

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Le syndrome de Stickler

Ce PNDS a été dirigé par le Pr Dominique BREMOND-GIGNAC

Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie
OPHTARA

Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades

10/12/2024



TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	6
TEXTE DU PNDS	11
1. INTRODUCTION.....	11
1.1. Thème et objectifs du PNDS.....	12
1.2. Définition d'un syndrome de Stickler et épidémiologie	13
1.2.1. Résumé des caractéristiques cliniques et du diagnostic clinique	13
1.2.2. Epidémiologie	14
1.2.3. Le diagnostic génétique	14
2. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	18
2.1. Objectifs	18
2.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination.....	18
2.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	18
2.4. Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel	20
2.4.1. Diagnostic clinique initial et bilan du syndrome de Stickler	20
2.4.2. Examen génétique – étude cytogénétique et génétique moléculaire	21
2.4.3. Autres examens pour le syndrome de Stickler	22
2.4.4. Diagnostic prénatal (DPN) du syndrome de Stickler	22
2.4.5. Diagnostic différentiel du syndrome de Stickler	23
2.4.6. Examens complémentaires pour le syndrome de Stickler.....	24
2.5. Suivi et évolution du syndrome de Stickler	24
2.6. Complications du syndrome de Stickler	24
2.7. Annonce du diagnostic et information du patient	24
2.8. Conduite du diagnostic génétique – conseil génétique.....	25
3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	26
3.1. Objectifs	26
3.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination.....	26

3.3. Prise en charge clinique	27
3.4.1. Objectif.....	29
3.4.2. Professionnels impliqués dans la prise en charge du syndrome de Stickler, modalités de coordination, et prise en charge.....	30
3.5. Rééducation, réadaptation thérapeutique et modification du mode de vie.....	31
3.5.1. Education thérapeutique	31
3.5.2. Adaptation et modification / aménagement du mode de vie.....	31
3.5.3. Implication des associations de patients	31
3.5.4. Suivi et accompagnement des aidants.....	32
4. SUIVI CLINIQUE ET PARACLINIQUE DU PATIENT	32
4.1. Objectifs	32
4.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination.....	32
4.3. Rythme et contenu des consultations	32
4.4. Hospitalisation – chirurgie, hospitalisation	33
4.5. Examens complémentaires	33
4.6. Organisation de la prise en charge médico-sociale	33
4.7. Droit et prestations sociales.....	34
4.8. Vivre avec les situations de handicap au quotidien	34
5. ANNEXES.....	38
Annexe 1 : Liste des participants.....	38
Annexe 2 : Méthode d’élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire syndrome de Stickler	39
Annexe 3 : Coordonnées d’ensemble des sites du centre de référence des maladies Rares en Ophtalmologie OPHTARA	42
Annexe 3A - Site coordonnateur, centres constitutifs et des CCMR	42
Annexe 3B - Labellisation d’OPHTARA 2024 – cartographie.....	44
Annexe 4 : Coordonnées des centres de références au sein de la FSMR – Maladies Rares Sensorielles – SENSGENE.....	46
Annexe 5 : Association des patients – partenaires d’OPHTARA	49
Annexe 6 : Syndrome de Stickler différents types et caractéristiques cliniques ..	50
Annexe 7 : Gène et protéine	51
Annexe 8 : Diagnostic différentiel du syndrome de Stickler avec atteinte oculaire	52

Annexe 9 : critères diagnostics du syndrome de Stickler selon la sévérité (points d'évaluation)	53
Annexe 10 : Rétinophotographies ultra grand-champ	54
Annexe 11 : Informations utiles (www.adresses)	55
6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	56

Liste des abréviations

AESH	Accompagnant Elève en Situation de Handicap
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AV	Acuité Visuelle
AVJ	Autonomie dans la Vie Journalière
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CRM	Centre de Référence de Maladies Rares
DR	Décollement de Rétine
FO	Fond d'œil
LAF	Lampe A Fente
LCP	Legg-Calvé-Perthes
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
NGS	Next Generation Sequencing
OCT	Optical Coherence Tomography : Tomographie par Cohérence Optique
QoL	Quality Of Life / qualité de vie
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PIO	Pression Intra Oculaire
PND	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
SAOS	Syndrome des Apnées Obstructives du Sommeil

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques du syndrome de Stickler

Le syndrome de Stickler, est une maladie rare d'origine génétique : c'est une collagénopathie systémique comportant une vitréorétinopathie. L'atteinte oculaire se caractérise par une myopie forte congénitale, des anomalies du vitré (membraneux, optiquement vide, perlé), une cataracte, et surtout un risque élevé de décollement de rétine qui fait toute la gravité de ce syndrome [Boothe M, Morris R, Robin N. ; 2020]. Les atteintes systémiques sont très variées mais incluent essentiellement une dysmorphie crânio-faciale avec fente palatine et/ou séquence de Pierre-Robin, des anomalies ostéoarticulaires et une perte auditive [Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, et al., 1965]. Le syndrome de Stickler est anciennement appelé arthro-ophtalmoplégie héréditaire progressive n'ayant plus cours.

La prévalence du syndrome de Stickler est estimée autour de 1/7 500 à 1/10 000, c'est donc une maladie rare mais qui reste sous-diagnostiquée [Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, Davis J. et al. ; 2005 ; Robin NH, Moran RT, Ala-Kokko L ; 1993]. Six sous-types de syndrome de Stickler sont essentiellement reconnus, résultant principalement de variants dans les gènes codant des collagènes exprimés dans le vitré, et plus rarement dans d'autres gènes non collagéniques [Mortier G., 2000 ; Acke FRE, De Leenheer EMR., 2022]. Les plus fréquents, I et II, se distinguent par leur phénotype vitréen [Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, et al., 2011]. Selon le sous-type, le mode de transmission de la maladie peut varier mais un mode autosomique dominant est le plus fréquent avec une pénétrance complète mais une expressivité variable.

Le syndrome de Stickler, notamment de type 1 résultant de variants du gène *COL2A1*, est la cause la plus fréquente de décollement de la rétine familiale et la cause la plus fréquente de décollement de la rétine chez l'enfant. Le risque de décollement de la rétine, est supérieur à 50 % au cours de leur vie, et s'ils présentent un décollement de la rétine dans un œil, ils ont plus de 80 % de chances de subir un décollement de la rétine dans l'autre œil. La rétinopexie prophylactique est efficace pour réduire le risque de décollement de la rétine mais ne l'évite pas [Abeyasiri P, Bunce C, da Cruz L., 2007].

Sur le plan clinique :

Les **anomalies oculaires** regroupent :

- 1- des anomalies réfractives (myopie forte congénitale, astigmatisme)
- 2- des anomalies du vitré (membraneux, optiquement vide, perlé)
- 3- une cataracte (précoce)
- 4- un glaucome
- 5- une dégénérescence vitréo-rétinienne périvasculaire
- 6- un décollement de rétine
- 7- un strabisme

Certaines de ces anomalies oculaires peuvent conduire à la cécité.

Les **atteintes extra-oculaires** regroupent :

- 1- des anomalies crânio-faciales et/ou orofaciales : hypoplasie malaire et base nasale plate (plus visible chez les enfants en bas âge) ; mandibule hypoplasique ; anomalies du palais/voies respiratoires obstruées ; luvette bifide ; hypoplasie médio-faciale et fente palatine, fissure palatine, malposition linguale susceptible d'entraîner une obstruction des voies respiratoires ; anomalies dentaires ; association avec une séquence de Pierre Robin responsable de difficultés ventilatoires et alimentaires ;
- 2- une surdité de perception congénitale, prédominant dans les fréquences élevées (présente chez la moitié des patients). Les patients ont également un risque accru d'otites moyennes du fait des malformations palatines, pouvant entraîner une surdité de transmission. La sévérité de la surdité est variable en fonction du gène causal, elle est très fréquente en cas de syndrome de Stickler lié au COL11A1 [Acke FRE, De Leenheer EMR., 2022].
- 3- des anomalies ostéoarticulaires de gravité variable pouvant évoluer avec l'âge: arthrose précoce (75% des patients), hyperlaxité, scoliose, gibbosités, douleurs articulaires/articulations larges, genu valgum. Des formes présentant un phénotype ostéo-articulaire plus grave comme au cours de la dysplasie spondyloépiphysaire congénitale (SEDC) ou la dysplasie de Kniest ou de fibrochondrogenèse de type 1 sont également rapportées [Acke FR, Dhooze IJ, Malfait F et al., 2012 ; Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, et al., 2011 ; Stickler GB, Hughes W, Houchin P., 2001].

Diagnostic du syndrome de Stickler

Le syndrome de Stickler **doit être suspecté** chez les patients et enfants présentant une combinaison des signes cliniques et radiographiques qui est très variable. Il existe des formes de syndrome de Stickler oculaire pur sans atteinte systémique et des formes de Stickler avec manifestations ostéoarticulaires sans atteinte oculaire.

Signes cliniques

- manifestations oculaires, notamment myopie forte congénitale, anomalies du vitré, cataracte et/ou anomalies rétinienne (en particulier décollement de rétine précoce) ;
- fente vélopalatine (fente ouverte, fente sous-muqueuse ou luvette bifide) ;
- caractéristiques faciales caractéristiques, notamment hypoplasie malaire, pont nasal large ou plat et micro- ou rétrognathie ; ou séquence de Pierre Robin complète ;
- surdité de perception avec ou sans surdité de transmission ;
- syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOCS) ;
- manifestations ostéoarticulaires avec douleurs articulaires dans l'enfance avec hyperlaxité et maladie articulaire dégénérative précoce à l'âge adulte.

Résultats d'imagerie

- des signes d'atteinte spondylo-épiphysaire légère peuvent être présents sur les radiographies : léger aplatissement des vertèbres avec ou sans irrégularités des plateaux vertébraux ; épiphyses petites ou dysplasiques, notamment au niveau des hanches ou des genoux ; ostéochondrite de hanche ou nécrose avasculaire

de la tête fémorale modifications de type Legg-Calvé-Perthes (LCP) des hanches [Wang A, Nixon T, Martin H, et al 2023]. La maladie de LCP se définit comme une nécrose partielle ou totale du tuyau épiphysaire proximal du fémur.

- Dysplasie articulaire à début précoce.

Une classification clinique du syndrome de Stickler basée sur le phénotype de l'aspect du vitré s'est avérée être une approche diagnostique fiable, permettant de guider l'analyse moléculaire [Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, et al., 2011], cependant difficile à réaliser en pédiatrie. En effet, un vitré anormal avec l'aspect dit « membraneux » avec persistance d'un gel vitréen vestigial dans l'espace rétro-lental, bordé par une membrane plissée est associé à un syndrome de Stickler de type I (STL1) alors qu'un phénotype vitréen différent de type « perlé » c'est-à-dire la présence de faisceaux de fibres d'épaisseurs irrégulières dans la cavité vitréenne est lié à un syndrome de Stickler de type II (STL2) (Annexe 7).

Une analyse génétique, utilisant un panel NGS (Next Generation Sequencing) incluant tous les gènes connus des syndromes de Stickler, doit être réalisée à partir du cas index et de ses parents pour confirmer le diagnostic clinique, déterminer le sous-type de syndrome de Stickler et son mode de transmission. L'identification du variant pathogène dans l'un des gènes liés aux syndromes de Stickler sera également déterminant pour proposer un éventuel diagnostic prénatal aux parents.

Néanmoins, une analyse génétique par panel NGS n'élimine pas le syndrome de Stickler, et une étude génétique plus poussée par séquençage de génome peut être proposée [Snead MP, Yates JR., 1999].

Prise en charge du syndrome de Stickler, prévention des complications secondaires et surveillance

La prise en charge et la surveillance clinique régulière du patient par **l'ophtalmologiste, l'ORL, le spécialiste de médecine physique et rééducation voire de chirurgie orthopédique**, avec également si nécessaire le concours d'une équipe spécialisée en douleur/soins palliatifs permet de prévenir les complications secondaires. Les médecins souvent impliqués en premier recours, ne sont cependant souvent pas familiarisés avec les symptômes du syndrome de Stickler et ses complications potentielles, dont la cécité et la surdité.

les consultations ont pour objectif de confirmer le diagnostic, d'exclure les diagnostics différentiels et de rechercher des complications ainsi que d'optimiser la prise en charge du patient, sur les plans ophtalmologique, ORL, et rhumatologique ou médecine physique et rééducation voire chirurgie orthopédique, avec également si nécessaire le concours d'une équipe spécialisée en douleur/soins palliatifs.

L'examen par l'ophtalmologiste doit comporter :

1. un examen ophtalmologique complet bilatéral qui comportera la mesure de l'acuité visuelle (AV) avec réfraction sous cycloplégique (à la recherche d'une myopie forte congénitale) ;
2. un examen à la lampe à fente (LAF), avec recherche d'atteinte cornéenne et cristallinienne ; recherche d'anomalie vitréenne ;

3. un fond d'œil (FO) sous dilatation pupillaire pour détecter des lésions rétiniennes périphériques ;
4. une mesure de la pression intra-oculaire (PIO) ;
5. un bilan orthoptique ; pour identifier un strabisme de malvoyance ou de l'œil lourd (myopie forte) ;
6. une mesure de longueur axiale ;
7. une tomographie par cohérence optique (OCT).

L'examen par l'ORL et le chirurgien maxillo-facial doit comporter :

1. une évaluation du palais et des caractéristiques faciales ;
2. une évaluation de l'alimentation ;
3. une évaluation de l'audition ;
4. une évaluation et une recherche un SAOS.

L'examen par le rhumatologue ou le spécialiste de médecine physique et rééducation ou le chirurgien orthopédiste, avec au besoin le concours d'une équipe spécialisée en douleurs/soins palliatifs doit comporter :

1. une évaluation des douleurs articulaires et du handicap fonctionnel ;
2. une recherche des maladies articulaires dégénératives ;

Un bilan d'imagerie pourra être prescrit si nécessaire.

Les complications principales du syndrome de Stickler comprennent :

- des modifications du vitré (aspect membraneux, optiquement vide ou perlé)
- un risque majeur de décollement de rétine
- une cécité
- une surdité
- des anomalies dentaires
- des difficultés d'alimentation et/ou respiratoires chez le nourrisson en cas de séquence de Pierre Robin.

Une analyse génétique complète doit être réalisée pour confirmer la maladie et le sous-type de syndrome de Stickler [Richards S, Aziz N, Bale S, et al., 2015]. Un conseil génétique fiable pourra être proposé permettant de dépister les personnes à risque dans la famille. Ainsi un suivi clinique personnalisé et une prise en charge multidisciplinaire pourront être mis en place. Sur le plan ophtalmologique, en cas de décollement de rétine, un traitement préventif chirurgical du décollement de rétine de l'œil controlatéral peut être proposé par cerclage à 360°/rétinopexie qui a fait preuve de son efficacité [Alexander P, Snead MP., 2022].

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

Les aides seront nécessaires en cas de complications entraînant une baisse de l'acuité visuelle, et/ou auditive. Un projet d'accueil individualisé (PAI) sera utile pour la mise en place du traitement en milieu scolaire.

Les rôles du médecin généraliste et du pédiatre sont :

- Reconnaître les manifestations du syndrome de Stickler et adresser rapidement à l'ophtalmologiste, l'ORL, si possible en Centre de Référence de Maladies Rares (CRMR).
- Informer les patients et les parents de la sévérité potentielle du syndrome de Stickler, des risques de complications mais aussi de l'existence de traitements adaptés ; expliquer l'histoire naturelle, et les grandes lignes de la prise en charge.
- Être en lien avec l'ophtalmologiste pour le traitement et le suivi ; et les autres médecins spécialistes dans la prise en charge des autres manifestations systémiques.
- Rechercher et prendre en charge les comorbidités systémiques éventuellement associées. Prévenir : pas de surpoids pour préserver les articulations, pas de sport en torsion).
- Orienter le patient vers les acteurs et/ou structures adaptées.
- Mettre en place si besoin un PAI, soutien psychologique.

Informations complémentaires :

OPHTARA : www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/ (Annexe 3)

Associations de patients : AMAM : <https://www.amam-myopie.fr/>

MYopiA <https://www.association-myopia.fr/>

Orphanet: <http://www.orpha.net> Génétique DataBase OMIM : <https://www.omim.org>

FSMR: www.sensgene.com (Annexe 4) et <https://www.tete-cou.fr>

Texte du PNDS

1. Introduction

Le syndrome de Stickler, est une maladie génétique rare, le plus souvent de transmission autosomique dominante dont la prévalence est estimée autour de 1/7 500 à 1/10 000 [Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, Davis J. et al. ; 2005 ; Robin NH, Moran RT, Ala-Kokko L ; 1993]. Le syndrome de Stickler a été décrit initialement comme une « arthro-ophtalmopathie progressive héréditaire » associant des anomalies ostéoarticulaires et oculaires [Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, et al., 1965]. La pénétrance de la maladie est complète mais le syndrome de Stickler se caractérise par une grande variabilité phénotypique inter- et intra-familiale, allant d'une forme oculaire pure à des formes systémiques variées, rendant le diagnostic clinique difficile. Sur le plan ophtalmologique, les éléments-clés du diagnostic reposent sur l'association d'une myopie forte congénitale le plus souvent non évolutive (80% des cas), d'anomalies du vitré (optiquement vide, membraneux ou perlé) ainsi qu'un taux d'incidence élevé de décollement rhéomatogène de rétine (80% des cas), pouvant conduire à une cécité précoce. Les autres atteintes systémiques sont principalement une dysmorphie crânio-faciale et une surdité [Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, et al., 2011]. Une classification clinique du syndrome de Stickler basée sur le phénotype de l'aspect du vitré s'est avérée être une approche diagnostique fiable, permettant de guider l'analyse moléculaire [Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, et al., 2011]. Aujourd'hui, six sous-types de syndrome de Stickler (plus deux supplémentaires) sont reconnus qui se distinguent par leurs causes génétiques avec une majorité de cas impliquant des gènes codant pour des collagènes. Entre 80 et 90 % des cas, le syndrome de Stickler résulte de variants dans le gène COL2A1, alors que 10 à 20 % des cas sont attribués à des variants du gène COL11A1. Des formes plus rares, de transmission autosomique récessive, sont liées à des variants dans les gènes COL9A1, COL9A2 et COL9A3 [Snead MP, Lovicu FJ, Nixon TR, et al., 2024]. Des études génotype-phénotype ont montré que la gravité du phénotype des syndromes de Stickler dépend de la localisation et de la nature du variant, ainsi que du rôle développemental et de l'abondance du collagène en cause dans le vitré [Mortier G., 2000 ; Acke FRE, De Leenheer EMR., 2022]. La prise en charge du syndrome de Stickler est multidisciplinaire et complexe. Le syndrome de Stickler étant la première cause de décollement rhéomatogène chez l'enfant, un des enjeux majeurs est sa prévention et sa prise en charge chirurgicale, le plus précocement possible pour éviter ou retarder une cécité définitive [Abeyisiri P, Bunce C, da Cruz L., 2007 ; Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, et al., 2011]. Par conséquent, la confirmation moléculaire d'un syndrome de Stickler est essentielle pour aider le diagnostic clinique, caractériser son sous-type, dépister les personnes à risque dans la famille, proposer un diagnostic prénatal et mettre en place au plus vite une surveillance ophtalmologique personnalisée et/ou un traitement préventif du décollement de rétine.

<u>Numéro ORPHA</u>	<u>Niveau de classification</u>	<u>Synonyme</u>	<u>Prévalence estimée</u>
828	Pathologie	Anciennement Arthro-ophtalmoplégie héréditaire progressive	1/7 500 à 1/10 000

1.1. Thème et objectifs du PNDS

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

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

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

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

Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

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

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels sont les **manifestations cliniques** permettant d'évoquer un **syndrome de Stickler** ?
- Comment confirmer le **diagnostic** d'un **syndrome de Stickler** ?
- Quelles sont les **complications** d'un **syndrome de Stickler** ?
- Quelles sont les **modalités de prise en charge** oculaire, ORL, rhumatologique maxillo-faciale, pédiatrique et générale ?
- Quelles sont les modalités du traitement ?
- Quelles sont les modalités d'**informations** sur la maladie pour les patients et les familles ?

1.2. Définition d'un syndrome de Stickler et épidémiologie

Le syndrome de Stickler, décrit par Gunnar Stickler aux États-Unis en 1965 sous le terme d'arthro-ophtalmopathie progressive héréditaire" est classée par les Ophtalmologistes comme une vitréorétinopathie héréditaire rare du tissu conjonctif dont on distingue, aujourd'hui différents sous-types grâce aux avancées de la génétique moléculaire.

Définition : le syndrome de Stickler est une maladie rare d'origine génétique : il s'agit d'une collagénopathie multisystémique. Il est caractérisé par des anomalies oculaires : myopie forte congénitale, cataracte, décollement de rétine essentiellement ; et systémiques : crânio-faciale, auditive et ostéoarticulaire [*Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, et al., 1965*]. Également appelée arthro-ophtalmopathie héréditaire progressive, il est causé essentiellement par des mutations de gènes codant pour plusieurs types de collagène. Le syndrome de Stickler peut être hérité de manière autosomique dominante ou autosomique récessive. Cependant, ce syndrome est phénotypiquement et génotypiquement hétérogène, rendant difficile la reconnaissance et le diagnostic. Des tests génétiques peuvent confirmer le diagnostic [*Acke FRE, De Leenheer EMR., 2022 ; Mortier G., 2000*].

1.2.1. Résumé des caractéristiques cliniques et du diagnostic clinique

Le syndrome de Stickler se manifeste de façon très variable par des signes oculaires et/ou extra-oculaires.

Signes cliniques :

- manifestations oculaires, notamment myopie forte congénitale, anomalies du vitré, cataracte et/ou anomalies rétiniennes ;
- fente vélopalatine (fente ouverte, fente sous-muqueuse ou luvette bifide) ;
- caractéristiques faciales caractéristiques, notamment hypoplasie malaire, pont nasal large ou plat et micro- ou rétrognathie ; ou séquence de Pierre Robin complète ;
- surdité de perception avec ou sans surdité de transmission ;
- syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOCS) ;
- manifestations ostéoarticulaires avec douleurs articulaires dans l'enfance avec hyperlaxité et maladie articulaire dégénérative précoce à l'âge adulte, [*Acke FR, Dhooze IJ, Malfait F et al., 2012 ; Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, et al., 2011 ; Stickler GB, Hughes W, Houchin P., 2001; Snead MP, Yates JR., 1999*].

Les **anomalies oculaires** regroupent :

- 1- des anomalies réfractives (myopie forte congénitale, astigmatisme)
- 2- une cataracte
- 3- un glaucome
- 4- des anomalies du vitré (voiles membraneux, vide, perlé)
- 5- des anomalies de la rétine périphérique souvent en rapport avec la myopie forte, (anomalies non spécifiques mais évoquant des fragilités rétiniennes dans les zones à risque)
- 6- un décollement de rétine
- 7- un strabisme

Certaines pathologies oculaires peuvent conduire à la cécité.

Les **atteintes extra-oculaires** regroupent :

- 1- les anomalies cranio-faciales (ou orofaciales) : hypoplasie malaire et base nasale plate (plus visible chez les enfants en bas âge) ; anomalies du palais/voies respiratoires obstruées ; lèvre bifide ; hypoplasie médio-faciale et fente palatine, fissure palatine, malposition linguale susceptible d'entraîner une obstruction des voies respiratoires ; anomalies dentaires ; association avec une séquence de Pierre Robin responsable de difficultés ventilatoires et alimentaires ;
- 2- les anomalies auditives : atteinte de l'oreille moyenne, et/ou interne : perte auditive conductrice et/ou neurosensorielle ; aggravation possible avec l'âge ; jusqu'à la surdité ;
- 3- les anomalies ostéoarticulaires : arthrose, hyperlaxité, scoliose, gibosités, douleurs articulaires/articulations larges, genu valgum. Aggravation possible avec l'âge [*Acke FR, Dhooge IJ, Malfait F et al., 2012 ; Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, et al., 2011 ; Stickler GB, Hughes W, Houchin P., 2001*].

Ces anomalies sont très variables et méritent un bilan complet pédiatrique de façon à rechercher des anomalies systémiques signant un syndrome de Stickler.

Les patients ne présentent généralement pas tous les symptômes associés au syndrome de Stickler. Certains patients peuvent présenter plusieurs symptômes, mais un seul signe est suffisamment sévère pour être diagnostiqué. Le phénotypage du vitré est utile pour distinguer les sous-types, car de nombreuses autres caractéristiques cliniques communes sont similaires.

1.2.2. Epidémiologie

La prévalence du syndrome de Stickler à la naissance a été estimée entre 1/7 500 et 1/10 000. Le syndrome de Stickler est le plus fréquent aux États-Unis et en Europe, mais il est aussi sous-diagnostiqué, certains patients présentant des symptômes mineurs. Ceux qui deviennent patients symptomatiques sont généralement sous-diagnostiqués. De nombreux patients ne présentent qu'un seul symptôme et sont étiquetés, par exemple, arthritiques ou myopes. Il existe de nombreux patients atteints cependant non diagnostiqués.

1.2.3. Le diagnostic génétique

Le syndrome de Stickler de type 1 (OMIM 108300) associé à COL2A1 avec « vitré membraneux » (*Annexes 6, 7, 9*)

Le syndrome de Stickler de type 1 est lié à des variants dans le gène *COL2A1*, situé sur le chromosome 12q13.1, codant la chaîne α -1 du procollagène de type II, pro- α 1 (II). Comme tous les collagènes, la chaîne α -1 du procollagène de type II contient une région hélicoïdale centrale (codons 201-1214), composée d'une répétition de trois résidus qui commencent tous par une glycine (Gly-X-Y), nécessaire à la formation de la triple hélice collagénique. Le collagène de type II est un collagène fibrillaire homotrimérique, formé de trois chaînes pro- α 1 (II) identiques, qui après clivage des propeptides N- et C-terminaux, est transformé en fibrilles qui sont ensuite réticulées pour former des fibres de collagène de type II matures, présentes principalement dans le cartilage, le corps vitré et le nucleus pulposus des disques intervertébraux. À ce jour, plus de 700 variants

pathogènes ou probablement pathogènes ont été rapportés dans le gène *COL2A1* et il existe deux principaux mécanismes moléculaires sous-jacents expliquant la pathogénèse de cette collagénopathie. Le plus courant correspond à des variants hétérozygotes perte de fonction du gène *COL2A1*, incluant des variants non-sens, des variants in/del ou des variants d'épissage avec décalage de cadre de lecture, induisant l'apparition d'un codon prématuré d'arrêt de la traduction (PTC). Les ARNm mutés porteurs d'un PTC sont éliminés par le système NMDecay (non-sens mediated decay), entraînant une réduction de moitié de production de la chaîne pro- $\alpha 1$ (II) dont la structure est normale, ce qui réduit la quantité de collagène de type II dans le vitré et d'autres tissus, conduisant à une haploinsuffisance. Des variants silencieux du *COL2A1*, notamment touchant des glycines localisées en fin d'exon, conduisent à une haploinsuffisance en créant un site donneur d'épissage « cryptique » dans l'exon, en amont du site normal d'épissage, provoquant un décalage du cadre de lecture du transcrit muté, détruit ensuite par le système NMDecay. En revanche, les variants qui produisent un transcrit *COL2A1* muté en phase (variants faux-sens, variants d'épissage non décalants entraînant juste un saut d'exon) conduisent à une anomalie qualitative de la chaîne pro- $\alpha 1$ (II) entraînant une conformation anormale et une déstabilisation de la triple hélice. Au lieu d'une haploinsuffisance, ce type de variant a un effet dominant négatif, et prédomine chez les patients présentant un phénotype ostéo-articulaire plus grave comme au cours de la dysplasie spondyloépiphysaire congénitale (SEDC) ou la dysplasie de Kniest. Par conséquent, les variants pathogènes qui entraînent un transcrit d'ARNm muté en phase sont plus rares chez les patients atteints du syndrome de Stickler de type 1. Les variants avec effet négatif dominant les plus fréquents sont les variants faux-sens conduisant au remplacement du résidu Glycine au sein de l'unité hélicoïdale Gly-X-Y dans le domaine de la triple hélice. Les substitutions « non glycine » dans les positions X et Y du triplet Gly-XY, notamment en cystéine ou en proline, ont divers effets délétères sur la structure du collagène. Les cystéines sont nativement absentes de la fibre de collagène mature et la présence de cystéines aberrantes peut conduire à des liaisons disulfures anormales qui altèrent la stabilité de la triple hélice. Une particularité génotype-phénotype inclue les variants localisés au niveau de l'exon 2 de *COL2A1* qui donnent, classiquement, naissance à la forme oculaire isolée du syndrome de Stickler de type 1, sans atteinte systémique. L'exon 2 de *COL2A1* subit un épissage alternatif tissu-spécifique conduisant à la production de deux isoformes majeures, les procollagènes IIA et IIB. L'isoforme longue IIA, incluant l'exon 2, est exprimée dans le vitré et le tissu chondrogénique pendant le développement, tandis que la forme courte (isoforme IIB, sans l'exon 2) est principalement exprimée dans le cartilage adulte. Par conséquent, les variants de l'exon 2 affectent principalement le collagène de type IIA, exprimé dans le vitré à l'âge adulte expliquant un phénotype à prédominance oculaire sans atteinte articulaire.

Le syndrome de Stickler de type 2 (OMIM 604841) associé à *COL11A1* avec « vitré perlé » (Annexes 6, 7, 9)

Le syndrome de Stickler de type 2 résulte le plus souvent de variants dominants négatifs hétérozygotes dans le gène *COL11A1*. Le décollement de rétine est toujours une caractéristique importante, bien que moins fréquemment présent. Il existe généralement une myopie forte et un phénotype vitréen différent de type « perlé ». L'audition est plus fréquemment affectée que dans le syndrome de Stickler de type 1.

Le gène *COL11A1* est situé sur le chromosome 1p21 et code pour la chaîne pro- $\alpha 1$ (XI) du collagène fibrillaire XI. La chaîne pro- $\alpha 1$ (XI) se combine avec deux autres chaînes de

collagène, pro- α 2(XI) et pro- α 1(II), pour former une molécule de collagène de type XI hétérotrimérique. Le collagène de type XI se trouve dans le vitré, le cartilage, l'oreille interne, et le nucleus pulposus des disques intervertébraux. Bien que le collagène de type XI soit un composant quantitativement mineur des fibrilles, il joue un rôle important dans la régulation de la fibrillogenèse, notamment du collagène de type II, expliquant l'aspect « perlé » du vitré dans le syndrome de Stickler de type 2. Le *COL11A1* comprend 68 exons dans le transcrit de référence (NM_001854.4) où les exons 6, 7 et 9 sont épissés alternativement. Classiquement, les variants hétérozygotes « gain de fonction » du gène *COL11A1* sont associés à un syndrome de Stickler de type 2 autosomique dominant (OMIM 604841) et les variants bi-alléliques « perte de fonction » sont responsables de fibrochondrogenèse de type 1 (OMIM 228520), une dysplasie squelettique sévère de transmission autosomique récessive, généralement létale. Les variants pathogènes de *COL11A1* associés au syndrome de Stickler de type 2 dominant incluent principalement des substitutions nucléotidiques touchant des sites consensus donneurs ou accepteurs d'épissage qui entraînent un saut d'exon en phase sans activation du système NMD. Par conséquent, le transcrit *COL11A1* mutant conduit à la synthèse d'une chaîne pro- α 1(XI) mutante plus courte, formant des molécules de collagène de type XI dysfonctionnelles responsables d'un effet dominant négatif. Dans une proportion nettement moins importante, des variants faux-sens « gain de fonction » impliquant une substitution de glycine du triplet Gly-X-Y du domaine hélicoïdal et des variants non-sens conduisant à une haploinsuffisance ont également été associés au syndrome de Stickler de type 2, bien qu'ils puissent ne pas être dominants mais seraient plutôt récessifs dans la mesure où les porteurs hétérozygotes présentent souvent un phénotype léger associant une myopie et/ou une surdité non syndromique et ne sont pas toujours considérés comme atteints du syndrome de Stickler typique. Parallèlement, un modèle d'hérédité autosomique récessif pour le syndrome de Stickler de type 2 a été récemment corrélé à une combinaison de différents variants bi-alléliques [Nixon T, Richards AJ, Lomas A, et al., 2020], incluant des variants « perte de fonction » qui empêchent la production de toute chaîne pro- α 1(XI) fonctionnelle, associés à des variants « dominant négatifs » qui conduisent à la synthèse d'une chaîne pro- α 1(XI) anormale, ou des variants touchant l'exon 9, épissé alternativement au cours de la différenciation chondrogénique et donc « naturellement » exclus dans les chondrocytes matures. Tous ces cas de syndrome de Stickler récessifs dû à des variants bi-alléliques particuliers de *COL11A1*, sont à priori « sauvés » de la fibrochondrogenèse. Comme pour l'épissage alternatif qui supprime l'effet des variants de l'exon 2 de *COL2A1* dans le tissu chondrogénique conduisant à une forme non systémique du syndrome de Stickler de type 1, l'épissage alternatif de l'exon 9 de *COL11A1* modifie l'effet des variants, réduisant ainsi la gravité du phénotype squelettique. Cependant, cet exon est exprimé dans le cartilage de Meckel et du ligament antérieur du marteau, conduisant à une perte auditive inhabituellement profonde sans phénotype squelettique sévère. Le syndrome de Marshall résulte également de variants dans *COL11A1* : avec un phénotype différent, caractérisé par une apparence faciale spécifique, des anomalies oculaires, une perte auditive et une arthropathie précoce [Janssen EJM, Stegmann APA, Stumpel CTRM., 2021]. Le syndrome de Marshall peut également inclure une petite taille [Majava M, Hoornaert KP, Bartholdi D., et al. 2007].

Le syndrome de Stickler de type 3 (OMIM 184840) associé à COL11A2

Le syndrome de Stickler de type 3 (OMIM 184840) est causé par des variants pathogènes du gène *COL11A2*, qui code pour la chaîne *alpha 2* du collagène XI. Contrairement à la chaîne *alpha 1*, La chaîne *alpha 2* du collagène XI n'étant pas exprimée dans le corps vitré, les patients ayant un phénotype de type 3 n'ont pas de manifestations oculaires, et le vitré est d'aspect normal.

Le syndrome de Stickler associé à COL9A1, COL9A2, COL9A3

Les gènes *COL9A1*, *COL9A2* et *COL9A3* codent respectivement les chaînes polypeptidiques *alpha 1*, *alpha 2* et *alpha 3*, qui s'assemblent pour former l'hétérotrimère du collagène de type IX. Les variants dans les gènes *COL9A1*, *COL9A2* et *COL9A3* sont associés à un syndrome de Stickler de transmission autosomique récessive, et sont le plus souvent retrouvés dans des familles consanguines à l'état homozygote et sont majoritairement des variants perte de fonction, entraînant une absence complète de la protéine. Les patients présentent en général une myopie élevée (> 6D) avec un vitré anormal, généralement hypoplasique, et ont une perte auditive neurosensorielle, modérée à sévère [Baker S, Booth C, Fillman C, et al., 2011 ; Faletra F, D'Adamo AP, Bruno I., et al., 2014 ; Hanson-Kahn A, Li B, Cohn DH, et al., 2018 ; Nikopoulos K, Schrauwen I, Simon M, et al., .2011 ; Van Camp G, Snoeckx RL, Hilgert N, et al., 2006].

Le syndrome de Stickler associé à des gènes non liés au collagène

Trois gènes non collagéniques ont été décrits à l'origine d'un phénotype de type Stickler autosomique récessif : *LOXL3*, une lysyl oxydase impliqué dans la réticulation des chaînes de collagène de type II [Alzahrani F, Al Hazzaa SA, Tayeb H, et al. 2015 ; Chan TK, Alkaabi MK, ElBarky AM. Et al., 2019], *LRP2*, récepteur transmembranaire de lipoprotéines [Schrauwen I, Sommen M, Claes C, et al., 2014], et *GZF1*, un facteur de transcription à doigt de zinc inductible par le GDNF.

Niveau de Classification de la pathologie :

<u>Numéro ORPHA</u>	<u>Niveau de classification</u>	<u>Synonyme</u>	<u>Prévalence estimée</u>
828	Pathologie	Anciennement Arthro-ophtalmoplégie héréditaire progressive	1/7 500 à 1/10 000

Hérédité : Autosomique dominante, Autosomique récessive

Âge d'apparition : Enfance, Petite enfance, Néonatal

CIM-10 : Q87.0

CIM-11 : LD2F.1Y

OMIM : 108300 604841 609508 614134 614284

UMLS : C0265253

GARD : 10782

MedDRA: 10063402

2. Diagnostic et évaluation initiale

2.1. Objectifs

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

- de détecter la pathologie et, le ou les symptômes associés ;
- de confirmer le diagnostic de la pathologie ;
- d'en apprécier la sévérité ;
- de prévenir les complications, les traiter et/ou ralentir leur évolution ;
- de préciser la prise en charge thérapeutique.

2.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

- **Les médecins impliqués sont dans la plupart des cas** : médecin généraliste, pédiatre, ORL et spécialiste de maxillo-facial, ophtalmologiste spécialisé en ophtalmologie pédiatrique et/ou dans les pathologies de la rétine.
- **Les médecins impliqués sont selon l'orientation clinique** : pédiatre, ophtalmologiste, ORL, rhumatologue ou surtout spécialiste de médecine physique et rééducation, au besoin chirurgien orthopédiste, généticien, radiologue, médecin spécialiste en douleur-soins palliatifs, médecin scolaire.
- **Les autres professionnels et paramédicaux** : conseiller en génétique, orthoptiste, pharmacien, opticien, orthophonistes, kinésithérapeute, audio-prothésiste, orthodontiste, psychologue, assistante sociale, infirmier(e)-scolaire.

2.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Le diagnostic repose sur un examen clinique, radiographique, pouvant être **confirmé** par une analyse génétique moléculaire. Les critères diagnostiques sont basés sur l'évaluation des anomalies dans les systèmes suivants : vision, audition, osseux/articulaire, orofacial, ainsi que l'étude des antécédents familiaux et des données génétiques.

Le syndrome de Stickler **doit être suspecté** chez les patients présentant une combinaison des signes cliniques et radiographiques.

Signes cliniques initiaux

- fente vélopalatine, séquence de Pierre Robin (fente ouverte, fente sous-muqueuse ou luette bifide) ;
- caractéristiques faciales caractéristiques, notamment hypoplasie malaire, pont nasal large ou plat et micro- ou rétrognathie ;
- manifestations oculaires, notamment myopie forte congénitale, anomalies du vitré, cataractes et/ou anomalies rétiniennes ;
- surdité de perception avec ou sans surdité de transmission ;
- manifestations ostéoarticulaires avec douleurs articulaires dans l'enfance avec hyperlaxité et maladies articulaires dégénératives précoces à l'âge adulte.

Résultats d'imagerie

- des signes d'atteinte spondylo-épiphysaire légère peuvent être présents sur les radiographies : léger aplatissement des vertèbres avec ou sans irrégularités des plateaux vertébraux ; épiphyses petites ou dysplasiques, notamment au niveau des hanches ou des genoux ; modifications de type Legg-Calvé-Perthes dans les hanches [Wang A, Nixon T, Martin H, et al., 2023] (coxa plana ou ostéochondrite de la hanche) ;
- maladie dégénérative des articulations à début précoce.

Le syndrome de Stickler se caractérise par :

- **des anomalies cranio-faciales typiques,**

- hypoplasies maxillaires et base nasale plate (plus visible chez les enfants en bas âge), les personnes âgées peuvent avoir un profil facial normal ;
- micrognathie pouvant être associée à une fente palatine dans le cadre de la séquence de Pierre Robin (micrognathie, glossoptose, fente palatine). Le degré de micrognathie peut obstruer les voies respiratoires supérieures (syndrome d'apnée du sommeil), nécessitant une trachéotomie pendant la période néonatale ;
- anomalie du palais ou une fente vélaire ou vélo-palatine peut être observée en l'absence de micrognathie. La fente palatine peut aller d'une fente ouverte à une fente sous-muqueuse ou simplement une luette bifide.

- **des anomalies oculaires,**

- myopie souvent forte congénitale, habituellement non évolutive ;
- astigmatisme ;
- cataracte ;
- glaucome ;
- anomalie du vitré dont 2 types sont observés [Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, et al., 2011] :
 - Le type 1 (« membraneux »), beaucoup plus fréquent, se caractérise par une persistance de gel vitré vestigial dans l'espace rétro-lentaire bordé par une membrane repliée.
 - Le type 2 (« perlé »), beaucoup moins courant, se caractérise par des faisceaux clairsemés et irrégulièrement épaissis dans toute la cavité vitréenne.
- décollement de rétine de l'enfant très évocateur.

Le phénotype oculaire est souvent cohérent entre les membres de la famille affectés.

- **des anomalies auditives,**

- degré de déficience auditive est variable et peut être progressif dans la majorité des cas [Acke FR, Dhooge IJ, Malfait F et al., 2012 ; Alexander P, Gomersall P, Stancel-Lewis J, et al., 2021] ;
- perte auditive neurosensorielle chez les personnes atteintes du syndrome de Stickler lié au COL2A1 est généralement légère, implique généralement les fréquences les plus élevées et n'est pas significativement progressive ; il est moins sévère que celui rapporté pour le syndrome de Stickler lié au COL11A1 [Acke FRE, De Leenheer EMR., 2022 ; Szymko-Bennett YM, Mastroianni MA, Shotland LI, et al., 2001 ; Bath F, Swanson D, Zavala H, et al., 2022,] ;
- perte auditive conductrice peut également être observée. Cela peut être secondaire à des otites récurrentes qui sont souvent associées à une fente palatine et/ou peut

être secondaire à un défaut la chaîne ossiculaire de l'oreille moyenne [Szymko-Bennett YM, Mastroianni MA, Shotland LI, et al., 2001] ;

- otite moyenne ;
- la surveillance audiologique doit être régulière car peut apparaître tardivement chez l'adulte (évolutif).

- **des anomalies ostéoarticulaires,**

Les manifestations squelettiques comprennent principalement une maladie articulaire dégénérative d'apparition précoce avec des résultats radiographiques compatibles avec une légère dysplasie spondylo-épiphyseaire. La stature se situe dans les limites normales, mais les patients affectés peuvent être relativement petits par rapport à leurs parents au premier degré non affectés.

L'arthrose précoce est courante et peut être sévère, conduisant à la nécessité d'une arthroplastie chirurgicale même dès la troisième ou la quatrième décennie. Le plus souvent, l'arthropathie est légère, accompagnée de légères douleurs articulaires et d'une raideur articulaire non spécifique.

Les anomalies du rachis dont la scoliose ou la cyphose sont parfois observées dans le syndrome de Stickler entraînant des dorsalgies [Rose PS, Ahn NU, Levy HP, et al. 2001]. D'autres troubles du collagène de type II sont plus sévères, tels que la dysplasie congénitale spondyloépiphyseaire liée à COL2A1 [Hoornaert KP, Vereecke I, Dewinter C, et al. 2010 ; Boothe M, Morris R, Robin N., 2020 ; Wang DD, Gao FJ, Hu FY, et al., 2020].

- douleurs articulaires/articulations larges ;
- arthrose ;
- hyperlaxité ;
- scoliose ;
- maladie Legg-Calvé-Perthes, [Wang A, Nixon T, Martin H, et al 2023] est une ostéochondrite de la hanche primitive. Dans le syndrome de Stickler, il s'agit d'une ostéochondrite de la hanche ou ostéonécrose avasculaire de la tête fémorale pouvant être associée à un certain degré de dysplasie de hanche. Le traitement est souvent chirurgical.

Ces anomalies sont très variables et méritent un bilan complet pédiatrique de façon à rechercher des anomalies systémiques signant un syndrome de Stickler. Pour être diagnostiqué comme ayant le syndrome de Stickler, il faut que le patient présente les anomalies oculaires associées ou non à des anomalies extra-oculaires décrites dans les types I à II. Les patients ne présentent généralement pas tous les symptômes pouvant être attribués au syndrome de Stickler. Certains patients peuvent présenter plusieurs symptômes, mais un seul problème est suffisamment sévère pour être diagnostiqué.

Les tests génétiques doivent être envisagés et proposés chez toutes les personnes suspectées de syndrome de Stickler, car le diagnostic permet une prise en charge du patient, et éventuellement d'identifier d'autres membres de la famille.

2.4. Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel

2.4.1. Diagnostic clinique initial et bilan du syndrome de Stickler

Le diagnostic repose sur un examen clinique et ophtalmologique, pouvant être confirmé par une analyse génétique moléculaire. Le phénotypage du vitré est utile pour distinguer les sous-types, car de nombreuses autres caractéristiques cliniques sont communes.

La prise en charge du syndrome de Stickler nécessite un diagnostic rapide et un traitement adapté :

- des mesures préventives en conseillant :
 - d'éviter les activités pouvant entraîner un décollement traumatique de la rétine (les sports de contact, de balles ...) ; porter des lunettes de protection mécanique, solaires ;
 - d'éviter les activités physiques qui impliquent un impact important sur les articulations, afin de retarder l'apparition de l'arthropathie ;
- une correction de la myopie (lunettes, lentilles) ; conseiller de porter des lunettes de piscine avec la correction optique du patient par sécurité ;
- une prise en charge orthoptique (suivi du strabisme, amblyopie en lien avec la myopie forte) ;
- une aide auditive, pose d'aérateurs trans-tympaniques et/ou appareillage auditif ;
- prise en charge orthopédique ou/et chirurgicale des déformations des membres inférieures, de l'ostéochondrite de la hanche et des déformations de la colonne vertébrale ; un maintien par attelles ou supports ;
- des traitements anti-inflammatoires ;
- une chirurgie des fentes vélopalatines ;
- une prise en charge en orthodontie ;
- une prise en charge en orthophonie.

2.4.2. Examen génétique – étude cytogénétique et génétique moléculaire

Sur le plan génétique, le syndrome de Stickler est causé par des variantes pathogènes dans des gènes codant pour du collagène. Le diagnostic du syndrome de Stickler peut être établi chez un sujet présentant des caractéristiques cliniques caractéristiques et/ou un variant pathogène hétérozygote dans *COL2A1*, *COL11A1* ou *COL11A2* ou des variants pathogènes bi-alléliques dans *COL9A1*, *COL9A2* ou *COL9A3* identifiés par des tests de génétique moléculaire .

Le mode de transmission du syndrome de Stickler de type 1 et 2 est autosomique dominant. La transmission autosomique récessive est rarement observée, mais doit être envisagée en cas d'antécédents de consanguinité. Cependant, l'expression clinique de la maladie est très variable. La maladie est hautement pénétrante, mais son phénotype extra-oculaire est très variable. Les membres de la famille affectés dans les sous-groupes à haut risque doivent se voir proposer un traitement prophylactique pour réduire le risque de décollement de la rétine et bénéficier d'un conseil génétique.

La cataracte serait plus fréquente chez les personnes atteintes du syndrome de Stickler lié à *COL11A1* (59 %) par rapport aux personnes atteintes du syndrome de Stickler lié à *COL2A1* (36 %) [*Boysen KB, La Cour M, Kessel L., 2020*]. Dans une étude, 10% des patients atteints de syndrome de Stickler présentent un glaucome [*Boysen KB, La Cour M, Kessel L., 2020 ; Walters A, Lambert N, Bricel S, et al., 2020 ; Wubben TJ, Branham KH, Besirli CG, et al., 2018*].

Des patients ont été identifiés avec le syndrome de Stickler en raison d'un ou plusieurs variants pathogènes dans l'un des gènes répertoriés COL2A1, COL11A1 ou COL11A2, COL9A1, COL9A2 et COL9A3, [Nixon TRW, Richards AJ, Martin H, et al., 2022 ; Richards AJ, Fincham GS, McNinch A, et al., 2013; Baker S, Booth C, Fillman C, et al., 2011 ; Mortier G., 2000].

Il est donc fortement recommandé devant toute anomalie évocatrice d'un diagnostic du syndrome de Stickler, en présence ou en l'absence de contexte familial, de réaliser une étude en NGS (Next Generation Sequencing) ciblant les gènes du syndrome de Stickler [Acke FR, Malfait F, Vanakker OM., et al., 2014].

2.4.3. Autres examens pour le syndrome de Stickler

Pour établir l'étendue de la maladie et la prise en charge chez une personne diagnostiquée avec le syndrome de Stickler, les évaluations sur le plan ophtalmologique, ORL, génétique, rhumatologique, radiologique, sont recommandées si elles n'ont pas été effectuées lors du diagnostic initial.

Les résultats d'imagerie peuvent mettre en évidence :

- des signes d'atteinte spondylo-épiphysaire ; des modifications de type Legg-Calvé-Perthes dans les hanches [Wang A, Nixon T, Martin H, et al., 2023];
- une maladie dégénérative des articulations à début précoce ;
- audiogramme.

2.4.4. Diagnostic prénatal (DPN) du syndrome de Stickler

Au premier trimestre de grossesse, un diagnostic prénatal via l'analyse des marqueurs liés peut être envisagé. Au deuxième trimestre, l'échographie peut être utile pour détecter des anomalies, telles que la rétrognathie ou la fente palatine. Cependant l'absence de ces anomalies n'exclut pas le diagnostic du syndrome de Stickler [Ellabban, Abdallah & Patil, Ajay & Yorston, David & Williamson, et al. ; 2019]. Il est donc important d'évaluer le risque :

-grossesses éventuellement à risque : si le ou les variants pathogènes liés au syndrome de Stickler ont été identifiés chez un membre de la famille affectée :

- **tests génétiques moléculaires ; incluant éventuellement un exome anténatal**
- **évaluation échographique** alternativement, ou en conjonction avec des tests de génétique moléculaire , une échographie peut être réalisée à 19-20 semaines de gestation pour détecter une fente palatine.

-grossesses à faible risque : pour les fœtus sans antécédents familiaux connus de syndrome de Stickler, mais chez lesquels une fente palatine est détectée avant la naissance, il convient d'obtenir un arbre généalogique sur trois générations et d'évaluer les parents présentant des signes évocateurs du syndrome de Stickler. Les tests génétiques moléculaires du fœtus ne sont généralement pas proposés en l'absence d'un variant pathogène connue chez un parent.

2.4.5. Diagnostic différentiel du syndrome de Stickler

Un certain nombre d'anomalies présentent des caractéristiques qui chevauchent celles du syndrome de Stickler. Les diagnostics différentiels du syndrome de Stickler :

■ avec atteinte oculaire ([Annexe 8, 9](#)) :

- **la maladie de Wagner** (MIM143200), est une vitréorétinopathie héréditaire rare qui se caractérise par des anomalies du vitré associées à une myopie, une cataracte, une atrophie chorio-rétinienne et un décollement rétinien tractionnel périphérique ou rhexmatogène.
- **Le syndrome de Knobloch** (MIM267750), est une maladie AR codant pour un variant pathogénique du COL18A1, codant pour la chaîne A1 du collagène II. Le collagène XVIII est également impliqué dans le développement de l'œil. Les patients présentent souvent une myopie forte, un iris sans cryptes, une cataracte congénitale, une subluxation du cristallin, une atrophie rétino-choroïdienne sévère et un surrisque de DR. Elle présente également des caractéristiques extra-oculaires comme la présence d'une encéphalocèle occipital, un urètre bifide, une hypermobilité articulaire.
- **Le syndrome de Donnai-Barrow** (MIM 222448) est une maladie AR pouvant donner des syndromes de « Stickler-like ». Les patients présentent une myopie sévère avec un risque élevé de DR et une surdité neurosensorielle. Elle se distingue du SS par la présence d'une hernie diaphragmatique, des anomalies cardiaques congénitales, une agénésie des corps calleux et un hypertélorisme. La maladie est causée par un variant pathogène du gène LRP2 codant pour la mégaline, récepteur transmembranaire responsable du recaptage des ligands essentiels au développement embryonnaire.
- **Syndrome de Marfan** (MIM154700) est une maladie génétique rare. Il est caractérisé par l'atteinte d'un ou plusieurs organes et peut notamment provoquer des troubles squelettiques, ophtalmologiques, cardiaques.
- **Syndrome de Weill-Marchesani**, est une affection rare caractérisée par une petite taille, une brachydactylie, une raideur articulaire, et des anomalies caractéristiques des yeux comprenant une microsphérophakie, une ectopie du cristallin, une myopie sévère, et un glaucome
 - type 2 (MIM608328)
 - type 1 (MIM608328)
 - type 4 (MIM613195).
- **Myopie sévère à début précoce** (MYP23_MIM615431).
- **Syndrome d'Ehlers Danlos** (MIM130000) regroupe des sous-types d'anomalies du tissu conjonctif : hypermobilité articulaire, extensibilité modérée de la peau et une fragilité des tissus, et sur le plan ophtalmologique : fragilité cornéenne, kératocône, kératoglobe, myopie forte, décollement de rétine.

■ sans atteinte oculaire :

- **une séquence de Pierre Robin isolé.** Environ un tiers des patients présentant une séquence de Pierre Robin [[Logjes RJH, MacLean JE, de Cort NW, et al., 2021](#)] ont un syndrome sous-jacent, dont le syndrome de Stickler est le plus courant [[Karempelis P, Hagen M, Morrell N, et al., 2020](#), [Davies A, Wren Y, Deacon S, et al., 2023](#)].

- **Le syndrome de Binder** (dysplasie maxillonasale) (OMIM 155050). Les personnes touchées ont généralement un visage anormalement plat et sous-développé (hypoplasie médio-faciale), un nez anormalement court, une arête nasale plate et un maxillaire sous-développé. Le syndrome de Binder peut ne pas représenter une entité ou un syndrome pathologique distinct, mais plutôt une anomalie du développement qui peut être observée dans plusieurs syndromes tels que le syndrome de Stickler, la dysplasie campomélique (hypoplasie du maxillaire inférieure et fente palatine) et la chondrodysplasie ponctuée.
- **Le syndrome de Marshall** longtemps considéré comme un diagnostic différentiel résulte en fait de variants dans COL11A1 : caractérisé par une apparence faciale spécifique, des anomalies oculaires, une perte auditive et une arthropathie précoce [*Janssen EJM, Stegmann APA, Stumpel CTRM., 2021*]. Le syndrome de Marshall peut également inclure une petite taille [*Majava M, Hoornaert KP, Bartholdi D., et al., 2007*].

2.4.6. Examens complémentaires pour le syndrome de Stickler

Selon les spécialités, des examens complémentaires peuvent être effectués :

- en ophtalmologie : une imagerie du FO grand champ avec recherche de déhiscences rétiniennes, un OCT, une échographie oculaire en cas de décollement de rétine ;
- en ORL : une évaluation et un suivi de l'audition ;
- en médecine physique et rééducation, parfois en rhumatologie ou chirurgie orthopédique pour l'atteinte osseuse : imagerie à discuter au cas par cas.

2.5. Suivi et évolution du syndrome de Stickler

Le syndrome de Stickler exige :

- un contrôle régulier tous les six mois à un an pour dépister les lésions rétiniennes favorisant le décollement de rétine ;
- un suivi en orthopédie pédiatrique pour le dépistage et la prise en charge des anomalies du squelette puis rhumatologie à l'âge adulte.

2.6. Complications du syndrome de Stickler

Le risque majeur ophtalmologique est celui du décollement de rétine qui le plus souvent est bilatéral, et de mauvais pronostic.

2.7. Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée, par le médecin clinicien, ophtalmologiste évoquant ce diagnostic et le généticien. Ce médecin représente le contact privilégié avec les parents.

Cette consultation comprend :

- l'explication de la maladie ;
- la planification de la prise en charge et du suivi ;
- le(s) conseil(s) à suivre pour le patient et sa famille.

Elle peut associer les différents membres de l'équipe multidisciplinaire, notamment pédiatre, ophtalmologiste, généticien, spécialiste en médecine physique et rééducation, psychologue et assistante sociale.

La présentation des associations de patients dédiées, doit être faite à cette occasion. Les coordonnées doivent être communiquées aux patients ou aux parents.

L'information des patients et de l'entourage doit porter :

- sur l'histoire naturelle et le pronostic du syndrome de Stickler, sur les traitements prescrits, leurs effets indésirables possibles ;
- sur la nécessité d'un suivi régulier et sur la planification des examens nécessaires au diagnostic, au suivi de la maladie, ou au dépistage des complications éventuelles, en particulier le décollement de rétine avec baisse brutale d'acuité visuelle).

Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable, et celui par l'association de patients est extrêmement utile. Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge le patient pour rapporter les différents points discutés avec les parents.

2.8. Conduite du diagnostic génétique – conseil génétique

Le syndrome de Stickler est une anomalie génétique à forte pénétrance et au phénotype variable.

La consultation de génétique clinique est indispensable afin de préciser aux familles la maladie et l'importance de déterminer le mécanisme génétique. Elle permet de donner un conseil génétique en ce qui concerne le risque de récurrence pour une autre grossesse éventuelle et dans la fratrie et le risque de complications pour les sujets atteints.

Le conseil génétique est le processus par lequel des patients ou leurs apparentés, à risque d'une maladie héréditaire, sont informés de la nature et des conséquences de la maladie en question. Il permet de préciser la probabilité de la développer ou de la transmettre à leur descendance. Il s'agit de les conseiller et les accompagner au travers des options qui se présentent en réponse à leur souhait de planification de leur vie personnelle et familiale, de manière à prévenir, éviter ou améliorer leur situation.

Le syndrome de Stickler provoqué par des variants pathogènes de COL2A1, COL11A1 ou COL11A2 est hérité de manière autosomique dominante ; Le syndrome de Stickler causé par des variants pathogènes de COL9A1, COL9A2 ou COL9A3 est hérité de manière autosomique récessive [Rad A, Najafi M, Suri F, et al., 2022 ; Nixon TRW, Alexander P, Richards A., et al., 2019 ; Faletra F, D'Adamo AP, Bruno I, et al., 2014 ; Baker S, Booth C, Fillman C, et al., 2011 ; Van Camp G, Snoeckx RL, Hilgert N, et al., 2006].

Le dépistage des porteurs chez les proches à risque nécessite une identification préalable des variants pathogènes au sein de la famille.

Une fois que le ou les variants pathogènes liés au syndrome de Stickler ont été identifiés chez un membre de la famille affecté, des tests prénatals pour une grossesse à risque accru et des tests génétiques préimplantatoires sont possibles.

3. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge du syndrome de Stickler reste complexe. Elle doit être **multidisciplinaire** en fonction de l'expression clinique très variable. Le traitement doit être adapté à chaque cas.

Un contrôle ophtalmologique, pédiatrique, ORL, rhumatologique, auprès de spécialistes de centre de référence maladies rares est conseillé pour prévenir et gérer les complications associées à cette pathologie.

3.1. Objectifs

- assurer une prise en charge ophtalmologique et orthoptique de la pathologie ;
- assurer une prise en charge ORL de la pathologie ;
- assurer une prise en charge maxillo-faciale ;
- assurer une prise en charge sur le plan génétique ;
- assurer une prise en charge de médecine physique et rééducation, et orthopédique ;
- prévenir et traiter les complications de la pathologie ;
- assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille.

3.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

Les patients et les parents doivent être informés de la durée de la maladie, de son évolution et des complications possibles.

Les médecins de premier recours sont :

- le médecin généraliste,
- l'ophtalmologiste,
- l'ORL,
- le pédiatre
- le chirurgien maxillofacial.

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

- ophtalmologiste ;
- ophtalmologiste spécialisé en pathologies rétiniennes et/ou en ophtalmologie pédiatrique ;
- pédiatre, et selon les besoins : le spécialiste en médecine physique et rééducation, le rhumatologue et/ou le chirurgien orthopédiste ;
- parfois le généticien.

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

- **Les médecins impliqués sont dans tous les cas** : ophtalmologiste, pédiatre, ORL, rhumatologue.
- **Les médecins impliqués sont selon l'orientation clinique** : pédiatre, ophtalmologiste, ORL, rhumatologue, spécialiste de médecine physique et rééducation, chirurgien orthopédiste, médecin spécialisé en douleur-soins palliatifs, généticien, radiologue.
- **Les autres professionnels et paramédicaux** : conseiller en génétique, orthoptiste, pharmacien, opticien, orthodontiste, orthophoniste, psychologue, soignant scolaire, assistante sociale.

Ces professionnels travaillent conjointement avec l'ophtalmologiste référent, le médecin généraliste, le pédiatre pour une prise en charge globale du patient.

3.3. Prise en charge clinique

Le traitement comporte :

- des mesures préventives en conseillant :
- d'éviter les activités pouvant entraîner un décollement traumatique de la rétine (les sports de contact, de balles ...) ; porter des lunettes de protection mécanique, solaires ;
- d'éviter les activités physiques qui impliquent un impact important sur les articulations, afin de retarder l'apparition de l'arthropathie ;
- une correction de la myopie (lunettes, lentilles) ; conseiller de porter des lunettes de piscine avec la correction optique du patient par sécurité ;
- une aide auditive, pose d'aérateurs trans-tympaniques et/ou appareillage auditif
- prise en charge orthopédique ou/et chirurgicale des déformations des membres inférieures, de l'ostéochondrite de la hanche et des déformations de la colonne vertébrale ; un maintien par attelles ou supports ;
- des traitements anti-inflammatoires ;
- une chirurgie des fentes labiopalatines ;
- une prise en charge en orthodontie ;
- une prise en charge en orthophonie.

La prise en charge appropriée du syndrome de Stickler repose :

- **Sur le plan ophtalmologique** : Les patients doivent être avertis des signes et symptômes du décollement de la rétine et avoir un accès rapide à une consultation ophtalmologique avec examen vitréorétinien. Environ 60% des patients atteints de syndrome de Stickler développent un décollement de rétine au cours de leur vie, majoritairement bilatéraux. Compte tenu du risque de perte visuelle sévère, certains experts ont souligné l'importance d'un traitement prophylactique chez les patients atteints du syndrome de Stickler pour réduire l'occurrence et/ou prévenir le décollement de rétine rhégmato-gène [Alexander P, Snead MP., 2022]. Cependant, le niveau de preuve des données actuelles est insuffisante (niveau 4) pour émettre de recommandations consensuelles concernant la modalité et le moment du traitement prophylactique.

En 2014, le groupe de Cambridge a rapporté une étude rétrospective comparant 293 patients atteints de syndrome de Stickler de type 1 traités prophylactiquement par cryopexie rétinienne périphérique sur 360° et 194 patients non traités. Une réduction d'au moins cinq fois du taux de décollement de rétine rhégmotogène chez les patients traités (et une diminution de huit fois dans les yeux contrôlatéraux) a été retrouvée, en utilisant des yeux non traités appariés individuellement comme témoins. Aucune complication clinique significative, comme la formation de membranes épimaculaires, n'a été observée après cette procédure non invasive [Fincham GS, Paisea L, Carroll C, et al., 2014].

Des études rétrospectives plus récentes ont évalué sur le même principe l'efficacité de la rétinopexie au laser dans la prévention du décollement de rétine dans le syndrome de Stickler [Morris RE, Parma ES, Robin NH, et al., 2021 ; Soh Z, Richards AJ, McNinch A, et al., 2022 ; Khanna S, Rodriguez SH, Blair MA, et al., 2022 ; Linton E, Jalil A, Sergouniotis P, et al., 2023].

Morris et al, ont décrit en 2021 une technique de rétinopexie laser appliquée à cinq yeux d'une même famille, avec syndrome de Stickler de type 2 génétiquement prouvé, s'inspirant de la cryopexie de Cambridge. La rétinopexie au laser s'étendait postérieurement entre l'ora serrata et les ampoules de veines vortiqueuses. Aucun œil n'a développé de décollement de rétine pendant un suivi de 10,5 ans [Morris RE, Parma ES, Robin NH, et al., 2021].

Naravane [Naravane AV, Belin PJ, Pierce B, et al., 2022], et Khanna [Khanna S, Rodriguez SH, Blair MA, et al., 2022], ainsi que leurs équipes respectives, ont également rapporté des réductions du taux de décollement de rétine dans des séries plus larges de patients atteints du syndrome de Stickler (principalement diagnostiqués cliniquement), utilisant une technique de rétinopexie laser s'étendant jusqu'à l'équateur (26,7 % contre 4,6 %, $p = 0,034$; 73 % contre 3 %, $p = 0,001$, respectivement). Plus récemment, le groupe de Manchester [Linton E, Jalil A, Sergouniotis P, et al., 2023] a montré une réduction du taux de décollement de rétine de 23 % à 9 % ($p = 0,057$), sans observer de déchirure géante dans les yeux ayant subi un décollement de rétine malgré la prophylaxie (contre 42,9 % de déchirure géante dans les yeux témoins).

Il est important de noter qu'une tendance commune dans toutes ces études de prophylaxie au laser pour le syndrome de Stickler était l'étendue postérieure de la rétinopexie.

Un sondage récent effectué parmi des chirurgiens vitréorétiniens pédiatriques a montré que 26 médecins (76 %) utilisent principalement une rétinopexie prophylactique au laser, 4 (12 %) préfèrent l'utilisation de la cryothérapie, et 4 (12 %) utilisent un cerclage scléral prophylactique [Naravane AV, Belin PJ, Quiram PA, 2023].

La prise en charge chirurgicale du décollement de rétine relève de la chirurgie vitréorétinienne par voie ab-externo, intra-oculaire ou une combinaison des deux [Corcóstegui I, Subirás J, Corcóstegui B., 2024 ; Abeyisiri P, Bunce C, da Cruz L., 2007 ; Lee AC, Greaves GH, Rosenblatt BJ, et al., 2020].

Malgré des chirurgies complexes et parfois multiples, de bons résultats anatomiques ainsi que des résultats fonctionnels utiles ont été rapportés chez les patients atteints du syndrome de Stickler. Les taux de re-application rétinienne varient selon les séries, en dépendant du nombre d'interventions et le type de procédure. Les taux de succès anatomique après une seule intervention varient entre 45 et 79%, [Lee AC, Greaves GH, Rosenblatt BJ, et al., 2020 ; Alshahrani ST, Ghazi NG, Al-Rashaed S., 2015 ; Corcóstegui I, Subirás J, Corcóstegui B., 2024] pouvant aller jusqu'à 97% avec en moyenne 2.3

interventions [Lee AC, Greaves GH, Rosenblatt BJ, et al., 2020]. Les différentes modalités thérapeutiques semblent avoir de taux de succès similaires, avec une légère supériorité en faveur des procédures combinées [Abeysiri P, Bunce C, da Cruz L., 2007]. L'utilisation d'huile de silicone est souvent rapportée dans différentes les séries. Une amélioration de l'acuité visuelle de 0,5 LogMAR a été rapporté pendant un suivi de 10 ans [Corcóstegui I, Subirás J, Corcóstegui B., 2024].

La cataracte est fréquente et sa **prise en charge chirurgicale**, en particulier dans le sous-groupe pédiatrique, nécessite de prendre en compte le risque de décollement de rétine.

- **Sur le plan ORL et maxillofacial** : une trachéotomie pour assurer la perméabilité des voies respiratoires ; une procédure d'avancement mandibulaire pour corriger la malocclusion chez les personnes souffrant de micrognathie peut être envisagée. En général, avec l'âge, la micrognathie a tendance à diminuer. En présence d'une fente palatine, cette dernière devra être fermée chirurgicalement puis de l'orthophonie peut être nécessaire.

Tous les patients concernés doivent être orientés vers **une évaluation audiolgique** et un suivi otoscopique par un spécialiste. Les patients peuvent ne pas être conscients de la perte auditive subclinique, en particulier si elle est présente dès la naissance. Par ailleurs, un antécédent de fente vélaire même correctement fermée expose à un surrisque de pathologie rétractile du tympan, qui motive un suivi otoscopique régulier sur plusieurs années.

- **Sur le plan de médecine physique et rééducation rhumatologique et orthopédique** : avec au besoin implication d'une équipe spécialisée en douleurs soins palliatifs, une prise en charge spécialisée en pour l'arthropathie associée si nécessaire ; un traitement symptomatique comprenant des médicaments anti-inflammatoires avant et après une activité physique peut être prescrit. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement prophylactique visant à minimiser les lésions articulaires chez les personnes affectées.

- Habituellement il n'existe pas de déficit intellectuel mais les enfants au stade préverbal peuvent avoir besoin d'un soutien éducatif supplémentaire en ce qui concerne la déficience auditive et visuelle.

3.4. Prise en charge paramédicale

3.4.1. Objectif

Le syndrome de Stickler peut entraîner une altération de la qualité de vie (QoL) due à la perte de vision, de l'audition, et autres atteintes articulaires / osseuses.

La baisse de l'acuité visuelle doit être prise en compte dans la vie quotidienne. Reconnaître le syndrome de Stickler parmi les maladies rares, au niveau national et international est une étape essentielle pour permettre la gestion du syndrome.

3.4.2. Professionnels impliqués dans la prise en charge du syndrome de Stickler, modalités de coordination, et prise en charge

Les professionnels paramédicaux impliqués dans la prise en charge du syndrome de Stickler sont :

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

Les aides à la mobilité et aux déplacements

- Verres correcteurs, éventuellement teintés ;
- Aide pour marcher si besoin pour malvoyants et arthropathie.

Les aides à la communication

- Aides basse-vision électroniques : ordinateur fixe et portable avec synthèse vocale ou logiciel d'agrandissement, système de télévision en circuit fermé avec appareils grossissants et dispositifs de lecture informatisée intégrés.

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

Chaque situation est particulière et les aides/accompagnements mentionnés ci-dessous ne sont pas tous systématiquement nécessaires ou accordés. Le médecin traitant, les spécialistes du centre de référence ou de compétence, et/ou la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH) au sein de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) décident du bien-fondé de l'attribution de chacune d'elles en fonction des besoins spécifiques de la personne. Les aides et les accompagnements doivent être mis en place après un examen spécifique des besoins :

- **apprentissage avec l'aide de professionnels paramédicaux/médicosociaux** pour adapter les capacités visuelles à l'environnement (opticien spécialisé «enfants», ergothérapeute, rééducateur en Autonomie dans la Vie Journalière (AVJ), psychomotricien, instructeur en locomotion, psychologue) ;

- **aides humaines** : aide familiale ou l'AESH (Accompagnant Elève en Situation de Handicap) pour déficient visuel en vue d'adaptation de documents pédagogique contrastés et épurés et d'éviter l'encombrement visuel, transcription de documents) ; animateur socioculturel ;
- **aides techniques** (aides basse-vision optiques et non optiques).

3.5. Rééducation, réadaptation thérapeutique et modification du mode de vie

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

3.5.1. Education thérapeutique

Contrairement à la séquence de Pierre Robin non syndromique, un programme d'éducation thérapeutique au syndrome de Stickler n'existe pas à ce jour. Aujourd'hui les conseils thérapeutiques sont donnés lors des consultations.

3.5.2. Adaptation et modification / aménagement du mode de vie

Un aménagement du mode de vie, en tenant compte des difficultés visuelles progressives de l'enfant, est nécessaire. L'orientation professionnelle devra être adaptée aux capacités visuelles et de compensation du handicap visuel. Lors de l'intégration en milieu scolaire, l'élaboration du PPS (Projet Personnalisé de Scolarisation), ou du PAI, (Projet d'Accueil Individualisé), peuvent se justifier en fonction de la symptomatologie du patient. Un soutien extrascolaire peut être nécessaire, même en l'absence de déficit intellectuel. Pour les patients atteints, le soutien scolaire en intégration par un centre pour déficient visuel selon les départements S3AS (Service d'Aide à l'Acquisition de l'Autonomie et à la Scolarisation), SIAM (Service pour l'Inclusion en Accueil des Mineurs), ou alors dans une structure ULIS (Unités Localisées d'Inclusion Scolaire) du primaire au lycée peut être mis en place. Pour les examens et les concours, l'enregistrement du tiers-temps est à prévoir (à aménager lors de la passation des épreuves).

3.5.3. Implication des associations de patients

Le recours aux associations de patients atteints de myopie doit être systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient. Les associations participent activement à l'accompagnement des patients sur la myopie en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches. Elles peuvent contribuer également à l'aménagement du mode de vie. Elles portent aussi la voix des patients aux niveaux institutionnel, médico-social, paramédical, médical et industriel. Elles organisent régulièrement des réunions d'information auprès des patients et des professionnels pour une meilleure compréhension de la maladie.

3.5.4. Suivi et accompagnement des aidants

La famille d'un patient atteint du syndrome de Stickler et les aidants doivent être informés des associations et réseaux de patients. Des séjours de répit pour l'aidant pourront si besoin être proposés dans des situations d'aggravation ou de complication médicale du patient. L'organisation du quotidien doit être évaluée, des conseils sur les aides de proximité, sur la participation à des groupes de parole seront donnés. Tout aidant connaît l'endurance nécessaire dans un accompagnement long et éprouvant (risque d'épuisement moral et de fatigue physique...). Toute aide, écoute active, et éducation thérapeutique sont à envisager.

4. Suivi clinique et paraclinique du patient

L'objectif du suivi clinique et paraclinique est d'accompagner le patient et les parents dans le cadre du syndrome de Stickler.

4.1. Objectifs

- coordonner la prise en charge médicale et ou chirurgicale ;
- surveiller l'apparition de complications ;
- informer les patients sur l'évolution des connaissances ;
- informer le médecin traitant ;
- faire le lien avec l'ophtalmologiste traitant ;
- aider le passage de l'enfance à l'âge adulte.

4.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le suivi est du domaine du médecin spécialiste ophtalmologiste avec contrôle au sein d'un centre de référence ou de compétence. Il associe les différents spécialistes de l'équipe pluridisciplinaire en coordination avec les professionnels de santé de proximité. Le médecin scolaire, l'assistante sociale participent à la résolution de difficultés médico-sociales. Cette dernière intervient notamment pour le suivi de l'intégration scolaire, l'orientation professionnelle.

4.3. Rythme et contenu des consultations

Le diagnostic clinique étant habituellement réalisé devant la présence d'anomalies oculaires, et extra oculaires précédemment décrites.

Une surveillance annuelle ou tous les six mois :

- par un ophtalmologiste permettra un examen du vitré, de la rétine ;
- par un ORL afin de réaliser une évaluation autoscopique et audiologique ;

- par un radiologue et le spécialiste en médecine physique et rééducation, le rhumatologue ou un spécialiste en orthopédie selon les besoins.

Une évaluation des membres de la famille à risque (parents en premier), ainsi qu'une surveillance régulière permet de prévenir un décollement de rétine.

Résumé de l'examen clinique de suivi chez l'ophtalmologiste :

- interrogatoire / suivi traitement en cours : antécédents oculaires (glaucome, cataracte), antécédents généraux; antécédents chirurgicaux ; traitements médicaux et chirurgicaux ;
- examen clinique ophtalmologique complet comportant : examen facial, acuité visuelle de près et de loin (à comparer avec les niveaux précédents d'acuité visuelle, si possible), correction portée, réfraction sous cycloplégique si nécessaire selon l'âge ;
- examen à la lampe à fente (pour rechercher une cataracte et des anomalies du vitré);
- la PIO ;
- un FO sous dilatation pupillaire avec examen de la périphérie ;
- un OCT maculaire ;
- les examens complémentaires à réaliser selon nécessité dont FO ultra grand champ;
- dépistage des complications.

Autres évaluations du suivi :

- examen clinique pour le dépistage des complications ;
- évaluation de la qualité de vie ;
- consultation et tests chez l'ORL ;
- rappel de l'intérêt du lien associatif (soutien, échange d'expériences et contribution à l'éducation thérapeutique) ;
- si nécessaire : consultation de psychologie.

4.4. Hospitalisation – chirurgie, hospitalisation

Une hospitalisation peut être nécessaire pour traiter une complication du syndrome de Stickler.

4.5. Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont effectués selon la clinique et examen génétique.

4.6. Organisation de la prise en charge médico-sociale

Sur le plan psychologique, le vécu du handicap visuel est très personnel et peut entraîner dans certains cas des difficultés de la représentation de l'image de soi, ou de l'estime de soi, avec la nécessité dans certains cas d'un accompagnement psychologique. Le trouble ou la déficience visuelle a un impact psychologique important particulièrement pendant l'adolescence où des frustrations peuvent être ressenties à la suite de l'impossibilité de pratiquer certaines activités ou de s'orienter vers certains métiers. Une prise en charge psychologique est recommandée pour faire face à toutes ces situations. Le « handicap

invisible » augmente l'impact psychologique par l'incompréhension des autres vis-à-vis d'une déficience qu'ils ne perçoivent pas, contrairement aux personnes présentant un handicap moteur. Cette aide permettra aussi de comprendre la possibilité de ces personnes de « dissimuler » leur handicap. Une prise en charge psychologique peut être utile dans un premier temps pour dépister d'éventuels troubles du comportement, ou réaliser une prise en charge en fonction de la symptomatologie présentée (trouble anxieux, trouble de l'humeur, dépression, comportement obsessionnels-compulsif et manifestations psychosomatiques). Rarement une Aide familiale ou un soutien d'Accompagnant d'Elèves en Situation de Handicap (AESH) – ex Auxiliaire de Vie Sociale (AVS) sera nécessaire. Elle pourra ensuite permettre au patient plus âgé à apprendre à vivre avec une maladie ophtalmologique dégénérative pouvant aboutir à des handicaps sévères ainsi qu'à optimiser son insertion socioprofessionnelle.

4.7. Droit et prestations sociales

Chez les enfants atteints du syndrome de Stickler, la prise en charge du handicap visuel peut passer par la MDPH. Les parents doivent faire la demande avec le formulaire rempli par le généraliste, l'ophtalmologiste, ainsi que les médecins spécialistes.

4.8. Vivre avec les situations de handicap au quotidien

• Conséquences de la maladie sur la vie quotidienne :

Selon les capacités visuelles, certaines activités de la vie quotidienne, (se laver, s'habiller, prendre son traitement médical, faire ses courses, préparer ses repas, effectuer les tâches ménagères, les démarches administratives), peuvent nécessiter des aides humaines et techniques. La conduite de véhicules à moteur est interdite en raison d'une capacité visuelle inférieure aux normes légales nécessaires et en vigueur.

Certaines circonstances sont à éviter : les activités pouvant entraîner un décollement traumatique de la rétine (par exemple, les sports de contact, de balle, violents). Certains médecins recommandent d'éviter les activités physiques qui impliquent un impact important sur les articulations afin de retarder l'apparition de l'arthropathie. Bien que cette recommandation semble logique, il n'existe aucune étude pour la soutenir.

• Conséquences de la maladie sur la vie familiale :

Les consultations chez les spécialistes et le suivi paramédical peuvent être contraignants et certains parents doivent aménager ou quitter leur activité professionnelle pour s'occuper de leur enfant. La famille doit parfois déménager pour se rapprocher des structures pouvant accueillir l'enfant, souvent en milieu urbain avec un bon réseau de transports en commun de préférence, afin de faciliter l'autonomie. La vie adulte en autonomie peut être variable mais souvent impossible due à l'importance de la déficience intellectuelle. Il est nécessaire que la famille adopte une attitude positive vis-à-vis de l'enfant, et que les parents ne le surprotègent pas. Dans certains cas, le caractère héréditaire de la maladie peut provoquer une anxiété avec la crainte de transmettre la maladie. Pour toutes ces questions, les psychologues et les associations de malades sont des soutiens précieux.

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

Un trouble visuel, une déficience visuelle n'empêche pas d'avoir des relations sociales mais elle en modifie la mise en œuvre. Lorsque l'interaction visuelle est difficile, la communication verbale a beaucoup plus d'importance. L'entrée en communication peut être compliquée et est souvent fonction de l'initiative des autres. L'accès à une vie sociale, scolaire et culturelle dépend pour beaucoup de l'intervention de tiers (déplacements, descriptions de situations, participation à des activités de groupe, etc...).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Attention au double handicap sensoriel visuel et auditif.

Attention aux sports violents et de balle.

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

Pour la plupart des personnes atteintes du syndrome de Stickler avec décollement de rétine, la difficulté réside dans l'entrée dans la vie professionnelle mais aussi dans le choix de la profession avec une déficience visuelle qui peut s'aggraver, contrarier l'activité professionnelle et nécessiter des repositionnements professionnels à plusieurs moments de la carrière. Les employeurs peuvent être réticents à embaucher des personnes avec un handicap visuel qui reste le handicap le plus redouté par le monde du travail. La conduite de véhicules à moteur n'est pas possible, il est donc important d'en tenir compte dans le choix et le lieu d'exercice de la profession. Pour l'adaptation du poste de travail, le médecin du travail et le service des ressources humaines restent les interlocuteurs privilégiés : ils travaillent en collaboration avec des ergothérapeutes, des ergonomes, CAP Emploi (organisme de placement spécialisé pour l'insertion des personnes en situation de handicap). En cas de déficit visuel important, il est possible de demander une Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) auprès de la MDPH : le

statut RQTH est attribué par la CDAPH qui conseille la personne pour son orientation professionnelle, l'accompagnement médico-social et les aides financières, *[Cahier Orphanet, 2018]*.

Le pronostic de la maladie n'est pas lié à la durée de vie. La qualité de vie diffère en fonction de l'expression clinique, de l'âge du diagnostic et du degré de l'atteinte visuelle, auditive, de troubles de la parole et d'arthropathie associés.

5. Annexes

Annexe 1 : Liste des participants

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

Rédacteurs

- Pr Dominique BREMOND-GIGNAC (AP-HP, Ophtalmologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades)
- Pr Véronique ABADIE (AP-HP, Pédiatrie générale, maladies infectieuses, Hôpital Necker-Enfants Malades)
- Pr Vincent COULOIGNER (AP-HP, ORL, Hôpital Necker-Enfants Malades)
- Pr Alejandra DARUICH-MATET (AP-HP, Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants Malades)
- Pr Marie-Noëlle DELYFER (CHU de Bordeaux, Ophtalmologie)
- Dr Guylène Le MEUR (CHU de Nantes, Ophtalmologie)
- Pr Nicolas LEVEZIEL (CHU de Poitiers, Ophtalmologie)
- Dr Giulia MARCHIONE (AP-HP, Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants Malades)
- Pr Bruno MORTEMOSQUE (Cabinet ophtalmologie Foch, Bordeaux)
- Pr Michel PAQUES (Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des XV – XX-Paris, Ophtalmologie)
- Dr Zagorka PEJIN (AP-HP, Chirurgie orthopéd. Traumat. pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades)
- Pr Matthieu ROBERT (AP-HP, Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants Malades)
- Pr Sophie VALLEIX (AP-HP, Génétique moléculaire, Hôpital Necker-Enfants Malades)

Relecteurs

- Pr Antoine BREZIN (AP-HP, Ophtalmologie, Hôpital Cochin)
- Pr Frederic CHIAMBARETTA (CHU de Clermont-Ferrand, Ophtalmologie)
- Dr Laurent DE BASTARD (Médecine urgentiste, Versailles)
- Dr Samuel GEORGES (AP-HP, Chirurgie orthopéd. et traumat. Péd., Hôpital Necker-Enfants Malades)
- Dr Dominique GIGNAC (AP-HP, ORL, Hôpital Necker-Enfants Malades)
- Pr Nicolas LEBOULANGER (AP-HP, ORL, Hôpital Necker-Enfants Malades)
- Pr Arnaud PICARD (AP-HP, Chir. maxillo-faciale et plastique pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades)
- Pr Pierre QUARTIER DIT MARIE (AP-HP, Péd. Immuno-Hémat, et Rhumat. péd., Hôpital Necker-Enfants Malades)
- Dr Pierre-Raphaël ROTHSCHILD (AP-HP, Ophtalmologie, Hôpital Cochin)
- Pr Arnaud SAUER (CHU de Strasbourg, Ophtalmologie)

Associations

- AMAM : Mme Catherine MANSAT
- MYopiA : Mr Cédric THEIN



Pour le centre de référence des maladies rares en ophtalmologie : CRMR OPHTARA – Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades

- Mme Emmanuelle KUTNER (Chargée de mission programme PNDS)
- Mme Rabia BENKORTEBI (Conseillère en génétique)
- Mme Nathalie DE VERGNES (Chef de projet)
- Mr Maxence RATEAUX (Orthoptiste)
- Mme Lucie SORDELLO (Orthoptiste)

Annexe 2 : Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire syndrome de Stickler

Méthode d'élaboration du PNDS

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

La présente annexe comporte l'essentiel de la synthèse des données bibliographiques analysées. Le PNDS actuel sera disponible sur le site de la Filière SENSGENE (www.sensgene.com), le site internet du Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie - OPHTARA (www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/), le site des associations de patients tel que AMAM (<https://www.amam-myopie.fr/>) et MYopiA (<https://www.association-myopia.fr/>).

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le Centre de Référence OPHTARA en concertation avec les associations AMAM et MYopiA. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction (Annexe 1) rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de relecture multidisciplinaire et multiprofessionnel (Annexe 1). Le groupe de rédacteurs est consulté par e-mail et en téléconférences réalisées le 27/08/2024 et le 19/11/2024. Le groupe de relecture est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par e-mail le 14/06/2024, le 30/08/2024, le 22/11/2024. Il donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS. L'élaboration de ce PNDS n'a bénéficié d'aucun financement spécifique.

Stratégie bibliographique à l'élaboration du PNDS

Stratégie bibliographique pour l'élaboration du PNDS sur le syndrome de Stickler La recherche a été effectuée entre 1965 et 2024 principalement sur la base de données PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) compte tenu du fait de l'individualisation du syndrome à cette date. Ont été sélectionnés :

- les recommandations de bonnes pratiques
- les articles en français et en anglais (publiés dans des revues internationales avec comité de lecture)
- les revues méthodologiques et les revues générales de la littérature

- les études cliniques correspondant aux questions traitées, quel que soit le niveau de preuve (y compris les études observationnelles). En complément, chaque expert en fonction de ses propres connaissances, a proposé les références qui lui semblaient les plus pertinentes à la réalisation de ce PNDS sur le syndrome de Stickler. Ces articles sont intégrés dans la liste finale des références bibliographiques.

Source d'information

- **Base de données bibliographiques automatisées** : PubMed, Clinical Trials, Orphanet. La recherche documentaire via PubMed, a utilisé les mots-clés « Stickler », « syndrome », et les mots clefs associés (ci-dessous) en indiquant le nombre total d'articles sur les 15 dernières années (2009-2024) :

mots clefs	nombre total d'articles	nombre total d'articles sur les 15 dernières années
Stickler syndrome	Nb= 523 (1965-2024)	Nb= 320
Stickler syndrome and symptom	Nb= 316 (1965-2024)	Nb= 209
Stickler syndrome and diagnostic	Nb= 318 (1965-2024)	Nb= 215
Stickler syndrome and case report	Nb= 176 (1975-2024)	Nb= 98
Stickler syndrome and complications	Nb=128 (1971-2024)	Nb= 84
Stickler syndrome and treatment	Nb= 155 (1985-2024)	Nb= 109
Stickler syndrome and children	Nb= 271 (1971-2024)	Nb= 167
Stickler syndrome and genetics	Nb= 397 (1965-2024)	Nb= 224

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

- **Recommandation de bonne pratique et de guides de pays européens**

- Genetic Diseases of the Eye (Series: Oxford Monographs on Medical Genetics (Book 13), 2 nd Edition, 2011 by Elias I. Traboulsi MD (Author)
- Site Orphanet, liens européens vers associations : en Allemagne (AWS), en Belgique (AIRG), en Grèce, en Italie, au Luxembourg, en Pologne, au Portugal, en Roumanie, en Espagne, en Suède.

- **Revue scientifique**

Les revues les plus pertinentes concernant le syndrome de Stickler ont été sélectionnées et analysées et certains retenus dans la liste des références bibliographiques.

- **Etudes cliniques (base Clinical Trials (<https://clinicaltrials.gov/>)**

La recherche a été effectuée en utilisant les mots-clés « Stickler », « syndrome ».

Déclarations d'intérêts

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

Annexe 3 : Coordonnées d'ensemble des sites du centre de référence des maladies Rares en Ophtalmologie OPHTARA

Annexe 3A - Site coordonnateur, centres constitutifs et des CCMR

Statut de la structure (CCMR,CCMR)	Nom de l'établissement	Prénom Nom du médecin responsable	Adresse exacte	Numero de téléphone; email
Centres experts d'OPHTARA : PARIS – IDF (Nb=10)				
CCMR	Hôpital Universitaire Paris Centre Necker-Enfants malades	Pr Dominique Bremond-Gignac	149, rue de Sèvres 75015 Paris	01 44 49 45 02 / 03 /14
Coordonateur AP-HP				ophlara.necker@aphp.fr rdv.ophtalmologie.nck@aphp.fr
CCMR	Hôpital Universitaire Sorbonne université La Pitié Salpêtrière	Pr Bahram Bodaghi	47, boulevard de l'Hôpital 75013 Paris	01 42 16 32 30
Constitutif AP-HP				
CCMR	Hôpital Universitaire Paris Centre, HEGP	Dr Christophe Orssaud	20, rue Leblanc 75015 Paris	01 56 09 34 98
Constitutif AP-HP				christophe.orssaud@aphp.fr
CCMR	Hôpital universitaire Paris Centre Cochin/Hôtel Dieu Ophtalmopôle	Pr Antoine Brézin	27, rue du faubourg Saint Jacques 75014 Paris	https://www.aphp.fr/ophtalmo
Constitutif AP-HP				pôle-de-paris 01 58 41 28 98
				souhila.kecili@aphp.fr
				01 42 34 83 56 aurore.sauvage@aphp.fr
CCMR	Hôpital Universitaire, Paris Saclay du Kremlin Bicêtre	Pr Antoine Rousseau	78, rue Général Leclerc 94270 Le Kremlin Bicêtre	01 45 21 36 90 / 01 45 21 27 99
AP-HP				antoine.rousseau@aphp.fr marc.labetoulle@aphp.fr
CCMR	Hôpital Universitaire Paris Saclay Ambroise Paré	Pr Antoine Labbé	9, avenue Charles de Gaulle 92104 Boulogne Billancourt	01 49 09 55 09
AP-HP				consultation.ophtalmologie.apr@aphp.fr
CCMR	Hôpital universitaire Nord Université Paris Cité, Robert Debré	Dr Emmanuel Bui Quoc	48, boulevard Sérurier 75019 Paris	01 40 03 57 63
AP-HP				emmanuel.bui-quoc@aphp.fr
CCMR	Hôpital universitaire Sorbonne université Armand Trousseau	Dr Diem Trang Nguyen	26, avenue du Dr Arnold Netter 75012 Paris	01 44 73 69 92
AP-HP				secretariat.ophtalmologie.trn@aphp.fr
CCMR Paris	Fondation Ophtalmologique Rothschild	Pr Eric Gabison	25, rue Manin 75019 Paris	01 48 03 65 68
CCMR Paris	CHNO des Quinze Vingt	Pr Vincent Borderie	28, rue de Charenton 75571 PARIS Cedex 12	01 40 02 12 22 refractive@15-20.fr
Centres experts d'OPHTARA en Province (Nb=9)				
CCMR Caen	CHU de Caen	Dr Anne Laure LUX	site Côte de Nacre Avenue de la côte de Nacre CS	02 31 06 46 30 secretariat-ophtalmologie@chu-caen.fr
CCMR Brest	CHRU de Brest Hôpital Morvan	Pr Béatrice Cochener-Lamad	1, avenue Foch 29200 Brest	02 98 22 38 66 ophtalmologie@chu-brest.fr
CCMR Clermont Ferrand	CHU de Clermont- Ferrand Hôpital Gabriel Montpied	Pr Frédéric Chiambaretta	58, rue Montalembert 63000 Clermont- Ferrand	04 73 75 14 78
CCMR Montpellier	CHU de Montpellier Gui de Chauliac	Pr Vincent Daien	80, Av Augustin Fliche 34295 Montpellier cedex 5	04 67 33 69 66 secretariat-daien@chu-montpellier.fr
CCMR Rennes	CHU de Rennes	Dr Xavier Zanlonghi	2 Rue Henri Le Guilloux, 35033 RENNES	02 28 44 97 69
CCMR Poitiers	CHU de Poitiers La Miletie	Pr Nicolas Leveziel	2, rue de la Milétrie 86021 Poitiers	05 49 44 43 27
CCMR Nice	CHU de Nice CH Pasteur 2	Pr Stéphanie Baillif	4, Avenue Reine Victoria 06002 Nice	04 92 03 37 37 ophtalmologie.consultation@chu-nice.fr
CCMR Grenoble	CHU de Grenoble	Dr Karine Palombi	Boulevard de la Chantourne 38700 La Tronche	04 76 76 55 66
CCMR Marseille	AP-HM Hôpital de la Timone	Pr Thierry David	52, boulevard Michelet 13008 Marseille	04 91 38 54 58 SecretariatOphtalmo.Timone@ap-hm.fr

Centres experts d'OPHTARA en l'Outre-mer (Nb=3)				
CCMR	CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes	Dr Laurence Béral	Route de Chauvel 971110 Les Abymes	05 90 89 14 50
Guadeloupe				sec.ohtalmologie@chu-guadeloupe.fr
CCMR	CHU Fort de France	Pr Harold Merle	Hôpital Pierre Zobda Quitman BP632 97261 Fort de France Cédex	05 96 55 22 57
Martinique				
CCMR	CHU de Félix Guyon (St Denis),	Dr Patrick Thanh NGUYEN	Centre Hospitalier Régional site Félix Guyon Allée des Topazes 97000 La Réunion	02 62 90 56 40 ophthalmo.fguyon@chu_reunion.fr
La Réunion	CAMSPS (St Clotilde, St Louis)	Dr Julie Dassié Ajdid	CAMSP Sensoriel Les Jacarandas 3, rue Marius et Ary Leblond 97450 SAINT LOUIS	02 62 33 10 15 camsplesjacarandas-sud@irsa.m.fr

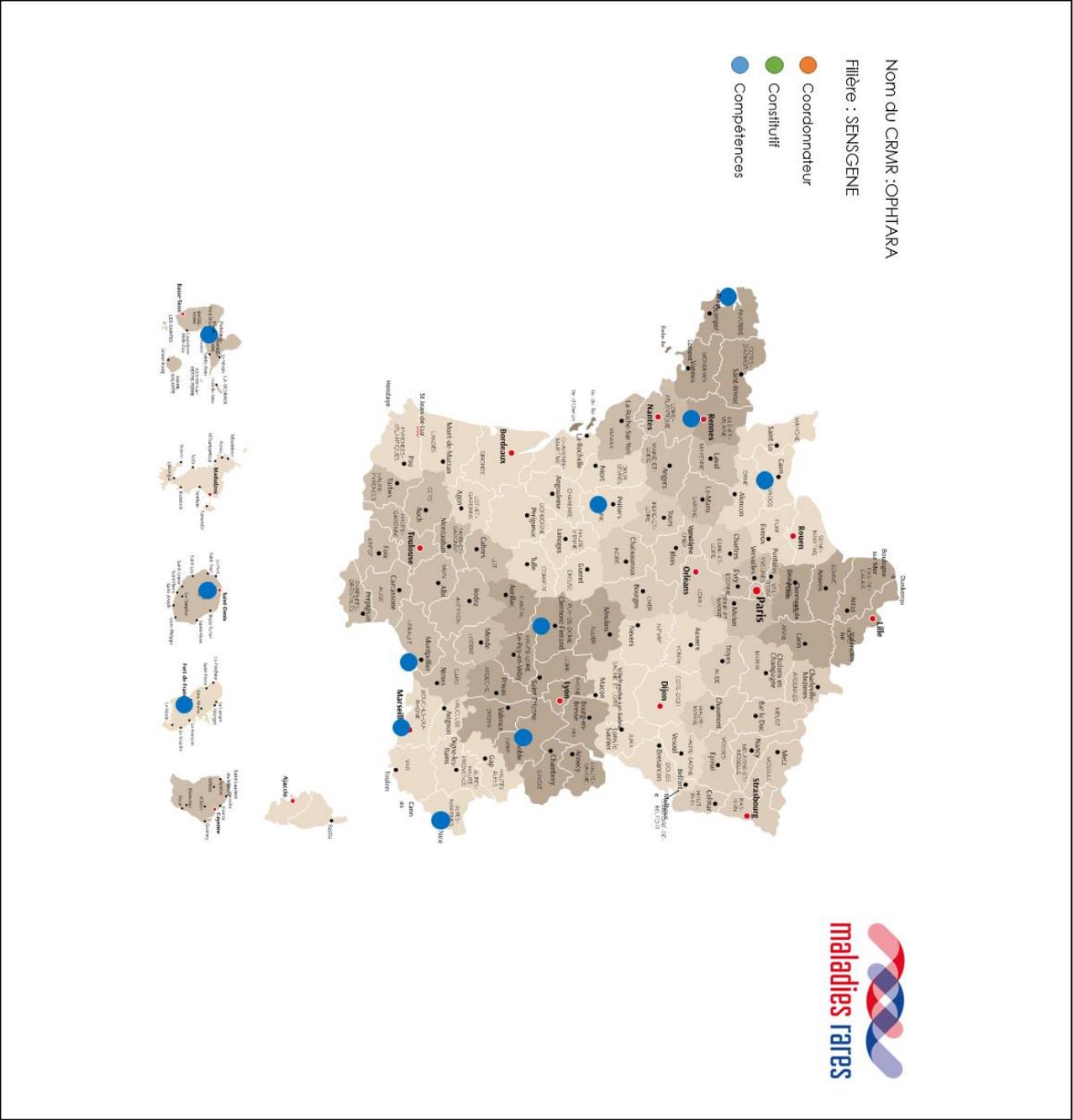
Bulletin officiel Santé - Protection sociale - Solidarité n° 2023/24 du 29 décembre 2023

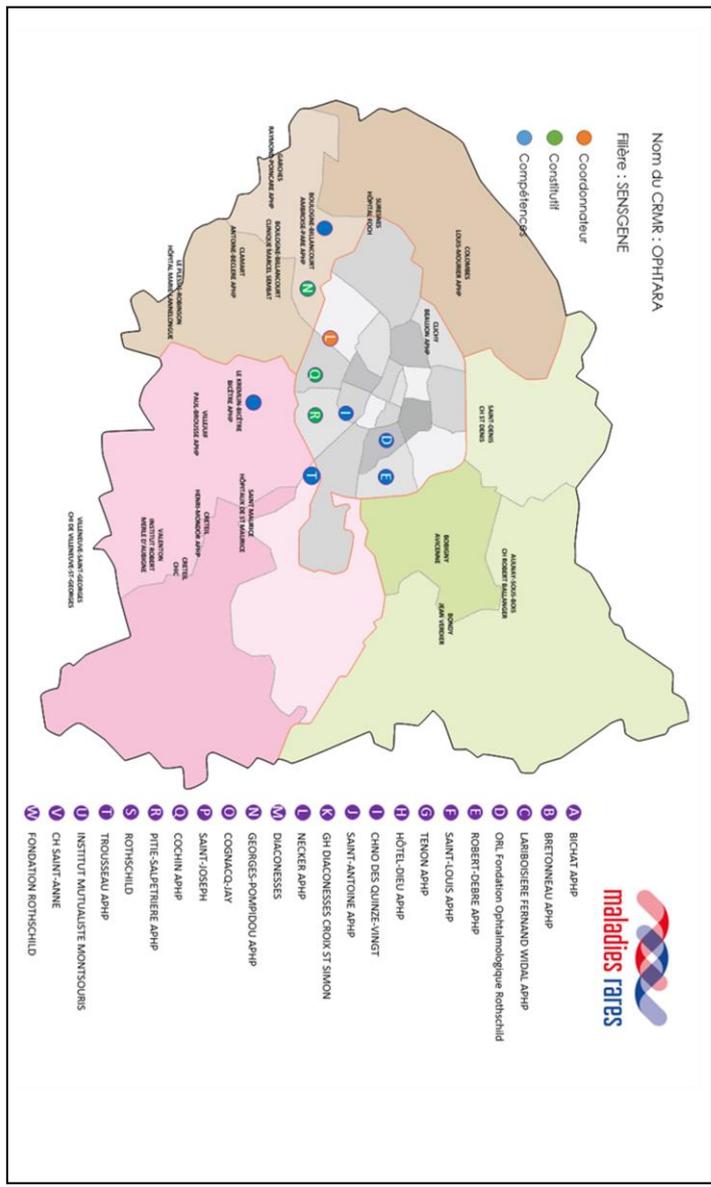
Arrêté du 26 décembre 2023 portant labellisation des réseaux des centres de référence prenant en charge les maladies rares

- E-mail personnel indiqué peut être utilisé pour le contact (patient – ophtalmologiste) et n'est pas le moyen/site de prendre un rendez-vous.
- Les coordonnées des sites d'OPHTARA sont disponibles sur l'adresse suivant :
www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/
- Pour prendre un rendez-vous : Secrétariat du Pr D Bremond-Gignac (01 44 49 45 02),
E-mail : secretariat.ophtalmologie.nck@aphp.fr ; <https://mon.aphp.fr/demande-rendez-vous>

Les patients habitants dans les départements non couverts par les sites OPHTARA sont orientés vers les sites de la Filières SENSGENE selon leur spécialisation et plus proche de leur domicile (voir Annexe 4)

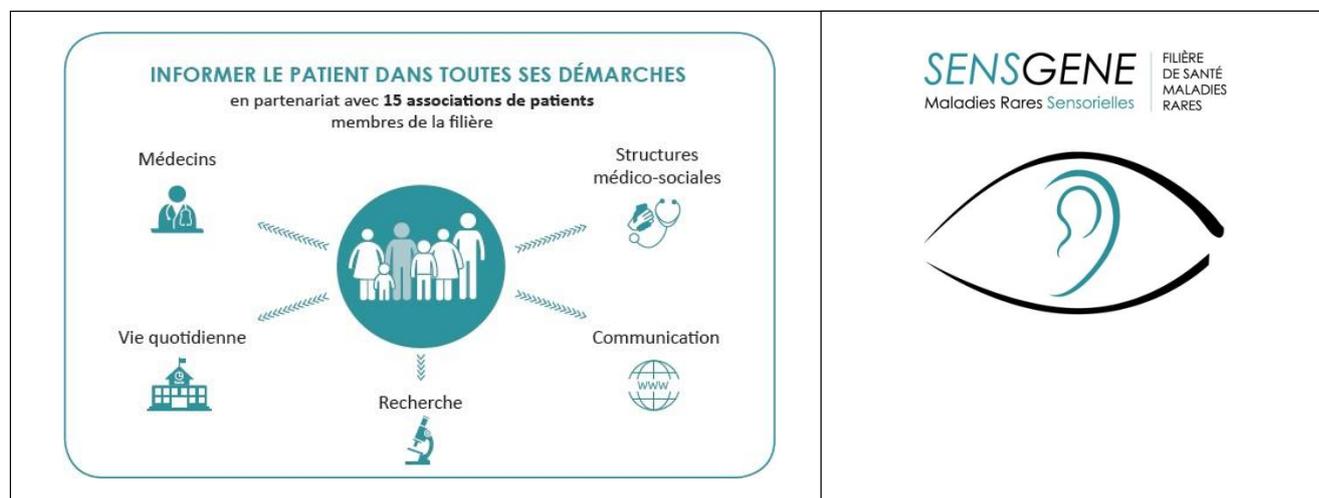
Annexe 3B - Labellisation d'OPHTARA 2024 – cartographie





Annexe 4 : Coordonnées des centres de références au sein de la FSMR – Maladies Rares Sensorielles – SENSGENE

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



Liste et contacts des centres de la filière SENSGENE

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

<http://www.sensgene.com/les-centres-de-referenc/presentation-des-centres-de-references>

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

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

Responsable du centre CARGO : Pr Hélène DOLLFUS

L'établissement de santé - HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG

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

Responsable du centre : Dr Nicolas CHASSAING L'établissement de santé – CHU DE TOULOUSE **CCMR Centres de compétence associés**

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

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

Pr Dominique BREMOND-GIGNAC : Responsable du centre OPHTARA, Ophtalmologiste ;

Pr Matthieu ROBERT : Ophtalmologiste ;

Dr Marc ABITBOL : Ophtalmologiste ;

Dr Romain TOUZE : Ophtalmologiste ;

Pr Alejandra DARUICH-MATET : Ophtalmologiste ;

Mr Maxence RATEAUX : Orthoptiste ;

Mme Lucie SORDELLO : Orthoptiste ;

OPHTARA - Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie

Mme Manon BOUGEANT : Orthoptiste
Mme Vanessa SOMBE : Infirmière ;
Mr Philippe LE NEINDRE : Electrophysiologiste ;
Mme Nathalie DE VERGNES : Chef de projet ;
Mme Lydie DROUET , Chargée de mission parcours de santé ;
Mme Emmanuelle KUTNER : Chargée de mission programme PNDS ;
Mme Rabia BENKORTEBI : Conseillère en génétique ;
Mme Lydia MIKHAEL : Technicienne d'étude cliniques.

3 Centres de référence (sites constitutifs) 15CCMR Centres de compétence associés

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

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

Responsable du centre MAOLYA : Pr Isabelle MEUNIER

L'établissement de santé - CHU MONTPELLIER

CRMR Maolya - (constitutif)

Responsable du centre : Dr Vasily SMIRNOV

L'établissement de santé – CHU de Lille

7 CCMR Centres de compétence associés

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

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

Responsable du centre : Pr Isabelle AUDO

L'établissement de santé - Hôpital National des 15-20

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

Responsable du centre : Pr Éric SOUIED

L'établissement de santé - CH INTERCOMMUNAL DE CRETEIL

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

Responsable du centre : Dr Sandrine BONNIN

L'établissement de santé - FONDATION OPHTALMOLOGIQUE ROTHSCHILD

CRMR REFERET - Centre de référence (constitutif)

Responsable du centre : Pr Guylène LEMEUR

L'établissement de santé – CHU de Nantes

5 CCMR Centres de compétence associées

5. Centre de référence national du kératocône (CRNK)

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

Responsable du centre : Pr Pierre FOURNIE

L'établissement de santé - CHU DE TOULOUSE

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

Responsable du centre : Pr David TOUBOUL

L'établissement de santé - CHU HÔPITAUX DE BORDEAUX

15CCMR Centres de compétence associés

6. Centre de référence des surdités génétiques

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

Responsable du centre : Dr Sandrine MARLIN

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

CRMR Surdité génétique - (constitutif) - 01 42 17 74 40

Responsable du centre : Dr Gisèle LAHLOU

L'établissement de santé - HU PITIÉ-SALPÊTRIÈRE AP-HP

CRMR Surdité génétique - (constitutif) - 03 20 44 49 11

Responsable du centre : Dr Catherine VINCENT-DELORME

L'établissement de santé – CHU de Lille

CRMR Surdité génétique - (constitutif)

Responsable du centre : Dr Delphine DUPIN-DEGUINE

L'établissement de santé – CHU Toulouse Hôpital Purpan

CRMR Surdité génétique - (constitutif)

Responsable du centre : Dr Charlotte HAUTEFORT

L'établissement de santé – APHP Hôpital Lariboisière

19 CCMR Centres de compétence associé.

Annexe 5 : Association des patients – partenaires d'OPHTARA

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

Annexe 6 : Syndrome de Stickler différents types et caractéristiques cliniques

Types	Gène	Localisation	Caractéristiques cliniques
Type 1	COL2A1	12q13.11	Anomalies du vitré type membraneux, décollement de rétine, mégalophtalmie congénitale, surdité, arthropathie, fente palatine, risque élevé de cécité
Type oculaire isolé	COL2A1	12q13.11	Anomalies du vitré type membraneux, décollement de rétine, mégalophtalmie congénitale, surdité, arthropathie, fente palatine, risque élevé de cécité. Pas d'anomalie systémique
Type 2	COL11A1	1p21.1	Anomalies du vitré type perlé, décollement de rétine, Anomalies du vitré type membraneux, décollement de rétine, mégalophtalmie congénitale, surdité, arthropathie, fente palatine
Type 2 récessif	COL11A1	1p21.1	Autosomique récessif, Anomalies du vitré type membraneux, décollement de rétine, <u>congenital</u> , mégalophtalmie congénitale, arthropathie, fente palatine, surdité congénitale profonde.
Type 3	COL11A2	6p21.32	Stickler non oculaire, surdité, arthropathie, fente palatine, absence d'anomalies oculaires
Type 4	COL9A1	6q13	Autosomique récessif, myopie, vitreoretinopathie, décollement de rétine, surdité neurosensorielle, dysplasie épiphysaire
Type 5	COL9A2	1p34.2	Autosomique récessif, myopie, vitreoretinopathie, décollement de rétine, surdité neurosensorielle, dysplasie épiphysaire
Type 6	COL9A3	20q13.33	Autosomique récessif, myopie, vitreoretinopathie, décollement de rétine, surdité neurosensorielle, dysplasie épiphysaire
Type 7	BMP4		Hypoplasie du vitré, décollement de rétine, surdité, arthropathie, anomalies du palais, hypoplasie rénale
Type 8	LOXL3	2p13.1	Autosomique récessif, myopie congénitale, hypoplasie du vitré, anomalies du palais, arthropathie, Facies normal, Audition normale

Source Pr Brémond-Gignac d'après [Snead MP, Lovicu FJ, Nixon TR, et al., 2024]

Annexe 7 : Gène et protéine

Gène et produit	Fréquence	Pathologie	Transmission	Présentation oculaire	Phénotype du vitré	Atteinte extra-oculaire
COL2A1(120140) 12q13.11 Chaîne pro- α 1 (II) Fibres de collagène type II (Homotrimère) Constituant majeur du vitré	80 à 90%	Stickler type 1 (MIM_108300) Dysplasie spondyloépiphyse congénitale, dysplasie de Kniest	AD	Myopie forte, peu évolutive Détachement rétiné rhégnatogène +++ Cataracte, Glaucome Dégénérescence palissadique Plages d'atrophie choroïdienne et altérations pigmentaires	Vitré « membraneux »: gel vestigial bordé d'une membrane plissée dans un vitré optiquement vide Aspect non évolutif	Surdité Fente palatine/séquence de Pierre-Robin Dysmorphie faciale Arthropathie Hyperlaxité ligamentaire
COL11A1(120280) 1p21.1 Chaîne pro- α 1 (XI) Fibres de collagène type XI (Hétérotrimère) Constituant mineur du vitré	10%	Stickler type 2 (MIM_604841) Fibrochondrogénèse	AD/A R	Myopie modérée à forte Cataracte +++ Détachement de rétine rhégnatogène +	Vitré « perlé »: présence de cordages intravitréens, Aspect évolutif	Surdité +++ Arthropathie Dysmorphie faciale
COL9A1 (120210) COL9A2(120260) COL9A3(120260) Constituants mineurs du vitré		Stickler type 4 (614134) Stickler type 5 (614284) Stickler type 6 (620022)	AR	Myopie modérée à forte Détachement rétiné rhégnatogène	Vitré « hypoplasique »	Surdité modérée à sévère
LOXL3 (MIM607163) 2p13.3 Lysyl oxydase 3, réticulation collagène et élastine		Myopie forte à début précoce (eoHM, MYP28_MINIM619781) Stickler AR	AR	Myopie modérée à forte Aspect « tigroïde » avec dégénérescence choriorétinienne circonferentielle, Hypoplasie fovéa (grade I/II)	Vitré optiquement vide avec cordages intravitréens Synérèse vitréenne	Micrognathie Fente palatine
LRP2 (MIM600073) Mégaline, récepteur membranaire		Syndrome de Donnai- Barrow (MIM222448)	AR	Myopie modérée à forte Déchirure rétinienne géante Détachement rétiné	Vitré anormal	Surdité, Hypertélorisme, hernie diaphragmatique, agénésie corps calleux, retard développement
GZF1 (MIM613842) Protéine doigt de zinc		Myopie syndromique (MIM617662)	AR	Myopie forte +++ Détachement de rétine		Hypermobilité articulaire Cyphoscoliose sévère Atteinte cage thoracique

Source Pr Valleix

Annexe 8 : Diagnostic différentiel du syndrome de Stickler avec atteinte oculaire

Diagnostic différentiel du syndrome de Stickler avec atteinte oculaire	Gene	Transmission	Atteinte oculaire	Atteinte systémique
Maladie de Wagner (MM143200)	VCAN (MM118661)	AD	Condensation fibillaire vitreuse; voie périphérique circumferentielle; membranes épitréonimes; dégénérescence choroïdienne	NON
Syndrome de Knobloch (MM267750)	COL18A1 (MM120328)	AR	Myopie modérée à sévère; décollement de rétine; cataracte; ectopie du cristallin; dégénérescence vitréotréonime; ERG anormal +++	OUI Enéphalocèle occipitale +++
Syndrome de Marfan (MM154700)	FBN1	AD	Ectopie du cristallin; microsphérophakie; décollement de rétine; cataracte; glaucome; augmentation longueur axiale	OUI Atteintes squelettique, cardiovasculaire, pulmonaire
Syndrome de Weill-Marchesani type 2 (MM1608328)	(MM1134797)			
Syndrome de Weill-Marchesani type 1 (MM1608328)	ADAMTS10 (MM1608990)	AR	Myopie sévère; glaucome; ectopie du cristallin; microsphérophakie; cataracte	OUI Atteintes squelettique, cardiovasculaire, pulmonaire, dentaire
Syndrome de Weill-Marchesani type 4 (MM1613195)	ADAMTS17 (MM1607511)	AR	Myopie sévère; glaucome; ectopie du cristallin; iridodonesis; sphérophakie; synéchies périphériques antérieures; angle étroit	NON
Myopie sévère à début précoce (MYP23_MM1615431)	LRPAP1 (MM1104225)	AR	Myopie sévère; décollement de rétine	NON
Syndrome d'Ehlers Danlos (MM130000)	COL5A1 (MM120215)	AD	Myopie; sclère bleue; ectopie du cristallin	OUI Hyperlaxité articulaire, hyperélasticité cutanée, hernie inguinale et ombilicale, atteinte cardiovasculaire

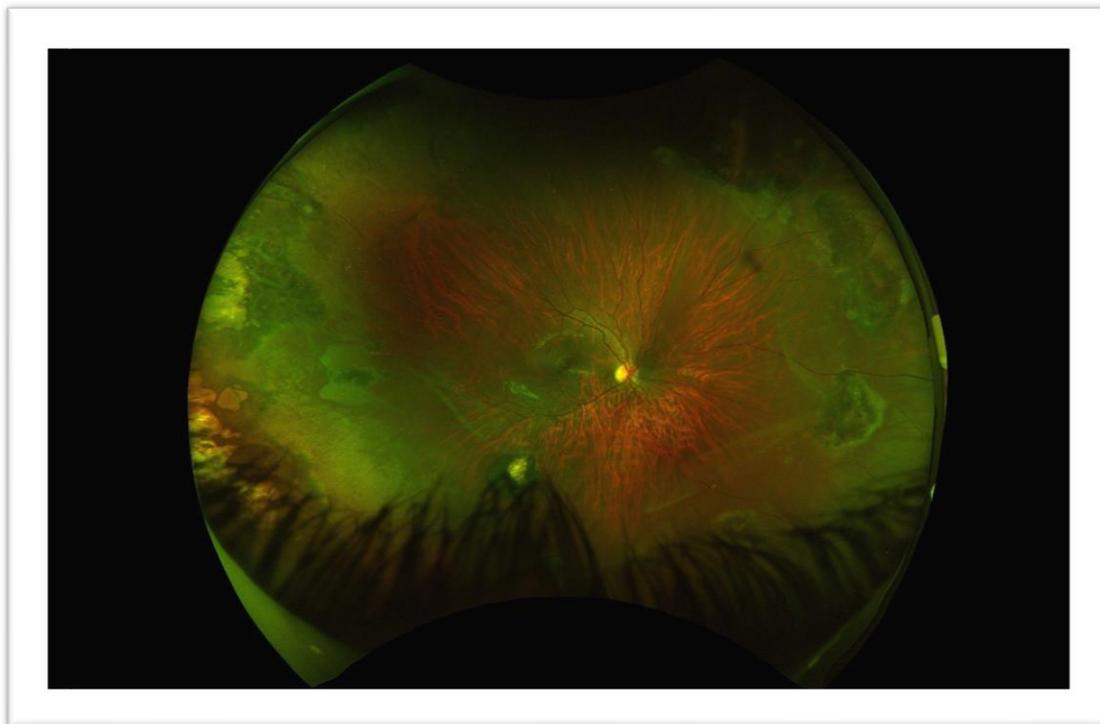
Source Pr Valleix

Annexe 9 : critères diagnostics du syndrome de Stickler selon la sévérité (points d'évaluation)

ANOMALIES	
ANOMALIES ORO-FACIALES	
Fente palatine	2 points
Manifestations faciales caractéristiques	1 point
ANOMALIES OCULAIRES	
Modifications caractéristiques du vitré ou anomalies rétiniennes	2 points
ANOMALIES AUDITIVES	
Déficit auditif neurosensoriel sur les hautes fréquences : < 20 ans : seuil > 20 dB à 4-8Hz 20 – 40 ans : seuil > 30 dB à 4-8Hz >40 ans : seuil > 40 dB à 4-8Hz	2 points
Hypermobilité tympanique	1 point
ANOMALIES OSTEO-ARTICULAIRES	
Anomalie de la tête fémorale (maladie de Legg-Perthes-like)	1 point
Ostéoarthrite radiologiquement confirmé avant 40 ans	1 point
Scoliose, spondylolisthesis, Scheuermann-like déformité cyphotique	1 point
Histoire familiale : données moléculaires	
Atteinte familiale au 1er degré avec présence d'un variant pathogène de COL2A1, COL11A1, COL11A2	1 point

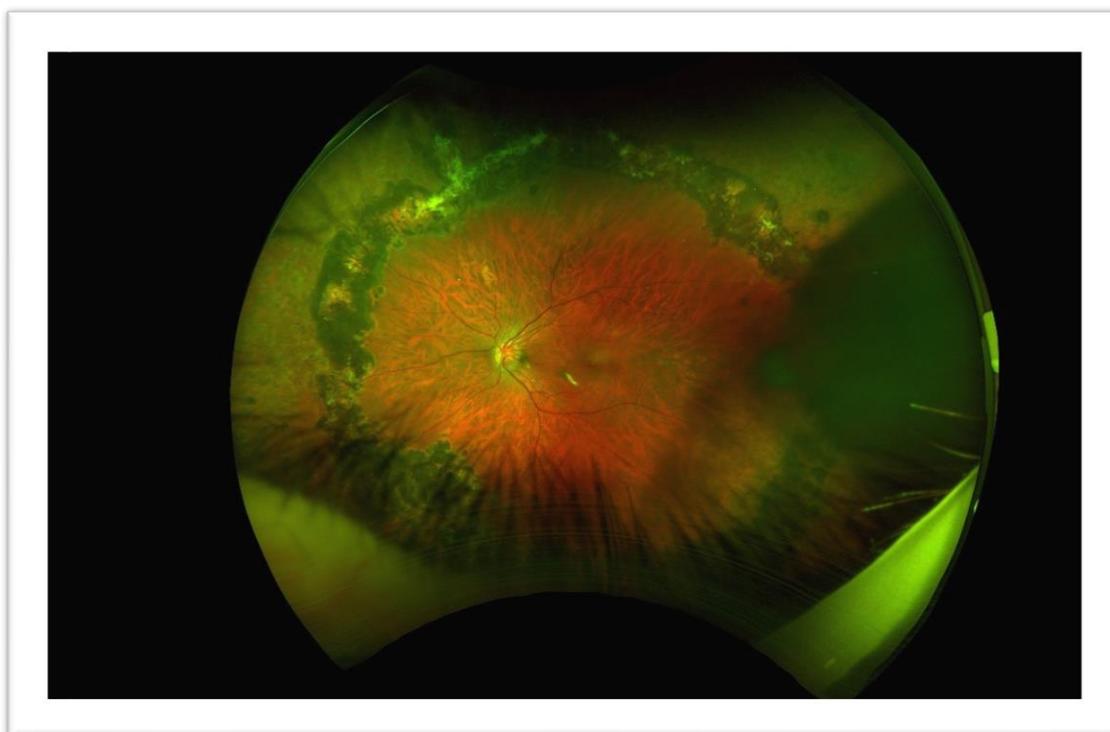
Source : Critères diagnostics du syndrome de Stickler d'après [Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, Davis J. et al. ; 2005]

Annexe 10 : Rétinographies ultra grand-champ



Syndrome de Stickler Myopie forte

Source Pr Brémond-Gignac



Syndrome de Stickler Myopie forte avec barrage laser

Source Pr Brémond-Gignac

Annexe 11 : Informations utiles (www.adresses)

FRANCE

- PNDIS disponible sur <http://www.has-sante.fr> (rubrique ALD)
- Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie OPHTARA : www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/
- Association de patients : Association Française de l'Eczéma : www.associationeczema.fr
- Informations générales : <http://www.orpha.net>
- Filière National de Santé Maladies Rares Sensorielles (SENSGENE) : www.sensgene.com ; <http://www.sensgene.com/informations-et-liens-utiles/liens-et-documents-utiles>
- Information FSMR : <https://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/les-filieres-de-sante-maladies-rares/>;
- Livret de présentation des Filières : [1https://www.sensgene.com/medias/fichiers/livret_fsmr.pdf](https://www.sensgene.com/medias/fichiers/livret_fsmr.pdf)
- Fondation Maladies Rares: <https://fondation-maladiesrares.org>
- Maladies Rares Info Services : www.maladiesraresinfo.org
- Alliance Maladies Rares : <https://alliance-maladies-rares.org/>

EUROPE - International

- European Reference Network – Rare Eye Diseases (ERN-EYE) : www.ern-eye.eu
- EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) : www.eurordis.org
- Vision for Tomorrow Foundation: <https://www.visionfortomorrow.org>

6. Références bibliographiques

1. Abeyesiri P, Bunce C, da Cruz L. Outcomes of surgery for retinal detachment in patients with Stickler syndrome: a comparison of two sequential 20-year cohorts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Nov;245(11):1633-8. doi: 10.1007/s00417-007-0609-2. Epub 2007 Jun 20. PMID: 17579881.
2. Acke FRE, De Leenheer EMR. Hearing Loss in Stickler Syndrome: An Update. *Genes (Basel)*. 2022 Sep 1;13(9):1571. doi: 10.3390/genes13091571. PMID: 36140739; PMCID: PMC9498449.
3. Acke FR, Dhooge IJ, Malfait F, De Leenheer EM. Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Oct 30;7:84. doi: 10.1186/1750-1172-7-84. PMID: 23110709; PMCID: PMC3551705.
4. Acke FR, Malfait F, Vanakker OM, Steyaert W, De Leeneer K, Mortier G, Dhooge I, De Paepe A, De Leenheer EM, Coucke PJ. Novel pathogenic COL11A1/COL11A2 variants in Stickler syndrome detected by targeted NGS and exome sequencing. *Mol Genet Metab*. 2014 Nov;113(3):230-5. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.09.001. Epub 2014 Sep 8. PMID: 25240749.
5. Alexander P, Gomersall P, Stancel-Lewis J, Fincham GS, Poulson A, Richards A, McNinch A, Baguley DM, Snead M. Auditory dysfunction in type 2 Stickler Syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Jul;278(7):2261-2268. doi: 10.1007/s00405-020-06306-y. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32901364; PMCID: PMC8165062.
6. Alexander P, Snead MP. Prevention of Blindness in Stickler Syndrome. *Genes (Basel)*. 2022 Jun 26;13(7):1150. doi: 10.3390/genes13071150. PMID: 35885933; PMCID: PMC9318672.
7. Alshahrani ST, Ghazi NG, Al-Rashaed S. Rhegmatogenous retinal detachments associated to Stickler syndrome in a tertiary eye care center in Saudi Arabia. *Clin Ophthalmol*. 2015 Dec 21;10:1-6. doi: 10.2147/OPTH.S91444. PMID: 26730175; PMCID: PMC4697790.
8. Alzahrani F, Al Hazzaa SA, Tayeb H, Alkuraya FS. LOXL3, encoding lysyl oxidase-like 3, is mutated in a family with autosomal recessive Stickler syndrome. *Hum Genet*. 2015 Apr;134(4):451-3. doi: 10.1007/s00439-015-1531-z. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25663169.
9. Baker S, Booth C, Fillman C, Shapiro M, Blair MP, Hyland JC, Ala-Kokko L. A loss of function mutation in the COL9A2 gene causes autosomal recessive Stickler syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011 Jul;155A(7):1668-72. doi: 10.1002/ajmg.a.34071. Epub 2011 Jun 10. PMID: 21671392.
10. Bath F, Swanson D, Zavala H, Chinnadurai S, Roby BB. Hearing Outcomes in Stickler Syndrome: Variation Due to COL2A1 and COL11A1. *Cleft Palate Craniofac J*. 2022 Aug;59(8):970-975. doi: 10.1177/10556656211029519. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34238052.
11. Boothe M, Morris R, Robin N. Stickler Syndrome: A Review of Clinical Manifestations and the Genetics Evaluation. *J Pers Med*. 2020 Aug 27;10(3):105. doi: 10.3390/jpm10030105. PMID: 32867104; PMCID: PMC7564399.
12. Boysen KB, La Cour M, Kessel L. Ocular complications and prophylactic strategies in Stickler syndrome: a systematic literature review. *Ophthalmic Genet*. 2020 Jun;41(3):223-234. doi: 10.1080/13816810.2020.1747092. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32316871.
13. Chan TK, Alkaabi MK, ElBarky AM, El-Hattab AW. LOXL3 novel mutation causing a rare form of autosomal recessive Stickler syndrome. *Clin Genet*. 2019 Feb;95(2):325-328. doi: 10.1111/cge.13465. Epub 2018 Nov 18. PMID: 30362103.

14. Corcóstegui I, Subirás J, Corcóstegui B. Outcomes of rhegmatogenous retinal detachment surgery in patients with Stickler syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024 Jul;262(7):2093-2099. doi: 10.1007/s00417-024-06406-z. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38358525.
15. Davies A, Wren Y, Deacon S, Cobb A, McLean N, David D, Chummun S. Syndromes associated with Robin sequence: a national prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2023 Jan;108(1):42-46. doi: 10.1136/archdischild-2022-324722. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36376018.
16. Ellabban, Abdallah & Patil, Ajay & Yorston, David & Williamson, Tom & Laidlaw, David & Vize, Colin & Morris, Edward. (2019). Risk of retinal detachment during labour: beliefs versus evidence. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 22. 10.1111/tog.12643.
17. Faletra F, D'Adamo AP, Bruno I, Athanasakis E, Biskup S, Esposito L, Gasparini P. Autosomal recessive Stickler syndrome due to a loss of function mutation in the COL9A3 gene. *Am J Med Genet A*. 2014 Jan;164A(1):42-7. doi: 10.1002/ajmg.a.36165. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24273071.
18. Fincham GS, Pasea L, Carroll C, McNinch AM, Poulson AV, Richards AJ, Scott JD, Snead MP. Prevention of retinal detachment in Stickler syndrome: the Cambridge prophylactic cryotherapy protocol. *Ophthalmology*. 2014 Aug;121(8):1588-97. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.02.022. Epub 2014 May 1. PMID: 24793526.
19. Hanson-Kahn A, Li B, Cohn DH, Nickerson DA, Bamshad MJ; University of Washington Center for Mendelian Genomics; Hudgins L. Autosomal recessive Stickler syndrome resulting from a COL9A3 mutation. *Am J Med Genet A*. 2018 Dec;176(12):2887-2891. doi: 10.1002/ajmg.a.40647. Epub 2018 Nov 18. PMID: 30450842; PMCID: PMC7608529.
20. Hoornaert KP, Vereecke I, Dewinter C, Rosenberg T, Beemer FA, Leroy JG, Bendix L, Björck E, Bonduelle M, Boute O, Cormier-Daire V, De Die-Smulders C, Dieux-Coeslier A, Dollfus H, Elting M, Green A, Guerci VI, Hennekam RC, Hilhorts-Hofstee Y, Holder M, Hoyng C, Jones KJ, Josifova D, Kaitila I, Kjaergaard S, Kroes YH, Lagerstedt K, Lees M, Lemerrer M, Magnani C, Marcelis C, Martorell L, Mathieu M, McEntagart M, Mendicino A, Morton J, Orazio G, Paquis V, Reish O, Simola KO, Smithson SF, Temple KI, Van Aken E, Van Bever Y, van den Ende J, Van Hagen JM, Zelante L, Zordania R, De Paepe A, Leroy BP, De Buyzere M, Coucke PJ, Mortier GR. Stickler syndrome caused by COL2A1 mutations: genotype-phenotype correlation in a series of 100 patients. *Eur J Hum Genet*. 2010 Aug;18(8):872-80. doi: 10.1038/ejhg.2010.23. Epub 2010 Feb 24. Erratum in: *Eur J Hum Genet*. 2010 Aug;18(8):881. PMID: 20179744; PMCID: PMC2987380.
21. Janssen EJM, Stegmann APA, Stumpel CTRM. Distinguishing Marshall from Stickler syndrome: a clinical and genetic challenge. *Clin Dysmorphol*. 2021 Jan;30(1):58-61. doi: 10.1097/MCD.0000000000000346. PMID: 32897902.
22. Karempelis P, Hagen M, Morrell N, Roby BB. Associated syndromes in patients with Pierre Robin Sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Apr;131:109842. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109842. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31927149.
23. Khanna S, Rodriguez SH, Blair MA, Wroblewski K, Shapiro MJ, Blair MP. Laser Prophylaxis in Patients with Stickler Syndrome. *Ophthalmol Retina*. 2022 Apr;6(4):263-267. doi: 10.1016/j.oret.2021.11.001. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34774838.
24. Lee AC, Greaves GH, Rosenblatt BJ, Deramo VA, Shakin EP, Fastenberg DM, Ferrone PJ. Long-Term Follow-Up of Retinal Detachment Repair in Patients With Stickler Syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2020 Nov 1;51(11):612-616. doi: 10.3928/23258160-20201104-02. PMID: 33231693.

25. Linton E, Jalil A, Sergouniotis P, Moussa G, Black G, Charles S, Ivanova T. LASER PROPHYLAXIS IN STICKLER SYNDROME: The Manchester Protocol. *Retina*. 2023 Jan 1;43(1):88-93. doi: 10.1097/IAE.0000000000003634. PMID: 36165842.
26. Logjes RJH, MacLean JE, de Cort NW, Poets CF, Abadie V, Joosten KFM, Resnick CM, Trindade-Suedam IK, Zdanski CJ, Forrest CR, Kruisinga FH, Flores RL, Evans KN, Breugem CC. Objective measurements for upper airway obstruction in infants with Robin sequence: what are we measuring? A systematic review. *J Clin Sleep Med*. 2021 Aug 1;17(8):1717-1729. doi: 10.5664/jcsm.9394. PMID: 33960296; PMCID: PMC8656914.
27. Majava M, Hoornaert KP, Bartholdi D, Bouma MC, Bouman K, Carrera M, Devriendt K, Hurst J, Kitsos G, Niedrist D, Petersen MB, Shears D, Stolte-Dijkstra I, Van Hagen JM, Ala-Kokko L, Männikkö M, Mortier GR. A report on 10 new patients with heterozygous mutations in the COL11A1 gene and a review of genotype-phenotype correlations in type XI collagenopathies. *Am J Med Genet A*. 2007 Feb 1;143A(3):258-64. doi: 10.1002/ajmg.a.31586. PMID: 17236192.
28. Morris RE, Parma ES, Robin NH, Sapp MR, Oltmanns MH, West MR, Fletcher DC, Schuchard RA, Kuhn F. Stickler Syndrome (SS): Laser Prophylaxis for Retinal Detachment (Modified Ora Secunda Cerclage, OSC/SS). *Clin Ophthalmol*. 2021 Jan 6;15:19-29. doi: 10.2147/OPHT.S284441. PMID: 33447008; PMCID: PMC7802593.
29. Mortier G. Stickler Syndrome. 2000 Jun 9 [updated 2023 Sep 7]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301479.
30. Naravane AV, Belin PJ, Pierce B, Quiram PA. Risk and Prevention of Retinal Detachments in Patients with Stickler Syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2022 Jan;53(1):7-11. doi: 10.3928/23258160-20211213-02. Epub 2022 Jan 1. PMID: 34982001.
31. Naravane AV, Belin PJ, Quiram PA. Retinal Detachment Prophylaxis for Patients With Stickler Syndrome: A Survey of Pediatric Retinal Specialist Treatment Preferences. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2023 Feb;54(2):102-107. doi: 10.3928/23258160-20230119-01. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36780636.
32. Nikopoulos K, Schrauwen I, Simon M, Collin RW, Veckeneer M, Keymolen K, Van Camp G, Cremers FP, van den Born LI. Autosomal recessive Stickler syndrome in two families is caused by mutations in the COL9A1 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 1;52(7):4774-9. doi: 10.1167/iovs.10-7128. PMID: 21421862.
33. Nixon TRW, Alexander P, Richards A, McNinch A, Bearcroft PWP, Cobben J, Snead MP. Homozygous Type IX collagen variants (COL9A1, COL9A2, and COL9A3) causing recessive Stickler syndrome-Expanding the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2019 Aug;179(8):1498-1506. doi: 10.1002/ajmg.a.61191. Epub 2019 May 14. PMID: 31090205.
34. Nixon T, Richards AJ, Lomas A, Abbs S, Vasudevan P, McNinch A, Alexander P, Snead MP. Inherited and de novo biallelic pathogenic variants in COL11A1 result in type 2 Stickler syndrome with severe hearing loss. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Sep;8(9):e1354. doi: 10.1002/mgg3.1354. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32578940; PMCID: PMC7507023.
35. Nixon TRW, Richards AJ, Martin H, Alexander P, Snead MP. Autosomal Recessive Stickler Syndrome. *Genes (Basel)*. 2022 Jun 24;13(7):1135. doi: 10.3390/genes13071135. PMID: 35885918; PMCID: PMC9324312.

36. Rad A, Najafi M, Suri F, Abedini S, Loum S, Karimiani EG, Daftarian N, Murphy D, Doosti M, Moghaddasi A, Ahmadieh H, Sabbaghi H, Rajati M, Hashemi N, Vona B, Schmidts M. Identification of three novel homozygous variants in COL9A3 causing autosomal recessive Stickler syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Mar 3;17(1):97. doi: 10.1186/s13023-022-02244-6. PMID: 35241111; PMCID: PMC8892745.
37. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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.* 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
38. Richards AJ, Fincham GS, McNinch A, Hill D, Poulson AV, Castle B, Lees MM, Moore AT, Scott JD, Snead MP. Alternative splicing modifies the effect of mutations in COL11A1 and results in recessive type 2 Stickler syndrome with profound hearing loss. *J Med Genet.* 2013 Nov;50(11):765-71. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101499. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23922384; PMCID: PMC3812854.
39. Robin NH, Moran RT & Ala-Kokko L (1993): Stickler syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K & Amemiya A (eds.). *GeneReviews*(R). Seattle: University of Washington.
40. Rose PS, Ahn NU, Levy HP, Ahn UM, Davis J, Liberfarb RM, Nallamshetty L, Sponseller PD, Francomano CA. Thoracolumbar spinal abnormalities in Stickler syndrome. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001 Feb 15;26(4):403-9. doi: 10.1097/00007632-200102150-00017. PMID: 11224888.
41. Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, Davis J, Szymko-Bennett Y, Rubin BI, Tsilou E, Griffith AJ, Francomano CA. Stickler syndrome: clinical characteristics and diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* 2005 Oct 15;138A(3):199-207. doi: 10.1002/ajmg.a.30955. PMID: 16152640.
42. Schrauwen I, Sommen M, Claes C, Pinner J, Flaherty M, Collins F, Van Camp G. Broadening the phenotype of LRP2 mutations: a new mutation in LRP2 causes a predominantly ocular phenotype suggestive of Stickler syndrome. *Clin Genet.* 2014 Sep;86(3):282-6. doi: 10.1111/cge.12265. Epub 2013 Sep 23. PMID: 23992033.
43. Snead MP, Lovicu FJ, Nixon TR, Richards AJ, Martin H. Pathobiology of the crystalline lens in Stickler syndrome. *Prog Retin Eye Res.* 2024 Nov;103:101304. doi: 10.1016/j.preteyeres.2024.101304. Epub 2024 Sep 29. PMID: 39349161.
44. Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, Bearcroft P, Silverman B, Gomersall P, Parfect V, Richards AJ. Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *Eye (Lond).* 2011 Nov;25(11):1389-400. doi: 10.1038/eye.2011.201. Epub 2011 Sep 16. PMID: 21921955; PMCID: PMC3213659.
45. Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet.* 1999 May;36(5):353-9. PMID: 10353778; PMCID: PMC1734362.
46. Stickler GB, Hughes W, Houchin P. Clinical features of hereditary progressive arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): a survey. *Genet Med.* 2001 May-Jun;3(3):192-6. doi: 10.1097/00125817-200105000-00008. PMID: 11388760.
47. STICKLER GB, BELAU PG, FARRELL FJ, JONES JD, PUGH DG, STEINBERG AG, WARD LE. HEREDITARY PROGRESSIVE ARTHRO-OPHTHALMOPATHY. *Mayo Clin Proc.* 1965 Jun;40:433-55. PMID: 14299791.
48. Soh Z, Richards AJ, McNinch A, Alexander P, Martin H, Snead MP. Dominant Stickler Syndrome. *Genes (Basel).* 2022 Jun 18;13(6):1089. doi: 10.3390/genes13061089. PMID: 35741851; PMCID: PMC9222743.

49. Szymko-Bennett YM, Mastroianni MA, Shotland LI, Davis J, Ondrey FG, Balog JZ, Rudy SF, McCullagh L, Levy HP, Liberfarb RM, Francomano CA, Griffith AJ. Auditory dysfunction in Stickler syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Sep;127(9):1061-8. doi: 10.1001/archotol.127.9.1061. PMID: 11556853.
50. Van Camp G, Snoeckx RL, Hilgert N, van den Ende J, Fukuoka H, Wagatsuma M, Suzuki H, Smets RM, Vanhoenacker F, Declau F, Van de Heyning P, Usami S. A new autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the COL9A1 gene. *Am J Hum Genet.* 2006 Sep;79(3):449-57. doi: 10.1086/506478. Epub 2006 Jun 26. PMID: 16909383; PMCID: PMC1559536.
51. Walters A, Lambert N, Bricel S, Hwang T, Ing E, Tehrani S. Case Series of Stickler Syndrome Presenting With Acute Angle Closure. *J Glaucoma.* 2020 Oct;29(10):992-994. doi: 10.1097/IJG.0000000000001591. PMID: 32604152; PMCID: PMC7541778.
52. Wang A, Nixon T, Martin H, Richards A, McNinch A, Alexander P, Pujari R, Bale P, Shenker N, Bearcroft P, Brown S, Blackwell A, Poulson A, Snead M. Legg-Calve-Perthes' disease: an opportunity to prevent blindness? *Arch Dis Child.* 2023 Oct;108(10):789-791. doi: 10.1136/archdischild-2022-325059. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36882306.
53. Wang DD, Gao FJ, Hu FY, Zhang SH, Xu P, Wu JH. Mutation Spectrum of Stickler Syndrome Type I and Genotype-phenotype Analysis in East Asian Population: a systematic review. *BMC Med Genet.* 2020 Feb 10;21(1):27. doi: 10.1186/s12881-020-0963-z. PMID: 32039712; PMCID: PMC7008542.
54. Wubben TJ, Branham KH, Besirli CG, Bohnsack BL. Retinal detachment and infantile-onset glaucoma in Stickler syndrome associated with known and novel COL2A1 mutations. *Ophthalmic Genet.* 2018 Oct;39(5):615-618. doi: 10.1080/13816810.2018.1509355. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30130436.