

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Stickler

Argumentaire

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

10/12/2024

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

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	4
Préambule	5
Méthode de travail	5
Rédaction du PNDS	5
Argumentaire	6
Stratégie bibliographique à l'élaboration du PNDS.....	6
Stratégie de recherche documentaire et critères de sélection des articles.....	6
Revue systématique de la littérature et recommandations d'experts.....	8
Annexe : Liste des participants.....	55
Références bibliographiques	57

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
OCT	Optical Coherence Tomography : Tomographie par Cohérence Optique
QoL	Quality Of Life / qualité de vie
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PIO	Pression Intra Oculaire
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
SAOS	Syndrome des Apnées Obstructives du Sommeil

Préambule

Le présent PNDS a été établi selon la «Méthode d'élaboration d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins pour les maladies rares» publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (Guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr) Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète, cependant, la structure essentielle de prise en charge d'un patient 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/>).

Méthode de travail

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.

Argumentaire

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.

Stratégie de recherche documentaire et critères de sélection des articles

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** ».

Niveau de preuve :

Niveau 1 :

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

Niveau 2 :

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

Niveau 3 :

- Études cas-témoins

Niveau 4 :

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

Revues systématiques de la littérature et recommandations d'experts

Tableau récapitulatif par thématique :

Source Revue de la littérature	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Résultats et commentaires Qualité de l'article ; population et techniques étudiées
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.	Niveau 2	Résultats de la chirurgie du décollement de la rétine chez les patients atteints du syndrome de Stickler : comparaison de deux cohortes séquentielles de 20 ans Contexte : Le syndrome de Stickler est une maladie oculo-systémique héréditaire dans laquelle les patients sont prédisposés aux décollements de la rétine, souvent complexes et difficiles à gérer. Des progrès significatifs ont été réalisés en ce qui concerne la génétique moléculaire de la maladie ; cependant, il existe peu de littérature récente sur la chirurgie du décollement de la rétine dans le syndrome de Stickler. Notre objectif est de décrire une population de patients atteints de Stickler qui se sont présentés au Moorfields Eye Hospital avec un décollement entre 1986 et 2003. Nous avons examiné les caractéristiques des patients, les caractéristiques du décollement, la prise en charge et les résultats anatomiques et fonctionnels. Nous souhaitons également comparer ce groupe de 1986 à 2003 avec un ancien groupe de patients atteints de Stickler traités à Moorfields entre 1965 et 1985, rapporté par (Billington et al. dans Trans Ophthalmol Soc UK 104 : 875-879, 1985). Cette comparaison de cohortes appariées sur 20 ans a examiné les caractéristiques des patients, les caractéristiques du détachement, la gestion et le résultat anatomique dans les deux groupes en utilisant les mêmes définitions que les auteurs précédents. Résultats : Dans le groupe Stickler de 1986 à 2003, le taux de réattachement complet était de 67 % pour la chirurgie de boucle sclérale primaire, de 84,2 % pour la vitrectomie primaire et de 78,57 % pour l'ensemble des interventions chirurgicales dans 30 yeux de 23 patients. Globalement, dans ce groupe, il y a eu une augmentation moyenne de l'acuité visuelle Logmar de 0,33 et 0,32 chez les patients subissant respectivement une chirurgie de boucle sclérale primaire et une vitrectomie primaire. En comparant les deux groupes à

		l'aide du test exact de Fisher, nous avons constaté que le groupe de 1986 à 2003 présentait une amélioration significative du réattachement pour les décollements avec déchirures multiples et pour la vitrectomie, par rapport au groupe de 1965 à 1985. Conclusions : Cette étude montre que malgré une chirurgie compliquée et souvent de multiples procédures, de bons résultats anatomiques ont été obtenus ainsi que des résultats visuels fonctionnels utiles après une chirurgie de décollement de rétine chez les patients Stickler. Il semblerait également que lorsque l'on compare le groupe de patients Stickler de 1986 à 2003 avec le groupe de 1965 à 1985, des améliorations ont été observées dans les résultats de la vitrectomie et de la chirurgie pour fractures multiples, probablement en raison des progrès de la technique et de la technologie en chirurgie vitéo-rétinienne, au cours des 4 dernières décennies.
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.	Niveau 4	Le syndrome de Stickler est un trouble du tissu conjonctif caractérisé par des manifestations oculaires, squelettiques, orofaciales et auditives. Ses principaux symptômes sont une myopie élevée, un décollement de rétine, une hypermobilité articulaire, une arthrose précoce, une fente palatine, une hypoplasie médio-faciale, une micrognathie et une perte auditive. Une grande variabilité phénotypique est apparente et expliquée en partie par l'hétérogénéité génétique sous-jacente, y compris les gènes du collagène (COL2A1 , COL11A1 , COL11A2 , COL9A1 , COL9A2 , COL9A3) et les gènes non-collagènes (BMP4 , LRP2 , LOXL3). Le type le plus fréquent de syndrome de Stickler (COL2A1) est caractérisé par une surdité neurosensorielle plutôt légère dans les hautes fréquences chez environ la moitié des patients. Le syndrome de Stickler lié aux COL11A1 et COL11A2 entraîne une perte auditive plus fréquente, modérée et impliquant toutes les fréquences. La perte auditive dans les types les plus rares du syndrome de Stickler dépend de l'expression des gènes dans la cochlée, avec une perte auditive descendante modérée à sévère pour le syndrome de Stickler causée par des mutations bialléliques du gène du collagène de type IX et une perte auditive nulle ou légère pour les gènes non collagènes. Inhérents aux manifestations oro-faciales, les

		problèmes d'oreille moyenne et la surdité de transmission temporaire, en particulier chez les jeunes âges, sont également répandus. Par conséquent, la perte auditive doit être activement recherchée et traitée de manière adéquate chez les patients atteints du syndrome de Stickler, compte tenu de sa prévalence élevée et de la déficience visuelle concomitante chez la plupart des patients.
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.	Niveau 2	Déficience auditive dans le syndrome de Stickler : une revue systématique Contexte : Le syndrome de Stickler est une maladie du tissu conjonctif caractérisée par des anomalies oculaires, squelettiques, orofaciales et auditives. Elle est causée par des mutations dans différents gènes du collagène, à savoir COL2A1, COL11A1 et COL11A2 (hérédité autosomique dominante) et COL9A1 et COL9A2 (hérédité autosomique récessive). Le phénotype auditif du syndrome de Stickler n'est pas décrit de manière cohérente. Nous avons donc réalisé une revue systématique de la littérature pour donner un aperçu actualisé de la perte auditive dans le syndrome de Stickler et l'avons corrélée avec le génotype. Méthodes : La littérature anglophone a été examinée à travers des recherches sur PubMed et Web of Science, afin de trouver des articles pertinents décrivant les caractéristiques auditives des patients Stickler, ainsi que le génotype. Les prévalences de perte auditive sont calculées et corrélées avec les différents gènes affectés et le type de mutation. Résultats : 313 patients (102 familles) décrits individuellement dans 46 articles ont été inclus. Une perte auditive a été constatée chez 62,9 % des patients, la plupart du temps légère à modérée lorsqu'elle était rapportée. La déficience auditive était principalement neurosensorielle (67,8 %). La perte auditive de transmission (14,1 %) et mixte (18,1 %) a été principalement observée chez les patients jeunes ou les patients présentant un défaut palatin. Globalement, les mutations de COL11A1 (82,5 %) et COL11A2 (94,1 %) semblent être plus fréquemment associées à une déficience auditive que les mutations de COL2A1 (52,2 %). Conclusions : La déficience auditive chez les patients atteints du syndrome de Stickler est fréquente. La perte auditive neurosensorielle prédomine, mais une perte auditive de

		transmission peut également survenir, en particulier chez les enfants et les patients présentant un défaut palatin. Les gènes distincts du collagène responsables de la maladie sont associés à une prévalence différente de déficience auditive, mais il existe toujours une grande variation phénotypique. Un suivi auditif régulier est fortement recommandé, en particulier parce que de nombreux patients atteints du syndrome de Stickler sont malvoyants.
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.	Niveau 4	Nouveaux variants pathogènes COL11A1/COL11A2 dans le syndrome de Stickler détectés par NGS ciblé et séquençage de l'exome Introduction : Le syndrome de Stickler est dû à des mutations dans les gènes codant les collagènes de type II et de type XI. Environ 85 % des variants pathogènes se trouvent dans le COL2A1 (Stickler type 1), tandis qu'une minorité de mutations a été rapportée dans le COL11A1 (Stickler type 2) et le COL11A2 (Stickler type 3). Outre les manifestations squelettiques et orofaciales typiques, les anomalies oculaires sont principalement présentes dans les types 1 et 2, tandis que la perte auditive est plus prononcée dans les types 2 et 3. Méthodes : Nous avons effectué une analyse de la mutation COL11A1 pour 40 patients Stickler de type 2 et une analyse de la mutation COL11A2 pour cinq patients Stickler de type 3, tous auparavant négatifs à la mutation COL2A1, en utilisant le séquençage ciblé de nouvelle génération (NGS) tandis que le séquençage de l'exome entier (WES) a été effectué en parallèle pour deux patients. Trois patients ont été analysés pour les deux gènes en raison de résultats oculaires peu clairs. Résultats : Au total, 14 mutations COL11A1 et deux mutations COL11A2 ont pu être identifiées, dont sept sont nouvelles. Les altérations du site d'épissage sont le type de mutation le plus fréquent, suivies des substitutions de glycine. De plus, six variants de signification inconnue (VUS) ont été trouvés. Des mutations et des variants identiques ont été identifiés avec les deux techniques NGS. Conclusion : Nous élargissons le spectre de mutation de COL11A1 et COL11A2 chez les patients atteints du syndrome de Stickler et montrons que le NGS ciblé est un outil

		moléculaire efficace et rentable dans le diagnostic génétique du syndrome de Stickler, tandis que le WES plus standardisé pourrait être une approche alternative.
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.	Niveau 4	Dysfonctionnement auditif dans le syndrome de Stickler de type 2 Objectif : Présenter l'étendue et le site des lésions de dysfonctionnement auditif dans une large cohorte de personnes atteintes du syndrome de Stickler de type 2. Le syndrome de Stickler de type 2 résulte d'une mutation du gène codant pour le pro-collagène α-1 de type XI, qui a été identifié dans le corps vitré humain, le cartilage et la cochlée de la souris. La maladie est caractérisée par des anomalies oculaires classiques, un dysfonctionnement auditif, une ostéoarthropathie et une dysplasie oro-faciale. Méthodes : Il s'agit d'une étude de population qui a utilisé une combinaison de mesures audiométriques, tympanométriques et d'auto-évaluation sur une série de 65 individus (âge moyen 29,2 ans, intervalle 3-70, femmes 63,1 %) atteints du syndrome de Stickler de type 2 génétiquement confirmé. Résultats : Une déficience auditive a été identifiée dans au moins une oreille chez 69 % des individus. L'analyse par rapport aux données normatives appariées selon l'âge a montré qu'une sensibilité auditive réduite était présente sur toutes les fréquences testées. La perte auditive neurosensorielle était la plus fréquente (77 % des oreilles), avec respectivement une perte auditive conductive (3 %), mixte (7 %) et aucune perte auditive (13 %). La proportion de membranes tympaniques hypermobiles (24 %) était inférieure à celle précédemment documentée dans le syndrome de Stickler de type 1. Lorsqu'elles sont présentes, elles semblent résulter directement d'anomalies du collagène dans l'oreille moyenne. Les mesures autodéclarées de la parole et de l'audition spatiale dans le son étaient comparables à celles d'une cohorte non syndromique avec des seuils audiométriques similaires. Conclusions : La déficience auditive dans le syndrome de Stickler de type 2 est principalement associée à une perte auditive cochléaire de gravité variable selon les individus affectés. L'impact sur les seuils auditifs est visible sur toute la gamme de

		fréquences, ce qui suggère une contribution du collagène défectueux dans toute la cochlée. Les questionnaires d'auto-évaluation ont montré que les difficultés de compréhension de la parole et des informations spatiales dans le son (comme celles utilisées pour la localisation) étaient pires que dans une population jeune et normo-entendante, mais comparables à une cohorte non syndromique avec des seuils audiométriques similaires. Par conséquent, il est probable que la perte auditive dans le syndrome de Stickler de type 2 se produise dans la périphérie auditive, sans déficits significatifs du traitement central.
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.	Niveau 4	Prévention de la cécité dans le syndrome de Stickler Les syndromes de Stickler sont des maladies héréditaires causées par des anomalies des protéines structurales de l'œil, de l'oreille interne et du cartilage. Le risque de décollement de la rétine, notamment en raison du développement de déchirures rétiniennes géantes, est élevé. Le syndrome de Stickler est la cause la plus fréquente de décollement de la rétine chez l'enfant. Bien que la chirurgie du décollement de la rétine dans la population générale ait un taux de réussite élevé, les résultats de la réparation chirurgicale chez les patients atteints du syndrome de Stickler sont notoirement médiocres, ce qui constitue un argument de poids en faveur d'une intervention prophylactique. La sélection variable des cas, l'absence de sous-typage génétique moléculaire et les stratégies de traitement incohérentes ont toutes contribué à l'incertitude historique concernant la sécurité et l'efficacité du traitement prophylactique. Cet article passe en revue les principales études cliniques publiées qui ont évalué différentes méthodes et stratégies de prophylaxie. Sur la base de la littérature actuelle, il existe des preuves extrêmement solides issues d'études de comparaison de cohortes démontrant l'efficacité et la sécurité de la rétinopexie prophylactique pour réduire, mais pas éliminer, le risque de décollement de la rétine chez les patients atteints du syndrome de Stickler. Il est essentiel que cet ensemble de preuves soit fourni aux patients atteints du syndrome de Stickler, afin de leur permettre de faire leur propre choix en toute connaissance de cause quant à la nécessité de recevoir une

		prophylaxie pour eux-mêmes et en particulier pour leurs enfants atteints, afin de réduire le risque de décollement de la rétine.
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.	Niveau 4	Objectif : Étudier les résultats cliniques et les résultats de l'étude rétinienne rhegmatogène (RRD) dans le syndrome de Stickler sur les yeux affectés et les autres yeux qui ont subi une prophylaxie rétinopexie. Patients et méthodes : Revue du dossier de 70 yeux (62 patients). L'incidence de la DRR, l'acuité visuelle postopératoire et les facteurs de risque ont été évalués. Résultats : Vingt-deux patients (35%) présentaient une DRR dans l'autre œil, 37% des yeux présentaient une cataracte, 93 % avaient un décollement maculaire, 50 % avaient une vitréorétinopathie proliférative et 41 % avaient une décollement du vitré. Les taux de réussite étaient les suivants : 60 % des patients après flambage scléral ; 57,1 % après vitrectomie pars plana ; et 75 % après une vitrectomie combinée au flambage scléral et à la pars plana. Soixante et un (93,8 %) des patients ont subi une intervention chirurgicale réussie (y compris une deuxième intervention chirurgicale). Huile de silicone La tamponnade était significativement associée au résultat anatomique final, avec un rapport de cotes protecteur de 0,11 ($p = 0,027$). L'acuité visuelle s'est améliorée dans 54 % des yeux et a diminué dans 5 %. Statistiquement Des associations significatives étaient présentes pour les yeux avec une acuité visuelle finale de 20/200 et une rétine totale détachement ($P,0.001$) ; cataracte préopératoire ($p = 0,023$) ; et la vitréorétinopathie proliférative ($P,0,001$). La DRR s'est développée dans 16/44 yeux malgré la prophylaxie au laser. Conclusion : La rétinopexie prophylactique n'a pas été bénéfique pour les patients atteints du syndrome de Stickler. Succès de chirurgie primaire pour la DRR reste faible. La chirurgie primaire doit être une vitrectomie combinée avec boucle sclérale et tamponnade à l'huile de silicone.

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.	Niveau 4	LOXL3, codant pour la lysyl oxydase-like 3, est muté dans une famille atteinte du syndrome de Stickler autosomique récessif Le syndrome de Stickler (SS) est une collagénopathie caractérisée par une arthropathie et une vitréorétinopathie avec une forte myopie et une fente palatine comme caractéristiques communes. Dans une famille avec un SS autosomique récessif qui ne correspond pas aux gènes connus pour causer des formes autosomiques récessives de SS, nous avons combiné l'analyse des autozygomes et de l'exome pour identifier une nouvelle variante faux-sens dans LOXL3 comme cause candidate probable. LOXL3 réticule le collagène II et ses morphants phénocopient les défauts craniofaciaux caractéristiques du déficit en collagène XI. Nous proposons LOXL3 comme nouveau gène candidat pour le SS autosomique récessif.
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.	Niveau 4	Une perte de la mutation de la fonction dans le gène COL9A2 provoque un syndrome autosomique récessif de Stickler Le syndrome de Stickler se caractérise par des anomalies oculaires, auditives, osseuses et orofaciales. Nous décrivons une famille avec un syndrome autosomique récessif Stickler. Les principaux résultats cliniques étaient la myopie élevée, la dégénérescence vitréo-rétinienne, le décollement de la rétine, la perte de l'audition et la petite taille. Il a été constaté que les membres de la famille affectés présentaient une mutation homozygote de perte de fonction dans COL9A2, c.843.c. Une famille atteinte du syndrome autosomique récessif Stickler a été précédemment décrite et s'est avérée avoir une mutation homozygote de perte de fonction dans COL9A1. Code COL9A1, COL9A2 et COL9A3 pour le collagène IX. Les trois chaînes de collagène IX sont nécessaires à la formation de molécule de collagène IX fonctionnelle. Chez le chien, deux loci causaux ont été identifiés dans la dysplasie autosomique récessive oculo-squelettique. Cette dysplasie ressemble au syndrome de Stickler. Récemment, des mutations homozygotes de perte de fonction dans COL9A2 et COL9A3 ont été trouvées pour co-ségréger avec les loci. Ensemble, les données de la présente étude et des études précédentes suggèrent que les mutations de perte de fonction dans l'un des gènes du

		collagène IX peuvent provoquer un syndrome autosomique récessif de Stickler.
Bath F, Swanson D, Zavala H, Chinnadurai S, Roby BB. Hearing Outcomes in Stickler Syndrome: Variation Due to <i>COL2A1</i> and <i>COL11A1</i> . Cleft Palate Craniofac J. 2022 Aug;59(8):970-975. doi: 10.1177/10556656211029519. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34238052.	Niveau 4	Objectifs : Le syndrome de Stickler (SS) est une maladie héréditaire hétérogène du tissu conjonctif, souvent due à une mutation du gène <i>COL2A1</i> ou <i>COL11A1</i> . Les mutations de ces gènes provoquent des anomalies du collagène affectant les systèmes oculaire, auditif, orofacial et squelettique, notamment une perte auditive, une micrognathie et une fente palatine. La compréhension de la variabilité des phénotypes auditifs en fonction des mutations génétiques a un impact significatif sur le traitement et les soins à long terme. Conception : Une revue rétrospective des dossiers de patients pédiatriques ayant reçu un diagnostic confirmé de SS entre janvier 2003 et décembre 2018 dans un hôpital pédiatrique tertiaire a été réalisée. Les patients ont été exclus s'ils n'avaient pas subi d'évaluation génétique, d'évaluation craniofaciale/ORL et/ou de tests audiolinguistiques. Les dossiers ont été examinés pour obtenir les informations suivantes : âge, race, sexe, diagnostic de SS, variante génétique de SS et données de tests audiolinguistiques. Résultats : Vingt-neuf patients atteints de SS ont répondu aux critères, dont 16 de type I (<i>COL2A1</i>) et 13 de type II (<i>COL11A1</i>). Sur les 13 patients de type II, 12 (92 %) ont présenté une perte auditive dont la gravité variait de légère à sévère. Dans le type I, 25 % des patients présentaient une perte auditive légère ou résolutive. Conclusion : Les résultats suggèrent que les patients atteints de SS de type II sont plus susceptibles de souffrir d'une perte auditive congénitale que de type I. Les données suggèrent également que la mutation <i>COL11A1</i> montre systématiquement une perte auditive plus sévère que la mutation <i>COL2A1</i>.
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.	Niveau 4	Syndrome de Stickler : examen des manifestations cliniques et évaluation génétique Le syndrome de Stickler est une collagénopathie multisystémique fréquemment rencontrée par les ophtalmologistes en raison du taux élevé de complications oculaires. Les personnes affectées courent un risque considérablement accru de décollement de la

PMID: 32867104; PMCID: PMC7564399.		rétine et de cécité, et une détection et un diagnostic précoces sont essentiels pour améliorer les résultats visuels de ces patients. Les constatations systémiques sont également courantes, les systèmes cranio-facial, squelettique et auditif étant souvent impliqués. Le syndrome de Stickler est génotypiquement et phénotypiquement hétérogène, ce qui peut rendre difficile la reconnaissance et le diagnostic correct des individus. Les tests génétiques moléculaires doivent être envisagés chez toutes les personnes suspectées de SS, car le diagnostic aide non seulement au traitement et à la prise en charge du patient, mais peut également aider à identifier d'autres membres de la famille à risque. Nous passons ici en revue les manifestations cliniques courantes du SS et les tests génétiques fréquemment demandés dans le cadre de l'évaluation du syndrome de Stickler.
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.	Niveau 2	Complications oculaires et stratégies prophylactiques dans le syndrome de Stickler : une revue systématique de la littérature Contexte : Le syndrome de Stickler est une collagénopathie causée par des mutations des gènes COL2A1 (STL1) ou COL11A1 (STL2). Les patients atteints présentent des manifestations oculaires, auditives, articulaires et craniofaciales à des degrés divers. Les symptômes oculaires comprennent la myopie, le décollement de la rétine, la cataracte et le glaucome. L'objectif de cette revue systématique était d'évaluer la prévalence des manifestations oculaires et l'effet du traitement prophylactique sur la réduction du risque de décollement de la rétine. Méthode : Une recherche systématique de la littérature a été réalisée dans la base de données PubMed. Des informations sur la prévalence de la myopie, du décollement de la rétine, de la cataracte, du glaucome, de la déficience visuelle, de la gravité et de l'âge d'apparition de la myopie et des décollements de la rétine ont été recueillies dans les études croisées. Les études qui ont rendu compte des résultats du traitement prophylactique par rapport à un groupe témoin ont été explorées. Résultats : 37 articles portant sur 2324 patients ont été inclus. Une myopie a été constatée chez 83 % des patients, la plupart d'entre eux étant de degré modéré à sévère. Des décollements

		de rétine ont été observés chez 45 % des patients. En général, le premier décollement s'est produit au cours de la deuxième décennie de vie chez les patients STL1 et plus tard chez les patients STL2. Les cataractes étaient plus fréquentes chez les patients STL2, 59 % contre 36 % chez les patients STL1. Le glaucome (10 %) et la déficience visuelle (cécité : 6 % ; perte de vision d'un œil : 10 %) étaient rares. Trois études ont rapporté l'effet protecteur du traitement prophylactique. Conclusion : Les manifestations oculaires sont fréquentes chez les patients atteints de la maladie de Stickler, mais la comparaison entre les études a été difficile en raison des incohérences dans les critères de diagnostic et d'inclusion des différentes études. Les complications menaçant la vue, telles que les décollements de rétine, sont fréquentes, mais bien que le traitement prophylactique soit signalé comme efficace dans les études rétrospectives, les preuves issues d'essais randomisés.
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.	Niveau 4	Nouvelle mutation du gène LOXL3 à l'origine d'une forme rare de syndrome de Stickler autosomique récessif Le syndrome de Stickler est une collagénopathie généralement héréditaire à transmission autosomique dominante causée par des mutations monoalléliques dans COL2A1, COL11A2 et COL11A1. Dans de rares cas, des mutations bialléliques dans COL9A1, COL9A2 et COL9A3 provoquent un syndrome de Stickler autosomique récessif. Un rapport précédent décrivait deux frères et sœurs atteints du syndrome de Stickler et d'une mutation homozygote dans LOXL3, suggérant que des mutations bialléliques dans LOXL3 peuvent également provoquer un syndrome de Stickler autosomique récessif. LOXL3 est un membre de la famille des gènes de la lysyl oxydase qui codent des enzymes oxydant la chaîne latérale de la peptidyl lysine permettant la réticulation covalente des chaînes de collagène et d'élastine. Par conséquent, une déficience en LOXL3 devrait entraîner un défaut de collagène. De plus, le modèle de souris déficient en Loxl3 a démontré des caractéristiques se chevauchant avec le syndrome de Stickler. Dans ce rapport, nous décrivons un enfant et son père qui présentaient des caractéristiques cliniques

		compatibles avec le syndrome de Stickler et qui présentaient une nouvelle mutation homozygote c.1036C>T (p.Arg346Trp) dans LOXL3. Ce rapport soutient non seulement l'hypothèse selon laquelle les mutations bialléliques de LOXL3 sont à l'origine du syndrome de Stickler autosomique récessif, mais décrit également plus en détail le phénotype associé aux mutations de LOXL3. De plus, la famille décrite ici montre un exemple intéressant de pseudodominance, qui peut être observée dans les maladies récessives lorsqu'un parent est affecté et l'autre est porteur hétérozygote.
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.	Niveau 4	Résultats de la chirurgie du décollement de rétine rhégmato-gène chez les patients atteints du syndrome de Stickler Objectif : Malgré les progrès récents dans la technologie et l'instrumentation de la vitrectomie, le décollement de rétine rhégmato-gène dans le syndrome de Stickler (SDR) reste un défi pour les chirurgiens. Les SDR sont associés à un taux plus élevé de complications et d'échecs chirurgicaux que ceux qui ne sont pas associés au syndrome de Stickler. Cette étude est un rapport sur les résultats anatomiques et visuels de la chirurgie du SDR et décrit les techniques chirurgicales associées au traitement de cette pathologie spécifique. Méthodes : Il s'agit d'une série de cas rétrospective, interventionnelle et consécutive de patients atteints de SDR ayant subi une chirurgie de réattachement de la rétine de 1990 à 2020 à l'Institut de microchirurgie oculaire (IMO) de Barcelone, en Espagne. Résultats : Vingt-quatre yeux de 18 patients atteints d'un syndrome de Stickler confirmé génétiquement ont été inclus dans l'étude. Dix yeux (41,6 %) présentaient une déchirure rétinienne géante. La réinsertion rétinienne a été obtenue dans tous les cas après une moyenne de 1,21 (entre 1 et 6) interventions chirurgicales. Dix-neuf yeux (79 %) n'ont nécessité qu'une seule opération pour obtenir une réinsertion rétinienne complète. La première intervention chirurgicale la plus courante était une boucle sclérale de 4 mm avec vitrectomie pars plana postérieure et endotamponnade à l'huile de silicone, réalisée sur 16 (66,6 %) des yeux. La période de suivi moyenne était de 10,2 ans. L'acuité visuelle

		préopératoire moyenne LogMar était de 1,10 (équivalent Snellen 20/252), qui s'est améliorée à 0,50 (équivalent Snellen 20/63) au suivi final ($p < 0,05$). Conclusion : Dans la plupart des cas de SDR, le succès anatomique et l'amélioration de l'acuité visuelle peuvent être obtenus dès la première intervention chirurgicale, en utilisant une combinaison de tamponnement à l'huile de silicone et d'une bande sclérale encerclante de 4 mm. Dans certains cas précoces de SDR, d'autres techniques chirurgicales moins invasives peuvent être utilisées.
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.	Niveau 3	Syndromes associés à la séquence de Robin : une étude de cohorte prospective nationale Objectifs : Déterminer la prévalence de la séquence Robin syndromique (RS) au Royaume-Uni et si ce groupe de patients avait un besoin accru de gestion des voies respiratoires et de l'alimentation par rapport à une cohorte RS non syndromique. Conception : Une étude prospective nationale multicentrique de cas soumis aux études de cohorte Cleft Collective. Cadre : Services spécialisés dans les fentes labio-palatines au Royaume-Uni. Patients : 259 participants ayant répondu au diagnostic de RS. Ce groupe a été comparé à 548 participants présentant une fente palatine uniquement (FP). Principaux critères d'évaluation : Le critère d'évaluation principal était la présence d'un syndrome chez les patients atteints de RS et d'OCP. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'utilisation de dispositifs d'appoint pour les voies respiratoires et l'alimentation. Résultats : Un syndrome associé a été observé chez 28 % des patients atteints de RS et 14 % des patients atteints d'OCP. Le syndrome le plus fréquent pour le groupe RS était le syndrome de Stickler (27 %). Le statut syndromique était significativement plus élevé chez les patients atteints de RS que chez ceux atteints d'OCP (OR 2,36, IC à 95 % 1,65 à 3,39 ; $p < 0,001$). Les patients atteints de RS syndromique ont une plus grande dépendance aux compléments des voies aériennes que les patients sans RS syndromique (OR 2,02, IC à 95 % 1,13 à 3,64 ; $p = 0,018$). Il n'y avait aucune preuve d'une différence dans l'utilisation de

		compléments alimentaires entre les groupes RS syndromique et non syndromique (OR 2,43, IC à 95 % 0,78 à 7,58 ; p = 0,126). Conclusion : La présence d'un syndrome a des implications sur la prise en charge des patients atteints de RS. L'identification précoce d'un syndrome peut aider à prévenir les conséquences d'un diagnostic syndromique manqué. Un dépistage ophtalmologique et génétique systématique du syndrome de Stickler devrait être obligatoire pour tous les patients atteints de RS.
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.	Niveau 4	Certains obstétriciens croient que la poussée forcée pendant le travail augmente le risque de décollement de la rétine (DR). Ceci est particulièrement préoccupant pour les cliniciens si la femme a des antécédents de DR ou si l'on sait qu'elle est à risque de DR en raison d'une myopie élevée, d'une dégénérescence rétinienne périphérique ou d'un traitement antérieur pour une déchirure de la rétine. Cela a conduit certains obstétriciens à préconiser l'accouchement assisté ou à orienter la patiente vers l'ophtalmologie pour obtenir des conseils sur le mode d'accouchement.
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.	Niveau 4	Syndrome de Stickler autosomique récessif dû à une mutation de perte de fonction dans le gène COL9A3 Le syndrome de Stickler (STL) est un syndrome cliniquement variable et génétiquement hétérogène caractérisé par des manifestations ophtalmiques, articulaires, orofaciales et auditives. Le STL a été décrit avec une transmission autosomique dominante et récessive. La forme dominante est causée par des mutations des gènes COL2A1 (STL 1, OMIM 108300), COL11A1 (STL 2, OMIM 604841) et COL11A2 (STL 3, OMIM 184840), tandis que les formes récessives ont été associées à des mutations des gènes COL9A1 (OMIM 120210) et COL9A2 (OMIM 120260). Le collagène de type IX est une molécule hétérotrimérique formée de trois chaînes génétiquement distinctes : $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$ codées par les gènes COL9A1, COL9A2 et COL9A3. Jusqu'à présent, seules des mutations hétérozygotes du gène COL9A3 ont été rapportées chez l'homme et liées à : (1) une dysplasie épiphysaire multiple de type 3, (2) une susceptibilité à une maladie du disque intervertébral et (3) une perte auditive. Nous décrivons ici la première famille Stickler

		autosomique récessive due à des mutations de perte de fonction (c.1176_1198del, p.Gln393Cysfs*25) du gène COL9A3. Ces résultats étendent encore le rôle de la famille des gènes du collagène dans la pathogenèse de la maladie.
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.	Niveau 2	Objectif : Les syndromes de Stickler sont les causes les plus fréquentes de décollement de la rétine héréditaire et infantile ; cependant, il n'existe pas de consensus concernant l'efficacité de l'intervention prophylactique. Nous évaluons la sécurité et l'efficacité à long terme du protocole de cryothérapie prophylactique de Cambridge, un traitement prophylactique rétinien standardisé développé pour prévenir le décollement de la rétine résultant de déchirures rétinienne géantes dans le syndrome de Stickler de type 1. Conception : Série de cas comparatifs rétrospectifs. Participants : Quatre cent quatre-vingt-sept patients atteints du syndrome de Stickler de type 1. Méthodes : Le délai avant décollement de la rétine a été comparé entre les patients ayant reçu une prophylaxie bilatérale et les témoins non traités, avec et sans appariement individuel des patients. Les patients recevant une prophylaxie unilatérale (après un décollement de la rétine de l'autre œil) ont été comparés de la même manière à un sous-groupe témoin approprié. L'appariement individuel des patients a permis de garantir l'égalité d'âge et de suivi entre les groupes et de sélectionner un témoin approprié (qui n'avait pas souffert de décollement de la rétine avant l'âge auquel leur patient individuellement apparié a subi un traitement prophylactique). L'appariement n'a pas été informé des événements de résultat. Les protocoles d'appariement individuel des patients ont délibérément pondéré les biais par rapport à l'efficacité du traitement. Tous les effets secondaires du traitement sont rapportés. Principaux critères de jugement : délai jusqu'au décollement de la rétine et effets secondaires survenant après un traitement prophylactique. Résultats : Le groupe témoin bilatéral (n = 194) présentait un risque 7,4 fois plus élevé de décollement de la rétine par rapport au groupe de prophylaxie bilatérale (n = 229) (rapport de risque [HR], 7,40 ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 4,53-12,08 ; P < 0,001) ; le groupe témoin bilatéral apparié (n = 165)

		présentait un risque 5,0 fois plus élevé par rapport au groupe de prophylaxie bilatérale apparié (n = 165) (HR, 4,97 ; IC à 95 %, 2,82-8,78 ; P < 0,001). Le groupe témoin unilatéral (n = 104) présentait un risque 10,3 fois plus élevé de décollement de la rétine par rapport au groupe de prophylaxie unilatérale (n = 64) (HR, 10,29 ; IC à 95 %, 4,96-21,36 ; P < 0,001) ; le groupe témoin unilatéral apparié (n = 39) présentait un risque 8,4 fois plus élevé par rapport au groupe de prophylaxie unilatérale apparié (n = 39) (HR, 8,36 ; IC à 95 %, 3,24-21,57 ; P < 0,001). Aucun effet secondaire significatif à long terme n'est survenu. Conclusions : Dans la plus grande cohorte mondiale publiée de patients atteints du syndrome de Stickler de type 1, toutes les analyses indiquent que le protocole de cryothérapie prophylactique de Cambridge est sûr et réduit considérablement le risque de décollement de la rétine.
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.	Niveau 4	Syndrome de Stickler autosomique récessif résultant d'une mutation COL9A3 Le syndrome de Stickler est une maladie du tissu conjonctif caractérisée par une perte auditive, des anomalies oculaires, des défauts palatins et des anomalies squelettiques. La forme autosomique dominante est la plus courante, mais des formes autosomiques récessives ont également été décrites. Nous rapportons le deuxième cas de syndrome de Stickler autosomique récessif dû à l'homozygotie pour une mutation de perte de fonction dans COL9A3, qui code la chaîne $\alpha 3$ du procollagène de type IX. Les caractéristiques cliniques étaient similaires à celles de la famille de syndromes de Stickler COL9A3 précédemment décrite, notamment une perte auditive neurosensorielle modérée à sévère, une forte myopie et une courbure tibiale et fémorale à la naissance. Les radiographies ont montré des épiphyses fémorales capitales anormales et de légères irrégularités des plateaux vertébraux. Ce cas établit en outre le phénotype associé aux mutations de ce gène. Nous suggérons que la perte de la chaîne $\alpha 3$ du collagène de type IX entraîne un phénotype de syndrome de Stickler similaire à celui des autres formes autosomiques récessives causées par des mutations dans les gènes codant les chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ du collagène de type IX.

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, Guerçi 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.	Niveau 2	Syndrome de Stickler dû à des mutations du gène COL2A1 : corrélation génotype-phénotype dans une série de 100 patients Le syndrome de Stickler est une maladie du tissu conjonctif autosomique dominante causée par des mutations dans différents gènes du collagène. L'objectif de notre étude était de définir plus précisément le phénotype et le génotype du syndrome de Stickler de type 1 en examinant une grande série de patients présentant une mutation hétérozygote dans COL2A1. Chez 188 probands présentant un diagnostic clinique de syndrome de Stickler, le gène COL2A1 a été analysé soit par une technique de balayage de mutation, soit par séquençage d'ADN fluorescent bidirectionnel. L'effet des altérations du site d'épissage a été étudié en analysant l'ARNm. Une analyse d'amplification dépendante de la ligature multiplex a été utilisée pour la détection des délétions intragéniques. Nous avons identifié 77 mutations différentes de COL2A1 chez 100 individus affectés. L'analyse des mutations du site d'épissage a montré des isoformes d'ARN inhabituelles, dont la plupart contenaient un codon stop prématuré. Des anomalies vitreuses et des décollements de rétine ont été observés plus fréquemment chez les patients porteurs d'une mutation COL2A1 par rapport au groupe sans mutation ($P < 0,01$). Au total, 20 des 23 patients sporadiques porteurs d'une mutation COL2A1 présentaient soit une fente palatine, soit un décollement de la rétine avec anomalies vitréennes. La présence d'anomalies vitréennes, de déchirures ou de décollements de la rétine, d'une fente palatine et d'antécédents familiaux positifs se sont révélés être de bons indicateurs d'un défaut COL2A1. En conclusion, nous confirmons que le syndrome de Stickler de type 1 est principalement causé par des mutations de perte de fonction du gène COL2A1, car il a été prédit que > 90 % des mutations entraîneraient une dégradation induite par un non-sens. Sur la base d'une analyse de régression binaire, nous avons développé un système de notation qui pourrait être utile lors de l'évaluation des patients atteints du syndrome de Stickler.
Janssen EJM, Stegmann APA, Stumpel CTRM.	Niveau 4	Le syndrome de Stickler (type 1 : OMIM 108300) est un groupe d'affections cliniquement et génétiquement hétérogènes. Le

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.		diagnostic est clinique. Le syndrome de Stickler autosomique dominant est caractérisé par une hypermobilité articulaire, une dégénérescence articulaire prématurée, une myopie, un décollement de la rétine, une surdité de transmission et/ou sensorineurale, une hypoplasie médio-faciale et des anomalies palatines (Stickler et al., 1965 ; Robin et al., 1993 ; Acke et coll., 2014). La variabilité phénotypique existe à la fois au sein des familles et entre elles. Des critères de diagnostic clinique minimaux ont été proposés. Les traits caractéristiques du visage avec une hypoplasie malaire, une arête nasale large ou plate et une micro-rétrognathie sont présents dans tous les types (Robin et al., 1993). Le syndrome de Stickler de type 1 est le type le plus courant, avec une myopie élevée, une arthropathie et une perte auditive ; les mutations dans COL2A1 provoquent ce type. Le type II est retrouvé dans environ 10 % des cas ; la perte auditive est ici plus prononcée et des mutations dans COL1A1 peuvent être trouvées. Le Stickler de type III est rare et présente une perte auditive mais aucune anomalie oculaire. Ici, des mutations COL1A2 peuvent être trouvées (Acke et al., 2014). Le syndrome de Marshall (OMIM 154780) a été signalé pour la première fois en 1958 comme une combinaison de caractéristiques ectodermiques (hypodontie et hypotrichose), d'anomalies oculaires, de perte auditive et d'hypoplasie médio-faciale (Marshall, 1958). Cependant, les caractéristiques ectodermiques ne semblaient pas être une caractéristique constante et, en 1974, Zellweger et al. ont proposé de considérer le syndrome de Marshall comme une entité pathologique distincte de la dysplasie ectodermique (Zellweger et al., 1974). Les syndromes de Marshall et Stickler sont deux troubles héréditaires du tissu conjonctif dont les caractéristiques se chevauchent. Un débat permanent est en cours pour savoir s'il s'agit d'entités distinctes ou de manifestations différentes du même syndrome (Annunen et al., 1999 ; Ala-Kokko, 2009). À Marshall Nous rapportons ici un patient qui présente un chevauchement entre les syndromes de Marshall et de Stickler et pour lequel le résultat du test moléculaire initial était confus.
--	--	--

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.	Niveau 2	Syndromes associés chez les patients atteints de la séquence de Pierre Robin Objectifs : Classiquement, la séquence de Pierre Robin (PRS) est une triade associant micrognathie, glossoptose et obstruction des voies aériennes, bien qu'elle soit fréquemment associée à une fente palatine. La littérature actuelle indique que le syndrome de Stickler est le syndrome le plus fréquent associé à la PRS, suivi du syndrome de délétion 22q11 (DS 22q11) comme deuxième syndrome le plus fréquent. Cette étude identifie les associations entre la PRS et les syndromes génétiques. Méthodes : Une revue rétrospective des dossiers a été réalisée pour identifier les patients diagnostiqués avec PRS sur une période de 10 ans, du 1er avril 2007 au 1er avril 2017, dans un hôpital tertiaire pour enfants. Résultats : 4 052 dossiers consécutifs ont été examinés et 234 patients avaient un diagnostic de SRP confirmé par la triade micrognathie, glossoptose et obstruction des voies respiratoires. Il convient de noter que tous ces patients présentaient une fente palatine. Sur les 234 patients atteints de SRP, 65 patients avaient des diagnostics syndromiques (28 %). Un patient avait un SD 22q11 (0,43 %) et 31 patients avaient un syndrome de Stickler (13,2 %). De plus, 3 patients avaient un syndrome d'hypoventilation centrale, 3 patients avaient un syndrome de Duane, 2 patients avaient un syndrome de Cornelia de Lange, 2 patients avaient un syndrome d'Emanuel, 2 patients avaient un syndrome de Gordon, 2 patients avaient un syndrome de Mobius, 2 patients avaient un syndrome de Nager. De nombreux autres syndromes ont été identifiés, mais sont survenus dans des cas isolés. Conclusion : Cette étude confirme la littérature selon laquelle le PRS est le plus souvent associé au syndrome de Stickler mais rarement associé au DS 22q11 étant donné qu'un seul patient présentait à la fois le PRS et le DS 22q11.
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.	Niveau 3	Objectif : Évaluer l'association entre le traitement prophylactique au laser, le décollement de la rétine (DR) et l'acuité visuelle (AV) chez les patients atteints du syndrome de Stickler (SS). Conception : Série de cas comparatifs rétrospectifs. Participants : Patients atteints de SS.

doi: 10.1016/j.oret.2021.11.001. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34774838.		Méthodes : Les patients ont reçu un laser à base vitréenne étendue (EVBL), un laser sans protocole (NPL) ou aucun traitement prophylactique au laser d'aucune sorte. Principaux critères de jugement : Les deux principaux critères de jugement examinés chez ces patients étaient les taux de RD et d'AV. Résultats : Dans cette étude, 230 yeux de 115 patients ont été inclus. Cinquante-neuf patients étaient des femmes (51 %). L'âge médian au moment du traitement de prophylaxie au laser était de 9,5 ans (écart interquartile [IQR], 6-13 ans) et l'âge médian des patients atteints de DR était de 11 ans (IQR, 7-18 ans). Sur les 230 yeux, 92 n'ont subi aucun traitement au laser, 9 ont reçu un traitement NPL et 129 ont reçu un traitement EVBL. Sur les 129 yeux qui ont subi un traitement EVBL, 4 (3 %) ont eu DR, contre 74 yeux (73 %) qui ont eu DR et n'ont pas reçu de traitement au laser ou NPL ($P < 0,001$). Les yeux ayant reçu un traitement EVBL avaient une vision environ 8 lignes meilleure, en moyenne, par rapport à ceux qui n'avaient pas reçu de traitement au laser ou NPL (-0,86 logarithme de l'angle minimum de résolution ; intervalle de confiance à 95 %, -1,1 à -0,64 ; $P < 0,001$). Conclusions : Le traitement par EVBL semble réduire le taux de RD ultérieur et est associé à une meilleure AV chez les patients atteints de SS.
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.	Niveau 4	Suivi à long terme de la réparation du décollement de la rétine chez les patients atteints du syndrome de Stickler Contexte et objectif : Rapporter les résultats anatomiques et visuels à long terme des patients atteints du syndrome de Stickler subissant une chirurgie de décollement de la rétine (DR). Patients et méthodes : Série de cas rétrospective, interventionnelle et consécutive de patients atteints du syndrome de Stickler ayant subi une réparation de RD de 1999 à 2017 au Long Island Vitreoretinal Consultants, New York. L'état d'attachement rétinien et l'acuité visuelle (AV) à 1 an et au dernier suivi ont été évalués. Résultats : Un réattachement réussi a été obtenu dans 28 des 29 yeux (97 %) avec une moyenne de 2,3 interventions chirurgicales (y compris des interventions de retrait de l'huile de silicone). Un redécollement après la première

		intervention chirurgicale s'est produit dans 13 yeux (45 %). L'AV moyenne de Snellen lors de la présentation initiale, du suivi à 1 an et du dernier suivi était respectivement de 20/289, 20/118 (P = 0,012) et 20/103 (P = 0,022). Conclusions : Un succès anatomique peut être obtenu dans la plupart des yeux. Cependant, les redécolllements sont fréquents et plusieurs interventions chirurgicales sont souvent nécessaires. Une récupération visuelle raisonnable est possible dans de nombreux yeux. [Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2020;51:612-616.].
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.00000000000003634. PMID: 36165842.	Niveau 4	Objectif : Les patients atteints du syndrome de Stickler présentent un risque élevé de déchirures rétinienues géantes (DRG) et de décollements. Les interventions vitréorétiniennes peuvent réduire ce risque, mais il n'existe actuellement aucun consensus sur l'approche prophylactique optimale. L'objectif de notre étude était de déterminer si la prophylaxie au laser à 360° est une procédure sûre et efficace pour prévenir les décollements de DRG chez les patients atteints du syndrome de Stickler. Méthodes : Les sujets de l'étude ont été recrutés rétrospectivement à partir des bases de données des services tertiaires de génétique vitréo-rétinienne et ophtalmique de Manchester, au Royaume-Uni. Des données cliniques ont été recueillies, notamment sur l'intervention prophylactique, la survenue de décollements de rétine et la présence/le type de déchirures rétinienues. Résultats : Cent treize yeux de 63 patients atteints du syndrome de Stickler ont été étudiés ; 72,6 % (82/113) de ces yeux ont reçu une prophylaxie laser 360°. Parmi ceux-ci, 9 % ont présenté un décollement de rétine, mais aucune TRG n'a été observée. Parmi les 27,4 % (31/113) yeux n'ayant reçu aucun traitement prophylactique, 23 % ont présenté un décollement de rétine et 42,9 % d'entre eux ont été associés à une TRG. Conclusion : Les patients ayant subi une prophylaxie au laser ont présenté moins de décollements de la rétine et aucun GRT pendant une moyenne de 6,1 ans de suivi (médiane de 5 ans), ce qui suggère qu'il s'agit d'une approche sûre et efficace pour les personnes atteintes du syndrome de Stickler.

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.	Niveau 4	Objectifs de l'étude : L'identification du traitement optimal pour les nourrissons atteints de la séquence de Robin (RS) est difficile en raison de la variabilité substantielle de la présentation de l'obstruction des voies aériennes supérieures (OAU) dans cette population. Les évaluations objectives de l'OAU et les traitements ne sont pas standardisés. Une revue systématique des mesures objectives de l'OAU a été menée comme étape vers une prise de décision clinique fondée sur des données probantes pour la RS. Méthodes : Une recherche documentaire a été réalisée dans les bases de données PubMed et Embase (1990-2020) conformément aux directives PRISMA. Les articles faisant état du traitement de la RS et de l'UAO ont été inclus si les mesures objectives suivantes ont été étudiées : oxymétrie, polysomnographie et gaz du sang. La qualité a été évaluée par l'indice méthodologique des études non randomisées (plage : 0-24). Résultats : Au total, 91 articles répondaient aux critères d'inclusion. L'indice méthodologique moyen pour les études non randomisées était de 7,1 (fourchette : 3-14). La polysomnographie était la plus fréquemment utilisée (76 %), suivie de l'oxymétrie (20 %) et des gaz du sang (11 %). La position de sommeil du nourrisson était rapportée dans 35 % des études, la position couchée étant la plus fréquente, et le temps de surveillance dans 42 %, y compris les enregistrements nocturnes, dans plus de la moitié. Sur les 71 études qui ont évalué les interventions UAO, la majorité a utilisé la polysomnographie (90 %), dont 61 % n'ont pas précisé la technique de polysomnographie. Les paramètres de polysomnographie rapportés comprenaient la saturation en oxygène (61 %), l'indice d'apnée-hypopnée (52 %), les niveaux de dioxyde de carbone (31 %), l'indice d'apnée-hypopnée obstructive (27 %) et l'indice de désaturation en oxygène (16 %). Seules 42 études ont rapporté des indications pour une intervention UAO, avec des seuils d'oxymétrie et de polysomnographie utilisés de manière égale (40 % chacun). Au total, 34 indications distinctes de traitement ont été identifiées. Conclusions : Cette revue systématique démontre un manque de standardisation, d'interprétation et de compte-rendu des indications d'évaluation et de traitement de
---	-----------------	--

		l'OAU dans le RS. Un protocole de consensus international et multidisciplinaire est nécessaire pour guider les cliniciens dans l'évaluation optimale de l'OAU dans le RS.
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.	Niveau 4	Rapport sur 10 nouveaux patients porteurs de mutations hétérozygotes dans le gène COL11A1 et revue des corrélations génotype-phénotype dans les collagénopathies de type XI Une série de 44 patients non apparentés chez qui le dépistage COL2A1 a montré des résultats normaux mais dont le phénotype était néanmoins fortement évocateur d'un syndrome de Stickler (avec atteinte oculaire) ou d'un syndrome de Marshall ont été étudiés pour des mutations du gène COL11A1. Des mutations hétérozygotes COL11A1 ont été trouvées chez 10 individus. Une altération du site d'épissage (impliquant les introns 47-55) était présente dans sept cas, dont une dans l'intron 50 (c.3816 + 1G > A) survenant chez trois patients. Deux patients présentaient une délétion différente et une mutation faux-sens (Gly1471Asp) a été observée dans un cas. Chez 4 patients sur 10, le phénotype a été classé comme syndrome de Marshall en raison d'une perte auditive sévère d'apparition précoce et de traits faciaux caractéristiques. Ces quatre patients étaient tous hétérozygotes pour une mutation du site d'épissage dans l'intron 50. L'un de ces cas présentait une anomalie vitréenne de type 1 malgré la présence d'une mutation COL11A1. Les 6/10 patients restants présentaient un phénotype Marshall-Stickler chevauchant avec des traits du visage moins prononcés. Aucun d'entre eux ne présentait de mutation dans la région du point chaud de l'intron 50.
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/OPTH.S28444 1. PMID: 33447008; PMCID: PMC7802593.	Niveau 4	Objectif : Présenter une nouvelle technique de prophylaxie au laser encerclant (syndrome de Stickler par cerclage ora secunda, OSC/SS) pour prévenir le décollement de la rétine rhégmotogène (DRR) dans les yeux atteints du syndrome de Stickler. Patients et méthodes : Après un premier décollement de rétine oculaire à 50 ans et à 18 ans respectivement, un père de 53 ans et son fils de 22 ans atteints de SS de type 2 (STL2) ont donné leur consentement éclairé et ont subi une prophylaxie OSC/SS, réalisée dans chaque œil ailé. Une fille de 26 ans atteinte de SS de type 2 (STL2) a ensuite souffert d'un décollement de rétine du premier œil et a

		également choisi une prophylaxie OSC/SS dans l'œil ailé. Un deuxième fils de 28 ans atteint de SS de type 2 a choisi une prophylaxie OSC/SS dans les deux yeux. Résultats : Les trois yeux traités par OSC/SS sont restés 12, 11 et 8 ans sans RRD. Les yeux STL1 et STL2, moins fréquents, sont connus pour avoir un taux similaire de RRD, et 80 % des yeux STL1 développent une RRD après une médiane de 4 ans en l'absence de prophylaxie. De plus, cinq des six membres connus de la famille STL2 (83 %) ont souffert de RRD, seul le fils STL2 avec OSC/SS bilatéral restant attaché bilatéralement. Les cinq yeux traités par OSC/SS (en moyenne 8,7 ans après la prophylaxie) ont conservé une acuité visuelle préopératoire de 20/20 à 20/30, avec une réduction moyenne et asymptomatique du champ méridien dans chaque œil à 50 degrés. En revanche, dans les trois yeux ayant souffert de RRD avant la présentation, l'acuité visuelle variait de 20/125 à 8/200 et le champ méridien moyen était de 29 degrés. Conclusion : Le laser à grille encerclante (OSC) modifié dans les yeux de Stickler pour englober l'ora serrata et s'étendre postérieurement vers et entre les ampoules de la veine vortex (OSC/SS) est une option de prophylaxie RRD raisonnable à proposer aux patients STL1 et STL2 comme alternative à l'absence de traitement ou à une prophylaxie moins efficace. En raison de la rareté et de la gravité de la maladie, la preuve ultime de sa sécurité et de son efficacité ne proviendra probablement pas d'essais randomisés, mais d'une étude de comparaison de cohorte prospective non randomisée de ces efforts individuels.
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.	Niveau 4	Le syndrome de Stickler est un trouble du tissu conjonctif qui peut inclure des signes oculaires de myopie, de cataracte et de décollement de la rétine ; une perte auditive à la fois conductrice et neurosensorielle ; sous-développement médio-facial et fente palatine (seules ou dans le cadre de la séquence Pierre Robin) ; et une maladie articulaire dégénérative d'apparition précoce. L'expression phénotypique variable du syndrome de Stickler se produit à la fois au sein des familles et entre elles ; la variabilité interfamiliale s'explique en partie par le locus et l'hétéroogénéité allélique.

		Diagnostic/tests : Le diagnostic du syndrome de Stickler peut être établi chez un patient présentant des caractéristiques cliniques caractéristiques et/ou un variant pathogène hétérozygote dans <i>COL2A1</i> , <i>COL11A1</i> ou <i>COL11A2</i> ou des variants pathogènes bialléliques dans <i>COL9A1</i> , <i>COL9A2</i> ou <i>COL9A3</i> identifiés par des tests de génétique moléculaire . Prise en charge : <i>Traitement des manifestations :</i> Prise en charge dans une clinique cranio-faciale complète lorsque cela est possible ; trachéotomie au besoin chez les nourrissons présentant une séquence de Pierre Robin ; procédure d'avancement mandibulaire pour corriger la malocclusion chez les personnes souffrant de micrognathie persistante ; alimentation et gestion nutritionnelle selon les besoins des spécialistes cranio-faciaux ; thérapie au laser pour la prévention du décollement de rétine; éducation sur les risques et les symptômes du décollement de rétine ; correction des erreurs de réfraction avec des lunettes; traitement standard de la perte auditive de perception et de transmission ; traitement rapide de l'otite moyenne; envisager des tubes de myringotomie en cas d'otite moyenne récurrente ; traitement symptomatique de l'arthropathie; traitement des manifestations ostéoarticulaires par orthopédiste. <i>Surveillance :</i> Examen annuel par un spécialiste vitréo-rétinien ; évaluations audiolologiques annuellement ; évaluation clinique, radiographique et/ou orthopédique selon les besoins. <i>Agents/circonstances à éviter :</i> Activités telles que les sports de contact pouvant entraîner un décollement traumatique de la rétine. <i>Évaluation des membres de la famille à risque :</i> il convient de déterminer quels membres de la famille à risque sont atteints du syndrome de Stickler et justifient ainsi une surveillance continue et un éventuel traitement pour prévenir le décollement de la rétine. Conseil génétique : le syndrome de Stickler provoqué par des variantes pathogènes de <i>COL2A1</i> , <i>COL11A1</i> ou <i>COL11A2</i> est hérité de manière autosomique dominante ; Le syndrome de Stickler causé par des variantes pathogènes <i>COL9A1</i> , <i>COL9A2</i> ou <i>COL9A3</i> est hérité de manière autosomique récessive.
--	--	--

		<i>Héritage autosomique dominant</i> : Chaque enfant d'un individu atteint du syndrome de Stickler autosomique dominant a 50 % de chances d'hériter de la variante pathogène. <i>Héritage autosomique récessif</i> : Si les deux parents sont connus pour être hétérozygotes pour une variante pathogène autosomique récessive liée au syndrome de Stickler, chaque frère d'un individu affecté a à la conception 25 % de chances d'être affecté, 50 % de chances d'être porteur asymptomatique, et 25 % de chances de ne pas être affecté et de ne pas être porteur. Le dépistage des porteurs chez les proches à risque nécessite une identification préalable des variants pathogènes au sein de la famille. Une fois que les variantes pathogènes liées au syndrome de Stickler ont été identifiées chez un membre de la famille affecté, des tests prénatals pour une grossesse à risque accru et des tests génétiques préimplantatoires sont possibles.
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.	Niveau 4	Risque et prévention des décollements de rétine chez les patients atteints du syndrome de Stickler Contexte et objectif : Rapporter l'impact de la rétinopexie prophylactique au laser dans la prévention des décollements de la rétine (DR) chez les patients atteints du syndrome de Stickler. Patients et méthodes : Il s'agit d'une série de cas rétrospective et comparative de patients atteints du syndrome de Stickler de 2000 à 2019. Nous avons comparé le taux de DR entre les personnes ayant reçu et n'ayant pas reçu de traitement prophylactique au laser. Chez les patients présentant un DR, nous avons comparé le taux de DR dans l'autre œil avec et sans traitement prophylactique au laser. Résultats : Au total, 95 yeux ont été identifiés. Cinquante-quatre pour cent de la population globale était de sexe féminin. Le taux de DR était de 26,7 % parmi les yeux sans rétinopexie prophylactique au laser antérieure et de 4,6 % parmi les yeux ayant déjà subi une rétinopexie prophylactique au laser. Un modèle proportionnel de Cox a révélé que le traitement prophylactique au laser avait un effet statistiquement significatif sur le risque de DR ou de déchirure rétinienne au cours de la période de survie de 25 ans à compter de la naissance ($P = 0,034$). Les yeux recevant un

		traitement étaient 70 % moins susceptibles de souffrir de DR ou de déchirure rétinienne (rapport de risque, 0,297 ; IC à 95 %, 0,097 à 0,913). Conclusions : Les résultats de cette étude suggèrent un rôle potentiel de la rétinopexie prophylactique au laser dans la prévention du DR rhégmotogène chez les patients présentant un diagnostic clinique de syndrome de Stickler.
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.	Niveau 4	Prophylaxie du décollement de la rétine chez les patients atteints du syndrome de Stickler : enquête sur les préférences thérapeutiques des spécialistes de la rétine pédiatrique Contexte et objectif : Le syndrome de Stickler est la cause héréditaire la plus fréquente de décollement de rétine rhégmotogène chez l'enfant. L'objectif de cette étude était d'étudier les préférences des chirurgiens rétinien pédiatriques en matière de traitement prophylactique des patients atteints du syndrome de Stickler. Conception de l'étude : Une enquête anonyme et volontaire de 27 questions a été élaborée par RedCap et distribuée à l'Association of Pediatric Retinal Surgeons. L'enquête a été distribuée le 17 mars 2021. Les résultats ont été compilés le 12 avril 2021 dans Microsoft Excel. Toutes les enquêtes renvoyées ont été incluses. Résultats : Trente-quatre répondants (taux de réponse de 76 %) ont répondu au sondage. Vingt-six (76 %) ont indiqué utiliser principalement la rétinopexie prophylactique au laser, quatre (12 %) ont préféré utiliser la cryothérapie et 12 % ont indiqué utiliser la boucle sclérale prophylactique. Conclusions : La majorité des chirurgiens rétinien pédiatriques aux États-Unis et dans le monde utilisent la rétinopexie au laser comme principale méthode de traitement prophylactique. Ces résultats peuvent servir de référence pour les chirurgiens rétinien moins familiarisés avec les approches de traitement prophylactique.
Nikopoulos K, Schrauwen I, Simon M, Collin RW, Veckeneer M, Keymolen K, Van Camp G, Cremers FP, van den Born LJ. Autosomal recessive	Niveau 4	Le syndrome de Stickler autosomique récessif dans deux familles est causé par des mutations du gène COL9A1 Objectif : Étudier le gène COL9A1 dans deux familles suggérant un syndrome de Stickler autosomique récessif et délimiter le phénotype associé.

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/iops.10-7128. PMID: 21421862.		Méthodes : Les sujets de deux familles consanguines autosomiques récessives Stickler ont été évalués pour leur homozygotie à l'aide d'une puce à ADN SNP dans l'une et d'une analyse d'haplotype dans l'autre. Par la suite, l'intégralité du cadre de lecture ouvert COL9A1 a été analysée par séquençage de l'ADN chez tous les membres des familles respectives. Plusieurs membres de la famille ont été étudiés pour des caractéristiques dysmorphiques ainsi que des anomalies ophtalmiques, audiolologiques et radiologiques. Résultats : Une nouvelle mutation homozygote du gène COL9A1 (p.R507X) a été identifiée chez deux sœurs turques atteintes, et la mutation précédemment publiée (p.R295X) a été trouvée chez un garçon marocain. L'examen ophtalmologique a révélé une myopie, des cataractes, des modifications distinctes du vitré, une dégénérescence chorio-rétinienne progressive et des décollements de rétine exsudatifs et rhégmato-gènes. Tous les trois présentaient une perte auditive neurosensorielle et une dysplasie épiphysaire. Un bombement du disque intervertébral a été observé chez un patient et chez deux porteurs hétérozygotes de la mutation p.R507X. Conclusions : Une seconde mutation nouvelle a été identifiée dans COL9A1, provoquant un syndrome de Stickler autosomique récessif ainsi que le changement de nucléotide décrit précédemment dans deux familles distinctes. Bien que le phénotype global soit comparable à celui du syndrome de Stickler autosomique dominant, des modifications vitreuses pouvant permettre de reconnaître les patients susceptibles de porter des mutations dans COL9A1 ont été identifiées, et un décollement de rétine exsudatif a été observé comme nouvelle découverte dans le syndrome de Stickler.
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	Niveau 4	Variantes homozygotes du collagène de type IX (COL9A1, COL9A2 et COL9A3) provoquant le syndrome de Stickler récessif - Élargissement du phénotype Le syndrome de Stickler (SS) est caractérisé par des manifestations ophtalmiques, articulaires, orofaciales et auditives. Le SS est généralement transmis de manière autosomique dominante avec des variantes dans COL2A1 ou COL11A1. Les formes

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.		récessives sont rares mais ont été décrites avec des variantes homozygotes dans COL9A1, COL9A2 et COL9A3 et des variantes hétérozygotes composées COL11A1. Cet article développe les descriptions phénotypiques du SS récessif en raison de variantes dans les gènes codant le collagène de type IX. Les caractéristiques cliniques ont été évaluées dans quatre familles. Des échantillons d'ADN génomique dérivés du sang veineux ont été prélevés auprès des membres de la famille. Six patients affectés ont été identifiés à partir de quatre pedigrees avec des variantes dans COL9A1 (une famille, un patient), COL9A2 (deux familles, trois patients) et COL9A3 (une famille, deux patients). Trois variantes étaient nouvelles. Tous les patients étaient très myopes avec une mégalophtalmie congénitale et un gel vitreux hypoplasique anormal, et tous présentaient une perte auditive neurosensorielle. Un patient souffrait d'arthropathie sévère. La mégalophtalmie congénitale et la myopie sont fréquentes dans les formes dominantes et récessives du SS. La perte auditive neurosensorielle est plus fréquente et plus grave dans le SS récessif. Nous suggérons que COL9A1, COL9A2 et COL9A3 soient ajoutés aux panels de dépistage génétique pour les patients atteints de perte auditive congénitale. Bien que le SS récessif soit rare, un diagnostic précoce aurait un impact important pour les enfants présentant potentiellement une double déficience sensorielle, ainsi que pour identifier les risques pour les futurs enfants.
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.	Niveau 4	Des variantes pathogènes bialléliques héréditaires et de novo du gène COL11A1 entraînent un syndrome de Stickler de type 2 avec perte auditive sévère Contexte : Le syndrome de Stickler de type 2 est généralement un trouble dominant résultant de variantes pathogènes du gène COL11A1 codant la chaîne alpha 1 du collagène de type XI. Les changements moléculaires typiques entraînent soit la substitution d'une glycine obligatoire dans la région de répétition de la séquence d'acides aminés Gly-Xaa-Yaa de la molécule, soit un mauvais épissage de l'ARNm, soit des délétions/duplications qui laissent généralement le message dans le cadre. Les caractéristiques cliniques comprennent la myopie, le décollement de la rétine, les

		problèmes craniofaciaux, articulaires et auditifs. La fibrochondrogenèse est également un trouble lié au gène COL11A1, mais ici les variantes associées à la maladie sont récessives et peuvent être soit des allèles nuls, soit des substitutions de glycine, et la maladie est généralement mortelle dans la petite enfance. Méthodes : Le patient a été évalué dans le service de diagnostic du syndrome de Stickler du NHS England. L'ADN du patient et de sa famille a été analysé par séquençage de nouvelle génération sur un panel de gènes connus pour provoquer le syndrome de Stickler. L'effet des variantes de séquence a été évalué à l'aide d'une analyse minigénique. Une RT-PCR spécifique à l'allèle a été réalisée. Résultats : Ce patient souffrait d'un syndrome de Stickler clinique de type 2 mais avec une perte auditive sévère et des caractéristiques oculaires sévères, notamment une atrophie rétinienne et des déchirures rétiniennes dans l'enfance. Nous avons identifié une délétion de novo dans le cadre de COL11A1 (c.4109_4126del) compatible avec le syndrome de Stickler héréditaire dominant mais également une seconde variante héréditaire (c.1245+2T>C), sur l'autre allèle, affectant l'épissage normal de l'exon 9 de COL11A1. Conclusion : L'exon 9 de COL11A1 est exprimé de manière alternative et les changements pathogènes affectant uniquement cet exon modifient le phénotype résultant des variantes bialléliques associées à la maladie COL11A1 et, au lieu d'une fibrochondrogenèse, produisent une forme de syndrome de Stickler avec perte auditive sévère. Les phénotypes pathogènes des variantes pathogènes de novo peuvent être modifiés par des variantes récessives héritées sur l'autre allèle. Cela souligne la nécessité d'une analyse fonctionnelle et familiale pour confirmer le mode de transmission des troubles liés à COL11A1, en particulier pour les variantes qui peuvent altérer l'épissage normal du pré-ARNm.
Nixon TRW, Richards AJ, Martin H, Alexander P, Snead MP. Autosomal Recessive Stickler Syndrome. Genes (Basel). 2022	Niveau 4	Syndrome de Stickler autosomique récessif Le syndrome de Stickler (SS) est une maladie génétique dont les manifestations touchent les yeux, les oreilles, les articulations, le visage et le palais. Généralement hérité de manière dominante en raison de variants pathogènes

Jun 24;13(7):1135. doi: 10.3390/genes13071135. PMID: 35885918; PMCID: PMC9324312.		hétérozygotes des gènes du collagène <i>COL2A1</i> et <i>COL11A1</i>, il peut rarement être hérité de manière récessive à partir de variants des gènes <i>COL9A1</i>, <i>COL9A2</i> et <i>COL9A3</i>, <i>COL11A1</i>, ainsi que des gènes non liés au collagène <i>LRP2</i>, <i>LOXL3</i> et <i>GZF1</i>. Nous passons en revue les cas publiés de SS récessif, qui comprennent 40 patients issus de 23 familles. On trouve des variants pathogènes homozygotes et hétérozygotes composés. La myopie forte est quasi universelle et la perte auditive neurosensorielle est très fréquente chez les patients porteurs de variants des gènes du collagène de type IX ou XI, bien que l'audition semble épargnée chez les patients atteints de <i>LRP2</i> et <i>LOXL3</i> et soit variable chez les patients atteints de <i>GZF1</i>. La fente palatine est associée aux variants du collagène de type XI, ainsi qu'aux gènes non liés au collagène, mais elle n'a pas encore été rapportée avec les variants du collagène de type IX. Un décollement de la rétine est survenu dans 18 % des cas et des douleurs articulaires dans 15 % des cas. Cependant, l'âge moyen de cette cohorte est de 11 ans, de sorte que l'incidence à vie de ces deux problèmes peut être sous-estimée. Cet article renforce l'importance du dépistage du SS dans la perte auditive neurosensorielle congénitale, en particulier lorsqu'elle est associée à la myopie, et la nécessité d'avertir les patients et les parents des signes avant-coureurs du décollement de la rétine, par un examen ophtalmologique régulier.
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 <i>COL9A3</i> causing autosomal recessive Stickler syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2022 Mar 3;17(1):97. doi: 10.1186/s13023-022-02244-6. PMID:	Niveau 4	Identification de trois nouveaux variants homozygotes du gène <i>COL9A3</i> provoquant le syndrome de Stickler autosomique récessif Contexte : Le syndrome de Stickler (STL) est une maladie rare du tissu conjonctif, cliniquement et moléculairement hétérogène. Des variants pathogènes présents dans divers gènes sont à l'origine du STL, principalement hérité selon un mode autosomique dominant. Le STL autosomique récessif est ultra-rare, seules quatre familles présentant des variants bialléliques du gène <i>COL9A3</i> ayant été signalées à ce jour. Résultats : Nous rapportons ici trois familles non apparentées diagnostiquées cliniquement avec un STL et porteuses de différentes nouvelles variantes bialléliques de perte de

35241111; PMCID: PMC8892745.		fonction dans COL9A3. De plus, nous avons recueilli les associations génotype-phénotype COL9A3 à partir de la littérature. Conclusion : Notre rapport élargit considérablement la génétique moléculaire et la base clinique du STL autosomique récessif et fournit un aperçu des troubles alléliques COL9A3.
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.	Niveau 4	Normes et lignes directrices pour l'interprétation des variantes de séquences : recommandation consensuelle conjointe de l'American College of Medical Genetics and Genomics et de l'Association for Molecular Pathology L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) a déjà élaboré des directives pour l'interprétation des variantes de séquences. Au cours de la dernière décennie, la technologie de séquençage a évolué rapidement avec l'avènement du séquençage de nouvelle génération à haut débit. En adoptant et en exploitant le séquençage de nouvelle génération, les laboratoires cliniques effectuent désormais un catalogue toujours plus important de tests génétiques couvrant le génotypage, les gènes uniques, les panels de gènes, les exomes, les génomes, les transcriptomes et les tests épigénétiques pour les troubles génétiques. En raison de la complexité accrue, ce changement dans les tests génétiques s'est accompagné de nouveaux défis dans l'interprétation des séquences. Dans ce contexte, l'ACMG a convoqué un groupe de travail en 2013 composé de représentants de l'ACMG, de l'Association for Molecular Pathology (AMP) et du College of American Pathologists pour revoir et réviser les normes et les directives pour l'interprétation des variantes de séquences. Le groupe était composé de directeurs de laboratoires cliniques et de cliniciens. Ce rapport représente l'opinion des experts du groupe de travail avec la contribution des parties prenantes de l'ACMG, de l'AMP et du College of American Pathologists. Ces recommandations s'appliquent principalement à l'ensemble des tests génétiques utilisés dans les laboratoires cliniques, notamment le génotypage, les gènes uniques, les panels, les exomes et les génomes. Ce rapport recommande l'utilisation d'une terminologie standard spécifique - « pathogène », «

		probablement pathogène », « signification incertaine », « probablement bénin » et « bénin » - pour décrire les variantes identifiées dans les gènes responsables des troubles mendéliens. De plus, cette recommandation décrit un processus de classification des variantes dans ces cinq catégories en fonction de critères utilisant des types typiques de preuves de variantes (par exemple, données de population, données informatiques, données fonctionnelles, données de ségrégation). En raison de la complexité accrue de l'analyse et de l'interprétation des tests génétiques cliniques décrits dans ce rapport, l'ACMG recommande fortement que les tests génétiques moléculaires cliniques soient effectués dans un laboratoire approuvé par les Clinical Laboratory Improvement Amendments, avec des résultats interprétés par un généticien moléculaire clinique certifié ou un pathologiste génétique moléculaire ou l'équivalent.
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.	Niveau 4	L'épissage alternatif modifie l'effet des mutations du gène COL11A1 et entraîne un syndrome de Stickler récessif de type 2 avec perte auditive profonde Contexte : Les syndromes de Stickler de types 1, 2 et 3 sont généralement des troubles dominants causés par des mutations dans les gènes COL2A1, COL11A1 et COL11A2 qui codent les collagènes fibrillaires de types II et XI présents dans le cartilage et le vitré. Il existe des formes récessives rares du syndrome de Stickler qui sont dues à des mutations dans les gènes codant le collagène de type IX (syndrome de Stickler de type 4 COL9A1 et syndrome de Stickler de type 5 COL9A2). Récemment, il a été démontré que des mutations récessives dans le gène COL11A1 entraînaient une fibrochondrogenèse, une dysplasie squelettique beaucoup plus grave, qui est souvent mortelle. Nous démontrons ici que certaines mutations dans COL11A1 sont récessives, modifiées par un épissage alternatif et entraînent un syndrome de Stickler de type 2 plutôt qu'une fibrochondrogenèse. Méthodes : Les patients adressés au service national de diagnostic du syndrome de Stickler pour l'Angleterre, au Royaume-Uni, ont été évalués cliniquement et séquencés par la suite pour détecter des mutations dans COL11A1. Des études in silico et fonctionnelles supplémentaires visant à évaluer l'effet des

		variantes de séquence sur le traitement du pré-ARNm et la structure du collagène ont été réalisées. Résultats : Dans trois familles différentes, des mutations hétérozygotes bialléliques COL11A1 nulles, nulles/faux-sens ou silencieuses/faux-sens ont été trouvées. Elles ont donné lieu à une forme récessive du syndrome de Stickler de type 2 caractérisée par une perte auditive particulièrement profonde et sont cliniquement distinctes des variantes récessives de types 4 et 5 du syndrome de Stickler. Un allèle mutant dans chaque famille est capable de synthétiser une molécule de procollagène $\alpha 1(XI)$ normale, via un traitement variable du pré-ARNm. Conclusion : Cette nouvelle variante a des implications importantes pour le diagnostic moléculaire et le conseil aux familles atteintes du syndrome de Stickler de type 2.
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.	Niveau 4	Le syndrome de Stickler est une maladie du tissu conjonctif qui peut inclure des signes oculaires de myopie, de cataracte et de décollement de la rétine ; une perte auditive à la fois de transmission et de perception ; un sous-développement médio-facial et une fente palatine (seuls ou dans le cadre de la séquence de Robin) ; et une dysplasie spondylo-épiphysaire légère et/ou une arthrite précoce. L'expression phénotypique du syndrome de Stickler varie au sein des familles ; la variabilité s'explique en partie par l'hétérogénéité du locus et des allèles.
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.	Niveau 4	Anomalies de la colonne thoracolombaire dans le syndrome de Stickler Conception de l'étude : Examen rétrospectif des dossiers cliniques et radiographiques des patients atteints du syndrome de Stickler. Objectifs : Décrire les anomalies de la colonne vertébrale thoracolombaire et leur corrélation avec l'âge et les douleurs dorsales chez les patients atteints du syndrome de Stickler. Résumé des données de base : Le syndrome de Stickler (arthropathie héréditaire) est une maladie du tissu conjonctif autosomique dominante caractérisée par des manifestations squelettiques, oculaires, bucco-faciales, cardiaques et auditives. Sa prévalence est d'environ 1 sur 10 000 (similaire à celle du syndrome de Marfan). Personne n'a étudié les anomalies de la colonne vertébrale dans une grande série de patients.

		Méthodes : Évaluation monocentrique de 53 patients issus de 24 familles atteintes du syndrome de Stickler (tranche d'âge, 1-70 ans) dans une clinique de génétique multidisciplinaire. Les radiographies thoracolombaires ont été analysées pour rechercher des anomalies de la colonne vertébrale et une corrélation avec l'âge et les douleurs dorsales. Résultats : Trente-quatre pour cent des patients présentaient une scoliose, 74 % des anomalies des plaques lombaires, 64 % des nodules de Schmorl, 43 % une platyspondylie et 43 % une cyphose de type Scheuermann. Soixante-sept pour cent des patients et 85 % des adultes ont signalé des douleurs lombaires chroniques. Les anomalies des plaques lombaires et les nodules de Schmorl étaient associées à l'âge adulte ; les anomalies des plaques lombaires, les nodules de Schmorl et l'âge adulte étaient associés aux douleurs lombaires. Un seul patient adulte était indemne d'anomalies rachidiennes. Conclusions : Les anomalies rachidiennes sont observées presque uniformément dans le syndrome de Stickler, progressent avec l'âge et sont associées à des douleurs dorsales. Bien que fréquente, la scoliose est généralement auto-limitée (un seul patient a nécessité un traitement chirurgical). Un diagnostic correct de ce syndrome facilite l'identification et la prise en charge précoces d'autres manifestations systémiques potentiellement graves et le conseil génétique pour les familles concernées. De plus, la reconnaissance du syndrome de Stickler permet un pronostic précis des anomalies squelettiques et l'anticipation des complications chirurgicales potentielles.
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.	Niveau 2	Caractéristiques cliniques et critères diagnostiques L'objectif de cette étude était d'établir des critères diagnostiques pour le syndrome de Stickler. Quatre-vingt-dix patients issus de 38 familles ont fait l'objet d'évaluations complètes pour un éventuel syndrome de Stickler. La confirmation moléculaire du statut mutationnel de COL2A1 (syndrome de Stickler de type I) était disponible pour 25 patients issus de six familles. Chez les 65 patients restants, 47 de 25 familles étaient atteints du syndrome de Stickler et 18 de sept familles n'étaient pas atteints du syndrome de Stickler. Une nosologie

		diagnostique basée sur les patients atteints du syndrome de Stickler de type I avec des mutations COL2A1 connues a été appliquée aux patients cliniquement atteints et non atteints. Une échelle diagnostique de 9 points a évalué les données moléculaires ou les données des antécédents familiaux et les signes oculaires, orofaciaux, auditifs et musculo-squelettiques caractéristiques. Un score > ou = 5 était diagnostique du syndrome de Stickler. Ces critères démontrent une sensibilité de 100 % lorsqu'ils sont appliqués aux patients atteints du syndrome de Stickler de type I avec des mutations COL2A1 connues, une sensibilité de 98 % lorsqu'ils sont appliqués aux patients atteints du syndrome de Stickler cliniquement affectés et une spécificité de 86 % lorsqu'ils sont appliqués aux patients non affectés sur la base d'une analyse clinique et/ou moléculaire. Nous concluons que les critères diagnostiques basés sur les patients atteints du syndrome de Stickler de type I avec des mutations COL2A1 confirmées moléculairement semblent être sensibles et spécifiques pour le diagnostic de ce syndrome et devraient être utiles aux cliniciens lors de l'établissement du diagnostic.
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.	Niveau 4	Élargissement du phénotype des mutations du gène LRP2 : une nouvelle mutation du gène LRP2 provoque un phénotype à prédominance oculaire suggérant un syndrome de Stickler Deux frères et sœurs, issus d'une famille consanguine irakienne, ont été étudiés pour identifier la cause génétique sous-jacente de leur forte myopie, de leur ésoptropie, de leurs modifications vitréennes et de leur cataracte. Une enquête ultérieure a identifié une protéinurie de faible poids moléculaire comme faisant partie de leur syndrome. Le séquençage de l'exome de l'un des probands a révélé une nouvelle variante non synonyme du gène LRP2. Le séquençage de Sanger a confirmé la mutation et la ségrégation dans la famille. Aucune mutation n'a été identifiée dans les gènes COL9A1/2, COL11A1/2 ou COL2A1. La variante (c.11483A>G ; p.Asp3828Gly) devrait être dommageable et est conservée parmi les espèces de vertébrés. Il a été démontré que des mutations du gène LRP2 sont à l'origine du syndrome de Donnai-Barrow (DBS) ou syndrome facio-oculo-acoustico-rénal (FOAR),

		un syndrome associé à une dysmorphie faciale, des anomalies oculaires, une perte auditive neurosensorielle, une protéinurie de faible poids moléculaire, une hernie diaphragmatique et une absence de corps calleux, bien qu'il existe une variabilité dans l'expression de certaines caractéristiques. Cette famille présente un phénotype plus léger avec un phénotype oculaire prédominant similaire au syndrome de Stickler et seulement quelques caractéristiques du DBS, dont la microglobulinurie. La présence de microglobulinurie n'a été détectée qu'après que les résultats moléculaires aient été connus. En conclusion, avec l'identification d'une nouvelle mutation du gène LRP2 associée à un phénotype oculaire prédominant similaire au syndrome de Stickler, nous avons élargi le spectre phénotypique des mutations du gène LRP2.
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.	Niveau 2	Objectif : Les syndromes de Stickler sont un groupe de troubles du tissu conjonctif caractérisés par une myopie congénitale, une déchirure rétinienne géante et un décollement de la rétine, une fente palatine, une perte auditive et une arthropathie prématurée. Les patients atteints du syndrome de Stickler sont également susceptibles de présenter des anomalies du cristallin. Étant donné que ni le collagène de type II ni celui de type XI (ceux généralement affectés par la grande majorité des patients atteints du syndrome de Stickler) ne sont fortement exprimés dans le cristallin, cette étude de cohorte observationnelle explore d'autres mécanismes potentiels pour expliquer pourquoi les patients présentent fréquemment des types de cataracte aussi inhabituels mais caractéristiques. Méthodes : Observations des auteurs tirées d'une cohorte de plus de 1 800 patients atteints du syndrome de Stickler génétiquement confirmé. Résultats : 3 pathologies cristalliniennes distinctes ont été identifiées. Tout d'abord, une opacité lamellaire quadrantique congénitale. Celle-ci peut être présente dans le syndrome de Stickler de type 1 (COL2A1) et de type 2 (COL11A1). Ensuite, une cataracte nucléaire bleu-vert Pantone 557 C d'apparition précoce. Troisièmement, un colobome cristallinien congénital associé à une déficience localisée de la zonule.

		Conclusions : L'opacité lamellaire quadrantique caractéristique du cristallin peut être utile pour alerter sur un diagnostic possible, en particulier dans les sous-groupes présentant un phénotype uniquement oculaire. Les voies de signalisation temporelles et spatiales partagées embryologiquement par le corps vitré en développement et le cristallin suggèrent un rôle auxiliaire des collagènes fibrillaires dans la signalisation cellulaire au-delà de leur fonction structurelle de base. Une voie commune de dysrégulation de la superfamille TGFβ/BMP peut être partagée avec des troubles connexes associés à la fois au décollement de la rétine et à la cataracte ainsi qu'à la pathobiologie reliant le décollement de la rétine et la cataracte dans la population en général. Le colobome congénital du cristallin associé à une déficience localisée de la zonule peut augmenter la difficulté et les risques de la chirurgie de la cataracte. Des stratégies pour atténuer ces risques sont présentées.
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.	Niveau 4	L'entité décrite par Gunnar Stickler, qui comprenait une arthrophtalmopathie héréditaire associée à un décollement de la rétine, a récemment été reconnue comme étant constituée d'un certain nombre de sous-groupes, qui pourraient désormais être plus correctement appelés syndromes de Stickler. Ils constituent la manifestation clinique la plus courante des collagénopathies de type II/XI et sont la cause la plus fréquente de décollement de la rétine rhégmato-gène héréditaire. Cet article de synthèse a pour but de fournir à l'ophtalmologiste une mise à jour sur la recherche actuelle, les sous-groupes et leur diagnostic, ainsi qu'un bref aperçu des conditions connexes à prendre en compte dans le diagnostic différentiel clinique. Nous mettons en évidence les sous-groupes récemment identifiés présentant un risque élevé de décollement de la rétine mais avec une atteinte systémique minimale ou absente - un groupe particulièrement important à identifier pour l'ophtalmologiste.
Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. J Med Genet. 1999 May;36(5):353-9.	Niveau 4	Le syndrome de Stickler est un trouble autosomique dominant avec des caractéristiques ophtalmologiques et orofaciales caractéristiques, la surdité et l'arthrite. Les anomalies de l'architecture du gel vitré sont une caractéristique pathogénomique, généralement

PMID: 10353778; PMCID: PMC1734362.		associée à une myopie élevée congénitale et non progressive. Il existe un risque important de décollement de la rétine. Les caractéristiques ophtalmologiques moins courantes incluent la dégénérescence du réseau pigmenté paravascularaire et les cataractes. Les caractéristiques non oculaires montrent une grande variation d'expression. Les enfants atteints du syndrome de Stickler ont généralement une face médiocrité plane avec un pont nasal enfoncé, un nez court, des nares préverties et une micrognathie. Ces caractéristiques peuvent devenir moins prononcées avec l'âge. La fente médiane, si elle est présente, varie d'une fente du palais mou à la séquence Pierre-Robin. Il existe une hypermobilité conjointe qui diminue avec l'âge. L'arthrose se développe généralement au cours de la troisième ou de la quatrième décennie. La légère dysplasie spondyloépiphyse est souvent apparente de manière radiologique. La surdité sensorielle avec perte de tonus aigu peut être asymptomatique ou légère. Les résultats occasionnels incluent des extrémités élancées et des doigts longs. La pitié et l'intellect sont généralement normaux. Le prolapsus de la vanne mitrale a été signalé comme étant une découverte courante dans une série, mais pas dans notre expérience. La majorité des familles atteintes du syndrome de Stickler présentent des mutations dans le gène COL2A1 et présentent le phénotype vitreux de type 1 caractéristique. Le reste avec le phénotype vitreux de type 2 présente des mutations dans COL11A1 ou d'autres loci encore à identifier. Les mutations dans le COL11A2 peuvent donner lieu à un syndrome avec les caractéristiques systémiques du syndrome de Stickler mais pas d'anomalie ophtalmologique.
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.	Niveau 4	Les syndromes de Stickler sont un groupe de troubles génétiques du tissu conjonctif associés à un risque accru de décollement rhéomatogène de la rétine, de surdité, de fente palatine et d'arthrite précoce. Cet article de synthèse se concentre sur la génétique moléculaire des formes autosomiques dominantes de la maladie. Les variantes pathogènes du gène COL2A1 à l'origine du syndrome de Stickler entraînent généralement une haploinsuffisance de la protéine, tandis que les variantes pathogènes du collagène de type XI exercent plus généralement des effets

		négatifs dominants. La gravité du phénotype de la maladie dépend donc de la localisation et de la nature de la mutation, ainsi que du rôle développemental normal de la protéine concernée.
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.	Niveau 2	Objet: Définir les variations dans les manifestations cliniques du syndrome de Stickler. Méthodes: Un questionnaire a été envoyé à 612 personnes. Résultats: Sur les 316 réponses utilisables, 95 % des personnes ont eu des problèmes oculaires (le détachement de la rétine s'est produit chez 60 % des patients, la myopie dans 90 % et la cécité dans 4 %) ; 84 % ont eu des problèmes avec les structures faciales telles qu'un visage plat, un petit manuculaire ou une fente palatine ; 70 %, perte d'audition ; et 90 %, problèmes articulaires, principalement des douleurs articulaires précoces. Le traitement incluait la cryothérapie et la thérapie au laser pour le décollement de la rétine, la réparation du palais de croquer, l'utilisation d'aides auditives et de mobilité et les substituts articulaires. Conclusions: Il existe de grandes variations de symptômes et de signes parmi les personnes touchées, même au sein d'une même famille. Il y a des retards dans le diagnostic, le manque de compréhension chez les membres de la famille, le refus de risque de graves problèmes oculaires et les maladies articulaires.
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.	Niveau 4	Entre 1807 et 1963, des informations ont été recueillies dans une famille dont de nombreux membres souffraient de myopie progressive à partir de la première décennie de la vie et entraînant un décollement de la rétine et la cécité. Les nombres touchés présentaient également des changements de dégénérescence prématurée dans diverses articulations, en outre, le développement de l'épiphyse et une légère hypermobilité étaient évidents chez les femmes. Les symptômes se rapportant à cette forme inhabituelle de dégénérescence de l'arthrite avaient commencé dans l'enfance, et au troisième quatrième, une arthropathie sévère avait souvent résulté On pense que le syndrome est héréditaire en tant que gène autosomique dominant. Les biopsies du tissu synovial et certaines analyses biochimiques n'ont pas permis de découvrir de

		défaut spécifique, une hypocalciurie de signification incertaine a été notée.. À notre connaissance, aucun trouble similaire n'a été décrit auparavant. Un défaut biochimique impliquant un tissu conjonctif postulée comme une cause d'arthrose ophtalmopathie progressive héréditaire.
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.	Niveau 4	Dysfonctionnement auditif dans le syndrome de Stickler Objectifs : Caractériser l'histoire naturelle et les mécanismes possibles de la perte auditive dans le syndrome de Stickler (OMIM 108300 ; ou arthropathie progressive héréditaire) et déterminer si le phénotype auditif est une caractéristique discriminante utile pour le diagnostic différentiel de ce groupe de troubles. Conception : Étude multifamiliale. Cadre : Cliniques ambulatoires d'audiologie et d'oto-rhino-laryngologie au Warren Grant Magnuson Clinical Center des National Institutes of Health, à Rockville, dans le Maryland. Sujets : Quarante-six individus atteints de 29 familles différentes ségréant le syndrome de Stickler. Interventions : Des examens cliniques audiologiques et oto-rhino-laryngologiques ont été réalisés sur tous les individus, notamment une audiométrie tonale, une audiométrie vocale et un test d'immittance de l'oreille moyenne. Des émissions otoacoustiques, une réponse auditive du tronc cérébral, une électrocochléographie vidéo infrarouge et une tomographie par densitométrie de l'os temporal ont été réalisées sur un sous-ensemble de participants. Résultats : La perte auditive était le plus souvent neurosensorielle chez les adultes et environ 28 (60 %) des 46 patients adultes présentaient 2 seuils ou plus supérieurs aux valeurs du 95e percentile correspondantes pour une population otologiquement normale du même âge. La perte auditive touchait le plus souvent les hautes fréquences (4 000 à 8 000 Hz) et n'était généralement pas plus progressive que celle due à la perte auditive liée à l'âge. Des tympanogrammes de type A(D) (classification selon le modèle de Jerger), indiquant des systèmes d'oreille moyenne hypermobiles, ont été observés chez 21 (46 %) des 46 personnes affectées. La tomographie par densitométrie des os temporaux n'a révélé

		aucune malformation de l'oreille interne chez 19 personnes affectées. Conclusions : Les systèmes d'oreille moyenne hypermobiles observés dans les oreilles avec des membranes tympaniques d'apparence normale représentent une nouvelle découverte pour le syndrome de Stickler et sont susceptibles d'être un élément diagnostique utile pour ce trouble. La perte auditive neurosensorielle globale dans le syndrome de Stickler de type I est généralement légère et non significativement progressive. Elle est moins grave que celle rapportée pour les syndromes de Stickler de types II et III liés aux mutations COL11A2 (OMIM 120290) et COL11A1 (OMIM 120280), respectivement, ou au syndrome de Marshall étroitement lié. Cette différence sera un élément discriminant utile dans le diagnostic différentiel de ce groupe de troubles.
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.	Niveau 4	Une nouvelle forme autosomique récessive du syndrome de Stickler est causée par une mutation du gène COL9A1 Le syndrome de Stickler est caractérisé par des manifestations ophtalmiques, articulaires, orofaciales et auditives. Il a un mode de transmission autosomique dominant et est causé par des mutations dans COL2A1, COL11A1 et COL11A2. Nous décrivons une famille d'origine marocaine composée de quatre enfants atteints du syndrome de Stickler, de six enfants non affectés et de deux parents non affectés qui sont des parents éloignés (cinquième degré). Tous les membres de la famille ont fait l'objet d'une étude clinique pour des anomalies ORL, ophtalmologiques et radiologiques. Quatre enfants présentaient des symptômes caractéristiques du syndrome de Stickler, notamment une perte auditive neurosensorielle modérée à sévère, une myopie modérée à forte avec vitréorétinopathie et une dysplasie épiphysaire. Nous avons considéré le gène COL9A1, situé sur le chromosome 6q13, comme un gène candidat sur la base de l'association structurelle avec les collagènes de types II et XI et en raison de la forte expression dans l'oreille interne humaine indiquée par la puce à ADNc. L'analyse de la mutation de la région codante du gène COL9A1 a montré une mutation homozygote R295X chez les quatre enfants affectés. Les parents et les quatre enfants non affectés étaient porteurs

		hétérozygotes de la mutation R295X. Deux enfants non affectés étaient homozygotes pour l'allèle sauvage. Aucun membre de la famille, à l'exception des porteurs homozygotes de R295X, ne présentait de signe de syndrome de Stickler. Par conséquent, COL9A1 est le quatrième gène identifié pouvant provoquer le syndrome de Stickler. Contrairement aux trois gènes causant le syndrome de Stickler précédemment signalés, ce gène provoque une forme de syndrome de Stickler avec un mode de transmission autosomique récessif. Cette découverte aura un impact majeur sur le conseil génétique des patients atteints du syndrome de Stickler et sur la compréhension de la physiopathologie des collagènes. L'analyse de la mutation de ce gène est recommandée chez les patients atteints du syndrome de Stickler avec une possible transmission autosomique récessive.
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.00000000000001591. PMID: 32604152; PMCID: PMC7541778.	Niveau 4	Série de cas de syndrome de Stickler présentant une fermeture aiguë de l'angle Objectif : Le syndrome de Stickler est associé au glaucome à angle ouvert, mais aucun cas d'adulte présentant une fermeture aiguë de l'angle n'a été rapporté. Nous rapportons ici les associations cliniques et les résultats à court terme chez 2 patients atteints du syndrome de Stickler qui ont présenté une fermeture aiguë de l'angle dans un seul centre de référence tertiaire. Observations : Une femme de 36 ans atteinte du syndrome de Stickler a présenté une apparition aiguë d'une rougeur et d'une douleur à l'œil gauche avec une vision trouble. La pression intraoculaire (PIO) initiale a été mesurée à 54 mm Hg. La gonioscopie n'a révélé aucune structure angulaire ni synéchie antérieure périphérique dans l'œil gauche. Deux iridotomies périphériques au laser ont été réalisées à 5 jours d'intervalle sans abaissement adéquat de la PIO. Une extraction de la cataracte de l'œil gauche avec implantation d'une lentille intraoculaire et une implantation d'un dispositif de drainage du glaucome d'Ahmed ont été réalisées avec résolution de l'hypertension oculaire. Un homme de 35 ans atteint du syndrome de Stickler a présenté une douleur intermittente à l'œil droit et une vision floue. La PIO était de 42 mm Hg et la gonioscopie a révélé une fermeture de l'angle de 270 degrés dans l'œil droit. Le

		patient a subi une iridotomie périphérique au laser dans l'œil droit avec résolution de l'hypertension oculaire le lendemain. Conclusions : Reconnaître la fermeture de l'angle comme une caractéristique potentielle du syndrome de Stickler peut aider les prestataires à dépister et à gérer de manière adéquate les patients atteints du syndrome de Stickler présentant une PIO extrêmement élevée.
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.	Niveau 4	Maladie de Legg-Calvé-Perthes : une opportunité pour prévenir la cécité ? La maladie de Legg-Calve-Perthes (LCP) est définie comme une nécrose avasculaire de la tête fémorale chez un enfant et peut se présenter dans diverses disciplines, de la médecine générale à l'orthopédie, la pédiatrie, la rhumatologie et plus encore. Les syndromes de Stickler sont un groupe de troubles du collagène de type II, IX et XI associés à une dysplasie de la hanche, un décollement de la rétine, une surdité et une fente palatine. La pathog��nese de la maladie de Legg-Calve-Perthes reste une énigme, mais un petit nombre de cas ont signalé des variantes du gène codant la chaîne ��1 du collagène de type II (COL2A1). Les variantes de COL2A1 sont connues pour provoquer le syndrome de Stickler de type 1 (MIM 108300, 609508), qui est un trouble du tissu conjonctif présentant un risque très élevé de cécité infantile, et il est également associé à un développement dysplasique de la tête fémorale. Il n'est pas certain que les variants de COL2A1 contribuent de manière définitive aux deux troubles ou si les deux sont indiscernables à l'aide des techniques de diagnostic clinique actuelles. Dans cet article, nous comparons les deux pathologies et présentons une série de cas de 19 patients atteints d'un syndrome de Stickler de type 1 confirmé génétiquement et présentant un diagnostic historique de LCP. Contrairement au LCP isolé, les enfants atteints du syndrome de Stickler de type 1 présentent un risque très élevé de cécité due à un décollement géant de la rétine, mais ce phénomène est désormais largement évitable si un diagnostic rapide est posé. Cet article met en évidence le potentiel de cécité évitable chez les enfants qui se présentent aux cliniciens avec des caractéristiques suggérant une maladie LCP mais avec un syndrome de Stickler sous-jacent

		et propose un système de notation simple pour aider les cliniciens.
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.	Niveau 2	Spectre de mutation du syndrome de Stickler de type I et analyse génotype-phénotype dans la population est-asiatique : une revue systématique Contexte : Le syndrome de Stickler est la cause génétique la plus fréquente de décollement de rétine rhégmato-gène (DRR) chez les enfants et présente un risque élevé de cécité. Le type I (STL1) est le sous-type le plus fréquent, causé par des mutations du gène COL2A1. Cette étude vise à analyser le spectre de mutation du gène COL2A1 et à mieux élucider les relations génotype-phénotype dans les populations d'Asie de l'Est atteintes du gène STL1, qui est actuellement peu étudié. Méthodes : En effectuant des recherches dans MEDLINE, Web of Science, CNKI, Wanfang Data, HGMD et Clinvar, toutes les publications associées à STL1 ont été collectées. Elles ont ensuite été soigneusement examinées pour obtenir toutes les variantes liées à STL1 signalées dans COL2A1 et les caractéristiques cliniques chez les patients d'Asie de l'Est atteints de STL1. Résultats : 274 variants du gène COL2A1 ont été identifiés chez 999 patients atteints de STL1 issus de 466 familles non apparentées, et plus de la moitié d'entre eux étaient des mutations de troncature. Sur les 107 patients atteints de STL1 rapportés dans la population est-asiatique, on a constaté que les patients présentant des mutations de troncature présentaient des phénotypes systémiques plus légers, tandis que les patients présentant des mutations d'épissage présentaient des phénotypes plus sévères. De plus, plusieurs variants récurrents (c.3106C > T, c.1833 + 1G > A, c.2710C > T et c.1693C > T) ont été trouvés. Conclusions : Les corrélations génotype-phénotype doivent certainement être étudiées attentivement, afin de contribuer à l'élaboration de plans de suivi personnalisés et de prédire le pronostic de ce trouble. L'édition du génome présente un grand potentiel pour le traitement des maladies héréditaires causées par des mutations pathogènes. Dans cette étude, plusieurs variantes récurrentes ont été trouvées, fournissant des cibles potentielles pour la manipulation génétique à l'avenir.

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.	Niveau 4	Décollement de la rétine et glaucome à début infantile dans le syndrome de Stickler associés à des mutations connues et nouvelles du gène COL2A1 Contexte : Il existe peu de rapports sur les résultats chirurgicaux après décollement de la rétine dans le syndrome de Stickler. De plus, le glaucome à début infantile associé au syndrome de Stickler a été rarement rapporté et il n'existe aucun rapport examinant les résultats après une chirurgie du glaucome. Cette étude décrit les associations cliniques et génétiques et les résultats à long terme de la réparation du décollement de la rétine ou de la chirurgie du glaucome chez les patients atteints du syndrome de Stickler. Matériel et méthodes : Étude rétrospective monocentrique de cas de patients atteints du syndrome de Stickler. Les caractéristiques démographiques, cliniques, mutations génétiques et résultats chirurgicaux à long terme des yeux ayant subi un décollement de la rétine ou diagnostiqués avec un glaucome à début infantile ont été évalués. Résultats : Quinze patients ont été identifiés avec un âge moyen de 13 ans à la présentation et suivis pendant une durée moyenne de 6 ans. Les deux tiers étaient des hommes. Une analyse génétique a été réalisée dans le cadre d'un examen de routine chez neuf patients issus de huit familles. Tous ont été identifiés comme présentant des variantes du gène COL2A1, dont trois étaient nouvelles. Six yeux de six patients ont présenté un décollement de la rétine. Cinquante pour cent des yeux sans traitement prophylactique au laser ont présenté un décollement de la rétine, tandis que seulement 5 % des yeux ayant subi un traitement prophylactique se sont détachés. Malgré une intervention chirurgicale pour décollement de la rétine, cinq yeux sont devenus phtisiques. Cinq yeux de trois patients ont reçu un diagnostic de glaucome à début infantile. Les cinq yeux ont nécessité plusieurs interventions chirurgicales pour le glaucome et trois yeux sont devenus phtisiques. Conclusions : Cette étude illustre les défis chirurgicaux rencontrés chez les patients atteints du syndrome de Stickler. De plus, le glaucome à début infantile pourrait être plus fréquent que ce qui avait été rapporté précédemment et présenter un défi en termes
---	-----------------	--

		de prise en charge. Une approche multidisciplinaire est recommandée pour fournir des soins optimaux à ces patients.
--	--	---

Annexe : Liste des participants

Ce travail a été dirigé par le Pr Bremond-Gignac, OPHTARA - Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie. Ont participé à l'élaboration du PNDS, 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 MORTEMUSQUE** (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 ROTHCHILD** (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)

Déclarations d'intérêts

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

Références bibliographiques

1. Abeysiri 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, Guerçi 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, Olmanns 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/OPHTH.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, Ahmadi 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. 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.
38. 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.
39. 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.
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.