



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

SYNDROME DE MYHRE

Texte du PNDS

Centre de référence des maladies rares (CRMR)
des Maladies Osseuses Constitutionnelles



Septembre 2025

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant

1 Introduction **5**

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins **6**

3 Diagnostic et évaluation initiale **7**

3.1 Objectifs 7

3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination 7

3.3 Circonstances de découverte et suspicion du diagnostic 7

3.3.1 Description clinique en suivant l'histoire naturelle de la maladie 7

3.3.2 Description clinique détaillé par système 9

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel 13

3.4.1 Confirmation du diagnostic. 13

3.4.2 Recherche de diagnostic différentiel 13

3.5 Evaluation de la sévérité de la maladie et recherche de comorbidités 15

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient 16

3.7 Conseil génétique 16

4 Prise en charge thérapeutique **17**

4.1 Objectifs 17

4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination 17

4.3 Prise en charge thérapeutique 18

4.3.1 Prise en charge cardiologique 18

4.3.2 Prise en charge vasculaire 19

4.3.3 Prise en charge respiratoire 19

4.3.4 Prise en charge ORL 20

4.3.5 Prise en charge ophtalmologique 20

4.3.6 Prise en charge orthopédique 21

4.3.7	Prise en charge endocrinologique	21
4.3.8	Prise en charge du neurodéveloppement	22
4.3.9	Prise en charge psychiatrique	23
4.3.10	Prise en charge péri opératoire	23
4.3.11	Prise en charge en médecine physique et réadaptation, rééducation et support.	24
4.3.11.1	Médecine physique et réadaptation	24
4.3.11.2	Kinésithérapie	24
4.3.11.3	Ergothérapie	24
4.3.11.4	Activité Physique Adaptée	24
4.3.11.5	Prise en charge orthophonique	25
4.3.11.6	Prise en charge psychologique	25
4.3.12	Prise en charge sociale	25
4.4	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	27
4.5	Recours aux associations de patients	27

5 Suivi

28

5.1	Objectifs	28
5.2	Professionnels impliqués et modalités de coordination	28
5.3	Rythme et contenu des consultations et calendrier de prise en charge	29
5.3.1	Bilan initial	29
5.3.2	Suivi dans la petite enfance (0-3ans)	30
5.3.3	Suivi jusqu'à la puberté (3-11ans)	30
5.3.4	Suivi jusqu'à l'âge adulte (11-18ans)	30
5.3.5	Suivi à l'âge adulte	31
5.3.6	Calendrier de suivi	31

Liste des abréviations

AESH : Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap
ALD : Affection Longue Durée
APA : Activité Physique Adaptée
BMP : Bone Morphogenic Protein
CAMSP : Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CC : Centre de Compétence
CR : Centre de Référence
DA : Dysplasie Acromicrique
DG : Dysplasie Géléophysique
DS : Déviation Standard
ECG : Electrocardiogramme
EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires
FDRCV : Facteur de Risque Cardio-Vasculaire
GH : Hormone de croissance
HDL : High Density Lipoprotein
HTA : Hypertension artérielle systémique
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
HTIC : Hypertension Intracrânienne
IME : Institut Médico-éducative
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ITEP : Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique
LH-RH : Hormone de Libération de la Luteinostimuline
MDPH : Maison Départemental pour les Personnes Handicapées
MPR : Médecine Physique et Réadaptation
ORL : Oto-rhino-laryngologie
PAI : Projet d'Accueil Individualisé
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
QI : Quotient Intellectuel
SAOS : syndrome d'apnée du sommeil
SMAD : Mothers against decapentaplegic homolog
SMY : Syndrome de Myhre
SWM : syndrome de Weill-Marchesani
TDM : Tomodensitométrie
TGFB : Transforming growth factor beta
ULIS : Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

Introduction

Le syndrome de Myhre (SMy) (MIM#139210 et n°ORPHA 2588) est une maladie rare faisant partie du groupe des dysplasies acroméliques. Sa prévalence est mal connue, elle est estimée à moins de 1 / 1 000 000.

Le SMy a été défini en 1981 par l'association d'une petite taille, d'une brachydactylie, des particularités morphologiques faciales (prognathisme, fentes palpébrales étroites, hypoplasie maxillaire), d'une peau épaisse, d'un aspect pseudo-musclé, de particularités squelettiques (extrémités courtes, élargissement des pédicules vertébraux, épaississement de la voûte du crâne) et d'une raideur articulaire. En 1998, ce syndrome avait été décrit sous l'appellation LAPS syndrome (sténose laryngo-trachéale, arthropathie, prognathisme, petite taille).

Des variations pathogènes monoalléliques du gène *SMAD4*, d'expression dominante sont à l'origine du SMy. Des variations récurrentes faux sens correspondant à p.Ile500Thr, p.Ile500Val, p.Ile500Met et p.Arg496Cys ont été identifiées. Ces variants sont situés dans le domaine Mad Homology 2 (MH2) de *SMAD4* et participent à l'oligomérisation de SMAD et à la transduction du signal TGFβ / BMP. Ils entraînent un gain de fonction de SMAD4 avec une meilleure stabilité de la protéine mutante par défaut d'ubiquitination, et finalement une perturbation de l'expression des gènes cibles de TGFβ et de BMP, impliqués dans l'homéostasie de la matrice extracellulaire. Le tableau clinique qui en résulte est une pathologie évolutive touchant le tissu osseux et conjonctif avec des atteintes multi-systémiques progressives

En période prénatale et périnatale, les patients présentent un retard de croissance intra-utérin avec en conséquence un petit poids de naissance et un retard statural dès les premières années de vie. Des pathologies malformatives cardiaques (communication inter-auriculaire, communication inter-ventriculaire, complexe de Shone) et digestive (sténose de l'œsophage) peuvent être détectées à cette période.

Durant la petite enfance, un retard de développement psychomoteur, une surdité et des troubles du neurodéveloppement de sévérité variable peuvent se manifester.

Vers l'âge de 6 ans, les traits morphologiques caractéristiques (prognathisme, fentes palpébrales étroites) sont plus significatifs. Le tableau se complète par des limitations articulaires, et un épaississement de la peau. Les radiographies du squelette retrouvent les anomalies squelettiques caractéristiques. Un suivi cardiologique et vasculaire doit être débuté dès cette période avec une surveillance de la tension artérielle systémique et de la pression pulmonaire, ainsi qu'un bilan morphologique vasculaire à la recherche de sténose au niveau abdominal et carotidien. Une atteinte respiratoire obstructive est retrouvée chez 13% des patients. Elle est fréquemment décrite comme multi-étagée et peut toucher la totalité des voies aériennes

L'adolescence et la vie adulte sont marquées par une aggravation des atteintes sténosantes au niveau respiratoire et vasculaire. La surveillance doit être rigoureuse car les complications aiguës sont potentiellement fatales. Les facteurs de risques cardiovasculaires tels qu'hypertension artérielle systémique, diabète et surpoids doivent faire l'objet d'une attention particulière.

Par ailleurs SMAD4 est impliqué dans la différenciation neuronale, y compris dans la génération d'interneurones, ainsi que dans la migration et la différenciation des cellules gliales, ce qui explique vraisemblablement le fait que la plupart des patients rencontrent des troubles du neurodéveloppement et des troubles psychiatriques.

Tout au long du suivi, une prise en charge sociale et psychologique doit donc se faire en parallèle du suivi somatique.

1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

Ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a pour objectif d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge initiale et le suivi des malades atteints du syndrome de Myhre (SMY) sur l'ensemble du territoire français. Ainsi, il s'agit de proposer aux professionnels de santé impliqués une prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale ainsi qu'un parcours de soins idéal. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste.

Ce document est un cadre de réflexion et n'a pas vocation à se substituer à une prise en charge médicale personnalisée. Ce PNDS ne peut pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Ce protocole décrit la prise en charge de référence, en 2025 d'un patient atteint du syndrome de Myhre. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012.

2 Diagnostic et évaluation initiale

2.1 Objectifs

L'histoire naturelle du SMy est marquée par des affections chroniques pouvant engendrer des complications aiguës responsables de décès précoce. Les objectifs de la prise en charge sont :

- Savoir évoquer le syndrome de Myhre
- Confirmer le diagnostic : diagnostic positif et élimination des diagnostics différentiels
- Rechercher les complications associées et leur retentissement
- Préciser la prise en charge pour le suivi thérapeutique et la prévention des complications
- Annoncer et expliquer la pathologie au patient et à sa famille
- Proposer un conseil génétique

2.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le diagnostic peut être suspecté par les pédiatres et/ou les médecins néonatalogistes et/ou les spécialistes confrontés à un symptôme associé voire une complication.

La prise en charge ultérieure est multidisciplinaire et pluriprofessionnelle, coordonnée par le médecin spécialiste, en concertation avec le centre de référence et/ou le centre de compétence.

Les différents spécialistes médicaux impliqués sont :

Néonatalogistes

Pédiatres et médecins généralistes

Généticiens cliniciens et biologistes

Médecins urgentistes et réanimateurs confrontés à une complication révélatrice

Chirurgiens orthopédistes et rhumatologues

Médecins Physique et Réadaptation

Cardiologues

Pneumologues

Otorhinolaryngologistes

Endocrinologues

Neurologues

Psychiatres

Pédopsychiatres

Tout autre médecin spécialiste confronté à un symptôme associé

Elle inclut également des professionnels paramédicaux

Kinésithérapeute

Psychologue

Psychomotricien

Ergothérapeute

Orthophoniste

Assistante sociale

2.3 Circonstances de découverte et suspicion du diagnostic

2.3.1 Description clinique en suivant l'histoire naturelle de la maladie

- **En période anténatale, périnatale et chez le nourrisson**

En période anténatale, le diagnostic est possible au décours d'une analyse moléculaire (ex : exome) à la suite d'une amniocentèse devant des signes cliniques non spécifiques comme une clarté nucale ou des anomalies cardiaques. Le retard de croissance intra-utérin est très fréquent. Celui-ci est généralement modéré en prénatal autour de -2 DS, mais il devient plus sévère en post-natal, avec un infléchissement statural inférieur à -3 DS. Sur le plan squelettique, la brachydactylie est fréquemment décrite.

Des anomalies malformatives cardio-vasculaires de sévérité variable sont identifiées chez plus de la moitié des patients. Elles ne sont pas spécifiques ; on retrouve des défauts septaux interatrial ou interventriculaire, une persistance du canal artériel, une coarctation de l'aorte, une hypoplasie de l'aorte descendante, une sténose valvulaire aortique et/ou mitrale. Ces pathologies peuvent être combinées et constituent alors un complexe de Shone, à savoir une coarctation de l'aorte, des valves mitrales en parachute, un anneau sténosant supra-valvulaire mitral, une sténose sous-aortique et une sténose valvulaire aortique. De façon moins fréquente, une atrésie de l'œsophage peut être retrouvée. Les particularités faciales sont peu évocatrices en période périnatale, car difficilement identifiables à cet âge.

Bien que peu spécifique, l'association d'un retard de croissance, d'une brachydactylie et d'anomalies cardiaques peut constituer un point d'appel.

- **Dans la période de la jeune enfance**

Dans les premières années de vie, les traits morphologiques caractéristiques (prognathisme, fentes palpébrales étroites, hypoplasie maxillaire) sont peu marqués. Les patients présentent dans la majorité des cas des troubles du neurodéveloppement, avec notamment un retard de développement pouvant être de modéré à sévère (retard psychomoteur, retard de langage), et plus rarement un trouble des interactions sociales. Des troubles sensoriels auditifs (hypoacousie et surdité) sont fréquents.

L'association d'un retard de croissance, d'une brachydactylie, d'anomalies cardiaques, d'un retard de neurodéveloppement et d'une surdité peut orienter vers le diagnostic.

- **Dans la période de l'enfance**

Autour de l'âge de 6 ans, le retard statural est constant, les particularités faciales décrites précédemment sont plus évidentes, et c'est également à cette période qu'apparaissent deux signes cliniques très spécifiques : les limitations articulaires et l'épaississement de la peau caractéristiques du SMY. Des particularités telles que l'élargissement des pédicules vertébraux, les épiphyses en cônes et l'épaississement de la voûte du crâne peuvent constituer un faisceau d'arguments radiologiques en faveur du diagnostic.

Des anomalies sténosantes au niveau vasculaire et respiratoire peuvent être décelées : sténoses artérielles des gros et moyens vaisseaux, sténoses des voies aériennes pouvant être multi-étagées. Ces atteintes sont souvent asymptomatiques à cette période, mais il est important de réaliser une évaluation cardiologique et pneumologique précoce car elles sont évolutives et potentiellement menaçantes. Une atteinte des séreuses avec pleurésie ou péricardite peut survenir dans l'enfance. Elles se manifestent sans facteur déclenchant identifiable et peuvent être récidivantes. Certains enfants peuvent avoir des infections respiratoires à répétition et un déficit immunitaire doit être recherché. Sur le plan neurodéveloppemental, les troubles du spectre autistique peuvent devenir plus évidents chez certains patients, et les troubles des apprentissages peuvent devenir plus invalidants avec l'entrée à l'école primaire.

- **Dans la période de l'adolescence et adulte**

L'adolescence est marquée par une aggravation des atteintes respiratoires (syndrome d'apnée du sommeil, sténose laryngée ou trachéale) et vasculaire (hypertension artérielle pulmonaire, complications ischémiques aiguës). La sévérité de ces atteintes conditionne le pronostic du patient. On note aussi l'apparition de facteurs de risques cardiovasculaires tels que l'hypertension artérielle systémique, le diabète et le surpoids. L'évolution psychiatrique

peut, même si cela semble rester rare, mener à l'émergence d'un trouble psychotique ou d'un trouble de l'humeur chez certains patients. A l'entrée dans la vie adulte, les patients rencontrent des troubles de la fertilité consécutifs en partie à un hypogonadisme. Il a été décrit dans la littérature quelques patients adultes atteints de pathologies tumorales malignes notamment des carcinomes de l'endomètre et des tumeurs du système nerveux (gliome, méningiome et schwannome).

2.3.2 Physiopathologie du syndrome de Myhre

La physiopathologie exacte du SMY reste encore floue à ce jour. La présence de multiples anomalies congénitales est corrélée au profil d'expression du gène qui est exprimé de façon ubiquitaire dans le développement embryonnaire et dans la plupart des tissus et cellules adultes. *SMAD4* est un médiateur du signal TGFβ/BMP qui joue un rôle important dans la régénération tissulaire, la différenciation cellulaire, le développement embryonnaire et la régulation du système immunitaire.

L'inactivation ciblée de *SMAD4* dans les chondrocytes de souris entraîne un nanisme, avec des anomalies histologiques du cartilage de croissance, associé à une perte d'audition neurosensorielle due à des anomalies de taille et d'histologie au niveau de la cochlée. Cela confirme le rôle de *SMAD4* dans le développement de l'oreille interne et explique en partie l'apparition d'une surdité chez certains patients atteints du SMY. L'inactivation ciblée de *SMAD4* dans les ostéoblastes de souris a révélé qu'il participe également à l'homéostasie osseuse postnatale. Cette fonction pourrait expliquer les anomalies osseuses et les particularités morphologiques faciales (notamment le prognathisme et l'hypoplasie maxillaire) observés chez les patients. Enfin, les troubles du neurodéveloppement sont vraisemblablement expliqués par les fonctions de *SMAD4* au cours du développement cérébral qui ont été démontrées jusqu'ici : différenciation et migration des cellules gliales (différenciation des astrocytes, migration des oligodendrocytes dans le prosencéphale), différenciation neuronale (dont la génération d'interneurones), et régulation de la balance excitation/inhibition dans l'hippocampe.

2.3.3 Description clinique détaillée par système

- **Sur le plan de la croissance**

Le retard de croissance intra-utérin puis post-natal est fréquent. Ce retard est principalement statural ; il est modéré en prénatal, autour de -2 DS, mais il se majore en post-natal avec une taille finale comprise entre - 2 et - 4 DS à l'âge adulte.

Concernant le périmètre crânien (PC), il est à la naissance est entre -1,5 DS et -3 DS pour la moitié des patients, et évolue ensuite dans les mêmes déviations standard.

Vers l'âge de 6 ans, les patients développent un aspect trapu et pseudo-musclé, caractéristique du SMY. Une surcharge pondérale vers l'adolescence est retrouvée dans un tiers des cas.

- **Sur le plan des particularités faciales**

Les caractéristiques morphologiques faciales telles que le prognathisme, l'hypoplasie maxillaire, les fentes palpébrales étroites sont constantes. Des petites oreilles, une racine du nez large, une lèvre supérieure fine, un philtrum court, une petite bouche, des sourcils épais et un cou court sont retrouvés fréquemment. Bien qu'il soit possible de les identifier chez le nourrisson, ces caractéristiques se développent progressivement durant la jeune enfance.

- **Sur le plan squelettique**

Le SMY est caractérisé par des anomalies squelettiques, sans signe pathognomonique.

La brachydactylie, les métacarpes courts, des orteils courts sont constants. Une analyse radiologique détaillée permet d'identifier des épiphyses en cônes au niveau des phalanges intermédiaires de la main. On retrouve de façon moins spécifique d'autres particularités comme une clinodactylie, une camptodactylie ou une syndactylie 2-3 au niveau des orteils. Ces anomalies au niveau des extrémités sont identifiables dès les premières années de vie.

Au niveau du squelette axial, les patients ont une voûte du crâne épaissie, un élargissement des pédicules vertébraux, une hypoplasie des ailes iliaques et des côtes larges. Au niveau des os longs, on retrouve des os longs tubulaires raccourcis et des cols fémoraux courts. Ces particularités radiologiques sont généralement décelées à la fin de la petite enfance.

Sur le plan fonctionnel, une limitation des amplitudes articulaires s'installe chez la majorité des patients à partir de l'enfance. Elle débute par les extrémités avec une raideur progressive des doigts, des orteils puis évolue vers une atteinte plus globale au niveau du coude et des genoux puis épaules et hanches.

- **Sur le plan sensoriel**

Les atteintes auditives sont fréquentes dans le SMY avec une surdité chez la moitié des patients, celle-ci pouvant être de transmission, de perception ou mixte. Une des étiologies de cette surdité est une fibrose de l'oreille moyenne, mécanisme également retrouvé dans l'épithélium respiratoire des voies aériennes (larynx et trachée).

Des atteintes visuelles avec des troubles de la réfraction sont décrites chez une majorité des patients, principalement une hypermétropie parfois associée à un strabisme. La cataracte est également une pathologie qui peut survenir durant l'adolescence.

- **Sur le plan cutané**

Les patients atteints du SMY présentent une peau épaissie et rigide typique très spécifique qui se développe durant l'enfance. On note également des difficultés de cicatrisation du tissu cutané avec des cicatrices chéloïdes et hypertrophiques.

- **Sur le plan cardiovasculaire**

- *Les atteintes congénitales*

Les cardiopathies congénitales concernent environ 60% des patients. Elles ont une présentation clinique large. On retrouve des anomalies isolées comme une communication interauriculaire ou interventriculaire, un canal artériel persistant, une coarctation de l'aorte mais également des cardiopathies complexes comme une tétralogie de Fallot, un complexe de Shone, qui est l'association d'une coarctation de l'aorte, d'un anneau sténosant supra-valvulaire mitral, d'une valve mitrale parachute, d'une sténose sous-aortique (membranaire ou musculaire) et d'une atteinte valvulaire aortique.

- *Les atteintes acquises*

L'épanchement péricardique est une manifestation bien décrite dans la littérature ; elle se manifeste sans facteur déclenchant identifié à ce jour. Elle survient principalement durant l'enfance et peut être récidivante.

Il a été décrit chez des patients jeunes adultes des situations de cardiomyopathie restrictive, la plus rare des cardiomyopathies. On retrouve une rigidité du muscle cardiaque dû à une fibrose du myocarde consécutive à une activation des fibroblastes, qui est un processus dépendant de TGF β , ce qui rejoint la physiopathologie de la mutation « gain de fonction » de *SMAD4* en cause dans le SMY. Par le même mécanisme, le remodelage artériel est aussi perturbé, rendant les artères plus rigides et favorisant l'hypertension artérielle, fréquemment retrouvée à partir de l'adolescence. De façon plus rare, il a été décrit des cas de péricardite constrictive potentiellement fatale, résultat d'une rigidité du péricarde associé à un épanchement péricardique.

Les patients peuvent développer de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Les étiologies sont variées avec des causes pré-capillaires, comme une sténose des artères pulmonaires, des causes post-capillaires comme une valvulopathie mitrale dans le cadre d'un complexe de Shone par exemple, mais aussi des causes secondaires sur une pathologie pulmonaire restrictive ou une obstruction chronique des voies aériennes. Ces cas d'HTAP sont généralement décelés à l'adolescence, sauf pour les patients atteints d'un complexe de Shone où elle se déclare dès l'enfance.

- Les atteintes vasculaires

Elles concernent les moyens et gros vaisseaux du système artériel. Les patients ont la particularité d'avoir un aspect « rigide » hypoplasique avec un calibre plus petit que la normale au niveau de l'aorte descendante, de ses branches collatérales comme le tronc cœliaque, l'artère splénique, les artères mésentériques et les artères rénales. Les axes carotidiens sont aussi concernés.

Les complications vasculaires sont la survenue de sténose vasculaire, pouvant entraîner une hypoperfusion chronique des organes en aval mais aussi des accidents ischémiques aigus. En reprenant l'histoire clinique des patients, on constate que les anomalies vasculaires dites « sténosantes » sont décelables dès l'enfance vers 8 – 10 ans, sans manifestations cliniques, mais elles peuvent être symptomatiques chez l'adolescent et le jeune adulte, pouvant conduire à des tableaux d'hypoperfusion chronique et d'ischémie aigue au niveau viscéral et mais aussi cérébral.

• Sur le plan neurologique et psychiatrique

Une grande majorité de patients présente un retard des acquisitions dans le cadre d'un retard de neurodéveloppement et d'une déficience intellectuelle globale qui peut être de légère à sévère. On identifie dans l'enfance chez certains patients des troubles du spectre autistique, les difficultés d'adaptation sociale pouvant être plus marquées à l'entrée à l'école primaire qu'à l'école maternelle. A l'adolescence, des troubles du comportement et des manifestations psychiatriques de type psychotique ou thymique peuvent survenir. Ces troubles ne sont pas constants et certains patients adultes sont autonomes et intégrés sur le plan socio-professionnel.

L'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) permet d'identifier des variantes anatomiques du polygone de Willis avec un aspect « rigide » des vaisseaux, mais pouvant dans certains cas se compliquer par des sténoses vasculaires responsables d'un syndrome de Moya Moya et d'accident vasculaire ischémique aigue (cf : atteintes vasculaires). Au niveau parenchymateux, des hypersignaux de la substance blanche non spécifiques ont été retrouvés. On décrit également de rares cas d'hypertension intracrânienne idiopathique (HTIC) chez certains patients.

• Sur le plan respiratoire

Le SMY est responsable d'une atteinte obstructive, principalement au niveau choanal, laryngé et trachéal. La physiopathologie n'est pas encore bien comprise : il y a une part congénitale et

une part acquise à la suite de remaniement inflammatoire à la suite de geste traumatique (exemple : intubation).

Il a été retrouvé chez certains patients de l'emphysème pulmonaire possiblement consécutif à une sténose des voies aériennes plus distales. Les patients atteints du SMY ont une petite taille, le volume de la cage thoracique et donc le volume pulmonaire est réduit avec des côtes plus larges, conduisant à un syndrome restrictif multifactoriel.

Ces manifestations peuvent engendrer un syndrome d'apnée obstructive du sommeil et dans les cas les plus sévères, évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique. Les symptômes se manifestent durant l'enfance et s'intensifient à l'adolescence. La sévérité de l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic à long terme.

De façon moins spécifique, on identifie chez certains patients de l'asthme et des affections aiguës comme des pleurésies d'origine infectieuse ou inflammatoire.

L'imagerie thoracique par tomodensitométrie (TDM) peut retrouver des micro-calcifications non spécifiques au niveau des champs pulmonaires.

- **Sur le plan digestif**

Les atteintes du système digestifs sont moins fréquentes, mais nous pouvons noter la présence de pathologies sténosantes du tube digestif comme une atrésie de l'œsophage ou une sténose duodénale.

- **Sur le plan endocrinien et métabolique.**

Une avance pubertaire est très fréquente chez les filles. A l'âge adulte, les patientes présentent une infertilité dans un contexte d'insuffisance ovarienne.

A partir de l'adolescence, des facteurs de risques cardiovasculaires tels que le surpoids, des dyslipidémies, et un diabète de type 2 peuvent se manifester.

- **Sur le plan immunitaire et tumoral**

Le gène *SMAD4* est un médiateur du signal TGFβ/BMP qui joue un rôle important dans la régénération tissulaire, la différenciation cellulaire, le développement embryonnaire et la régulation du système immunitaire.

Des déficits immunitaires de type hypogammaglobulinémie ont été décrits. Ils se manifestent par des infections des voies respiratoires à répétition durant l'enfance. On décrit également dans la littérature des patients présentant des pathologies tumorales bénignes (tumeur du système nerveux : gliome, méningiome et schwannome) diagnostiquées à l'adolescence et des pathologies malignes (carcinome de l'endomètre) diagnostiquées chez l'adulte.

SMAD4 est un gène suppresseur de tumeur. Des mutations perte de fonction sont responsables du syndrome de polypose juvénile, caractérisé par la présence de polypes au niveau du tube digestif chez l'enfant et un taux de cancer colorectal augmenté. En revanche, dans le SMY, les mutations impliquant Ile500 et Arg496 sont de type gain de fonction. La physiopathologie est encore incomplètement élucidée mais elle est différente du syndrome de polypose juvénile.

2.4 Confirmation du diagnostic et diagnostics différentiels

2.4.1 Confirmation du diagnostic.

Il n'existe pas de critère diagnostique clinique préétabli à ce jour. Le diagnostic est suspecté par un faisceau d'arguments cliniques et radiographiques avant confirmation moléculaire.

Devant le polymorphisme clinique, le diagnostic clinique peut être rendu difficile au stade précoce (nourrisson et petite enfance). En pratique, il est recommandé d'effectuer une étude moléculaire chez les patients chez qui le diagnostic a été suspecté et d'adresser le patient au centre de référence ou de compétence le plus proche (cf. liste des centres de référence et de compétence en annexe).

La confirmation diagnostique chez le cas index est obtenue par la recherche de variation pathologique dans *SMAD4*. Des variations pathogènes monoalléliques du gène *SMAD4*, d'expression dominante sont à l'origine du SMY. A ce jour, les variants suivants ont pu être identifiés: p.Ile500Thr, p.Ile500Val, p.Ile500Met et p.Arg496Cys. L'étude génétique peut être proposée à tout âge, car elle peut apporter une information pronostique. Des études sont encore en cours pour démontrer une corrélation entre le génotype et le phénotype. En effet, les mutations touchant le résidu Ile500 semble donner des phénotypes plus sévères par rapport à la mutation affectant Arg486.

SMAD4 (18q12.2) code pour une protéine de la famille SMAD (mothers-against-DPP homolog), qui est considérée comme un suppresseur de tumeur. Elle agit en tant que médiateur au sein d'un complexe composé d'hétérodimères de SMADs (*SMAD1*, *SMAD2*, *SMAD3*, *SMAD5* et *SMAD8*). Ce complexe se transloque dans le noyau pour induire l'expression des gènes cibles de TGFβ / BMP. Les mutations observées dans le SMY sont de type gain de fonction, responsables d'une meilleure stabilité de la protéine mutante en diminuant l'ubiquitination de *SMAD4* et entraînant une perturbation de l'expression de gènes cibles impliqués dans l'homéostasie de la matrice extracellulaire. Toutes les mutations identifiées jusqu'à présent sont situées dans le domaine MAD homology 2 (MH2) et sont directement impliquées dans l'activation transcriptionnelle.

2.4.2 Recherche de diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels principaux sont les autres pathologies du groupe des dysplasies acroméliques : la dysplasie acromicrique (DA), la dysplasie gélophysique (DG) et le syndrome de Weill-Marchesani (SWM).

La DG, la DA et le SWM font partie du groupe des dysplasies acroméliques qui regroupent quatre entités cliniques, comprenant également le syndrome de Myhre. Il s'agit de dysplasies squelettiques rares caractérisées par une petite taille, des extrémités courtes, une raideur articulaire progressive, une peau épaisse, et un aspect pseudomusclé.

- Les patients présentant une DG ont des particularités morphologiques comprenant un visage rond, une expression « joviale », un petit nez avec narines antéversées et une arête nasale large, un philtrum long et aplati, une lèvre supérieure fine, des fentes palpébrales étroites. L'évolution est marquée par la survenue de complications cardiorespiratoires pouvant être progressives et mettant en jeu le pronostic vital des patients.

- Les patients avec DA présentent plutôt des sourcils bien dessinés, de longs cils, un nez bulbeux avec narines antéversées, des lèvres épaisses et une petite bouche, un philtrum long et proéminent. La prévalence de ces deux dysplasies est mal connue mais est estimée à environ 1/1 000 000.

Le diagnostic de DA et DG doit être évoqué devant un retard de croissance, à périmètre crânien conservé, apparaissant au cours de la première année de vie et des extrémités courtes associés à des particularités morphologiques. La distinction entre la DA et la DG se fait notamment devant la survenue de complications cardiorespiratoires, plus sévères et progressives dans la DG. Le pronostic est ainsi plus défavorable dans la DG avec l'apparition de valvulopathie, HTAP, asthme, et sténose laryngotrachéale au cours de l'évolution. Le développement psychomoteur est normal.

- Le SWM a été décrit historiquement par 2 ophtalmologistes en 1932 et 1939. La présentation clinique globale est similaire au SMY avec une petite taille, une brachydactylie, une raideur articulaire inconstante, une peau épaisse, un aspect pseudomusclé. La prévalence du SWM est estimée à environ 1/100 000. Cependant, les patients présentent des manifestations ophtalmologiques caractéristiques du SWM : microsphérophakie, subluxation du cristallin avec forte myopie, glaucome, cataracte. La principale complication oculaire est le glaucome secondaire dit phacogénique, classiquement révélé par des épisodes de blocages pupillaires et crises itératives d'hypertonie oculaire par fermeture de l'angle irido-cornéen. Les signes radiologiques comprennent un raccourcissement des os longs, un retard d'âge osseux, des phalanges proximales élargies. La petite taille concerne la plupart des patients présentant un SWM. La taille adulte moyenne se situe entre 1,40 m et 1,70 m chez l'homme, et 1,30 m et 1,60 m chez la femme. Des manifestations cardiaques sont fréquentes comme une sténose de la valve pulmonaire, une insuffisance de la valve mitrale, une sténose de la valve aortique, une persistance du canal artériel, ou une communication interventriculaire. Des cas d'anévrysme de l'aorte thoracique et de dissection carotidienne ont été décrits. Le retard intellectuel est rare et reste modéré quand il est présent. Dans le SWM, des cas de sténose trachéale ont déjà été décrits.

Sur le plan moléculaire :

La DG et la DA sont liées à des variations pathogènes hétérozygotes monoalléliques dans les gènes *FBN1* et *LTBP3* qui sont impliquées dans les formes autosomiques dominantes de DG et DA tandis que des variations homozygotes ou hétérozygotes composites dans le gène *ADAMTSL2* sont associées à la forme autosomique récessive de DG.

Pour le SWM, plusieurs modes de transmission sont décrits : mode autosomique récessif (*ADAMTS10*, *ADAMTS17*, *LTPB2*) et autosomique dominant (*FBN1*).

2.5 Evaluation de la sévérité de la maladie et recherche de comorbidités

Un bilan initial doit être effectué pour rechercher les manifestations de la maladie et les complications associées. Il constitue le point de départ du suivi qui doit être mis en place. Le pronostic du SMY repose sur l'apparition des complications à risque vital liées aux atteintes respiratoires et cardiovasculaires.

Le bilan initial doit ainsi comporter un examen clinique complet mais aussi orienté sur les organes cibles des atteintes multi-systémiques :

- Bilan de la croissance : taille, poids, calcul de l'indice de masse corporelle, périmètre crânien, courbe de croissance, stade pubertaire

- Bilan audiométrique

- Bilan neurologique et neuropsychologique : évaluation du développement psychomoteur et cognitif, évaluation neuropsychologique, recherche de trouble des apprentissages

- Bilan psychiatrique : recherche de troubles du comportement, troubles du spectre autistique et troubles psychotiques

- Bilan cardiologique : ECG, échocardiographie pour un bilan morphologique et fonctionnel, évaluation des pressions artérielles systémiques et pulmonaires. Recherche de facteur de risque cardiovasculaire (diabète, dyslipidémie, HTA)

- Bilan respiratoire : enregistrement polygraphique du sommeil à la recherche de SAOS systématique, épreuve fonctionnelle respiratoire à la recherche de syndrome obstructif ou restrictif, TDM thoracique

- Bilan ORL : recherche d'une hypertrophie adéno-amygdalienne, examen endobuccal et nasofibroskopie à la recherche d'une sténose nasale, et d'une obstruction pharyngée ou laryngée, otoscopie à la recherche d'une otite sérumuqueuse

- Bilan des voies aériennes en cas de doute sur un obstacle/sténose laryngo-trachéal : TDM cervico-thoracique des voies aériennes (de l'épiglotte à carène).

- Bilan rhumatologique et orthopédique : Examen de la marche, examen des articulations (recherche d'une limitation de la mobilité articulaire, d'un fessum de coudes et de hanches), évaluation de la statique rachidienne, examen radiographique du squelette.

- Bilan ophtalmologique : mesure de l'acuité visuelle et fond d'œil, à la recherche de myopie, astigmatisme, hypermétropie, cataracte, œdème papillaire.

- Bilan immunitaire : bilan sanguin avec NFS, typage lymphocytaire, dosage pondéral des immunoglobulines.

Bilan endocrinologique : évaluation d'une puberté précoce, d'un surpoids, d'un diabète.

Bilan dentaire pour ne pas méconnaître une potentielle source infectieuse, surtout dans le contexte de cardiopathie/atteinte respiratoire/déficit immunitaire.

L'exhaustivité du bilan doit être adaptée en fonction de l'âge du patient, un tableau synthétise la conduite à tenir recommandée en fonction de l'âge (cf : paragraphe 5.3.6)

2.6 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'une consultation dédiée par le médecin spécialiste ayant évoqué le diagnostic, ou le médecin prescripteur de l'analyse moléculaire ayant permis de confirmer le diagnostic.

L'objectif est de donner au patient et/ou ses représentants légaux s'il est mineur, les principales caractéristiques de la maladie, les possibilités de prise en charge et de suivi, ainsi que les possibilités de conseil génétique.

L'information donnée porte essentiellement sur la nature de la maladie et son mode de transmission, les symptômes et les signes d'alerte qui doivent conduire à une consultation rapide, les traitements, les complications possibles, la planification des consultations de suivi, les mesures d'accompagnement social (médecine scolaire ou médecine du travail). Le cas particulier de la grossesse peut être abordé selon les circonstances.

Le soutien psychologique au patient et à sa famille est vivement recommandé. Les médecins référents du patient sont avertis du diagnostic et de la prise en charge par un courrier reprenant les différents points discutés lors de la consultation d'annonce. Compte tenu de la complexité des informations délivrées, l'organisation d'une seconde consultation quelques semaines après l'annonce du diagnostic peut s'avérer nécessaire pour reprendre avec la famille les questions restées en suspens. Un suivi psychologique y sera associé en fonction des besoins de la famille.

Le centre de référence propose un suivi pluridisciplinaire, quand cela est possible, dans le cadre d'un hôpital de jour coordonné par le médecin spécialiste référent, afin de faciliter l'accompagnement du patient et de sa famille et regrouper les différents examens nécessaires au suivi.

2.7 Conseil génétique

Des variations pathogènes monoalléliques du gène *SMAD4* sont à l'origine du syndrome de Myhre. Le mode de transmission est de type autosomique dominant, bien que la sévérité soit variable, la pénétrance est complète.

En cas de variation survenue de novo chez le probant, les parents ont un risque faible de récurrence pour une prochaine grossesse (estimé à 1% lié au risque de mosaïque germinale). Le cas index a 50 % de probabilité de transmettre la variation à sa descendance et donc 50% de probabilité d'avoir un enfant porteur de la maladie (pénétrance complète). Le conseil génétique est en revanche rassurant pour la fratrie, qui n'a pas de risque supérieur à celui de la population générale de donner naissance à un enfant atteint de la pathologie.

En cas de variation héritée d'un des parents (et donc atteint de la maladie), le couple a une probabilité de 50 % d'avoir un enfant porteur de la maladie à chaque grossesse. Une consultation de génétique devra être proposée afin d'envisager les différentes possibilités pour une future grossesse.

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications
- Augmenter le taux de survie des formes graves
- Améliorer la fonction cardio-respiratoire
- Améliorer la fonction squelettique, la croissance, la mobilité, l'autonomie, la qualité de vie, traiter la douleur
- Prévenir les complications orthopédiques
- Assurer une prise en charge précoce pluridisciplinaire afin de diminuer les répercussions de la maladie
- Assurer une éducation thérapeutique du patient et de sa famille

3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La suspicion diagnostique peut être faite par les pédiatres et/ou les médecins néonatalogistes et/ou les spécialistes confrontés à un symptôme associé voire une complication. La prise en charge ultérieure est multidisciplinaire et pluriprofessionnelle, coordonnée par le médecin spécialiste, en concertation avec le centre de référence et/ou le centre de compétence.

Les différents spécialistes médicaux impliqués sont :

Néonatalogistes

Pédiatres et médecins généralistes

Généticiens cliniciens et biologistes

Médecins urgentistes et réanimateurs confrontés à une complication révélatrice

Chirurgiens orthopédistes et rhumatologues

Médecine Physique et Réadaptation

Cardiologues

Pneumologues

Otorhinolaryngologistes

Endocrinologues

Neurologues

Psychiatres

Pédopsychiatres

Tout autre médecin spécialiste confronté à un symptôme associé

Elle inclut également des professionnels paramédicaux

Kinésithérapeutes

Psychologues

Psychomotriciens

Ergothérapeutes

Orthophonistes

Assistants sociales

Conseillers en génétique

3.3 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique du SMY est symptomatique et rééducative. Elle comporte des points de vigilance pour prévenir, dépister et traiter les complications résultant de l'histoire naturelle de la maladie.

3.3.1 Prise en charge cardiologique

Un bilan cardiologique initial est indispensable afin de dépister des cardiopathies congénitales ou acquises et leurs complications.

Dans le SMY, les patients présentant un canal artériel persistant nécessiteront pour la plupart une fermeture par voie chirurgicale. Concernant les communications inter-auriculaire et interventriculaire, s'il n'y a pas de retentissement clinique, une surveillance clinique et échographique peut suffire car la fermeture est spontanée dans la majorité des cas.

Les cardiopathies valvulaires et/ou complexes (ex : complexe de Shone) nécessiteront une prise en charge chirurgicale personnalisée dans un centre de référence. Toute indication de chirurgie cardiaque doit être discutée en réunion pluridisciplinaire afin de mesurer les bénéfices et les risques de l'intervention.

En ce qui concerne les cardiopathies acquises, une attention particulière doit être apportée à la recherche d'une péricardite en cas de dyspnée aiguë et/ou de douleur thoracique aiguë. La péricardite peut être récidivante et chronique. Elle peut évoluer défavorablement vers une péricardite constrictive, résultat d'une rigidité du péricarde associé à un épanchement péricardique. La prise en charge médicamenteuse par anti-inflammatoire non stéroïdien ou colchicine par voie orale est peu efficace, les patients nécessitent pour la plupart des cas une péricardiocentèse et en, cas de péricardite constrictive une péricardectomie peut être discutée.

Des symptômes tels qu'une asthénie, une dyspnée, des palpitations des malaises ou lipothymies chez un patient adolescent ou jeune adulte doivent faire rechercher une cardiomyopathie restrictive caractérisée par un profil de remplissage restrictif et une réduction du volume diastolique d'un ou des deux ventricules, avec une épaisseur pariétale et une fonction systolique conservées. Elle est causée par une fibrose du myocarde consécutive à une activation des fibroblastes, qui est un processus dépendant de TGF beta, ce qui rejoint la physiopathologie de la mutation gain de fonction de *SMAD4*. Les complications sont la fibrillation auriculaire et les complications thromboemboliques. Le traitement symptomatique repose sur les diurétiques, le traitement préventif de la fibrillation auriculaire et le traitement anticoagulant.

Les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) peuvent être traités par diurétiques et régime sans sel ainsi que l'oxygénothérapie ce qui permet de diminuer les signes de surcharge ventriculaire droite et d'améliorer la symptomatologie, s'il n'y a pas de facteur aggravant identifié. Des traitements spécifiques peuvent être prescrits après une évaluation hémodynamique invasive dans un centre expert. L'HTAP peut évoluer de façon défavorable et entraîner une dyspnée d'effort sévère et une défaillance cardiaque droite, d'autant plus si elle est associée à une sténose des voies aériennes. Les efforts physiques et toute situation à risque de majorer l'hypoxie seront contre-indiqués.

L'hypertension artérielle systémique (HTA) est courante chez le patient adulte. La prise en charge médicamenteuse repose sur les diurétiques et les inhibiteurs calciques. Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire tel que le surpoids, les dyslipidémies et le diabète de type 2 est essentiel. Il ne présente pas de spécificité par rapport à un patient issu de la population générale. Un suivi cardiologique annuel au minimum sera nécessaire, la fréquence pourra être adaptée en fonction de chaque patient.

3.3.2 Prise en charge vasculaire

Les sténoses vasculaires conditionnent en partie la sévérité du SMY car elles peuvent se compliquer d'accident ischémique aiguë potentiellement sévère.

Un bilan vasculaire est essentiel. Il doit évaluer les grands axes abdominal, thoracique, carotidien et cérébral.

Un premier bilan est recommandé à partir de 8 ans, comportant une échographie vasculaire au niveau de l'aorte abdominale, des artères rénales et carotidiennes. Un suivi annuel est recommandé. Il pourra être complété par un angioscanner en cas suspicion de sténose. Une IRM cérébrale vasculaire sera également recommandée à partir de 10 ans.

Le traitement des sténoses vasculaires du SMY n'a pas de spécificité. Le traitement préventif repose sur des anti-aggrégants plaquettaires et une prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire. En cas d'accident ischémique aigu cérébral, le patient doit être pris en charge dans une unité neuro-vasculaire, un traitement par thrombolyse sera envisagé.

En cas d'hypoperfusion chronique avec une dégradation significative de la réserve vasculaire, une revascularisation chirurgicale peut être envisagée. Toute indication chirurgicale doit être discutée en réunion pluridisciplinaire afin de mesurer les bénéfices et les risques de l'intervention.

3.3.3 Prise en charge respiratoire

Les patients atteints du SMY présentent des troubles ventilatoires mixtes :

- Un trouble restrictif multifactoriel en rapport avec la petite taille, un volume thoracique et pulmonaire réduits, une mauvaise compliance thoracique
- Des sténoses possibles des voies respiratoires, supérieures et/ou inférieures, potentiellement associées à des apnées obstructives du sommeil (SAOS)
- Une hyperréactivité bronchique réversible
- Des anomalies bronchiolaires (aspect tomодensitométrique en mosaïque) d'origine multifactorielle

Selon leur gravité, ces troubles peuvent entraîner un syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil (SAHOS), une dyspnée à l'effort puis au repos et dans les cas les plus sévères, évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique. Une surveillance respiratoire régulière est nécessaire avec des explorations fonctionnelles respiratoire (EFR) à partir de 6 ans, et même à partir de 3 ans en cas de symptômes. Une polysomnographie (ou à défaut une polygraphie) doit être réalisée en cas de symptômes évocateurs de SAHOS. La réalisation d'un scanner thoracique n'est pas systématique. Le traitement médicamenteux n'est pas spécifique. Corticoïdes inhalés et β 2-mimétiques inhalés sont proposés en cas d'hyperréactivité bronchique. Une ventilation non invasive nocturne est indiquée en cas de SAOS, de même qu'une oxygénothérapie en cas d'insuffisance respiratoire.

En cas de suspicion de sténose des voies respiratoires, un bilan morphologique avec une TDM cervicale et thoracique couplée à une évaluation endoscopique sera nécessaire. (Sur le traitement des sténoses paragraphe 4.3.4. prise en charge ORL et paragraphe 4.3.10. prise en charge pré-opératoire).

Les infections broncho-pulmonaires doivent être traitées par antibiothérapie adaptée en cas d'épisodes à répétition dans l'enfance. Il faudra rechercher un déficit immunitaire par hypogammaglobulinémie et un traitement substitutif d'immunoglobulines pourra être recommandé le cas échéant. De façon moins spécifique, les patients peuvent développer des pleurésies infectieuses ou inflammatoires ; une documentation microbiologique sera nécessaire.

3.3.4 Prise en charge ORL

- Prise en charge auditive

Le dépistage auditif est essentiel chez les patients atteints du SMy, car plus de la moitié des patients développent une perte de l'audition, celle-ci pouvant être de transmission, de perception ou mixte. Un bilan auditif annuel à partir de la 1^{ère} année est indispensable car ces troubles impactent l'acquisition du langage et le neurodéveloppement de l'enfant. La prise en charge de la déficience auditive peut nécessiter une prothèse auditive et le type de surdité, elle s'accompagnera d'un bilan et d'une rééducation orthophonique.

Les patients sont également sujets aux otites infectieuses à répétitions, et otites séro-muqueuses chroniques. Les épisodes infectieux aigus doivent être traités par une antibiothérapie adaptée et la mise en place d'aérateurs trans-tympaniques peut se discuter en cas de récurrence, de complication ou chronicité.

La prise en charge auditive des patients ne présente pas de spécificité par rapport au syndrome sous-jacent.

- Prise en charge des voies respiratoires supérieures

La sténose des voies respiratoires est une atteinte assez spécifique au patient avec un SMy; elle peut concerner les choanes, le larynx et la trachée. Une atteinte sous-glottique multi-étagée peut s'observer dans les cas les plus sévères.

En cas de sténose laryngo-trachéale, le traitement doit être aussi peu invasif que possible : corticoïdes locaux en nébulisation, ventilation non invasive au masque, ou dilatations laryngo-trachéales au ballonnet peuvent être proposés.

Dans une sténose sous-glottique ou trachéale haute sévère, une trachéotomie à long terme peut être nécessaire. Pour ces patients, le risque spécifique de la trachéotomie est le développement de sténose sous-canulaire, par irritation. Dans ce cas, en dehors des corticoïdes locaux et des dilatations, il peut être utile de changer le matériau de la canule, ainsi que son diamètre ou sa longueur. Afin de limiter le risque de sténose des voies ariennes, les intubations endotrachéales doivent avoir des indications limitées, être réalisées avec des sondes de petits diamètres et être laissées en place le moins longtemps possible, car cette zone est à risque de majoration rapide des remaniements locaux inflammatoires et granulomateux.

Une consultation ORL est indispensable avant toute intubation programmée (cf. paragraphe 4.3.10. consacrée au bilan préopératoire).

3.3.5 Prise en charge ophtalmologique

Les troubles ophtalmologiques classiques (myopie, hypermétropie, strabisme...) sont très fréquents. Ils doivent être dépistés précocement et systématiquement. Outre un examen ophtalmologique au diagnostic de la maladie, les examens systématiques recommandés sont réalisés :

- La première semaine de vie (en général par le pédiatre de la maternité qui alertera l'ophtalmologiste en cas d'anomalie évidente)
- A 2 mois (rechercher une poursuite oculaire, un strabisme, en général par le pédiatre)
- Entre 9 et 15 mois, par un ophtalmologiste
- Entre 2 ans et demi et 3 ans (avant l'entrée en école maternelle), par un ophtalmologiste
- A 6 ans (à l'entrée à l'école élémentaire), par un ophtalmologiste

Tout signe d'appel implique un examen rapide, sans suivre le calendrier classique.

La présence d'un aspect d'œdème papillaire doit être recherchée car les patients peuvent développer une hypertension intracrânienne idiopathique et son existence nécessite une évaluation dans un centre de référence. La prise en charge est médicamenteuse : elle repose sur l'acétazolamide.

3.3.6 Prise en charge orthopédique

Une surveillance orthopédique annuelle chez l'enfant et tous les 2 à 3 ans chez l'adulte est nécessaire pour l'évaluation clinique de la statique rachidienne, des raideurs et/ou des douleurs articulaires. Une évaluation de la douleur est nécessaire à chaque consultation. Le patient peut être adressé en consultation algologique (consultation douleur ou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (CETD)) en cas de difficultés de prise en charge de la douleur par les mesures classiques. Un bilan radiographique sera réalisé selon les besoins.

Des études ont montré un impact positif de l'administration du losartan sur la désorganisation de la matrice extra-cellulaire permettant une amélioration des raideurs articulaires sur le SMY. Le Losartan, antagoniste du récepteur de type I de l'angiotensine II, ciblerait la suractivation de la voie TGF β . Aucun essai thérapeutique n'est en cours à ce jour

3.3.7 Prise en charge endocrinologique

Le retard de croissance dans le SMY entraîne une petite taille avec des os longs courts (taille finale comprise entre -2 et -4 DS) prédominant sur les extrémités (brachymétacarpie et brachymétatarsie). Il est recommandé de surveiller la croissance chez l'enfant de façon rapprochée jusqu'à la taille finale (tous les mois jusqu'à l'âge de 6 mois, tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 2 ans, tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 3 ans, puis tous les ans). Si une cassure de courbe de croissance est constatée, un bilan pédiatrique systématique incluant une évaluation du taux d'IGF1 circulant et une analyse de la sécrétion stimulée d'hormone de croissance doit être réalisé.

Sur le plan thérapeutique, le traitement par hormone de croissance (GH) n'est pas standardisé, et il est difficile d'évaluer son efficacité dans cette population de patients. Une observation chez un seul patient a montré une amélioration de la taille en combinant un traitement par GH et un inhibiteur de l'aromatase, le letrozole, pour retarder la fermeture prématurée des cartilages de croissance, mais ces données sont insuffisantes pour démontrer le bénéfice de cette association dans ce contexte d'utilisation. De plus, les inhibiteurs de l'aromatase n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché pour la population pédiatrique : le risque, notamment à long terme, lié à leur utilisation chez l'enfant/adolescent n'est pas connu. Des publications relatives à des utilisations d'inhibiteurs de l'aromatase chez des enfants ou des adolescents, uniquement des garçons, rapportent des cas de déformations vertébrales, qui pourraient en fait précéder leur utilisation (et être responsables d'un certain degré de retard statural ayant entraîné leur prescription), de possibles altérations de la minéralisation osseuse lors de la puberté, de diminution du cholestérol HDL, d'augmentation de l'hémoglobine (risque de thrombose potentiellement majoré), sachant que les patients atteints de SMY ont un risque cardiovasculaire supérieur à la population générale. Ces inhibiteurs de l'aromatase sont contre-indiqués chez les filles sauf cas exceptionnels, du fait du risque de kyste ovarien.

Les patientes peuvent présenter une avance pubertaire. L'évaluation du stade de TANNER doit se faire dès l'âge de 6 ans. En cas de suspicion d'avance de la puberté, une procédure diagnostique, pouvant inclure un test à la LH-RH pourra être réalisée et une prise en charge hormonale menant au blocage de l'axe gonadotrope sera discutée.

3.3.8 Prise en charge du neurodéveloppement

Les troubles du neurodéveloppement présentent une grande variabilité clinique, de léger à sévère et une approche individualisée est nécessaire. La prise en charge de ces troubles n'est pas spécifique au SMY.

L'hypotonie des premiers mois de vie justifie la mise en place de séances de psychomotricité ou kinésithérapie motrice. Un déficit auditif doit être recherché en cas de retard de langage, en particulier si les premiers mots ne sont pas apparus à 18 mois. Un bilan voire une rééducation orthophonique seront réalisés. La détection et la prise en charge des difficultés d'apprentissage seront précoces. Deux tiers des enfants atteints de SMY présentent des difficultés d'apprentissage pouvant nécessiter une rééducation spécifique et une assistance éducative, avec un suivi régulier des étapes du développement psychomoteur et des compétences cognitives.

Une évaluation régulière des progrès du développement psychomoteur est réalisée. En parallèle, un accompagnement pédopsychiatrique peut être proposé au CMP (Centre Médico-Psychologique) du secteur. Une évaluation psychométrique est conseillée avant l'entrée en école élémentaire, pour évaluer les prérequis aux apprentissages scolaires, ajuster l'orientation, et demander éventuellement une aide humaine (Accompagnant d'élève en situation de handicap - AESH), auprès de la MDPH.

La prise en charge des troubles des apprentissages et du comportement sera adaptée au niveau développemental. L'approche doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, éducative, sociale et rééducative (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, ergothérapie...). Le choix du type de scolarité le plus adapté à l'enfant doit prendre en compte ses déficiences physiques mais aussi ses compétences cognitives et affectives, pour stimuler ses apprentissages sans qu'il perde confiance en lui et se démotive :

- Si l'enfant a des difficultés d'apprentissage sans déficience intellectuelle, une scolarisation en classe ordinaire doit être envisagée. Dans l'enseignement primaire ou secondaire l'enfant peut bénéficier de l'accompagnement d'une AESH, pour tout ou partie du temps de scolarité, selon les besoins de l'enfant et l'organisation locale.
- Les enfants plus en difficulté (déficience intellectuelle légère – QI entre 70 et 55), peuvent être accueillis dans des dispositifs particuliers, les unités localisées pour l'inclusion scolaire (ULIS) mis en place dans de nombreux établissements de l'Education Nationale : ULIS-Ecole, ULIS-Collège et ULIS-Lycée. Les ULIS permettent d'accueillir des petits groupes d'enfants ayant des besoins spécifiques et favoriser la mise en œuvre du projet personnel de scolarisation (PPS) de l'enfant.
- Si la déficience intellectuelle est modérée à sévère (QI inférieur à 50), la scolarisation en établissement ordinaire est peu envisageable du fait des difficultés trop importantes au niveau de la compréhension, de la communication et/ou de troubles du comportement. Une demande de scolarisation dans un établissement spécialisé peut alors être déposée auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) : par exemple un IME (Institut médico-éducatif) qui reçoit des enfants avec une déficience intellectuelle, ou un ITEP (Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique) qui reçoit des enfants ayant des troubles du comportement.

L'accompagnement doit être poursuivi jusqu'à l'insertion professionnelle et tout au long de la vie, quel que soit le type de scolarité.

Une évaluation neurodéveloppementale systématique par un neuropsychologue sera d'une grande aide pour objectiver le niveau des enfants, particulièrement l'année qui précède un changement de cycle scolaire : vers 5-6 ans pour l'entrée en primaire, vers 10-11 ans avant le passage en collège (ou équivalent) et au lycée (ou équivalent). Il faut savoir réévaluer une décision d'orientation si l'enfant est en difficulté.

3.3.9 Prise en charge psychiatrique

Une évaluation dans un Centre de Ressource Autisme peut être indiquée si les troubles de la communication sont présents. Le diagnostic d'autisme repose sur quelques batteries de tests spécifiques. Si un trouble du spectre autistique est objectivé, la prise en charge se fera de préférence dans des structures adaptées.

Des troubles anxieux et des troubles psychotiques avec des épisodes délirants et des hallucinations visuelles peuvent se manifester à l'adolescence. Une désorganisation de la pensée peut précéder des symptômes délirants et devra être recherchée. En revanche l'existence de traits autistiques dans l'enfance rend difficile l'évaluation des symptômes négatifs de schizophrénie.

Le traitement médicamenteux repose sur des neuroleptiques atypiques avec une bonne réponse avec la rispéridone. Néanmoins il faut être vigilant à ne pas majorer la raideur et envisager de substituer l'aripirazole à la rispéridone si celle-ci n'est pas bien tolérée sur le plan moteur.

3.3.10 Prise en charge péri-opératoire

La prise en charge opératoire des individus porteurs de SMY doit être discutée en centre de référence/compétence. Le principe de *primum non nocere* prend tout son sens lors des procédures chirurgicales car les patients présentent un fort risque de sténose des voies aériennes post-intubation.

Un bilan préopératoire est nécessaire à tout âge afin d'anticiper d'éventuelles complications cardiorespiratoires comprenant :

- une consultation cardiologique avec une échographie cardiaque et ECG
- une consultation pneumologique
- une consultation ORL
- une consultation d'anesthésie

La consultation d'anesthésie pré-opératoire permet de faire le bilan des voies aériennes avec l'aide des pneumologues et des ORL. Les difficultés potentielles de ventilation au masque, d'intubation et d'extubation sont évaluées en s'aidant d'un examen oropharyngé à l'abaisse-langue et d'une fibroscopie vigile nasale, pharyngée et laryngée supra-glottique réalisée en consultation. En cas de doute sur une atteinte laryngo-trachéale, une TDM cervico-thoracique avec estimation du calibre laryngo-trachéal sera réalisée. Une endoscopie laryngotrachéale sous anesthésie générale peut également être réalisée avant une intervention chirurgicale.

Lors de l'intervention chirurgicale :

En cas d'anesthésie générale, il faut privilégier l'utilisation d'un masque laryngé si cela est possible afin d'éviter les lésions laryngo-trachéales et les sténoses secondaires. Sinon, dans le même objectif, une sonde d'intubation de calibre plus petit que celui voulu par l'âge et le poids du patient peut être utilisée.

3.3.11 Prise en charge en médecine physique et réadaptation, rééducation et support.

4.3.11.1 Médecine physique et réadaptation

La médecine physique et de réadaptation (MPR) s'inscrit dans une approche globale et pluridisciplinaire du patient. Elle se base sur des évaluations initiales du retentissement de la maladie pour mettre en œuvre toutes les mesures nécessaires visant à prévenir, réduire ou compenser les conséquences fonctionnelles et psychologiques de la maladie.

Le médecin MPR coordonne les soins de rééducation administrés au patient, en lien avec les différents praticiens. Il aide les rééducateurs à fixer des objectifs réalistes auprès du patient et de sa famille et à faire une synthèse des progrès du patient.

4.3.11.2 Kinésithérapie

Le bilan kinésithérapique cible principalement l'évaluation des amplitudes articulaires, des rétractions musculaires, de la mobilité globale et du retentissement douloureux. Les objectifs de la prise en charge découlent du bilan initial.

La rééducation précoce et régulière permet de limiter les rétractions articulaires et d'améliorer les capacités fonctionnelles (entraînement à l'effort et l'endurance selon les capacités du patient).

4.3.11.3 Ergothérapie

Le bilan d'ergothérapie permet de repérer des difficultés fonctionnelles dans les activités quotidiennes des patients. Alors, pourront être proposées des adaptations d'aides au quotidien notamment pour la petite taille et une meilleure utilisation des mains (brachydactylie et rétractions articulaires). Ces adaptations permettent de préserver l'indépendance et l'autonomie des patients. Cela peut passer par la confection d'orthèses, l'installation d'aides techniques ou l'aménagement du domicile. Une évaluation normée pourra être réalisée pour tenir compte des difficultés du patient et ses progrès. Une visite au domicile du patient pourra être nécessaire pour adapter au mieux les aides techniques à la vie quotidienne et à ses besoins.

4.3.11.4 Activité Physique Adaptée

La pratique d'une activité physique est bénéfique sur la santé physique et mentale. Si nécessaire, une prise en charge en Activité Physique Adaptée (APA) peut être proposée. Elle permet une évaluation et une adaptation individuelle de l'activité physique compatible avec les possibilités motrices et cardiorespiratoires du patient, ses envies, et les capacités locales. Des liens pourront être donnés à la famille.

Le mouvement est à envisager sous toutes ses formes, en respectant les limitations articulaires et la douleur.

4.3.11.5 Prise en charge orthophonique

En cas de retard de langage, en particulier si les premiers mots ne sont pas apparus à 18 mois, une surdité doit être recherchée. Elle s'accompagnera d'un bilan et d'une rééducation orthophonique. Le recours aux méthodes de communication facilitée (ex : Système de Communication par échange d'images, Makaton...) doit être mis en œuvre avec l'orthophoniste en cas de déficit persistant du langage oral après 3 ans.

4.3.11.6 Prise en charge psychologique

Des entretiens psychologiques sont proposés pour permettre au patient et à sa famille d'être accompagnés suite à l'annonce diagnostique et évaluer l'impact de la maladie dans leur vie. Un meilleur accompagnement du patient et de ses aidants permet de mieux gérer les situations de stress du quotidien : dégradation clinique, complication secondaire grave, infections à répétition.

3.3.12 Prise en charge sociale

Dès le diagnostic, le patient et ses proches peuvent être orientés vers une assistante sociale, qui va les aider dans leurs démarches de prise en charge, en évaluant leurs besoins, qui peuvent changer au cours du suivi de la maladie.

- **Prise en charge en Affection Longue Durée (ALD)**

Bien que le SMY ne figure pas dans la liste des 30 ALD exonérantes, la prise en charge en tant qu'ALD hors-liste peut être accordée sur examen du dossier (CSS, art. L. 322-3 et D. 322-1), en effet le SMY rentre dans les cas suivants :

- Cas d'une affection grave, caractérisée, ne figurant pas sur cette liste, mais nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois (affection hors liste). Il s'agit d'une affection de forme évolutive ou invalidante non inscrite sur la liste des 30 maladies.
- Cas de plusieurs affections entraînant un état pathologique invalidant résultant de plusieurs affections caractérisées, nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois (polypathologie).

- **Prise en charge au Centre d'Action Médico-Sociale Précoce**

Les centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP) sont des établissements médico-sociaux chargés de la prise en charge précoce des problématiques de handicap chez les enfants âgés de 0 à 6 ans présentant des difficultés ou des retards dans leur développement.

Ils accompagnent les parents dans le diagnostic, la prévention, le traitement et la rééducation de leur enfant. Ils permettent la mise en place d'une aide spécialisée destinée aux enfants comme à leurs parents et d'un traitement visant à faciliter l'adaptation des enfants dans leur milieu familial, social et scolaire, ainsi qu'un suivi par des consultations, des séances individuelles ou de groupe.

L'équipe du CAMSP est composée d'une équipe pluridisciplinaire médicale, paramédicale et éducative : médecins spécialistes (pédiatres et psychiatres), de personnel de rééducation

(orthophoniste, psychomotricienne, ergothérapeute, etc.), d'auxiliaires médicaux, de psychologues, d'assistantes sociales et d'éducateurs de jeunes enfants.

En coordination avec les équipes hospitalières, le CAMSP assure :

- le dépistage des déficits ou handicaps ;
- la prévention de leur aggravation ;
- les soins et la rééducation par cure ambulatoire permettant le maintien de l'enfant dans un milieu de vie ordinaire ;
- l'accompagnement des familles;
- l'aide à l'intégration dans les structures d'accueil de la petite enfance (crèche, halte-garderie, école maternelle) ;
- le lien avec les structures hospitalières et « de ville ».

- **Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)**

Les familles peuvent être orientées vers la MDPH dès que la prescription d'une rééducation est envisagée afin de leur permettre d'obtenir une reconnaissance de handicap et l'ouverture des droits spécifiques liés à celui-ci.

Les patients (ou leurs parents) peuvent remplir un formulaire de demande d'aide auprès de cette structure quand une maladie entraîne un handicap. Ce dossier « MDPH » peut permettre d'obtenir par exemple des aides financières pour couvrir les frais liés au handicap (séance de psychomotricité, aménagement du domicile, aides techniques...), de demander une allocation d'éducation pour enfant handicapé (AEEH) pour des parents de patients ou bien, une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé chez un adulte qui présente des difficultés dans son activité professionnelle. Ils peuvent être aidés dans cette démarche.

Les MDPH sont des groupements d'intérêt public qui ont été créés par la loi n° 2005-102 du 11 février 2005. Dans chaque département, les MDPH accueillent, informent, accompagnent et conseillent les personnes handicapées et leurs proches, leur attribuent des droits. Au sein de la MDPH, la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) décide des droits de la personne handicapée.

- **Projet d'Accueil Individualisé (PAI)**

Il est primordial d'assurer une scolarité adaptée aux enfants atteints de SM. Malheureusement, lorsque le retentissement du retard de croissance et de la raideur articulaire est important, ces enfants peuvent se retrouver en difficulté en milieu scolaire, si l'environnement n'est pas adapté.

Le Projet d'Accueil Individualisé (PAI) a été instauré par la circulaire n°2003-135 concernant l'accueil des enfants et adolescents atteints de troubles de santé. Il peut s'appliquer à partir de l'entrée en crèche, jusqu'au lycée. Il s'agit d'un dispositif qui est le résultat de la concertation entre toutes les personnes concernées : l'enfant lui-même, sa famille, l'établissement d'accueil, les professionnels de santé qui le suivent, le professionnel de santé rattaché à la structure d'accueil.

En fonction des besoins thérapeutiques de l'enfant, les modalités particulières de la vie quotidienne dans la collectivité seront précisées :

- les conditions des prises de repas, les adaptations nécessaires concernant le matériel d'écriture ou la hauteur des bureaux et chaises par exemple,
- les interventions médicales, paramédicales ou de soutien, leur fréquence, leur durée, leur contenu,
- les méthodes et les aménagements souhaités.

Le PAI a pour objectif de permettre aux élèves atteints de troubles de la santé évoluant sur une longue période de poursuivre leur scolarité. Ce document définit aussi comment, en cas de période d'hospitalisation ou de maintien à domicile, les enseignants de l'école veillent à assurer le suivi de la scolarité. Enfin, il peut comporter un protocole d'urgence qui est joint dans son intégralité au PAI.

3.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique fait intégralement partie de la prise en charge. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'adhérence du patient et de ses proches. Elle permet au patient (et à sa famille) de mieux connaître sa maladie et ainsi mieux gérer son suivi au long cours en devenant acteur de sa prise en charge.

En particulier, le patient ou ses aidants doit ainsi être capable de reconnaître les signes d'aggravation clinique qui nécessiterait une consultation en urgence. Par exemple, reconnaître une majoration de la dyspnée reflétant l'évolution défavorable d'une valvulopathie qui était surveillée jusque-là.

3.5 Recours aux associations de patients

Quand cela est possible, le recours aux associations de patients doit être systématiquement proposé. Les associations ont souvent un rôle primordial d'information, de partage d'expérience, d'orientation et de soutien qui est précieux pour les patients et leurs proches qui est précieux pour les patients et leurs proches.

La **Myhre Syndrome Foundation**, une association internationale de patients basée aux Etats-Unis (<https://www.myhresyndrome.org/>), l'Association française du syndrome de Myhre.

4 Suivi

4.1 Objectifs

- Coordonner la prise en charge
- Surveiller l'apparition de complications
- Surveiller l'observance et l'adhésion au traitement
- Prévenir les effets indésirables des traitements
- Organiser un suivi adapté à la forme clinique, et planifier le rythme des consultations de surveillance et les examens complémentaires futurs
- Renforcer le support social, scolaire, professionnel
- Faciliter le passage de l'enfance à l'âge adulte

Le SMY est une maladie évolutive, le suivi systématique permet un dépistage précoce des complications et donc une optimisation de la prise en charge. Les professionnels de santé et les patients doivent être avertis de la nécessité d'un suivi régulier même en l'absence de complications initiales.

4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La surveillance reste multidisciplinaire, coordonnée par le médecin spécialiste ou traitant, en concertation avec le centre de référence et/ou le centre de compétence.

Les différents spécialistes médicaux impliqués sont :

Pédiatres et médecins généralistes

Généticiens cliniciens

Médecins urgentistes et réanimateurs confrontés à une complication révélatrice

Chirurgiens orthopédistes et rhumatologues

Médecins Physique et de Réadaptation

Cardiologues

Pneumologues

Otorhinolaryngologistes

Endocrinologues

Neurologues

Psychiatres

Pédopsychiatres

Tout autre médecin spécialiste confronté à un symptôme associé

Elle inclut également des professionnels paramédicaux :

Kinésithérapeute

Psychologue

Psychomotricien

Ergothérapeute

Orthophoniste

Assistante sociale

4.3 Rythme et contenu des consultations et calendrier de prise en charge

Le suivi médical fait appel à une équipe pluridisciplinaire, dont le rythme des consultations peut varier en fonction de l'évolution clinique. Les objectifs du suivi, les examens complémentaires nécessaires et la fréquence des consultations est détaillé dans le calendrier de suivi .

4.3.1 Bilan initial

Un bilan initial doit être effectué pour rechercher les manifestations de la maladie et les complications associées. Il constitue le point de départ du suivi qui doit être mis en place. Ce bilan doit ainsi comporter un examen clinique complet mais aussi être orienté sur les organes cibles des atteintes multi-systémiques. L'exhaustivité du bilan doit être adapté en fonction de la clinique et de l'âge du patient.

- Bilan de la croissance : taille, poids, calcul de l'indice de masse corporelle, périmètre crânien, courbe de croissance, stade pubertaire
- Bilan audiométrique
- Bilan neurologique et neuropsychologique : Evaluation du développement psychomoteur et cognitif, évaluation neuropsychologique, recherche de trouble des apprentissage
- Bilan psychiatrique : Recherche de troubles du comportement, troubles du spectre autistique et troubles psychotiques
- Bilan cardiologique : ECG, échocardiographie pour un bilan morphologique et fonctionnel, évaluation des pressions artérielles pulmonaires. Recherche de facteur de risque cardiovasculaire (diabète, dyslipidémie, HTA)
- Bilan respiratoire : enregistrement polygraphique du sommeil à la recherche de SAOS systématique, épreuves fonctionnelles respiratoires à la recherche de syndrome obstructif ou restrictif, TDM thoracique
- Bilan ORL : recherche d'une hypertrophie adéno-amygdalienne, examen endobuccal et nasofibroskopie à la recherche d'une sténose nasale, pharyngée ou laryngée, otoscopie.
- Bilan des voies aériennes en cas de doute sur un obstacle/sténose laryngo-trachéal : TDM cervico-thoracique des voies aériennes (de l'épiglotte à carène).
- Bilan rhumatologique et orthopédique : Examen de la marche, examen des articulations (recherche d'une limitation de la mobilité articulaire, d'un flessum de coudes et de hanches), évaluation de la statique rachidienne, examen radiographique du squelette.
- Bilan ophtalmologique : mesure de l'acuité visuelle et fond d'œil, à la recherche de myopie, astigmatisme, hypermétropie, cataracte, œdème papillaire.
- Bilan immunitaire : bilan sanguin avec formule numération sanguine, typage lymphocytaire, dosage pondéral des immunoglobulines

4.3.2 Suivi dans la petite enfance (0-3ans)

- Examen clinique systématique tous les mois jusqu'à 6 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans avec le médecin traitant (pédiatre ou médecin généraliste).
- Consultation en centre de référence tous les 6 mois jusqu'à 3 ans.
- Consultation cardiologique, pneumologie, ORL et neuropédiatrique au diagnostic et tous les ans en l'absence de complication avérée.
- Bilan auditif systématique à 2 ans.
- Consultation ophtalmologique annuelle entre 9 mois et 15 mois puis à l'âge verbal (2,5 ans - 3 ans) en l'absence de complication avérée.
- Prise en charge en MPR, séances de kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie, soutien psychologique et suivi social en fonction des besoins.

4.3.3 Suivi jusqu'à la puberté (3-11ans)

- Examen clinique systématique tous les ans chez le médecin traitant.
- Consultation en centre de référence tous les ans.
- Consultation cardiologique, pneumologique et ORL annuelle en l'absence de complication avérée.
- Bilan morphologique des grands axes vasculaires abdominaux et carotidiens à partir de 8 ans.
- Consultation ophtalmologique à 6 ans puis à 10 ans.
- Le suivi neuropédiatrique sera modulé en fonction du neurodéveloppement de l'enfant
- Consultation orthopédique 1 fois par an avec recherche de rétraction articulaire, évaluation de la statique rachidienne et de la marche
- Suivi endocrinologique en fonction des besoins (surpoids, retard de croissance, puberté précoce).
- Suivi dentaire.
- Prise en charge en MPR, séances de kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie, soutien psychologique et suivi social en fonction des besoins.

4.3.4 Suivi jusqu'à l'âge adulte (11-18ans)

- Examen clinique systématique tous les ans chez le médecin traitant.
- Consultation en centre de référence tous les ans.
- Consultation cardiologique, prévention, dépistage et traitements des facteurs de risques cardiovasculaires.
- Bilan morphologique des grands axes vasculaires abdominal, carotidien et cérébral.
- Suivi pneumologique et ORL, avec une évaluation des voies respiratoires hautes et basses.
- Consultation ophtalmologique, consultation orthopédique.
- Suivi pédopsychiatrique en fonction des besoins.
- Suivi endocrinologique en fonction des besoins (diabète de type 2)
- Suivi dentaire.
- Prise en charge en MPR, séances de kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie, soutien psychologique et suivi social en fonction des besoins.

4.3.5 Suivi à l'âge adulte

- Suivi annuel chez le médecin référent
- Consultation en centre de référence tous les ans
- Consultation cardiologique, prévention, dépistage et traitements des facteurs de risques cardiovasculaire
- Consultation pneumologique, ORL annuelle.
- Consultation orthopédique tous les 3 ans en l'absence de nouveaux symptômes.
- Consultation ophtalmologique, rhumatologique en fonction des besoins.
- Suivi endocrinologique en fonction des besoins (diabète de type de 2).
- Suivi gynécologique : dépistage cancer de l'endomètre.
- Prise en charge en MPR, séances de kinésithérapie, ergothérapie, soutien psychologique et suivi social en fonction des besoins.

4.3.6 Calendrier de suivi

Un calendrier de suivi médical est proposé (Tableau 1, page 35). Il donne des points de repères important pour dépister les complications potentielles. Toutefois le SMY a une présentation clinique large. Ce calendrier n'a pas vocation à se substituer à une prise en charge médicale personnalisée et il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles.

Intervenant	Objectifs globaux	Examens	Période de vie			
			0 – 3 ans	3 – 10 ans	11 – 18 ans	Adulte
Pédiatre / Médecin traitant	▪ Suivi systématique de la croissance, du développement psychomoteur, des acquisitions cognitives et verbales ▪ Vaccination ▪ Prise en charge en 1^{re} ligne des événements intercurrents ▪ Coordination de soins avec les spécialistes en cas de complications ▪ Dépistage et prévention des facteurs de risques cardiovasculaires (FDRV) à l'adolescence	▪ Examen clinique complet ▪ Courbe de croissance ▪ Stade de Tanner	▪ Tous les mois jusqu'à 6 mois, ▪ Tous les 3 mois jusqu'à 2 ans, ▪ Tous les 6 mois jusqu'à 3 ans	▪ Suivi annuel	▪ Suivi annuel	▪ Suivi annuel
Généticien	▪ Suivi médical et coordination de la prise en charge ▪ Diagnostic clinique et moléculaire ▪ Conseil génétique	▪ Examen clinique ▪ Radiographie du squelette ▪ Études moléculaires	▪ Tous les 6 mois	▪ Suivi annuel	▪ Suivi annuel	▪ Tous les 2 à 3 ans
Cardiologue / Chirurgien cardiaque	▪ Bilan cardiologique morphologique et fonctionnel ▪ Recherche péricardite ▪ Dépistage HTA et HTAP ▪ Evaluation risque sténose vasculaire à partir de 6 ans ▪ Prévention des FDRV à l'adolescence	▪ Examen clinique ▪ ECG ▪ Échographie cardiaque	▪ Au diagnostic puis 1 fois par an	▪ Suivi annuel	▪ Suivi annuel	▪ Suivi annuel
Pneumologue	▪ Recherche syndrome restrictif/obstructif ▪ Recherche Asthme ▪ Recherche SAOS ▪ Evaluation de l'obstruction des voies respiratoires	▪ Examen clinique ▪ EFR ▪ Polygraphie ventilatoire ▪ TDM thoracique	▪ Au diagnostic puis 1 fois par an si symptômes	▪ Suivi annuel	▪ Suivi annuel	▪ Suivi annuel si symptômes
ORL	▪ Bilan auditif ▪ Evaluation de l'obstruction des voies aériennes	▪ Examen endobuccal ▪ Otoscopie et nasofibroscopie ▪ Audiométrie ▪ TDM voies respiratoires	▪ Au diagnostic puis 1 fois par an si symptômes	▪ Suivi annuel	▪ Suivi annuel	▪ Suivi annuel si symptômes
Neurologue / Neurovasculaire	▪ Evaluation du retard de neurodéveloppement ▪ Evaluation risque vasculaire cérébral à partir de 10 ans	▪ Examen clinique ▪ IRM cérébrale	▪ Au diagnostic puis 1 fois par an	▪ En fonction du neuro-développement	▪ En fonction du risque vasculaire	▪ En fonction du risque vasculaire
Psychiatre / Pédopsychiatre	▪ Evaluation des troubles du spectre autistique ▪ Evaluation des troubles du comportement	▪ Evaluation psychiatrique	▪ Non concerné	▪ Si symptômes, suivi annuel	▪ Si symptômes, suivi annuel	▪ Si symptômes, suivi annuel
Ophtalmologue	▪ Dépistage des troubles de la réfraction, cataracte et HTIC	▪ Examen ophtalmologique ▪ Fond d'œil	▪ Au diagnostic puis à 9 mois et à 2 ans	▪ Suivi à 6 ans et 10 ans	▪ Si symptômes	▪ Si symptômes
Orthopédiste/ Rhumatologue	▪ Recherche rétractions articulaires à partir de 4 - 5ans ▪ Evaluation de la statique rachidienne et de la marche	▪ Examen clinique ▪ Radiographie du rachis	▪ Non concerné	▪ Si symptômes, suivi annuel	▪ Si symptômes, suivi annuel	▪ Si symptômes, suivi annuel
MPR	▪ Recherche rétractions articulaires à partir de 4 - 5ans	▪ Maintien des amplitudes articulaires	▪ Non concerné	▪ Tous les 6 mois	▪ 6 à 12 mois, si symptômes	▪ En fonction des besoins
Endocrinologue Gynécologue	▪ Dépistage puberté précoce à partir de 6 ans ▪ Dépistage diabète type 2 chez le jeune adulte ▪ Dépistage cancer endomètre chez l'adulte	▪ Examen clinique ▪ Bilan biologique / test hormonaux	▪ Non concerné	▪ Si symptômes, suivi annuel	▪ Si symptômes, suivi annuel	▪ Si symptômes, suivi annuel

Tableau 1 : Calendrier du suivi médical

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été rédigé et coordonné par le Dr David YANG, et par le Pr Pr Valérie CORMIER DAIRE, Centre de Référence Maladies Rares - Maladies Osseuses Constitutionnelles,

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Lecteurs experts des différentes spécialités impliquées :

Pr Damien Bonnet, cardiologue pédiatre, Necker
Pr Pauline Chaste, pédopsychiatre, Necker
Pr Christophe Delacourt, pneumologue pédiatre, Necker
Dr Eugénie Koumakis, rhumatologue adulte, Cochin
Dr Cédric Linglart, médecin généraliste
Pr Matthieu Robert, ophtalmologue, Necker
Pr Briac Thierry, ORL, Necker
Pr Michel Polak, endocrinologue pédiatre, Necker

Association des patients (Syndrome de Myhre)

Réseau CRMR MOC (par ordre alphabétique) :

Dr Marion Aubert Mucca, généticienne, CHU de Toulouse
Dr Marie Bournez, CHU de Dijon
Pr Martine Cohen-Solal, rhumatologue adulte, Lariboisière
Pr Bernard Cortet, rhumatologue, CHU de Lille
Dr Isabelle Courtois, Médecine physique et rééducation, CHU de saint Etienne
Dr Alexandra Desdoits, rhumatologue pédiatre et algologue, CHU Caen Normandie
Pr Thomas Edouard, endocrinologue, CHU de Toulouse
Dr Mélanie Fradin, généticienne, CHU de Rennes
Dr Bertrand Isidor, généticien, CHU de Nantes
Dr Laetitia Lambert, CHRU de Nancy
Dr Guillaume Larid, rhumatologue, CHU de Poitiers
Dr Camille Printemps, CHU de Brest
Dr Massimiliano Rossi, généticien, CHU de Lyon
Dr Elise Schaeffer, généticienne, CHU de Strasbourg
Dr Marjolaine Willems, généticienne, CHU de Montpellier

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Filière de santé maladies rares OSCAR

Contact : filiere.oscar@aphp.fr

Site : <https://www.filiere-oscar.fr/>

Plateforme d'expertise maladies rares AP-HP Centre Université Paris Cité

<https://maladiesrares-necker.aphp.fr/>

Centre de référence coordonnateur

Hôpital universitaire Necker-Enfants malades (AP-HP)
149 rue de Sèvres, 75015 Paris
Pr Valérie Cormier-Daire
Service de Médecine Génomique des Maladies Rares
Tél. 01 42 19 27 13 / 01 44 49 51 53

Sites constitutifs

Hôpital Cochin (AP-HP)
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris
Dr Eugénie Koumakis
Service de rhumatologie
Tél. 01 58 41 25 62

Hôpital Lariboisière (AP-HP)
2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris
Pr Martine Cohen-Solal
Service de rhumatologie
Tél. 01 48 74 02 50

Hospices Civils de Lyon : GH Est, Hôpital Femme Mère Enfant
59, Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex
Dr Massimiliano Rossi
Service de génétique
Tél. 04 27 85 55 73

CHRU de Montpellier : Hôpital Arnaud de Villeneuve
371, avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5
Dr Marjolaine Willems
Génétique médicale, maladies rares et médecine personnalisée
Tél. 04 67 33 65 64

Centres de compétence

CHU d'Amiens-Picardie – Site Sud
1, Rond-Point du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens Cedex
Dr Florence Jobic
Service de Génétique clinique
Tél. 03 22 08 75 80

CHU de Bordeaux – GH Pellegrin
Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex
Dr Julien Van Gils
Service de Génétique médicale
Tél. 05 57 82 03 63

CHU de Brest Morvan
2 Avenue Foch, 29200 Brest
Dr Camille Printemps
Service de Chirurgie infantile
Tél : 02 98 22 39 26

CHU Caen Normandie : Site Côte de Nacre
Avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex 9
Dr Alexandra Desdoits
Service de Chirurgie pédiatrique
Tél. 02 31 06 44 86

CHU de Clermont-Ferrand : Hôpital d'Estaing
1, place Lucie Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1
Dr Bénédicte Pontier
Service de Génétique médicale
Tél. 04 73 75 06 53

CHU de Dijon Bourgogne : Hôpital François Mitterrand
2, bd Maréchal de Lattre de Tassigny, 21000 Dijon
Dr Marie Bournez
Service de Génétique
Tél. 03 80 29 53 13

CHU de Grenoble : site Nord, Hôpital Couple-Enfant
Quai Yermolof – Cs 10217 – 38043 GRENOBLE CEDEX 9
Dr Julien THEVENON
Service de Génétique médicale
Tél. 04 76 76 72 85

CHRU de Lille : Hôpital Jeanne de Flandre
Avenue Eugène Avinée, 59037 Lille Cedex
Pr Bernard Cortet
Clinique de Génétique « Guy Fontaine »
Tél. 03 20 44 49 11

CHU de Nancy : Hôpital d'Enfants de Brabois
Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-Lès-Nancy cedex
Dr Laetitia Lambert
Service de Chirurgie pédiatrique
Tél. 03 83 15 47 07

CHU de Nantes : Hôpital Hôtel-Dieu
1, place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1
Dr Bertrand Isidor
Service de Génétique médicale
Tél. 02 40 08 32 45

CHU Paris Est – Hôpital d'Enfants Trousseau (AP-HP)
26, avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris Cedex 12
Dr Hina Simonnet
Médecine physique et de réadaptation fonctionnelle pédiatrique
Tél. 01 44 73 68 51)

CHU de Poitiers : Hôpital de la Milétrie
2, Rue de la Milétrie – CS 90577, 86000 Poitiers
Dr Guillaume Larid
Service de Rhumatologie
Tél. 05 49 44 49 48

CHU de Rennes : Hôpital Sud
16, Boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes Cedex 2
Dr Mélanie Fradin
Service de génétique clinique
Tél. 02 99 26 67 44

CHU de la Réunion : Hôpital Félix Guyon, Pôle enfants
Allée des Topazes CS 11 021, 97405 Saint-Denis Cedex
Dr Jean-Luc Alessandri
Service de Génétique clinique
Tél. 02 62 90 58 31

CHU de Rouen : Hôpital Charles Nicolle
1, Rue de Germont, 76031 Rouen Cedex
Dr Alice Goldenberg
Service de Génétique
Tél. 02 32 88 87 47

CHU de Saint-Etienne : Hôpital Bellevue
25, boulevard Pasteur, 42055 Saint-Etienne Cedex 2
Dr Isabelle Courtois
Médecine physique et de réadaptation adulte – Unité rachis
Tél. 04 77 12 76 76

CHRU de Strasbourg : Hôpital de Hautepierre
1, Avenue Molière, 67200 Strasbourg
Dr Elise Schaefer
Service de Génétique médicale
Tél. 03 88 12 81 20

CHU de Toulouse : Hôpital des Enfants
330, avenue de Grande Bretagne – TSA 70034, 31059 TOULOUSE CEDEX 9
Pr Thomas Edouard
Service de Pédiatrie
Tél. 05 34 55 85 46/56

CHRU de Tours : Hôpital Clocheville
49, boulevard Béranger, 37044 Tours Cedex 9
Pr Thierry Odent
Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique
Tél. 02 47 47 38 22

Hôpitaux Universitaires de Marseille (APHM) : Hôpital de la Timone
264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille
Service de Génétique médicale
Tél. 04 91 38 67 49

