we identified a novel homozygous variant in *PXDN*: c.2569T>C, p.(Cys857Arg). *PXDN* mutations are associated with microphthalmia and ASD.⁴⁵

In P19, who exhibited familial bilateral ASD, we identified the *YAP1* variant c.761A>G, p.(Lys254Arg). Loss-of-function variants in this gene are associated with isolated or syndromic (cleft lip, cleft palate, or hearing impairment) coloboma/microphthalmia but, to our knowledge, have never before been linked to ASD and PA.⁴⁶

P32, an individual with bilateral PA, had the VUS c.4222C>T, p.(Arg1408Cys) in *ITPR1*. Mutations in this gene are responsible for Gillespie syndrome, which is characterized by iris hypoplasia, nonprogressive cerebellar ataxia, and DD.⁴⁷ However, PA was an isolated condition in P32, who did not exhibit the features of Gillespie syndrome.

Incidence of PA

As no congenital malformation registry in France has records of sufficient precision to estimate the incidence of PA, we relied on data from the Toulouse University Hospital Department of Ophthalmology and all five paediatric ophthalmologists in the Midi-Pyrénées region of France. In all, eight patients born between 2009 and 2018 had been diagnosed with PA. During the same period, within the same region, there had been 315,104 births. Thus the estimated incidence of PA in this region was 2.5 children per 100,000 live births. This may be an underestimate because some residents of the region who have PA might not be patients of these ophthalmologists, or their doctors might be in another region. Our estimate might be geographically exclusive. Yet it is close to that reported in another country for a shorter span of time: Kurilec and Zaidman

estimated the incidence of PA in the State of New York to be 24 out of 1,640,000 live births, or 1.5 per 100,000, based on 1992–1997 data from the Congenital Malformations Registry of the New York State Department of Health and the population at the time.²¹

DISCUSSION

We have shown that PA is a rare ocular malformation with an incidence of ~2.5 individuals in 100,000 live births. Yet a deeper understanding of PA, despite its rarity, might help elucidate mechanisms of more common diseases whose physiopathology and treatment involve the anterior chamber and cornea. The discovery of new genes, and expansion of the clinical spectra of those already known, will help refine our knowledge of normal and abnormal anterior eye segment development, which is driven by multiple, interacting factors and tissue components. Their investigation could teach us more about PA physiopathology, thought to reflect failure of the lens vesicle to separate from the surface ectoderm or abnormal neural crest cell migration. Surprisingly, most of the genes associated with PA were known before the advent of next-generation sequencing,^{1,19,45} and the few discovered recently have only marginally increased the number of diagnoses. The development of next-generation sequencing has, however, permitted simultaneous exploration of multiple genes tied to ocular malformations and thereby widened the phenotypic spectrum of previously known disease-causing genes. The latter include *SOX2*, not previously linked to PA, but which we have here demonstrated to be associated with that condition. *SOX2* is an especially intriguing gene, with secrets left in store, that plays a major role in the development of multiple organs. It is involved in ocular growth, choroid fissure closure, and as we have now observed, anterior segment formation. The phenotypic spectrum coinciding with *SOX2* anomalies is broad, ranging from no ocular malformations to very severe ones,³³ and a genotype–phenotype correlation has yet to be established.

Through targeted sequencing using an ocular gene panel, we were able to make genetic diagnoses of PA for approximately one-third of our cohort, a rate similar to that achieved through WES.²⁰ Thus two-thirds of individuals with PA still lacked genetic diagnoses. Consequently, other genetic causes should be considered. These include variants in regulatory elements or deep intronic variants, usually not covered by standard diagnostic procedures, as previously shown for *PAX6*.^{41,48} Interpretation of these variants may be difficult and require complementary techniques, such as RNA sequencing, to reach a conclusion about their relation to a patient's phenotype. In addition, hypomorphic variants could impact the complex interactions characteristic of ocular development, and synonymous variants may alter codon usage and gene expression, as noted for the *SHH* gene in holoprosencephaly.⁴⁹ For one family, we demonstrated segregation of pathogenic variants in two genes, and multigenic inheritance might partly explain ocular phenotypes—just as it does dilated cardiomyopathy, for example.⁵⁰ Furthermore, the high number of CNVs observed in our cohort suggests that structural variants may also play an important role in PA. Structural variants that alter 3D genome architecture, such as by disrupting topologically associating domains, have also been connected to human diseases.⁵¹ The above shows that much remains to be explored in the genetics of PA, and the use of new technologies like WGS and RNA sequencing could improve diagnostic yield.

References

1. Ma AS, Grigg JR, Jamieson RV. Phenotype–genotype correlations and emerging pathways in ocular anterior segment dysgenesis. *Hum Genet.* 2019;138(8):899-915. doi:10.1007/s00439-018-1935-7
2. Bhandari R, Ferri S, Whittaker B, Liu M, Lazzaro DR. Peters anomaly: review of the literature. *Cornea.* 2011;30(8):939-944. doi:10.1097/ICO.0b013e31820156a9
3. Matsubara A, Ozeki H, Matsunaga N, et al. Histopathological examination of two cases of anterior staphyloma associated with Peters' anomaly and persistent hyperplastic primary vitreous. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(12):1421-1425. doi:10.1136/bjo.85.12.1421
4. Weigle J, Bohnsack BL. Genetics Underlying the Interactions between Neural Crest Cells and Eye Development. *J Dev Biol.* 2020;8(4):26. doi:10.3390/jdb8040026
5. Seifi M, Walter MA. Axenfeld-Rieger syndrome. *Clin Genet.* 2018;93(6):1123-1130. doi:10.1111/cge.13148
6. Lisch W, Weiss JS. Clinical and genetic update of corneal dystrophies. *Exp Eye Res.* 2019;186:107715. doi:10.1016/j.exer.2019.107715
7. Harissi-Dagher M, Colby K. Anterior segment dysgenesis: Peters anomaly and sclerocornea. *Int Ophthalmol Clin.* 2008;48(2):35-42. doi:10.1097/IIO.0b013e318169526c
8. Elbaz U, Strungaru H, Mireskandari K, Stephens D, Ali A. Long-Term Visual Outcomes and Clinical Course of Patients With Peters Anomaly. *Cornea.* 2020;Publish Ahead of Print. doi:10.1097/ICO.0000000000002577
9. Di Zazzo A, Bonini S, Crugliano S, Fortunato M. The challenging management of pediatric corneal transplantation: an overview of surgical and clinical experiences. *Jpn J Ophthalmol.* 2017;61(3):207-217. doi:10.1007/s10384-017-0510-4
10. Weh E, Reis LM, Tyler RC, et al. Novel B3GALT mutations in classic Peters plus syndrome and lack of mutations in a large cohort of patients with similar phenotypes. *Clin Genet.* 2014;86(2):142-148. doi:10.1111/cge.12241
11. Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T, et al. Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly. *Nat Genet.* 1994;6(2):168-173. doi:10.1038/ng0294-168
12. Doward W, Perveen R, Lloyd IC, Ridgway AE, Wilson L, Black GC. A mutation in the RIEG1 gene associated with Peters' anomaly. *J Med Genet.* 1999;36(2):152-155.
13. Summers KM, Withers SJ, Gole GA, Piras S, Taylor PJ. Anterior segment mesenchymal dysgenesis in a large Australian family is associated with the recurrent 17 bp duplication in PITX3. *Mol Vis.* 2008;14:2010-2015.
14. Plaisancié J, Ragge NK, Dollfus H, et al. FOXE3 mutations: genotype-phenotype correlations. *Clin Genet.* 2018;93(4):837-845. doi:10.1111/cge.13177
15. Jamieson RV, Perveen R, Kerr B, et al. Domain disruption and mutation of the bZIP transcription factor, MAF, associated with cataract, ocular anterior segment dysgenesis and coloboma. *Hum Mol Genet.* 2002;11(1):33-42. doi:10.1093/hmg/11.1.33
16. Deml B, Reis LM, Maheshwari M, Griffis C, Bick D, Semina EV. Whole exome analysis identifies dominant COL4A1 mutations in patients with complex ocular phenotypes involving microphthalmia. *Clin Genet.* 2014;86(5):475-481. doi:10.1111/cge.12379
17. Vincent A, Billingsley G, Priston M, et al. Phenotypic heterogeneity of CYP1B1: mutations in a patient with Peters' anomaly. *J Med Genet.* 2001;38(5):324-326. doi:10.1136/jmg.38.5.324
18. Reis LM, Tyler RC, Zori R, Burgess J, Mueller J, Semina EV. A case of 22q11.2 deletion syndrome with Peters anomaly, congenital glaucoma, and heterozygous mutation in CYP1B1. *Ophthalmic Genet.* 2015;36(1):92-94. doi:10.3109/13816810.2013.835432
19. Reis LM, Houssin NS, Zamora C, et al. Novel variants in CDH2 are associated with a new syndrome including Peters anomaly. *Clin Genet.* 2020;97(3):502-508. doi:10.1111/cge.13660
20. Weh E, Reis LM, Happ HC, et al. Whole exome sequence analysis of Peters anomaly. *Hum Genet.* 2014;133(12):1497-1511. doi:10.1007/s00439-014-1481-x
21. Kurilec JM, Zaidman GW. Incidence of Peters anomaly and congenital corneal opacities interfering with vision in the United States. *Cornea.* 2014;33(8):848-850. doi:10.1097/ICO.0000000000000182
22. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and

- Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
23. Thanikachalam S, Hodapp E, Chang TC, et al. Spectrum of Genetic Variants Associated with Anterior Segment Dysgenesis in South Florida. *Genes*. 2020;11(4):350. doi:10.3390/genes11040350
 24. Ma A, Yousoof S, Grigg JR, et al. Revealing hidden genetic diagnoses in the ocular anterior segment disorders. *Genet Med*. 2020;(22):1623-1632. doi:10.1038/s41436-020-0854-x
 25. Dassié-Ajdidi J, Causse A, Poidvin A, et al. Novel *B3GALT* mutation in Peters-plus Syndrome. *Clin Genet*. 2009;76(5):490-492. doi:10.1111/j.1399-0004.2009.01253.x
 26. Lima Cunha D, Arno G, Corton M, Moosajee M. The Spectrum of PAX6 Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in the Eye. *Genes*. 2019;10(12). doi:10.3390/genes10121050
 27. Lim HT, Seo E-J, Kim G-H, et al. Comparison between aniridia with and without PAX6 mutations: clinical and molecular analysis in 14 Korean patients with aniridia. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1258-1264. doi:10.1016/j.ophtha.2011.12.010
 28. Semina EV, Ferrell RE, Mintz-Hittner HA, et al. A novel homeobox gene PITX3 is mutated in families with autosomal-dominant cataracts and ASMD. *Nat Genet*. 1998;19(2):167-170. doi:10.1038/527
 29. Zhou T, Souzeau E, Siggs OM, et al. Contribution of Mutations in Known Mendelian Glaucoma Genes to Advanced Early-Onset Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(3):1537-1544. doi:10.1167/iovs.16-21049
 30. Medina-Trillo C, Ferre-Fernández J-J, Aroca-Aguilar J-D, Bonet-Fernández J-M, Escribano J. Functional characterization of eight rare missense CYP1B1 variants involved in congenital glaucoma and their association with null genotypes. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2016;94(7):e555-e560. doi:10.1111/aos.13017
 31. García-Antón MT, Salazar JJ, de Hoz R, et al. Goniodysgenesis variability and activity of CYP1B1 genotypes in primary congenital glaucoma. *PloS One*. 2017;12(4):e0176386. doi:10.1371/journal.pone.0176386
 32. Suzuki J, Azuma N, Dateki S, et al. Mutation spectrum and phenotypic variation in nine patients with SOX2 abnormalities. *J Hum Genet*. 2014;59(6):353-356. doi:10.1038/jhg.2014.34
 33. Errichiello E, Gorgone C, Giuliano L, et al. SOX2: Not always eye malformations. Severe genital but no major ocular anomalies in a female patient with the recurrent c.70del20 variant. *Eur J Med Genet*. 2018;61(6):335-340. doi:10.1016/j.ejmg.2018.01.011
 34. Hever AM, Williamson KA, van Heyningen V. Developmental malformations of the eye: the role of PAX6, SOX2 and OTX2. *Clin Genet*. 2006;69(6):459-470. doi:10.1111/j.1399-0004.2006.00619.x
 35. Hwang JS, Yi HC, Shin YJ. Effect of SOX2 Repression on Corneal Endothelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12). doi:10.3390/ijms21124397
 36. Kelberman D, de Castro SCP, Huang S, et al. SOX2 plays a critical role in the pituitary, forebrain, and eye during human embryonic development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1865-1873. doi:10.1210/jc.2007-2337
 37. Bhattacharya S, Serró L, Nir E, et al. SOX2 Regulates P63 and Stem/Progenitor Cell State in the Corneal Epithelium: SOX2 Regulates P63 and Corneal Stem/Progenitor Cells. *Stem Cells*. 2019;37(3):417-429. doi:10.1002/stem.2959
 38. Wangtiraumnuay N, Kopinsky S, Iyer P, et al. Ophthalmic manifestations associated with RARB mutations. *Clin Dysmorphol*. 2019;28(1):46-49. doi:10.1097/MCD.0000000000000246
 39. Chassaing N, Davis EE, McKnight KL, et al. Targeted resequencing identifies PTCH1 as a major contributor to ocular developmental anomalies and extends the SOX2 regulatory network. *Genome Res*. 2016;26(4):474-485. doi:10.1101/gr.196048.115
 40. van Rahden VA, Rau I, Fuchs S, et al. Clinical spectrum of females with HCCS mutation: from no clinical signs to a neonatal lethal form of the microphthalmia with linear skin defects (MLS) syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:53. doi:10.1186/1750-1172-9-53
 41. Plaisancié J, Tarilonte M, Ramos P, et al. Implication of non-coding PAX6 mutations in aniridia. *Hum Genet*. 2018;137(10):831-846. doi:10.1007/s00439-018-1940-x
 42. Happ H, Schilter KF, Weh E, Reis LM, Semina EV. 8q21.11 microdeletion in two patients with syndromic Peters anomaly. *Am J Med Genet A*. 2016;170(9):2471-2475. doi:10.1002/ajmg.a.37840

43. Sedykh I, Yoon B, Roberson L, Moskvina O, Dewey CN, Grinblat Y. Zebrafish *zic2* controls formation of periocular neural crest and choroid fissure morphogenesis. *Dev Biol.* 2017;429(1):92-104. doi:10.1016/j.ydbio.2017.07.003
44. Quélin C, Bendavid C, Dubourg C, et al. Twelve new patients with 13q deletion syndrome: Genotype–phenotype analyses in progress. *Eur J Med Genet.* 2009;52(1):41-46. doi:10.1016/j.ejmg.2008.10.002
45. Zazo-Seco C, Plaisancié J, Bitoun P, et al. Novel PXDN biallelic variants in patients with microphthalmia and anterior segment dysgenesis. *J Hum Genet.* 2020;65(5):487-491. doi:10.1038/s10038-020-0726-x
46. Williamson KA, Rainger J, Floyd JAB, et al. Heterozygous Loss-of-Function Mutations in YAP1 Cause Both Isolated and Syndromic Optic Fissure Closure Defects. *Am J Hum Genet.* 2014;94(2):295-302. doi:10.1016/j.ajhg.2014.01.001
47. Gerber S, Alzayady KJ, Burglen L, et al. Recessive and Dominant De Novo ITPR1 Mutations Cause Gillespie Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2016;98(5):971-980. doi:10.1016/j.ajhg.2016.03.004
48. Bhatia S, Bengani H, Fish M, et al. Disruption of autoregulatory feedback by a mutation in a remote, ultraconserved PAX6 enhancer causes aniridia. *Am J Hum Genet.* 2013;93(6):1126-1134. doi:10.1016/j.ajhg.2013.10.028
49. Kim A, Le Douce J, Diab F, et al. Synonymous variants in holoprosencephaly alter codon usage and impact the Sonic Hedgehog protein. *Brain.* 2020;143(7):2027-2038. doi:10.1093/brain/awaa152
50. Cowan JR, Kinnamoon DD, Morales A, Salyer L, Nickerson DA, Hershberger RE. Multigenic Disease and Bilineal Inheritance in Dilated Cardiomyopathy Is Illustrated in Nonsegregating LMNA Pedigrees. *Circ Genomic Precis Med.* 2018;11(7):e002038. doi:10.1161/CIRCGEN.117.002038
51. Spielmann M, Lupiáñez DG, Mundlos S. Structural variation in the 3D genome. *Nat Rev Genet.* 2018;19(7):453-467. doi:10.1038/s41576-018-0007-0

Figures :

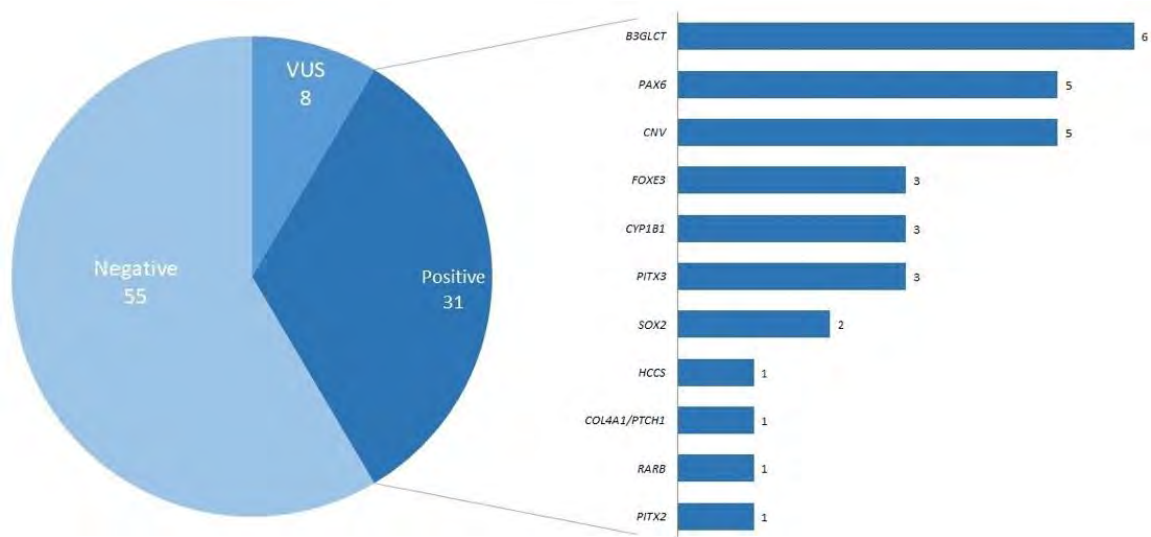


Figure 1: Breakdown of results of genetic diagnoses for a 94-member PA cohort. For the 31 members with positive results, the bar chart indicates identified genetic causes and the numbers of individuals concerned. CNV = copy number variation; VUS = variant of uncertain significance.

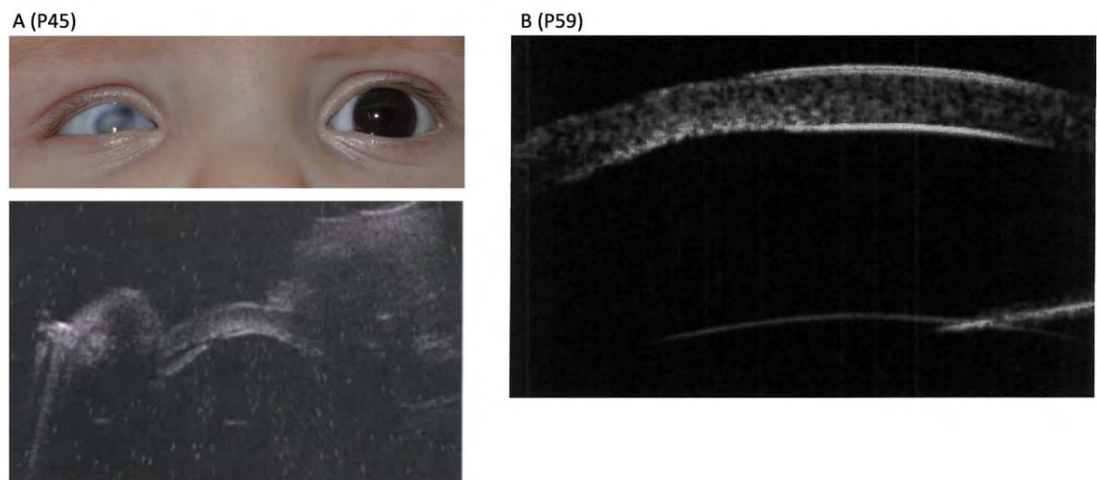


Figure 2: Ocular features of individuals with PA. A. Patient 45 (P45) has the *SOX2* variant c.22G>T (p.Glu8*). Photograph on top shows unilateral corneal opacity, and ultrasound imaging of her right eye on bottom reveals iridocorneal adhesions. B. Patient 59 (P59) has duplicated *FOXC1* gene. Ultrasound exam shows upper quadrant of right eye. Note corneal thinning and disappearance of posterior hyperechoic line corresponding to Descemet's membrane.

Appendix

Members of the French Developmental Anomaly and Malformation Syndrome Group:

Delphine Dupin-Deguine (Service de Génétique Médicale, CHU Toulouse, Toulouse, France), **Bertrand Isidor** (Service de Génétique Médicale, CHU Nantes, Nantes, France), **Mathilde Nizon** (Service de Génétique Médicale, Institut du Thorax, INSERM, CNRS, University of Nantes, Nantes, France), **Tiffany Busa** (Service de Génétique Clinique, AP-HM CHU Timone Enfants, Marseille, France), **Didier Lacombe** (Département de Génétique Médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux, France), **Sophie Naudion** (Département de Génétique Médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux, France), **Jeanne Amiel** (Service de Génétique Médicale, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France), **Marlène Rio** (Service de Génétique Médicale, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France), **Tania Attie-Bitach** (UF Embryofetopathologie, Service d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France), **Godelieve Morel** (Service de Génétique Clinique, CHU de Rennes, Rennes, France), **Catherine Vincent-Delorme** (Service de Génétique Clinique, CHU Lille, Lille, France), **Odile Boute** (Service de Génétique Clinique, CHU Lille, Lille, France), **Clémence Vanlerberghe** (Service de Génétique Clinique, CHU Lille, Lille, France), **Anne Dieux** (Service de Génétique Clinique, CHU Lille, Lille, France), **Simon Boussion** (Service de Génétique Clinique, CHU Lille, Lille, France), **Laurence Olivier-Faivre** (Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, FHU TRANSLAD, CHU Dijon, France), **Lucile Pinson** (Département de Génétique Médicale, Maladies Rares et Médecine Personnalisée, CHU de Montpellier, Montpellier, France), **Fanny Laffargue** (Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Estaing, Clermont-Ferrand, France), and **Gwenaël Le Guyader** (Service de Génétique Médicale, CHU de Poitiers, Poitiers, France).

Members of the French Rare Ocular Disorder Group: **Jacmine Pechmeja** (Service d'Ophtalmologie, Hôpital Purpan, CHU Toulouse, Toulouse, France), **Vincent Soler** (Service d'Ophtalmologie, Hôpital Purpan, CHU Toulouse, Toulouse, France), **Cécile Lesage** (Centre d'Éducation Spécialisée pour Déficiants Visuels, Institut des Jeunes Aveugles, Toulouse, France), **Dominique Thouvenin** (Centre d'Ophtalmologie Rive Gauche, Toulouse, France), **Guylène Le Meur** (Service Ophtalmologie, CHU de Nantes, Nantes, France), **Hélène Dollfus** (Service de Génétique Médicale, Centre de Référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique [CARGO], Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France), **Josseline Kaplan** (Laboratoire de Génétique Ophtalmologique, INSERM U1163, Institut Imagine, Paris, France), **Véronique Gaston** (Service de Génétique Médicale, Hôpital Purpan, CHU Toulouse, Toulouse, France), **Claire Jeanton-Scaramouche** (Service de Génétique Médicale, Hôpital Purpan, CHU Toulouse, Toulouse, France).

ANOMALIE DE PETERS : ASPECTS GENETIQUES ET EVALUATION DE L'INCIDENCE

RESUME EN FRANÇAIS :

L'anomalie de Peters est une dysgénésie du segment antérieur caractérisée par une opacité cornéenne centrale et des adhésions irido- ou lenticulo-cornéennes. Cette malformation oculaire rare, d'incidence mal connue, peut être associée à des anomalies extra-oculaires. Malgré le grand nombre de gènes impliqués (plus de 10), trois-quarts des patients restent sans diagnostic moléculaire. Dans cette étude, nous rapportons 94 patients avec une anomalie de Peters. Après analyse par un panel de 119 gènes de développement oculaire, un diagnostic a été trouvé chez 33% des patients dans 12 gènes et CNV différents. Sans surprise, *B3GLCT* et *PAX6* étaient responsables de la majorité des cas. Curieusement, nous avons trouvé un variant causal dans *SOX2* chez 2 patients, ce qui n'avait jamais été rapporté auparavant. Nous avons également estimé l'incidence de cette anomalie oculaire à 2,5 pour 100 000 naissances vivantes en utilisant le réseau des ophtalmo-pédiatres de la région Midi-Pyrénées.

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS: PETERS' ANOMALY: INCIDENCE AND GENETIC ASPECTS

Peters' anomaly is a rare anterior segment dysgenesis characterized by central corneal opacity and irido- and/or lenticulocorneal adhesions. It can be isolated or associated with extra-ocular features. Despite the high number of genes associated with PA (more than ten), most of the patients remain without molecular diagnosis. In this study, we report the largest genotyped cohort of 94 individuals with Peters' Anomaly sequenced using a 119 ocular developmental genes panel. This allowed us to show the implication of 12 different genes and CNVs in the 33% of individuals with molecular diagnosis. With no surprise *B3GLCT* and *PAX6* were the most represented genes. Interestingly, we found in two patients, causal variants in *SOX2*, which has never been associated with Peters' Anomaly before. In this work, we also gave an estimation of the incidence of Peters' Anomaly, around 2.5 per 100,000 living births, using a network of pediatric ophthalmologists.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Génétique Médicale

MOTS-CLÉS : Anomalie de Peters, Dysgénésie du segment antérieur, développement oculaire, microphthalmie, *B3GLCT*, *PAX6*, *SOX2*, CNV

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier - Faculté de médecine Toulouse-Purpan
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Dr. Julie PLAISANCIE