

Déficit en Mévalonate Kinase **Partiel** (ou syndrome Hyper-IgD)

Qu'est-ce que le déficit en Mévalonate Kinase partiel?

Le déficit en Mévalonate Kinase (MKD) partiel est une maladie génétique. Il s'agit d'une erreur présente à la naissance dans le gène qui code pour une protéine enzymatique, la Mévalonate Kinase. Cette protéine **à l'état normal participe au contrôle de l'inflammation** chez l'homme. Les patients souffrent d'accès fébriles récurrents, associés à des symptômes variés. Ces symptômes comprennent des gonflements douloureux des ganglions lymphatiques (particulièrement cervicaux), des éruptions cutanées, des maux de tête, des maux de gorge, des aphtes dans la bouche (parfois **génétaux** également), des douleurs abdominales, des vomissements, des diarrhées, des douleurs articulaires, voire des gonflements articulaires. Les patients les plus gravement atteints peuvent présenter des épisodes fébriles sévères pouvant menacer la vie dans la petite enfance, développer progressivement un retard mental, des **troubles de l'équilibre**, une baisse de la vision et des dommages rénaux graves. Chez de nombreux patients, un composé du sang, les immunoglobulines D (IgD) est anormalement élevé, d'où le nom de syndrome périodique fébrile avec hyper-IgD ou syndrome hyper-IgD.

Quelle est la fréquence des MKD partiels?

La maladie peut toucher tous les individus quelle que soit leur origine ethnique, mais elle est plus fréquente chez les hollandais. Cela dit, la fréquence de la maladie, même en Hollande, est très basse. Dans le monde, un MKD partiel a été identifié chez environ **400** patients. Les crises fébriles débutent avant l'âge de 6 ans dans la très grande majorité des cas, habituellement dans la petite enfance **avant 1an**. Le MKD partiel affecte autant le garçon que la fille.

Quelles sont les causes de la maladie ?

Le déficit en Mévalonate Kinase est une maladie génétique. Le gène responsable s'appelle **MVK**. Le gène produit une protéine, la Mévalonate Kinase. La Mévalonate Kinase est une enzyme, une protéine qui rend possible une réaction chimique nécessaire pour vivre normalement. Cette réaction est la conversion de l'acide mévalonique en acide phosphomévalonique. Chez les patients, les deux copies du gène MVK sont endommagées, ce qui produit une activité insuffisante de l'enzyme Mévalonate Kinase. Ceci résulte en l'accumulation d'acide mévalonique qui va apparaître dans les urines. Cliniquement, cela se traduit par la survenue de poussées de fièvre récurrente. Plus le dommage causé au gène MVK **retentit sur le niveau d'activité** de l'enzyme Mévalonate Kinase, plus la maladie risque d'être sévère. Bien que la cause soit génétique, les crises de fièvre peuvent être déclenchées par les vaccinations, les infections virales, les traumatismes et le stress émotionnel.

Est-ce transmis de génération en génération ?

Le déficit en Mévalonate Kinase est transmis sur un mode autosomique récessif. Cela veut dire que pour être malade, il faut avoir les deux copies du gène endommagées ou mutées, la copie venant de la mère et la copie venant du père. Les parents d'un enfant malade sont donc tous deux porteurs d'une seule copie abimée du gène MVK, mais ne sont pas malades. Pour un tel couple, le risque d'avoir un autre enfant atteint de MKD est de 1:4.

Pourquoi mon enfant a-t-il cette maladie ? Peut-on l'empêcher d'apparaître ?

L'enfant a cette maladie parce qu'il a des mutations dans les deux copies du gène MVK qui produit la Mévalonate Kinase. On ne peut pas empêcher cette maladie d'apparaître. Dans les familles sévèrement touchées, un diagnostic anténatal peut être proposé pour dépister la maladie chez le fœtus et prendre une décision réfléchie quant à la poursuite de la grossesse.

Est-ce contagieux ?

Non, le MKD n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations principales ?

Le principal symptôme est la fièvre, débutant souvent par des frissons. La fièvre dure approximativement 3 à 6 jours, et réapparaît à intervalles irréguliers (quelques semaines à mois). Les poussées fébriles s'accompagnent de symptômes variés. Ceux peuvent comprendre des gonflements douloureux des ganglions (particulièrement au cou), des éruptions cutanées, des maux de tête, des maux de gorge, des aphtes dans la bouche (parfois génitaux également), des douleurs abdominales, des vomissements, des diarrhées, des douleurs articulaires, voire des gonflements articulaires. Les patients les plus gravement atteints peuvent présenter des épisodes fébriles sévères pouvant menacer la vie dans la petite enfance, développer progressivement un retard mental, des **troubles de l'équilibre**, une baisse de la vision et des dommages rénaux graves.

La maladie, est-elle la même chez tous les enfants ?

Elle n'est pas identique d'un enfant à l'autre. De plus, le type, la durée, et la sévérité des attaques peuvent être différents à chaque crise, y compris chez un même enfant.

La maladie de l'enfant est-elle similaire à celle de l'adulte ?

En grandissant, les crises fébriles se raréfient et deviennent moins intenses. Cependant, il persiste une activité de la maladie chez la majorité si ce n'est la totalité des patients. Certains patients adultes vont développer une amylose, maladie liée à l'inflammation chronique non contrôlée et faite de dépôts protéiques anormaux.

Comment est-elle diagnostiquée ?

Le diagnostic peut être porté sur des analyses biochimiques ou des études génétiques.

En biochimie, le taux anormalement élevé d'acide mévalonique peut être détecté dans les urines. Des laboratoires spécialisés peuvent aussi mesurer l'activité de l'enzyme mévalonate kinase sur des cellules du sang ou de la peau.

Les analyses génétiques sont faites sur de l'ADN du patient, dans lequel on peut identifier les mutations dans le gène MVK responsables de la maladie.

La mesure du taux d'IgD dans le sang n'est plus considéré comme un outil diagnostique pour les MKD partiels, **d'où l'abandon progressif de leur appellation « syndrome HyperIgD ». En effet, l'augmentation des IgD peut se voir dans d'autres maladies que les MKD et peut manquer chez certains patients, en particulier chez les petits enfants.**

Quelle est l'importance de ces tests ?

- a) les tests sanguins : les tests de laboratoires comme mentionné avant, sont importants pour diagnostiquer les MKD. Les tests comme la VS ou vitesse de sédimentation, la CRP ou C Reactive Protein, la SAA ou serum amyloid A, la numération formule sanguine (compte des globules et plaquettes dans le sang), et le fibrinogène vont mesurer l'inflammation, et doivent être faits au moins une fois pendant une crise fébrile, pour quantifier l'importance de l'inflammation. Ces tests sont répétés en dehors d'une crise pour vérifier la normalisation des paramètres de l'inflammation.
- b) les tests urinaires : **les tests de laboratoires comme mentionné avant, sont importants pour diagnostiquer les MKD. La recherche d'acide mévalonique dans les urines se pratique pendant une crise fébrile car son excrétion urinaire n'est souvent détectable qu'au cours d'une crise.** Par ailleurs, un échantillon urinaire est aussi demandé pour

rechercher la présence anormale de sang ou de protéines. Il peut y avoir des modifications transitoires pendant les attaques. Les patients ayant une amylose rénale auront une perte persistante de protéines dans les urines.

Peut-on traiter ou guérir cette maladie ?

Elle ne peut pas être guérie et il n'y a pas non plus de traitement efficace permettant de contrôler **complètement** l'activité de la maladie.

Quels sont les traitements ?

Les traitements des MKD comprennent les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) comme l'indométhacine, les corticoïdes comme la prednisone ou la prednisolone, les statines comme la simvastatine, et les biothérapies comme l'Etanercept ou l'Anakinra. Aucuns de ces médicaments n'est uniformément efficace, mais tous peuvent aider à **contrôler au moins partiellement l'activité de la maladie chez une majorité de patients.** Les preuves de leur efficacité et de leur sécurité d'emploi dans les MKD manquent encore.

Quels sont les effets indésirables de ces traitements ?

Ils dépendent du médicament utilisé. Les AINS peuvent donner des maux de tête, des ulcères à l'estomac, et des altérations rénales ou **hépatiques** ; les corticoïdes et biothérapies augmentent la susceptibilité aux infections. De plus, les corticoïdes peuvent entraîner de nombreux autres effets indésirables (**prise de poids, fragilité osseuse, hypertension artérielle, diabète etc...**).

Combien de temps devrait durer le traitement ?

Il n'y a pas de donnée suffisante pour justifier d'un traitement à vie. Etant donné la tendance naturelle de la maladie à s'améliorer avec le temps, il est probablement prudent de tenter un arrêt des traitements chez les patients dont la maladie paraît quiescente.

Que dire des traitements non conventionnels ou complémentaires ?

Il n'existe aucune publication sur l'intérêt des remèdes complémentaires dans les MKD.

Combien de temps durera la maladie ?

C'est une maladie qui dure toute la vie, mais dont les symptômes peuvent s'atténuer avec l'âge.

Quel est le pronostic à long terme de la maladie ?

Le MKD est une maladie qui peut durer toute la vie, bien qu'avec l'âge, les symptômes deviennent modérés. Très rarement, certains patients peuvent développer une maladie qui s'exprime surtout au niveau des reins : l'amylose rénale. Des patients très sévèrement atteints peuvent développer un retard mental, des **troubles de l'équilibre**, et une cécité nocturne.

Est-il possible de recouvrer une santé normale ?

Non, parce que c'est une maladie génétique.

Dans la vie quotidienne

Comment la maladie peut affecter la vie de tous les jours de l'enfant et de sa famille ?

Des poussées fréquentes de la maladie perturbent la vie familiale normale et peuvent interférer avec la profession ou la vie scolaire respectivement des parents et de leur enfant. Il

Il y a habituellement un délai considérable entre le début des symptômes et le diagnostic correct, ce qui génère une grande anxiété chez les parents et parfois des examens médicaux inutiles.

Qu'en est-il de l'école ?

Des poussées fréquentes de MKD cause des problèmes d'absentéisme scolaire. Avec des traitements efficaces, ces problèmes sont moins présents. Les enseignants devraient être informés de la maladie, et devraient savoir que faire en cas de crise débutant à l'école.

Et du sport ?

Il n'y a aucune restriction sportive. Cependant, les absences fréquentes des matchs et des sessions d'entraînement peut empêcher à l'enfant malade de faire partie d'équipes sportives de compétition.

Y a-t-il un régime alimentaire ?

Il n'y a pas de régime spécifique. Cependant, certains patients ont exclu d'eux-mêmes les aliments gras de leur mode alimentaire et s'en sont senti mieux.

Le climat, peut-il influencer l'évolution de la maladie ?

Non, le climat n'a pas d'influence sur la maladie. Are you sure of that ? some patients have cold-induced crisis

L'enfant, peut-il être vacciné ?

Oui, l'enfant atteint de MKD peut et DOIT être vacciné, même si cela peut déclencher des crises de fièvre. Il est possible de lutter contre la réaction inflammatoire déclenchée en administrant des traitements spécifiques avant les vaccinations.

Quid de la vie sexuelle, de la grossesse, des enfants à naître lorsqu'on est atteint d'un MKD ?

Les patients qui ont un MKD ont une vie sexuelle normale et une fertilité normale. Durant la grossesse, les crises sont moins fréquentes. Le risque pour un patient souffrant de MKD, d'épouser un individu porteur de MKD est très faible, sauf si le conjoint fait partie de la même famille que le patient (et sauf si le portage de la mutation est naturellement très élevé dans la population générale). Quand le conjoint n'est pas porteur de mutation dans le gène MVK, leurs enfants ne PEUVENT PAS avoir la maladie MKD.