

Synthèse à destination du médecin traitant

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

Le syndrome de Stickler

Décembre 2024

Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie – OPHTARA

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Caractéristiques du syndrome de Stickler	3
2. Diagnostic du syndrome de Stickler	4
3. Prise en charge du syndrome de Stickler, prévention des complications secondaires et surveillance	5
4. Les aides mises en œuvre pour prévenir et limiter les situations de handicap	6
5. Les rôles du médecin généraliste et du pédiatre sont :	6
6. Informations utiles	7

Synthèse à destination du médecin traitant

1. 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 [Abeysiri 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, Dhooge IJ, Malfait F et al., 2012 ; Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, et al., 2011 ; Stickler GB, Hughes W, Houchin P., 2001].

2. 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.

2.1 Signes cliniques

- manifestations oculaires, notamment myopie forte congénitale, anomalies du vitré, cataracte et/ou anomalies rétiniennes (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.

2.2 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].

3. 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 déceler des lésions rétinienne 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].

4. 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.

5. 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.

6. Informations utiles

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>