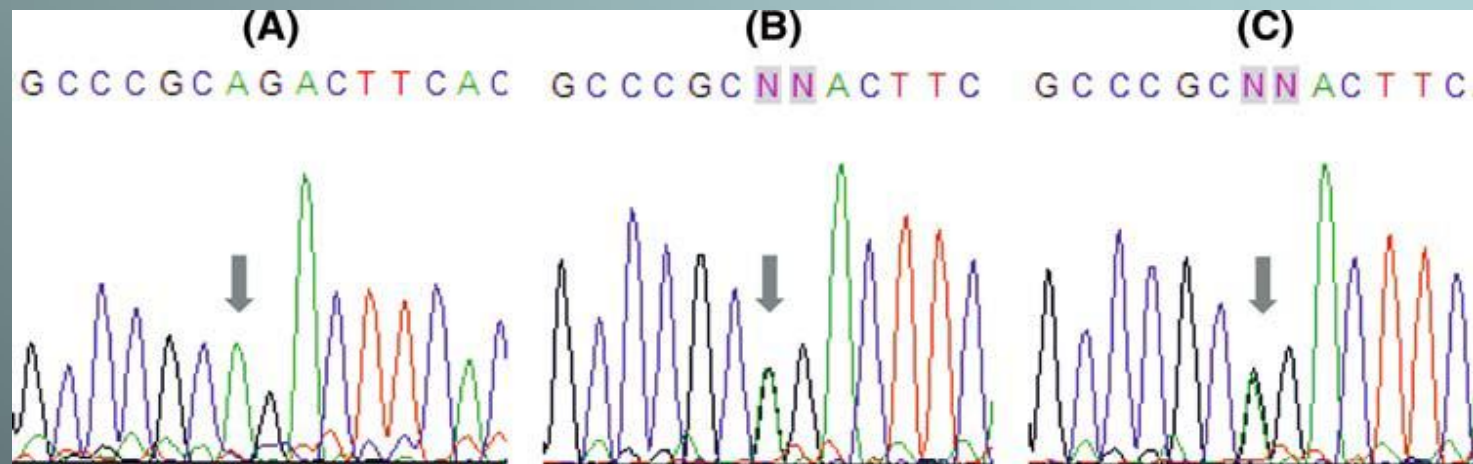


Syndrome Hyper-IgD et fièvre périodique (HIDS), le plus mal nommé...



Dr Séverine Guillaume
Rhumatologie pédiatrique
severine.guillaume@bct.aphp.fr
CHU Bicêtre

Pourquoi, le mal-nommé?

1/ Hyper-IgD absente chez 1 HIDS sur 5,
confirmés génétiquement

$S_n = 79\%$

$VPP = 50\%$

2/ Hyper-IgD pfs présente dans d'autres
maladies auto-inflammatoires (TRAPS, FMF...)

$S_p = 27\%$

$VPN = 58\%$

- **Déficit Partiel en Mévalonate Kinase (MKPD)**

Quand y penser?

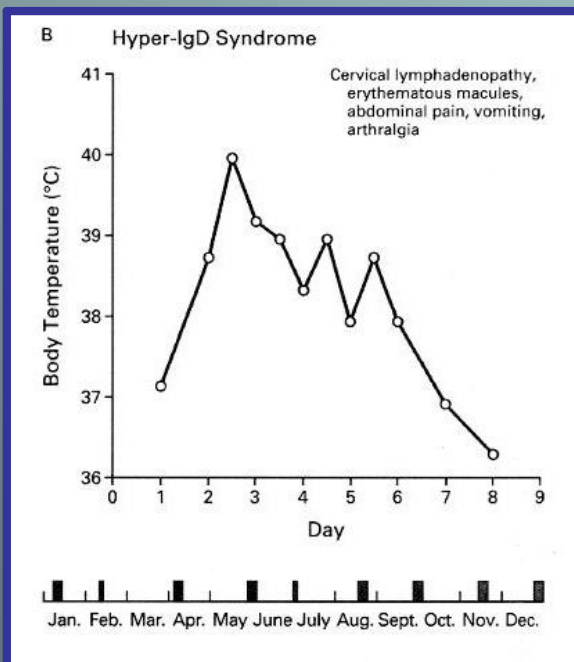
1/ MKPD (HIDS) **Début < 1an (80%)**

rare

Origine NL - FR

2/ Fièvre récurrente

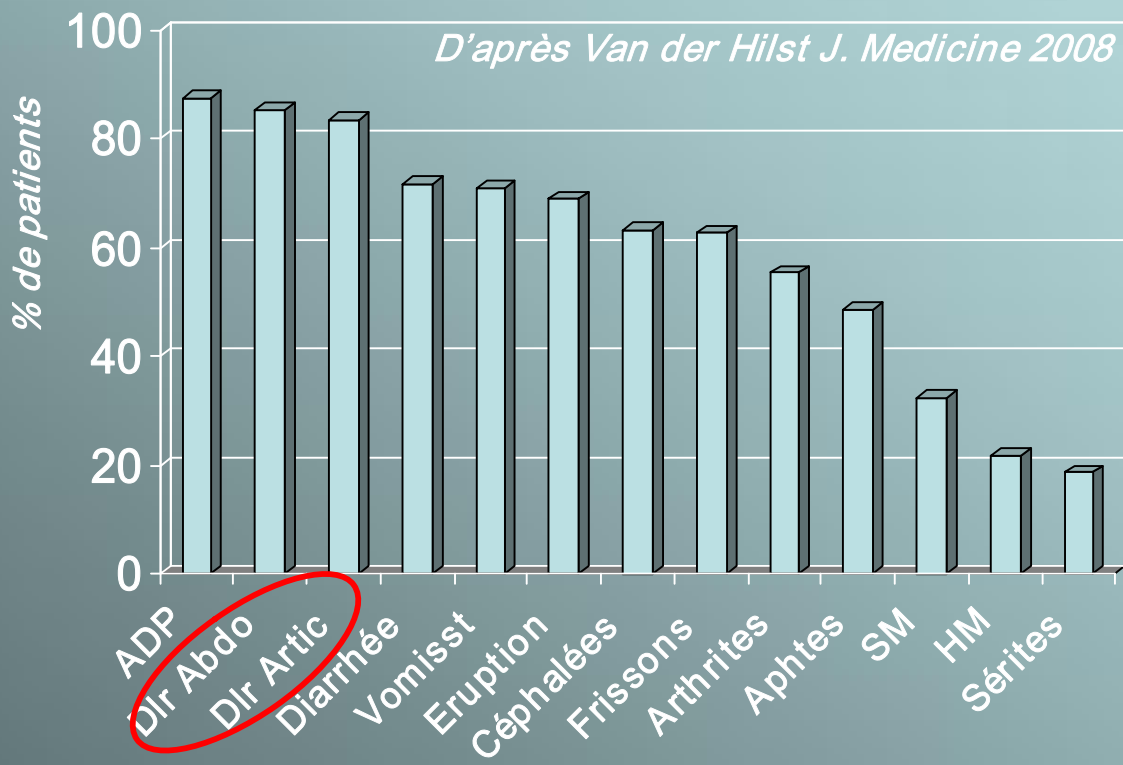
3/ Signes associés



Drenth J. NEJM 2001

4/ Facteurs déclenchants++

(vaccination, traumatisme mineur, stress, infections VAS, chirurgie)



Quel est votre diagnostic?

Fillette **Turque**

Dès **4 Mo**: crises **fébriles** 2x/Mo

+ **arthralgies** et **dlr abdo avec diarrhée**

Vue à l'âge de 6 ans: retard SP, ADP diffuses, HSM

Bio en crise: HL 17100 Hb 8.7g CRP 96 mg/l VS 96 mm/h

Traitée par Stéroïdes sans succès

FMF ? E148Q/- dans *MEFV*

Traitement par Colchicine: inefficace

IgD > 5N, Ac Mev urinaire en crise ↗↗

R277C/R277C dans *MVK* => **MKPD (HIDS)**

Échec Statines

Succès Etanercept

Déficit partiel en MK *Syndrome Hyper-IgD*

(HIDS ou Dutch-type periodic fever)

Van der Meer J. et al. Lancet 1984, 1: 1087

Déficit complet en MK *Acidurie Mévalonique*

(MVA)

Hoffmann G. et al. NEJM 1986, 314: 1610

Spectre clinique continu

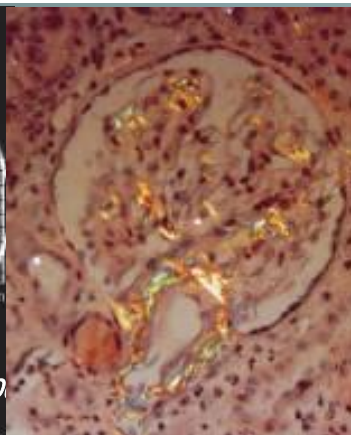
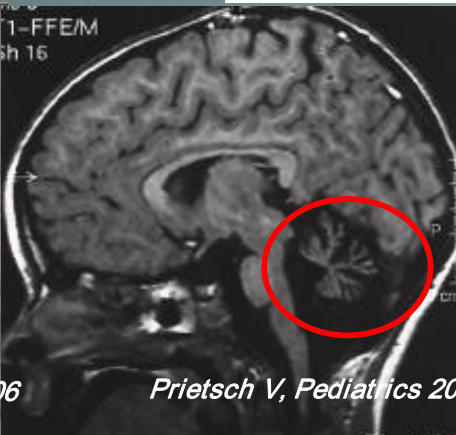
Crises fébriles récurrentes +

Crises fébriles récurrentes +

Troubles neuro. et opht. variés


Crises fébriles récurrentes +

Retard mental, Ataxie cérébelleuse
Cataracte, Dystrophie rétinienne
Dysmorphie faciale



Comment diagnostiquer un MKPD (HIDS) ?

1/ Valeur d'**orientation** : la clinique tjs!!

- En crise, élévation brutale et massive des protéines de la phase aigue...  pfs inflammation persistante en inter-crise

- Dosage des IgD > 100UI/ml et des IgA (↑ds 65%)

2/ Valeur **diagnostique**

- **En crise**, dosage du mévalonate urinaire

- Activité Mévalonate Kinase (Ly/Fb) abaissée à 1-30% dans les MKPD (HIDS), effondrée dans les MVA

- **Génétique** (Labos de référence++, Recos **NL** test génétique)

Délai Dg moyen : 12 ans (ap 2000)...

Comment traiter un MKPD (HIDS) ?

Réponse au traitement chez 103 patients MKPD

Ce qui peut marcher

Ce qui ne marche pas

	<p>Petite fille 3.5 ans, HIDS génétiquement prouvé Bonne croissance SP Absence de signes neuro et ophtalmo Crises fébriles / 15 à 30j</p> <p>Anakinra?</p> <p>+/- Tentative de traitement par Statines pour 6 mois Essai d'Etanercept en 1^{er} à 0,4mg/kg SC en début de crise Si échec, switch Anakinra 2 mg/kg SC pd la crise</p>
Prednisone (n=45)	
Colchicine (n=44)	
Statin (n=18)	
ATB (n=13)	
Etanercept (n=13)	
Anakinra (n=11)	
Thalidomide (n=8)	
CsA (n=7)	

MTX, SZP, AZA, Dapsone, Tacrolimus, anti-H1, IgIV inefficaces

Quid du régime hypolipidique, des anti-oxydants ?

Manipulations de la voie de biosynthèse des isoprénoïdes (ac zaragotique, géraniol...)

Traitement curatif des MVA sévères et réfractaires : Allo-BMT

MKPD (HIDS) et Pronostic ?

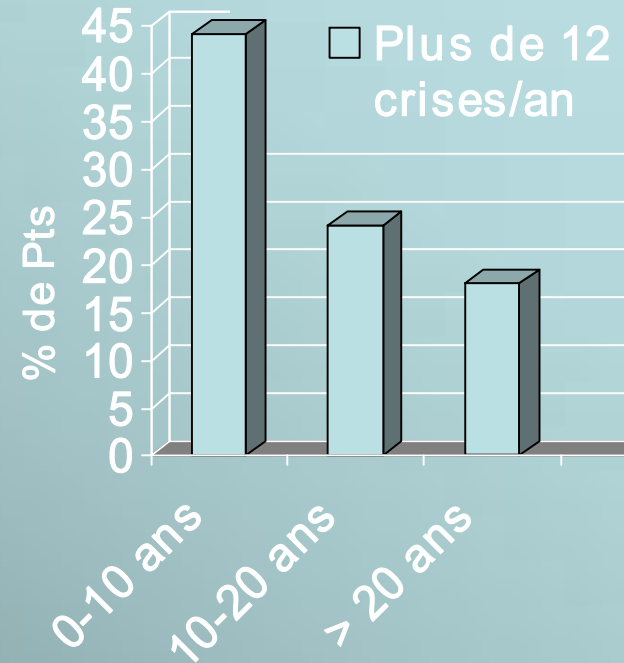
- MKPD évolution plutôt “favorable” avec le temps : diminution du nb d’attaques/an, mais **PAS** de rémission

Perte d’emploi 35% Sans emploi 27%

- MKD - risques systémiques (**Amylose** en cas d’inflammation persistante, **SAM**)
 - cpc **articulaires** (destruction/contracture)
 - cpc abdo avec **adhérences** (10%)
 - **infections** graves rapportées

Risque faible dans les MKPD/HIDS (Amylose 3%), élevé dans les MKCD (MVA)

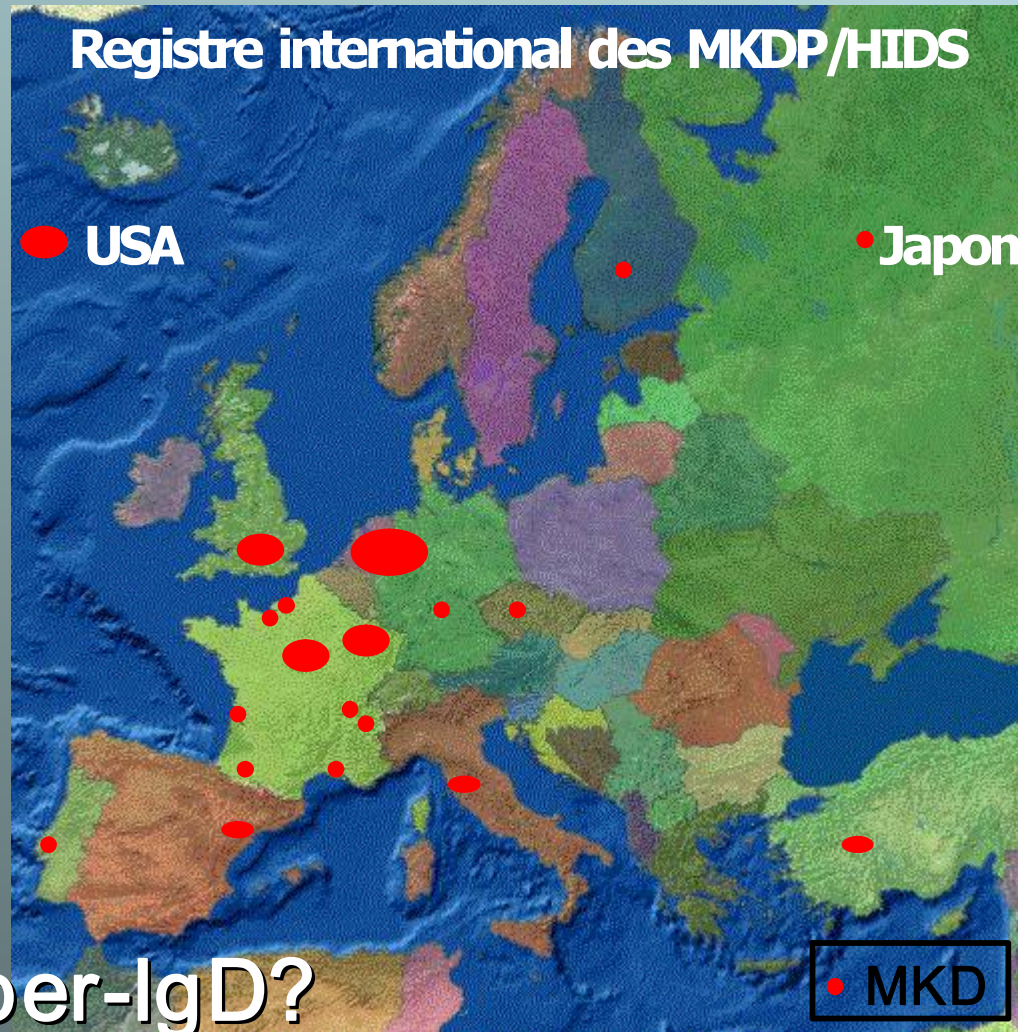
- Mortalité élevée dans les MKPD sévères et les MVA



Et beaucoup de questions sans réponse...

1/

Prévalence ?

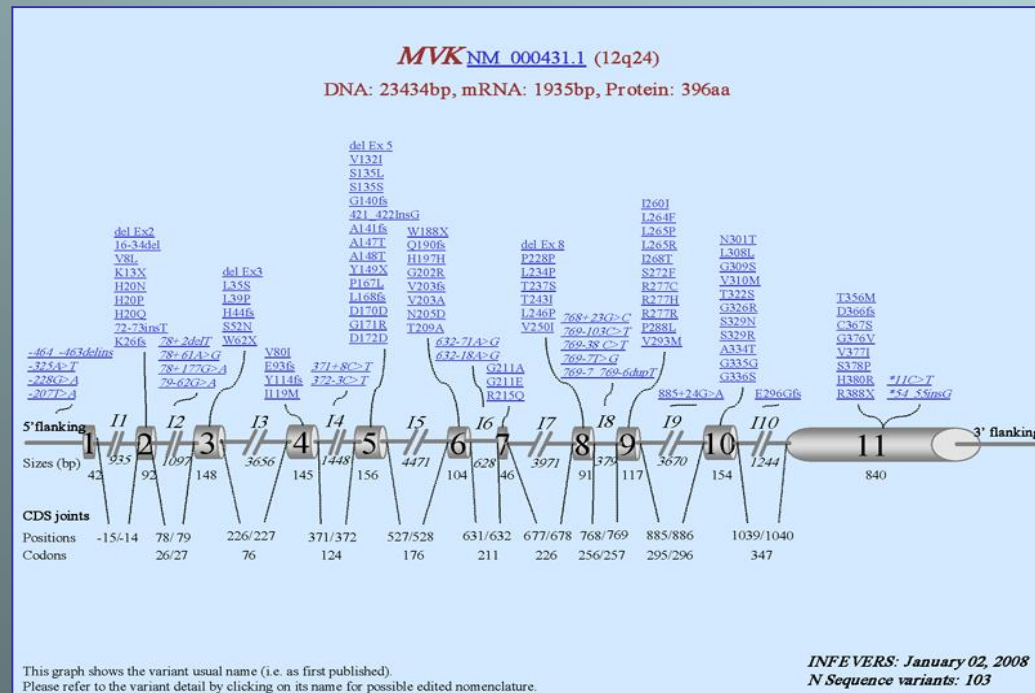


2/ Quid de l'hyper-IgD?

3/ Dix ans après l'identification du gène en cause, quels sont les mécanismes de l'inflammation dans les MKD?

Ce que l'on sait...

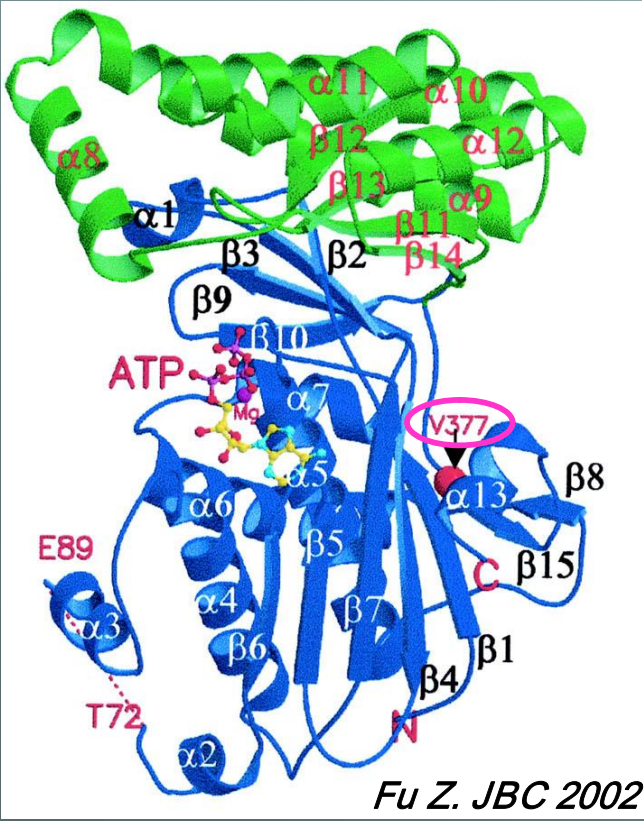
- Transmission **autosomique récessive**
- Mutations (faux-sens++, Ins, Del) sur les 2 allèles **du gène *MVK*...**



MVA : mutations C term. homozyg.

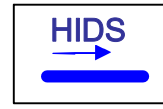
HIDS : hétérozyg. composites V377I (>80%)

Effet fondateur (NL)

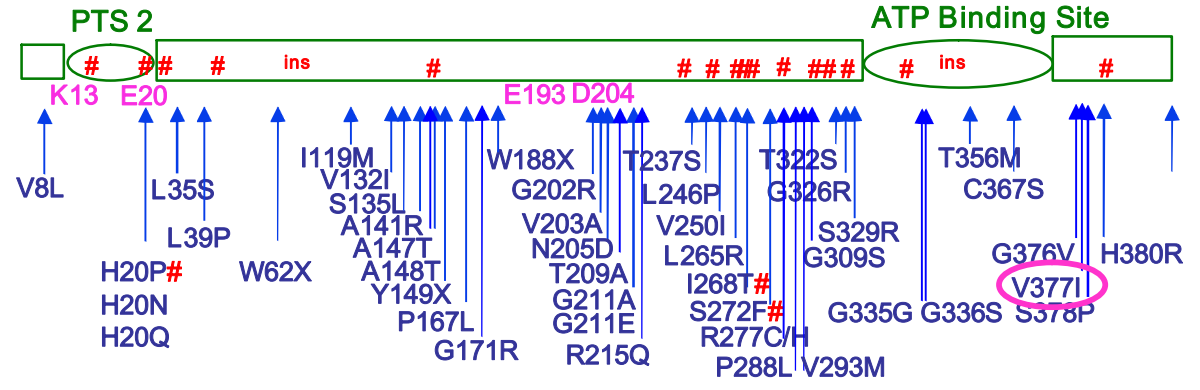


...à la protéine Mévalonate Kinase

- Acidurie Mévalonique #**
- K13X
 - H20P
 - H44fs
 - 72-73insT
 - A141X
 - L234P
 - T243I
 - L264F
 - L265P
 - I268T
 - S272F
 - N301T
 - V310M
 - A334T
 - 421-422insG



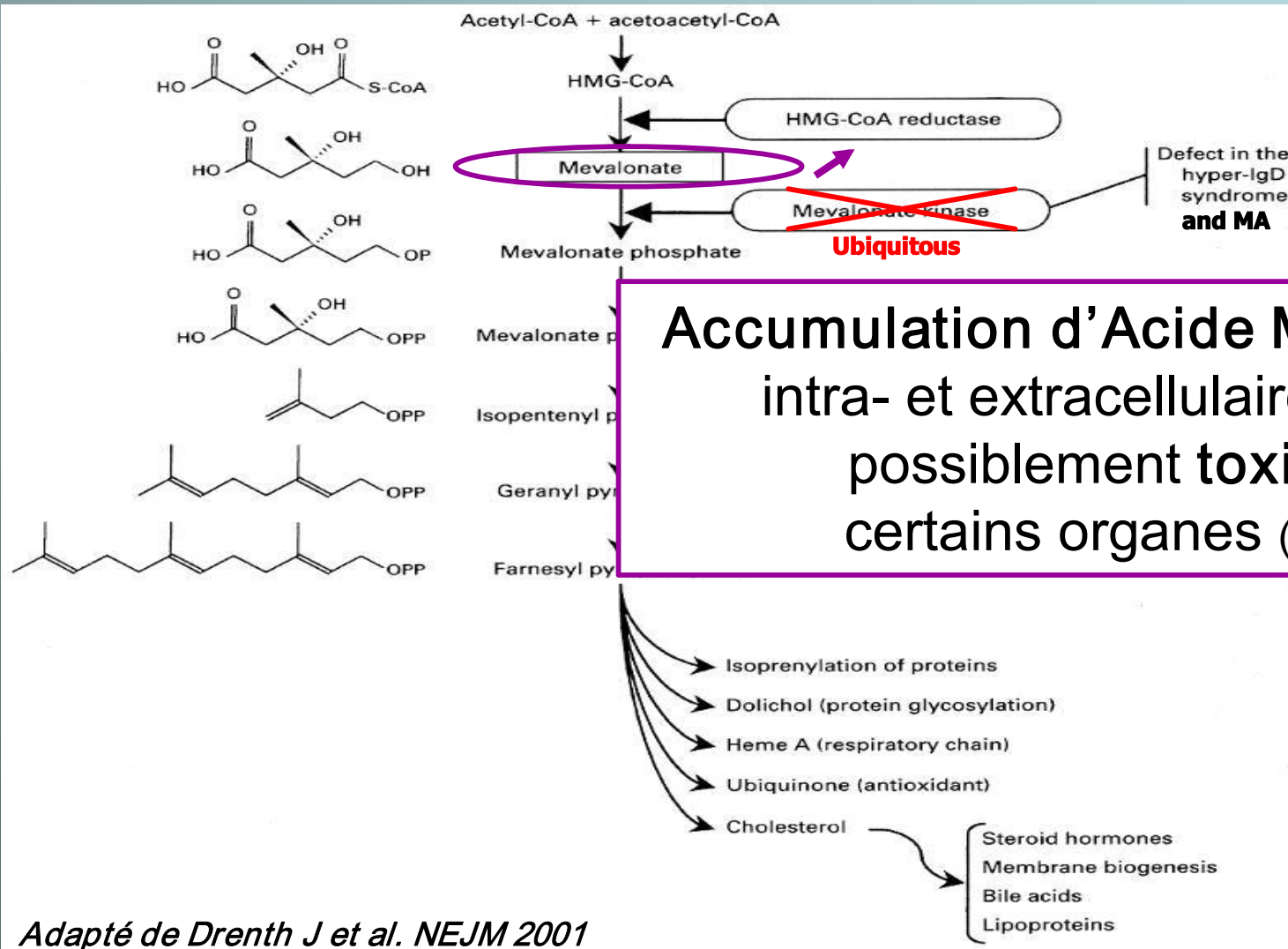
Del exon 2 Del exon 3 Del exon 5



Déficit enzymatique partiel (activité MK 1 à 30%)
 Syndrome hyper-IgD/HIDS

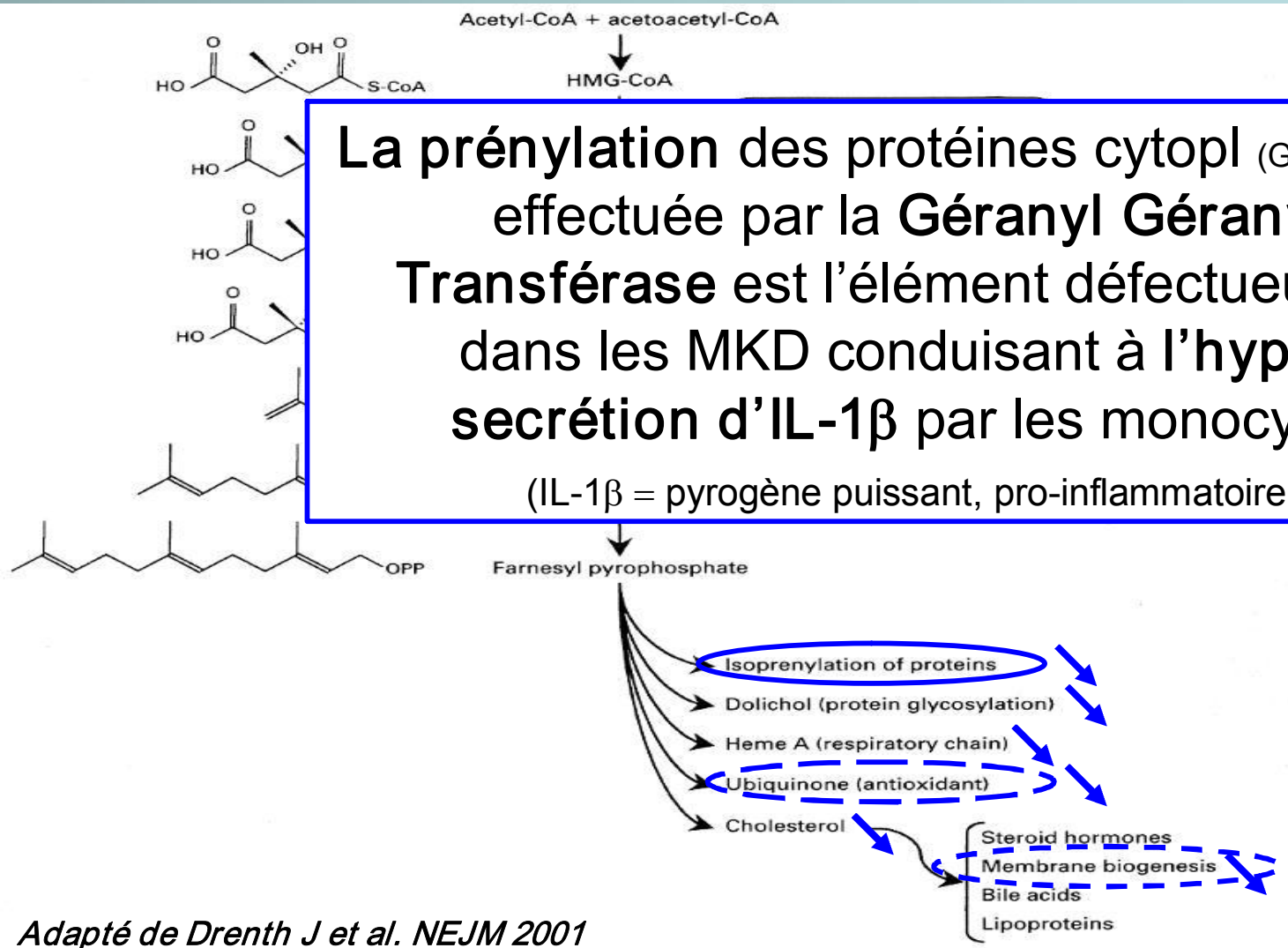
Déficit enzymatique complet (activité MK proche de 0%)
 Acidurie Mévalonique

On sait aussi à quoi sert la MK...



Accumulation d'Acide Mévalonique intra- et extracellulaire avec effet possiblement toxique sur certains organes (SNC, Oeil)

Et surtout...

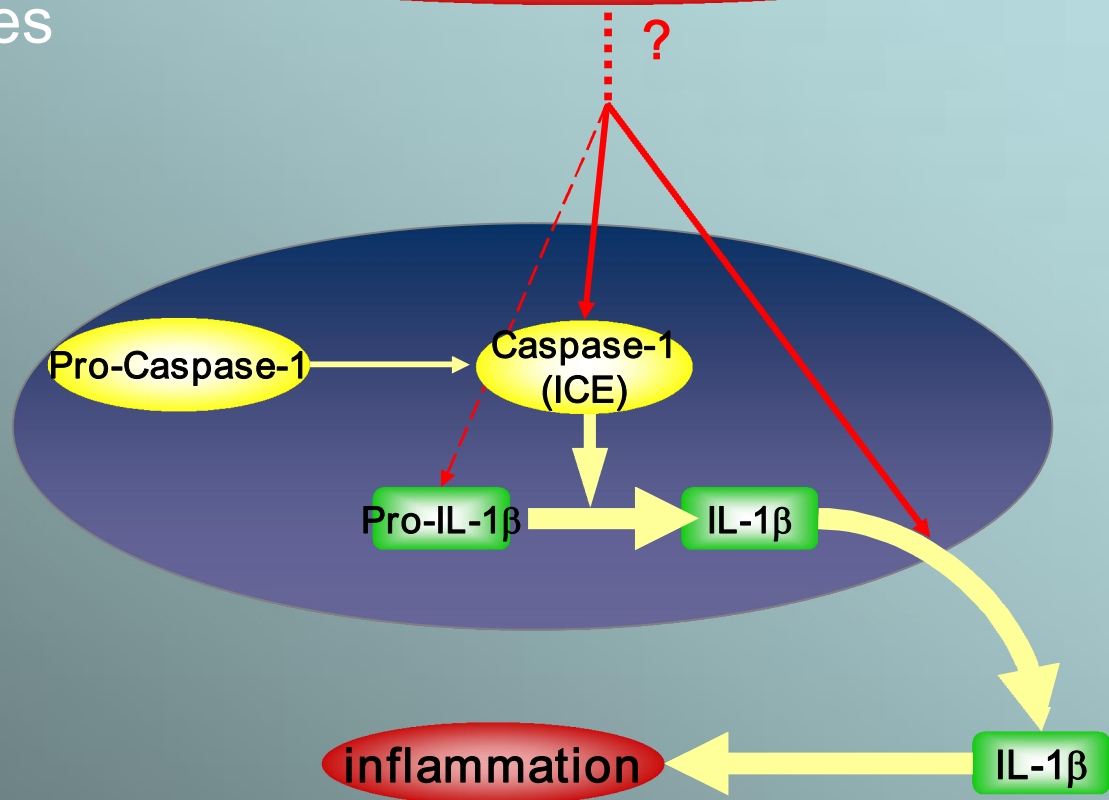
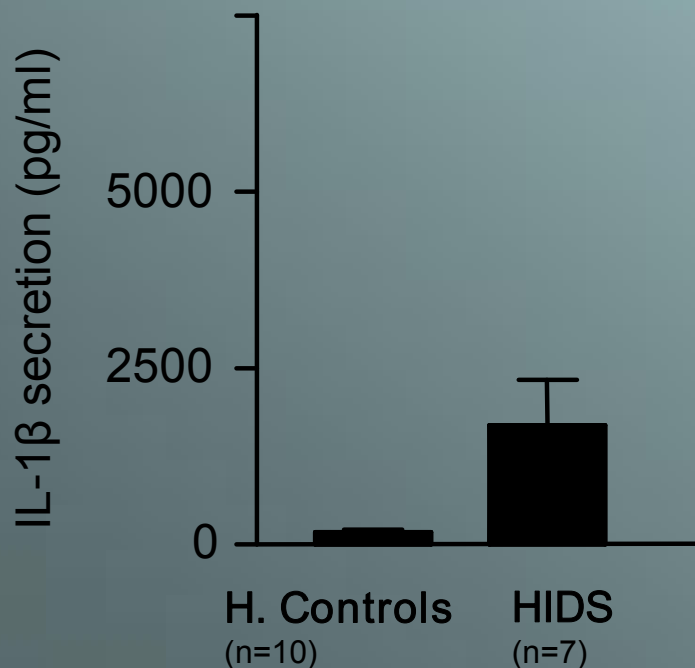


Adapté de Drenth J et al. NEJM 2001

Mais le lien entre MKD et inflammation n'est pas clair

- Hyperproduction d'IL-1 β par les cellules mononucléées des pts HIDS, en réponse à des stimuli non spécifiques (antiCD2/antiCD28) *in vitro*
- Quel est le mécanisme d'hypersecrétion d'IL-1 β ?

Défaut de prénylation des protéines



Activation inappropriée de la caspase 1 + Export accru

MERCI