

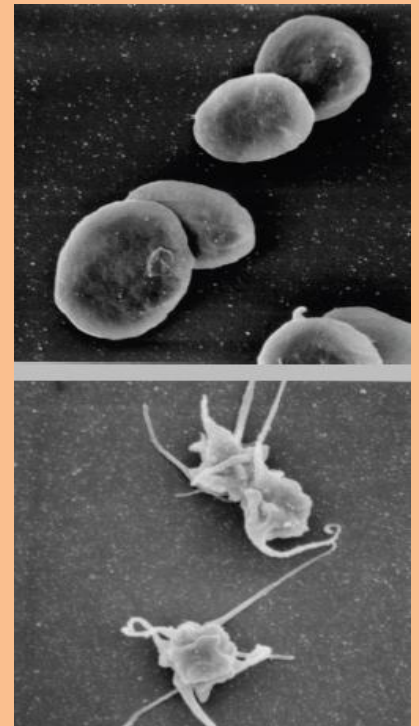
Syndrome MYH9



Ce document est le résultat de réflexions et d'échanges entre les personnels médicaux référents du CRPP. Il est relatif à l'information faite aux patients atteints de Macrothrombocytopénies constitutionnelles liées à des mutations du gène MYH9 appelées aussi « Syndrome MYH9 ».

Le CRPP est le Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires. Ce centre labellisé par le Ministère de la Santé et des Solidarités dans le cadre du plan maladies rares rassemble des médecins spécialisés dans les pathologies de l'hémostase dont les pathologies plaquettaires.

Cette brochure est disponible sur le site : www.maladies-plaquettes.org. La « Commission Plaquette » au sein de l'Association Française des Hémophiles (AFH) peut être contactée via le site www.maladies-plaquettes.org et via le site de l'AFH (<https://afh.asso.fr>). Elle a pour mission d'aider et d'informer les patients atteints de pathologies plaquettaires.



Sommaire

Quelle est cette maladie
Quel est le mode de transmission
Quelle est l'anomalie responsable
Signes cliniques
Signes biologiques
Prise en charge
Règles de vie

CRPP : Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires

Nos coordonnées

Site internet : www.maladies-plaquettes.org

Centre de soins	Nom responsable
Site coordonnateur : APHM Marseille	Marie-Christine ALESSI
Site constitutif : CHU Toulouse	Sophie VOISIN
Site constitutif : CHU Armand Trousseau, Paris	Rémi FAVIER
Site constitutif : CHU Bordeaux	Mathieu FIORE
CHU Robert Debré, Paris	Marie-Françoise HURTAUD
CHU Amiens	Annelise VOYER
CHRU Jean Minjoz Besancon	Marie-Anne BERTRAND
APHP CHU Bicêtre	Cécile LAVENU BOMBLED
CHU Bordeaux	Sabine CASTET
CHRU Brest	Brigitte PAN-PETESCH
CHU Côte de Nacre Caen	Annie DERLON
Centre hospitalier métropole Savoie Chambéry	Valérie GAY
CHU Clermont Ferrand	Aurélien LEBRETON
APHP Cochin	Nathalie STIELTJES
CHU Dijon	Fabienne VOLOT
CHU Lille	Sophie SUSEN
CHU Limoges	Caroline OUDOT
CHU Lyon	Claude NEGRIER
CHU Marseille	Hervé CHAMBOST
CHU Montpellier	Christine BIRON
CHU Nancy	Birgit FROTSCHER
CHU Nantes	Marc TROSSAERT
APHP Necker	Annie HARROCHE
CHU Poitiers	Alain RAMASSAMY
CHU Reims	Philippe NGUYEN
CHU Rennes	Benoît GUILLET
CHU Rouen	Pierre CHAMOUNI
CHU Saint Etienne	Brigitte TARDY
Hôpitaux Universitaires Strasbourg	Dominique DESPREZ
CHU Toulouse	Ségolène CLAEYSSENS
CHU Tours	Yves GRUEL
Hôpital André Mignot Le Chesnay Versailles	Noémie de GUNZBURG
CHU Réunion (Hôpital Felix Guyon)	Placide NYOMBE NZUNGU
CHU de Martinique (Pierre Zobda Quitman)	Pierre Louis SERGE

Quelle est cette maladie ?

Il s'agit d'un **ensemble hétérogène de maladies héréditaires rares**, toutes dues à des **mutations du gène MYH9**. Elles se manifestent dès la naissance par une diminution de la numération plaquettaire (**thrombopénie**) associée à **des plaquettes de très grande taille**.

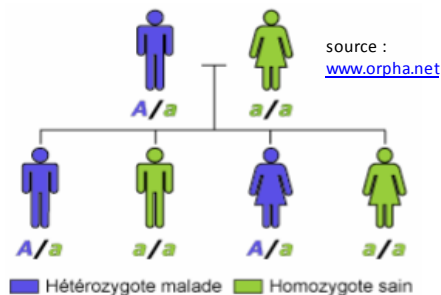
La thrombopénie peut être accompagnée par d'autres manifestations telles que la survenue chez l'adulte jeune d'une **surdité**, d'une **cataracte**, d'une **atteinte rénale** et d'une **élévation des transaminases**. Selon la combinaison des troubles observés, ces maladies ont eu différentes appellations : Syndrome de **May-Hegglin**, de **Fechtner**, d'**Epstein**, de **Sebastian**, Syndrome « **Alport-like** » avec **Macrothrombocytopenie**.

L'existence de formes frontières, de modifications au cours de la vie, faisant passer d'une maladie à une autre, a conduit à **regrouper** toutes ces maladies **sous le nom de syndrome MYH9**.

Quel est le mode de transmission ?

Le **syndrome MYH9** correspond à une **anomalie génétique** qui peut toucher aussi bien les femmes que les hommes.

Le mode de transmission de cette maladie est **autosomique dominant**. Chaque individu porte **deux exemplaires de chaque gène**. L'un est hérité de sa mère et l'autre de son père. Il suffit que l'un des deux exemplaires du gène soit anormal (muté) pour que l'individu soit **malade**. Les sujets atteints sont qualifiés d'« **hétérozygotes** » pour la mutation. **Il suffit donc que l'un des parents soit atteint et transmette à son enfant** un exemplaire muté pour que l'enfant soit atteint à son tour. L'histoire familiale permet souvent d'aider au diagnostic. Cependant, dans certaines familles, l'anomalie n'est pas retrouvée chez l'un des parents, **l'enfant est alors le premier membre atteint**.



A bleu = gène muté

a vert = gène « normal » ou non muté

Quelle est l'anomalie responsable ?

L'anomalie est une modification d'un constituant des plaquettes sanguines, appelé **myosine**. La myosine est indispensable pour que les plaquettes soient produites en nombre normal. **En cas d'anomalie de la myosine, les plaquettes sont en nombre diminué et de taille augmentée**. La myosine est présente dans d'autres cellules sanguines, les globules blancs, et dans des cellules entrant dans la constitution de certains organes (rein, oreille et œil).

Ces cellules et organes peuvent donc être atteints si la myosine est anormale.

Signes cliniques

- Les signes hémorragiques sont inconstants (30% des cas) et **habituellement modérés en relation avec la sévérité de la thrombopénie**. Les **saignements** sont spontanés notamment si la numération plaquettaire est inférieure à 20G/L mais surtout **provoqués lors de traumatisme ou d'intervention chirurgicale**. La sévérité des manifestations hémorragiques ne varie pas avec l'âge. Les **saignements spontanés** les plus communs sont les saignements de **nez**, de **gencives**, les saignements cutanés (**purpura** (petites taches rouges sur la peau), ecchymoses) et les **hémorragies prolongées au moment des règles** ;
- **Le syndrome MYH9** comporte un risque **d'atteinte rénale**, se manifestant par une **protéinurie** (albumine dans les urines) et une **hématurie** (présence de sang dans les urines), pouvant évoluer vers une **insuffisance rénale** ;
- Une **cataracte bilatérale** est parfois présente ;
- Les **atteintes rénales et oculaires** ainsi que la **surdité** peuvent apparaître précocement pendant l'enfance ou plus tard à l'âge adulte, mais le plus souvent avant 40 ans ;
- Les principaux risques médicaux liés au **syndrome MYH9** sont de trois ordres :
 - **hémorragies** exposant aux risques transfusionnels ;
 - développement d'une **insuffisance rénale irréversible** conduisant à un traitement par dialyse et parfois à la transplantation rénale ;

- **aggravation** progressive d'une **surdité**, et, plus rarement, d'une **cataracte**.

Signes biologiques

- Le diagnostic du **syndrome MYH9** est suspecté devant une **thrombopénie (nombre réduit de plaquettes dans le sang)**. Il doit être confirmé par un laboratoire d'hématologie spécialisé qui réalisera une évaluation précise de la **numération plaquettaire** et de la **taille des plaquettes** et recherchera l'existence **d'inclusions basophiles dans les polynucléaires** ;
- L'**analyse moléculaire** (étude génétique) confirmera la mutation **du gène MYH9**.

Prise en charge

Le diagnostic du **syndrome MYH9** doit figurer sur le **cahier de santé** et sur la **carte de soins**. Cette carte de soins est remise lors d'une visite dans l'un des centres du CRPP. Elle contient les informations suivantes : le diagnostic, la numération plaquettaire, les traitements conseillés en cas d'hémorragie et les coordonnées du centre référent. **Cette carte devra être présentée à tous les professionnels de santé rencontrés.**

La conduite à tenir comprend les points suivants qui varient en fonction de l'intensité de la thrombopénie:

- **En cas d'épistaxis** (saignements de nez), la position assise, tête légèrement en avant, est recommandée.
Dans un premier temps et si l'intensité du saignement est modérée, des moyens simples (**mouchage** pour évacuer les caillots, suivi d'une **compression bidigitale** de 10 minutes minimum) doivent être mis en œuvre. En cas de persistance du saignement, un méchage nasal au moyen d'une **mèche résorbable** de type Surgicel® ou non résorbable (mèche d'alginate de calcium de type Algostéril® voire Jelonet®) sera réalisé. **L'application de froid** peut également être pratiquée en situation d'urgence. Un traitement par anti-fibrinolytiques (Exacyl) peut être donné par voie orale et poursuivi durant 4 à 5 jours, si les saignements ont été importants.
Si les saignements persistent malgré ces premiers gestes d'urgence, une consultation en centre hospitalier est recommandée.

- **Les saignements de gencives (gingivorragies)** nécessitent de rincer la bouche avec de l'Exacyl® 3 fois par jour. **Une alimentation semi-liquide et froide** est recommandée. Si le saignement est trop abondant, ou persiste au-delà de 48 heures, une consultation chez un dentiste ou en secteur hospitalier doit être envisagée en lien avec le CRPP ;

- **Les plaies superficielles** doivent être **désinfectées par un antiseptique** à l'exclusion des produits alcoolisés. La plaie doit être comprimée pendant au moins 10 minutes). Des compresses hémostatiques de type Bolxang®, Coalgan®, Algosteril® peuvent être utilisées pour consolider l'hémostase locale.

- **En cas de plaie profonde** nécessitant des points, la plaie doit être recouverte de **compresses stériles compressives** (bandage) permettant d'aller jusqu'au **service hospitalier le plus proche**. Il faut prévenir le médecin de l'existence de la pathologie plaquettaire en lui présentant la carte de soin. Le médecin d'urgence mettra en œuvre la conduite nécessaire ;

- **En cas d'ecchymoses (bleus)**, il est conseillé d'appliquer une compression sur le site du traumatisme pendant 10 minutes puis d'appliquer une **poche de glace** en évitant le contact direct avec la peau. L'application locale d'Arnica®, la prise de paracétamol et d'antifibrinolytiques (Exacyl® 3g/j en 3 prises) pendant quelques jours sont en mesure de faciliter la résolution de l'ecchymose.

- **En cas d'hématomes musculaires**, le premier traitement consiste à appliquer de la glace. Il est nécessaire d'informer le médecin référent pour évaluer la gravité et adapter la prise en charge ;

- **En cas d'hémorragie persistante ou en cas de traumatisme** (crânien notamment, mais aussi thoracique ou abdominal), même modéré, il est conseillé de **se rendre au centre hospitalier le plus proche, d'informer votre centre référent (CRPP)**, qui informera les urgences de votre arrivée pour faciliter votre prise en charge ;

- **Une transfusion de plaquettes** peut s'avérer nécessaire en cas d'**hémorragie sévère ou à titre préventif pour préparer une intervention chirurgicale**. Elle permet de corriger l'anomalie de manière transitoire en apportant une quantité suffisante de plaquettes ;
- **Le traitement par Eltrombopag** (agoniste de la thrombopoïétine, qui permet d'augmenter la production des plaquettes) a montré son efficacité **pour corriger la thrombopénie** mais ce traitement n'est pas encore approuvé dans cette pathologie. Ce traitement nécessite plusieurs jours avant d'être efficace. Il ne peut donc pas être utilisé en urgence pour des saignements, mais peut être discuté en cas de chirurgie programmée ;
- **La prise en charge des hémorragies gynécologiques et digestives** nécessite un suivi par des **médecins spécialistes** qui instaureront des traitements adaptés ;
- **Une anémie** peut également apparaître du fait des saignements répétés et nécessiter une **supplémentation en fer** régulière ;
- **Tout geste invasif programmé** (chirurgie, accouchement ...) requiert une concertation avec le spécialiste de l'hémostase et la **mise en place d'un protocole adapté** au geste et à la pathologie pour prévenir le saignement ;
- **Une surveillance annuelle des plaquettes, de l'hémoglobine** (dépistage d'une anémie) est recommandée;
- **Un dépistage et une surveillance pluridisciplinaire des atteintes d'organes sont nécessaires : suivi annuel de la fonction rénale** (protéinurie, créatinine), contrôle plus espacé (2 – 3 ans) de l'état hépatique (transaminases), contrôle de l'audition et de la vision. Une prise en charge par des spécialistes devra se mettre en place dès l'apparition d'une atteinte d'organe visant à ralentir son évolution ;
- **Une enquête familiale** peut être mise en œuvre pour identifier les membres porteurs de

l'anomalie génétique au sein de la famille. Un conseil génétique permettra d'informer du risque d'avoir un enfant atteint de la maladie.

Cette pathologie hémorragique donne droit au protocole d'exonération du ticket modérateur de la Sécurité Sociale.

Règles de vie

Le syndrome MYH9 nécessite :

- **Un suivi régulier** au CRPP de votre région. Ce suivi permettra de :
 - détecter les complications éventuelles de la maladie (carence martiale (en fer) à cause de saignements récurrents, complications de transfusions multiples, atteinte d'autres organes, etc.) ;
 - tenir informé(e) le patient de l'avancée de la recherche, de l'utilisation éventuelle de nouveaux traitements ;
 - mieux comprendre et connaître cette maladie grâce à un programme d'éducation thérapeutique ;
 - permettre au patient d'exprimer son vécu, son ressenti de cette maladie chronique en entretien psychologique si nécessaire/souhaité.
- **Le respect de certaines contre-indications :**
 - **médicaments** contre-indiqués : **aspirine** et tout médicament en contenant, **anti-inflammatoires non stéroïdiens**. En cas de fièvre et/ou de douleurs utiliser le paracétamol ;
 - contre-indication aux **injections intramusculaires** et aux prises de température par voie rectale ;
 - contre-indication à la **pratique des sports violents** ou de contact. Des mesures de protection et d'encadrement personnalisées peuvent être nécessaires pour les activités physiques et les loisirs. La pratique d'activité physique régulière adaptée reste recommandée.
- **Le respect du calendrier vaccinal.** La vaccination contre les virus de **l'hépatite B**, surtout chez l'enfant, est recommandée. Les vaccinations doivent être faites en zone deltoïdienne en voie sous-cutanée stricte, suivies d'une com-

pression prolongée (10 minutes) et de la mise en place d'un pansement semi-compressif pendant 24h.

- **Chez la femme un suivi gynécologique** spécialisé pour contrôler le saignement menstruel et mettre en œuvre une prise en charge adaptée durant la grossesse, l'accouchement et les suites de couche. Il est recommandé de prévoir une consultation gynécologique dès les premiers symptômes de la **puberté** afin de mettre en œuvre si besoin un traitement pour contrôler les saignements menstruels.
- **La prévention des saignements de gencives** (gingivorragies) grâce à une bonne hygiène buccodentaire journalière et un suivi régulier de **l'état dentaire** avec des soins appropriés. Les extractions dentaires devront être réalisées en milieu hospitalier par un dentiste spécialisé après remise d'un protocole de prévention du risque hémorragique par le CRPP.
- **La mise en place d'un Projet d'Accueil Individualisé (P.A.I.)** au moment de la scolarisation et ce afin de définir l'attitude à adopter en cas de saignement ou de traumatisme. Le risque hémorragique lors de la pratique de certains sports sera mentionné.
- **Lors de tout déplacement** (voyage, déménagement, loisir) en dehors d'un contexte habituel, de se munir des **coordonnées du centre hospitalier le plus proche**, du carnet de santé, de **la carte de soins**, d'une trousse de premiers secours qui doit contenir les médicaments couramment utilisés (Exacyl®, mèches et pansements hémostatiques).

Attention

Deux points sont importants à souligner :

- **Le syndrome MYH9 ne doit pas être confondu** avec un **Purpura Thrombopénique Idiopathique** (PTI) dans lequel il existe aussi une numération abaissée des plaquettes mais d'origine immunitaire. La prise en charge et le traitement sont différents.

- **La numération des plaquettes peut être sous-évaluée** par les automates d'analyses de biologie médicale car les plaquettes de très grande taille peuvent ne pas être prises en compte par les appareils. Le biologiste du laboratoire devra s'assurer de la justesse du compte plaquettaire.