

Déficit en mévalonate kinase: Recommandations SHARE



Caroline Galeotti

Centre de REférence des Maladies Auto-Inflammatoires

Service de, Rhumatologie pédiatrique

CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

Le 16 octobre 2015



Historique

Première reconnaissance en 1984, “variant” de la maladie de STILL

Anne-Marie Prieur, Annales de pédiatrie

The Lancet · Saturday 19 May 1984

**HYPERIMMUNOGLOBULINAEMIA D AND
PERIODIC FEVER: A NEW SYNDROME**

JOS W. M. VAN DER MEER JAAK M. VOSSEN
JIRI RADL JANNY A. VAN NIEUWKOOP
CHRIS J. L. M. MEYER* SACHA LOBATTO
RALPH VAN FURTH

*Departments of Infectious Diseases, Paediatrics,
Immunohaematology and Bloodbank, Pathology, and
Nephrology, University Hospital Leiden, 2333 AA Leiden; and
Institute for Experimental Gerontology TNO, Rijswijk,
The Netherlands*

Présentation clinique

Phénotype auto inflammatoire typique

Poussées fébriles 3 à 6 jours, toutes les 2-8 semaines, frissons

Malaise, douleurs abdominales, diarrhée, vomissements

Myalgies , arthralgies , arthrites

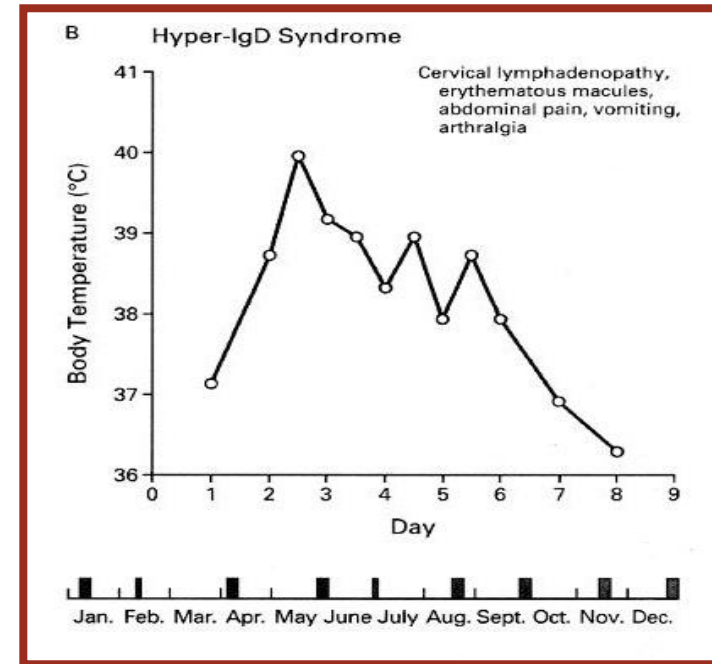
Adénopathies cervicales, hépato splénomégalie

Eruptions cutanées

Aphtes buccaux, pharyngite

Céphalées

Triggers: infection, vaccination, pas toujours retrouvé



Début < 1 an 75%, avant 3 ans 90%

Syndrome Hyper-IgD
(HIDS ou Dutch-type periodic fever)
Déficit partiel en MVK

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

Acidurie Mévalonique
(MVA)

Déficit complet en MVK

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

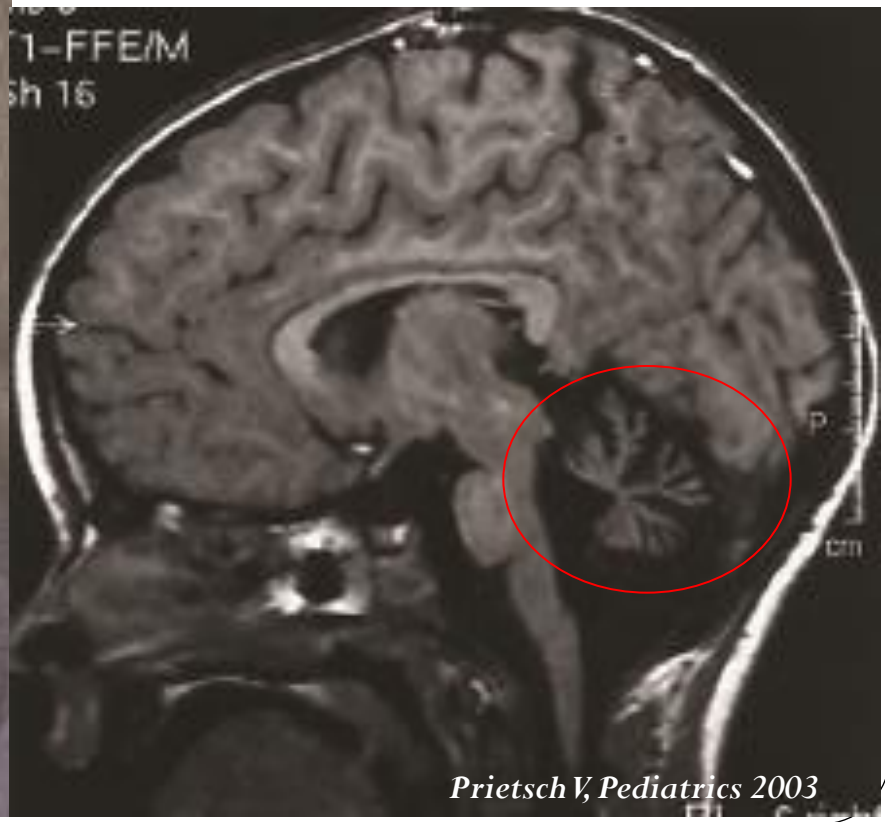
Retard de croissance staturale

ADP, HSM, Cholestase, Entérite

Amylose, GN pauci-immune



Hoffmann G, OJRD 2006



Prietsch V, Pediatrics 2003

Existe-t-il des signes biologiques spécifiques?

Signes spécifiques

- **Acidurie Mévalonique** élevée pd les crises (HIDS) ou en permanence (MVA)
- **Activité Mévalonate Kinase** sur Ly frais ou en culture ou sur fibroblastes par rapport à un contrôle sain, **partiellement diminuée** (1-10% ds HIDS) ou **effondrée** (<0.3% ds MVA)

Signes non spécifiques

- **Hyper-IgD** > 100 IU/ml inconstante, en particulier chez les très jeunes enfants et non spécifique
- Association à **Hyper-IgA** (>80%)
- Pendant les attaques (HIDS) ou en permanence (MVA) = protéines de “**phase aigüe**” + **hyperleuco à PNN et Mono**

Diagnostic

- **Orientation clinique (+ origine?)**
 - Déficit partiel (syndrome hyper-IgD)
 - Déficit complet (acidurie mévalonique)
- Elevation des **IgD** sériques (ni constante, ni spécifique)
- **Acidurie mévalonique** (en période fébrile pour les formes modérées-HIDS)
- **Activité mévalonate kinase** basse ou effondrée

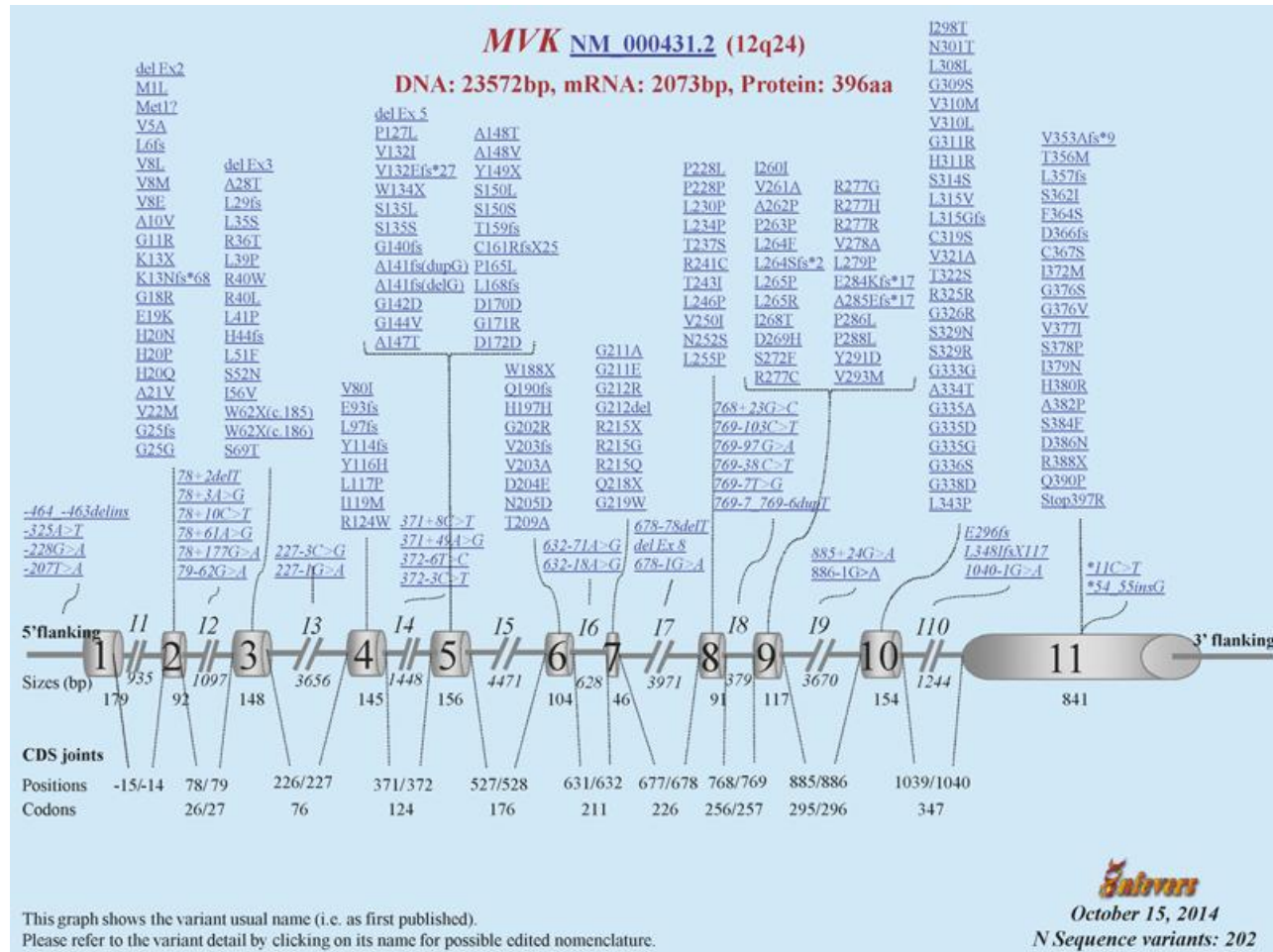


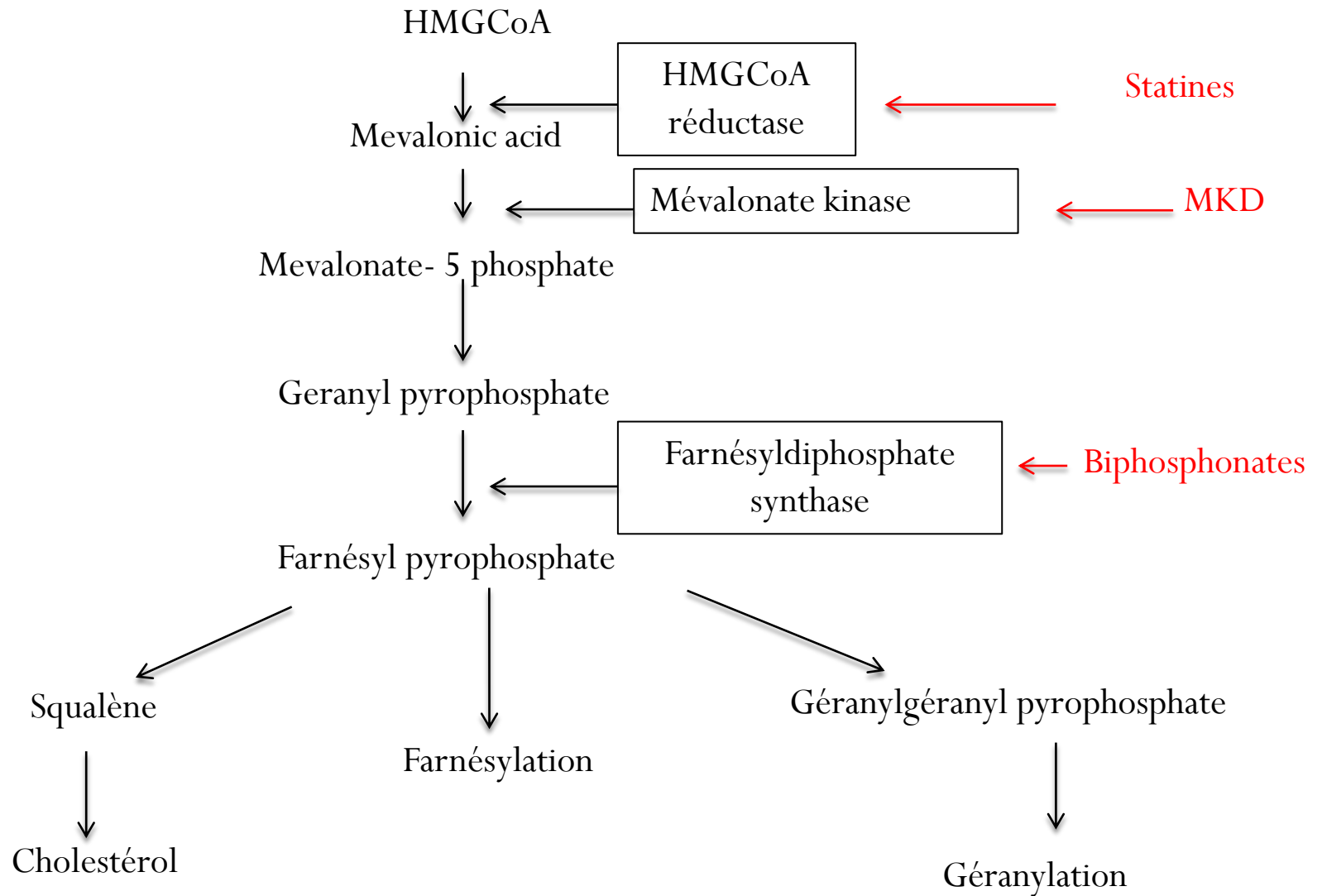
Recherche des mutations dans le gène *MVK*



**Pas de mutation chez environ
20% des patients publiés**

Mutations « perte de fonction » du gène qui code pour la MVK





D'après Mulders-Mander CM et Simon A, Immunopathol 2015

Les traitements

- **AINS**
- **Colchicine, Thalidomide** : aucune prévention des crises
- **Corticoïdes** en cure courte, en crise :
 - Efficacité totale 24% (Van der Hilst, Eurofever)
 - Efficacité partielle 37-67%
- **Statines** : Pas efficaces, (*Hoffmann G. Pediatrics 1993, Simon A. Clin Pharmacol Ther 2004*)

Biothérapies

- **Anti -TNF**

Très peu de cas rapportés avec etanercept, adalimumab et infliximab

Efficacité partielle, pas d'efficacité ou détérioration

- **Anti-IL1**

- Anakinra, donné en continu, réduit la fréquence et la sévérité des crises

- Anakinra efficace à la demande chez des patients avec peu de crises

- Canakinumab, 2-7mg/kg, toutes les 4- 8 semaines, plus efficace qu'anakinra (50% d'efficacité totale)

- Etude internationale randomisée, avec modifications de doses et phase de retrait (4 époques) en cours avec le canakinumab entre 2 et 4 mg/KG, (60 patients): N2301

- **Anti -IL6**

- 3 observations: 8mg/kg toutes les 4 semaines. Efficacité partielle

Shendi HM,. J Clin Rheumatol : Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis
20(2):103–105.

Diagnostic différentiel principal du MKD=
PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis,
Pharyngitis, cervical Adenitis)

SHARE

- En 2012, création du projet SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe)
 - Optimiser et diffuser des recommandations pour la prise en charge des maladies rhumatologiques pédiatriques
- Ter Haar et al: “Recommendations for the management of autoinflammatory diseases”, *Ann Rheum Dis. 2015 Sep*
- Recommandations établies à partir d’une revue de la littérature
- 4 experts européens pour le MKD, au total 22 experts
- Enquête en ligne puis réunion de consensus

Questions posées

- Fréquence des complications et qualité de vie
- Existence et validité de définitions de la maladie active ou sévère
- Existence et validité de critères diagnostiques
- Valeurs diagnostiques de tests spécifiques
- Différences entre les mutations
- Efficacité des traitements et effets secondaires

Pubmed: 381

Embase: 57

Cochrane: 5

Doublons exclus

618 articles

Critères d'exclusion:
- Pas de MKD: 182
- Pas de donnée originale:
254
- Case-reports: 103

79 articles sélectionnés
pour lecture complète

Critères d'exclusion:
-Résumés de congrès
-Pas de réponse
-Patients déjà décrits dans
d'autres études
-Critères proposés non validés

28 articles sélectionnés

Niveaux de preuve

<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none">• Essais comparatifs randomisés de forte puissance- Méta analyse d'essais comparatifs randomisés- Analyse de décision basée sur des études bien menées	<p>Grade A</p> <ul style="list-style-type: none">• Preuve scientifique établie
<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none">• Essais comparatifs randomisés de faible puissance- Etudes comparatives non randomisées bien menées- Etudes de cohorte	<p>Grade B</p> <ul style="list-style-type: none">• Présomption scientifique
<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none">• Etudes cas-témoin	<p>Grade C</p>
<p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none">• Etudes comparatives comportant des biais importants- Etudes rétrospectives- Séries de cas	<p>Grade D</p> <ul style="list-style-type: none">• Faible niveau de preuve

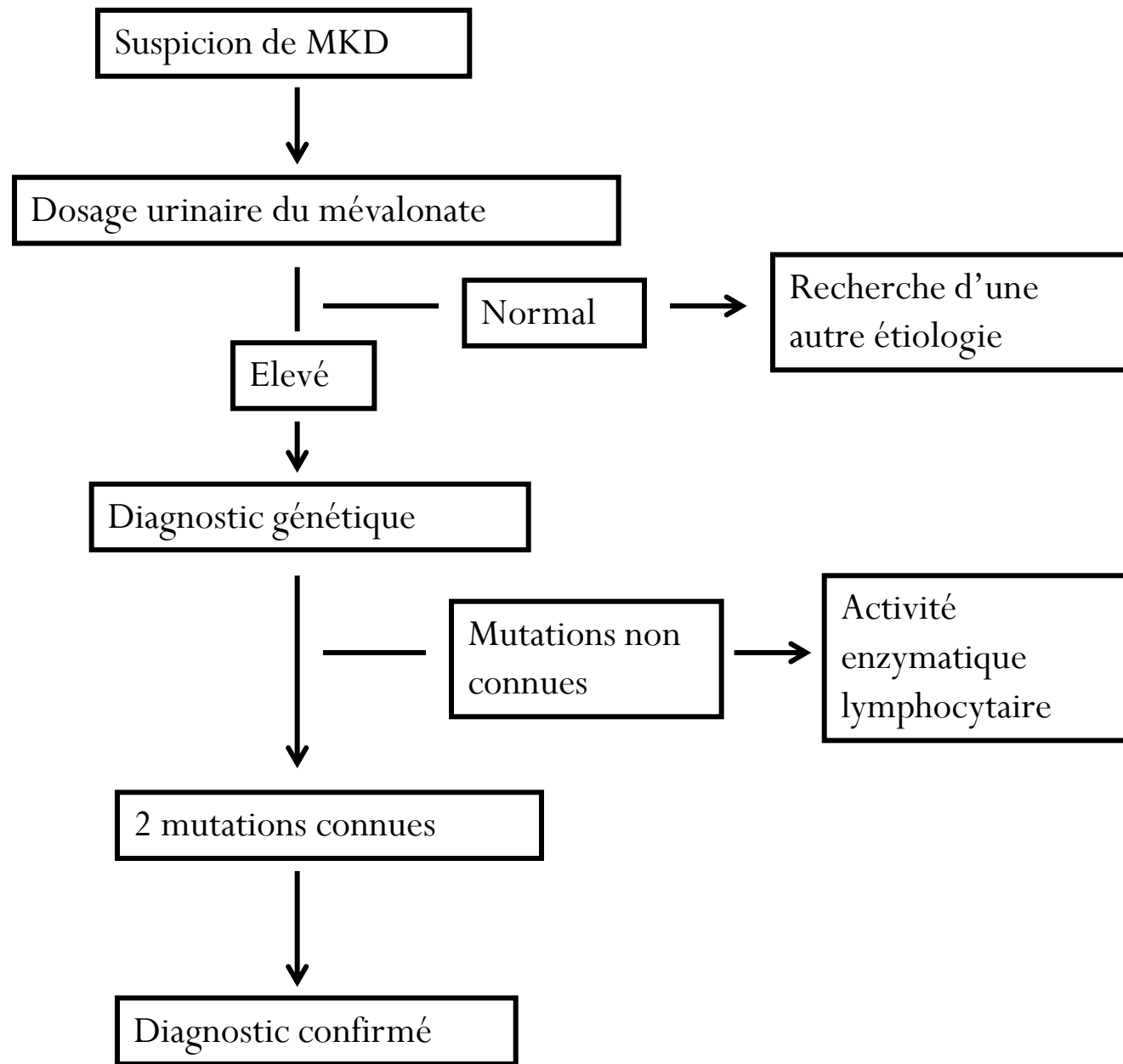
Recommandations générales

Prise en charge des patients avec MAI par une équipe multidisciplinaire dans un centre de référence ou de compétence, avec un accès au conseil génétique	4	D	100%
Les objectifs du traitement des MAI sont: <ul style="list-style-type: none">• Contrôle rapide et précoce de l'activité de la MAI• Prévention et traitement des séquelles liées à la MAI• Participation aux activités quotidiennes• Amélioration de la qualité de vie	4	D	100%
Support psychosocial recommandé	4	D	100%
Avant une biothérapie, essayer d'administrer les vaccins vivants. Les données sont toujours insuffisantes sur l'administration de vaccins vivants au cours d'une biothérapie	4	D	100%

Recommandations pour le diagnostic

Difficultés à différentier les enfants avec un PFAPA et un MKD	4	D	87.5%
Mesurer l' acidurie mévalonique pendant un épisode de fièvre peut être utile, mais la méthodologie limite ses applications. Le dosage de l'acidurie mévalonique n'est pas obligatoire pour les tests génétiques	4	D	87.5%
L' IgD ne doit pas être utilisée pour déterminer l'utilité de tests génétiques pour le MKD	2A	B	100%

- Recueil des urines pendant une crise le matin
- Transfert congelé



Recommandations pour le monitoring (1)

<p>Le monitoring de patients MKD inclut:</p> <ul style="list-style-type: none">• Examen physique général, croissance et développement pour les enfants• Hémogramme, CRP et SAA• Activité de la maladie, avec les outils• Protéinurie, hématurie• Impact de la maladie sur le bien-être, le travail et la vie sociale• Examen ophtalmologique	4	D	87.5%
<p>Chez les patients avec le phénotype le plus sévère, inclure les examens suivants:</p> <ul style="list-style-type: none">• Evaluation cognitive• Enzymes musculaires et hépatiques• Examen neurologique spécifique	4	D	100%

Recommandations pour le monitoring (2)

L'index d'activité des MAI AIDAI est un outil validé pour évaluer l'activité de la maladie et devrait être utilisé dans les études cliniques avec des patients MKD	2A	B	100%
---	----	---	------

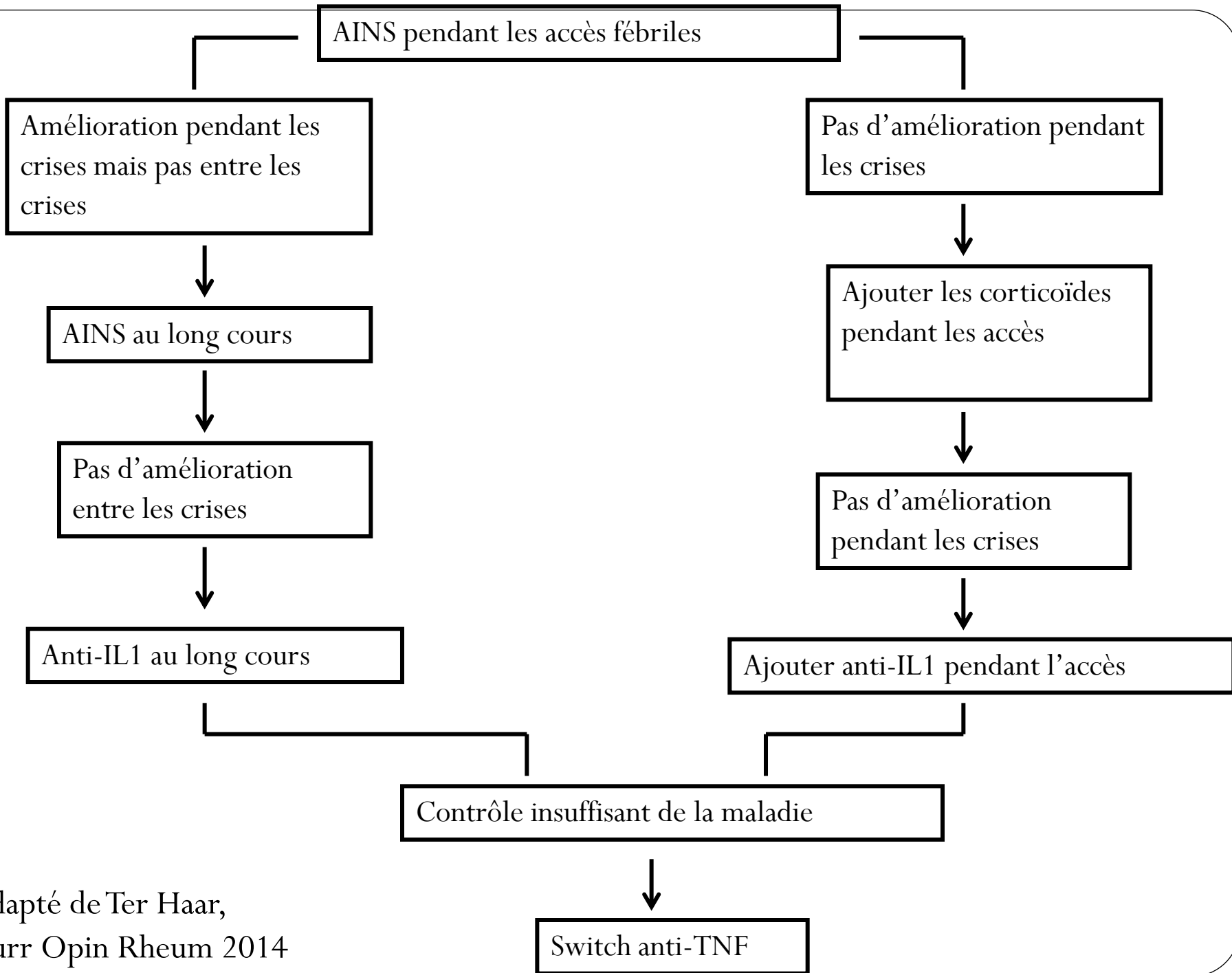
Etre alerté des risques infectieux et également de risque de syndrome d'activation macrophagique chez les patients avec un MKD	3	C	100%
--	---	---	------

Recommandations pour le traitement (1)

Les AINS pourraient soulager les symptômes durant les attaques inflammatoires	3	C	100%
Des cures courtes de corticoïdes avec ou sans AINS pourraient être efficaces dans les attaques inflammatoires	3	C	100%
La colchicine ou les statines ne sont pas efficaces; donc leur utilisation n'est pas recommandée	3	C	100%
Les anti-IL1 de courte durée d'action peuvent être efficaces pour stopper les attaques inflammatoires et devraient être considérés pour limiter ou prévenir les effets secondaires des corticoïdes	2B	C	100%

Recommandations pour le traitement (2)

En cas d'attaques fréquentes ou d'inflammation subclinique entre les crises, la maintenance d'un anti-IL1 ou de l'étanercept est recommandée, et peut limiter l'utilisation des corticoïdes	2B-3	C	93.3 %
Si un anti-IL1 à dose adéquate est inefficace ou mal toléré, switch pour un autre anti-IL1 ou une autre biothérapie (anti-TNF ou anti-IL6) à considérer.	4	D	100%
Si l' anti-TNF est inefficace ou mal toléré, switch vers un autre biologique (anti-IL1 ou anti-IL6) à considérer			
Dans des cas de MKD sévère et réfractaire avec une pauvre qualité de vie, un avis auprès d'un centre de référence est recommandé pour discuter de la greffe de moelle	3	D	93.3 %



Adapté de Ter Haar,
Curr Opin Rheum 2014

MERCI pour votre attention

Eruptions cutanées du MKD



Frenkel Journées du CRI 2005



Drenth NEJM 2001

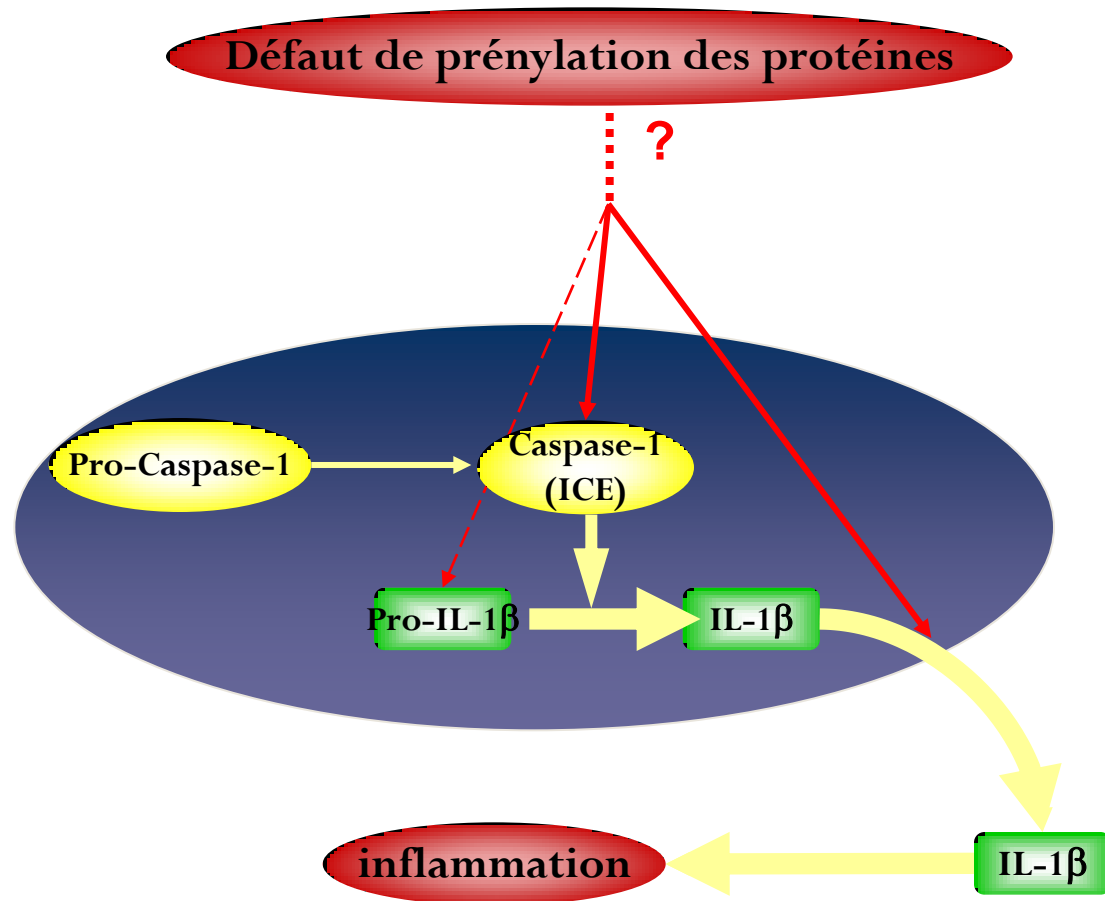
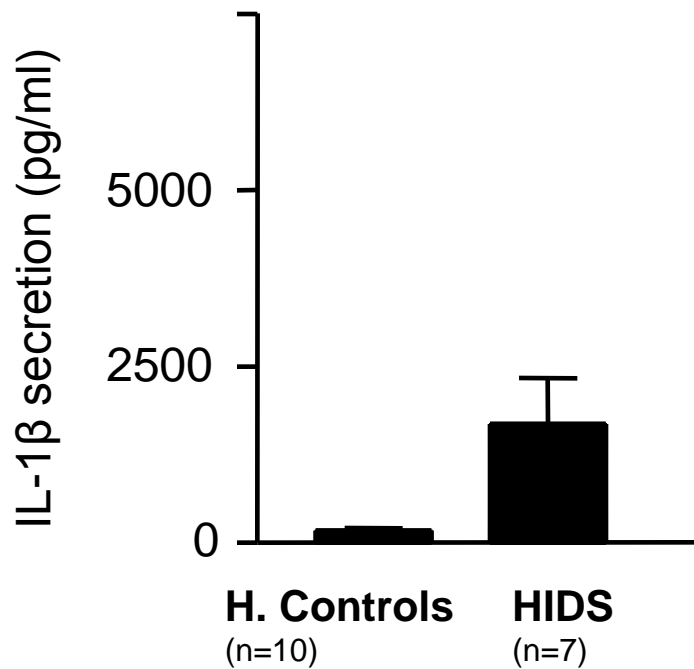


Takada A&R 2003

Koné-Paut, Ann Rheum Dis 2007



Peut-on incriminer l'IL-1b dans les MKD?



Critères diagnostiques du PFAPA

I	Fièvre récurrente périodique avec un âge de début précoce (moins de 5 ans)
II	Présence d'au moins un des trois signes suivants, en l'absence de toute atteinte des voies respiratoires supérieures : a) Stomatite aphteuse b) Adénopathies cervicales c) Pharyngite
III	Présence de marqueurs d'inflammation pendant les accès
IV	Exclusion d'une neutropénie cyclique
V	Enfant totalement asymptomatique en dehors des accès
VI	Développement psychomoteur et croissance normale