



## **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

### **Déficit en mévalonate kinase (MKD)**

Texte du PNDS

**Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de  
l'enfant**

**CeReMAI : <http://asso.orpha.net/CEREMAI/>**

**2 juillet 2015**

# Sommaire

Liste des abréviations .....	4
Synthèse à destination du médecin traitant .....	6
Texte du PNDS .....	9
<b>1 Introduction.....</b>	<b>9</b>
1.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....	9
1.2 Méthodes de travail .....	9
1.3 Epidémiologie .....	10
1.4 Pathogénie .....	10
<b>2 Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>11</b>
2.1 Objectifs principaux .....	11
2.2 Professionnels impliqués.....	11
2.3 Diagnostic.....	12
2.3.1 Arguments cliniques .....	12
2.3.2 Arguments paracliniques .....	14
2.3.3 Pratique et interprétation des examens génétiques .....	14
2.4 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic .....	15
2.5 Recherche de contre-indications au traitement.....	17
2.6 Annonce diagnostique et information du patient, Conseil génétique .....	17
<b>3 Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>18</b>
3.1 Objectifs.....	18
3.1.1 A court et moyen terme .....	18
3.1.2 A long terme .....	18
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	19
3.3 Traitements pharmacologiques .....	19
3.3.1 Remarque préliminaire .....	19
3.3.2 Traitement des crises .....	20
3.3.3 Traitements de fond.....	20
3.3.4 Autres traitements.....	23
3.4 Traitements non pharmacologiques .....	23
3.4.1 Prise en charge psychologique .....	23
3.4.2 Rééducation articulaire .....	24
3.4.3 Prise en charge de l'amylose .....	24
3.5 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas) .....	24

3.5.1	Chez l'adulte .....	24
3.5.2	Chez l'enfant.....	25
3.6	Rôle des associations de patients.....	26
3.7	Recours à un réseau de soins spécialisé.....	26
<b>4</b>	<b>Suivi.....</b>	<b>26</b>
4.1	Objectifs principaux .....	26
4.2	Professionnels impliqués.....	27
4.3	Rythme et contenu des consultations .....	27
4.4	Examens complémentaires .....	28
4.5	Prise en charge du MKD au cours de la grossesse et de l'allaitement..	29
<b>Annexe 1. Groupe multidisciplinaire de rédaction.....</b>		<b>30</b>
<b>Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients.....</b>		<b>31</b>
<b>Annexe 3 : Conseils pour le dosage de l'acidurie mévalonique.....</b>		<b>40</b>
<b>Annexe 4 : Vaccination et immunodépression médicamenteuse...41</b>		
<b>Annexe 5 : Algorithme décisionnel pour le diagnostic de déficit en mévalonate kinase.....</b>		<b>42</b>
<b>Annexe 6 : Spectre clinique du MKD.....</b>		<b>43</b>
<b>Annexe 7 : Schéma thérapeutique du déficit en mévalonate kinase</b>		<b>44</b>
<b>Annexe 8 : Score AIDAI .....</b>		<b>45</b>

## Liste des abréviations

AFFMF	Association Française de la Fièvre Méditerranéenne Familiale
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ALAT	ALanin Amino-Transférase
ALD	Affection de Longue Durée
ASAT	ASpartate Amino-Transférase
ATCD	Antécédents
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BU	Bandelette Urinaire
CC	Centre de Compétence
CéRéMAI	Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires
CH	Centre Hospitalier
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CR	Centre de Référence
CRP	C-Reactive Protein
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
γGT	Gamma-Glutamyl Transférase
GenMAI	Réseau des laboratoires de référence de génétique
HAS	Haute Autorité de Santé
IL-1	Interleukine-1
IL-1α	Interleukine-1 alpha
IL-1β	Interleukine-1 bêta
IL-1R	Récepteur de l'Interleukine-1
IL-1Ra	Récepteur antagoniste de l'Interleukine-1
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées

---

Nom du Centre de référence / Date de publication

MKD	Déficit en Mévalonate Kinase
NFS	Numération Formule Sanguine
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
ROR	vaccin Rougeole Oreillons Rubéole
SAA	Serum Amyloid A
SNC	Système Nerveux Central
USA	Etats-Unis d'Amérique
VS	Vitesse de Sédimentation

# Synthèse à destination du médecin traitant

Le déficit en mévalonate kinase est une maladie auto-inflammatoire rare, autosomique récessive. Il est causé par des mutations dans le gène *MVK*, qui code une enzyme, la mévalonate kinase. Celle-ci intervient dans la biosynthèse du cholestérol et des isoprénoïdes. Dépendant en partie, de l'activité résiduelle de la mévalonate kinase, le spectre clinique réalise un continuum qui s'étend de la forme modérée de syndrome Hyper-IgD (HIDS) à des formes létales d'acidurie mévalonique (AM). Le HIDS se traduit par des accès de fièvre périodique avec une réaction inflammatoire intense, accompagnée d'adénopathies, de douleurs abdominales, de diarrhée, de douleurs articulaires, d'hépatosplénomégalie et de signes cutanés. Le premier accès a lieu le plus souvent dans la première année de vie, voire durant la période néonatale où il peut être confondu avec une infection maternofoetale. Il s'y associe dans l'AM un retard psychomoteur, un retard de croissance, une ataxie cérébelleuse, un syndrome dysmorphique et une baisse progressive de l'acuité visuelle. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la mévalonaturie en période fébrile. La génétique confirme le diagnostic dans plus de 80% des cas. Le dosage des IgD, peu sensible et spécifique, n'a pas d'intérêt. Il n'existe pas de traitement de référence. Les formes les moins sévères peuvent être traitées par des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticoïdes lors des accès fébriles. Les patients les plus sévères peuvent être traités par les biothérapies: les antagonistes de l'interleukine 1 et les anti-TNF.

Pour plus d'informations, il est possible de contacter les centres de référence et de compétence s'occupant de patients atteints de MKD.

## **Pour les adultes :**

### **Centre de référence des amyloses d'origine inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale.**

Coordonateur : Pr Gilles GRATEAU  
APHP Hôpital tenon  
Service de médecine interne  
4, rue de la Chine  
75970 Paris Cedex 20

**Centre de référence des maladies autoimmunes et systémiques rares pour l'adulte**

Coordonnateur : Pr Eric Hachulla  
CHU Lille, Hôpital Huriez  
Service de médecine interne  
2, avenue Oscar Lambret  
59037 Lille Cedex

**Centre de référence des maladies systémiques rares pour l'adulte**

Coordonnateur : Pr Jean Sibilia  
CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre  
Service de rhumatologie  
avenue Molière  
67098 Strasbourg Cedex

**Pour les enfants :**

**Centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares de l'enfant.**

<http://asso.orpha.net/CEREMAI/>

Coordonnateur : Pr Isabelle KONE-PAUT  
AP-HP CHU de Bicêtre  
Service de pédiatrie générale et de rhumatologie pédiatrique  
78, rue du Général Leclerc  
94275 Le Kremlin Bicêtre cedex  
Site de Versailles : Dr Véronique HENTGEN  
Centre Hospitalier de Versailles  
Service de pédiatrie  
177, rue de Versailles  
78150 Le Chesnay Cedex  
Site de Montpellier : Pr Isabelle TOUITOU  
Unité médicale des maladies auto-inflammatoires  
Laboratoire de génétique  
Hôpital Arnaud de Villeneuve  
34295 Montpellier Cedex 5

**Centre de référence pour les maladies rhumatologiques et inflammatoires pédiatriques**

[www.cerhumip.fr](http://www.cerhumip.fr)

Coordonnateur : Pr Pierre QUARTIER-DIT-MAIRE  
APHP CHU Necker

Service d'immunologie, hématologie et rhumatologie pédiatriques  
149, rue de Sèvres  
75743 Paris Cedex 15

---

Nom du Centre de référence / Date de publication

# Texte du PNDS

## 1 Introduction

### 1.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de déficit en mévalonate kinase (MKD). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant 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. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'un déficit en mévalonate kinase. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

### 1.2 Méthodes de travail

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 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://asso.orpha.net/CEREMAI/>).

### 1.3 Epidémiologie

Le déficit en mévalonate kinase (MKD) est une maladie rare autosomique récessive, liée à des mutations dans le gène *MVK*. Celui-ci code une enzyme, la mévalonate kinase, qui intervient dans la biosynthèse du cholestérol et des isoprénoïdes (voir figure 1). Le spectre clinique dépend en partie de l'activité résiduelle de la mévalonate kinase, allant de l'Hyper-IgD (HIDS) à l'acidurie mévalonique (AM).

Le déficit en mévalonate kinase est une maladie rare, survenant surtout chez les caucasiens. On estime sa prévalence en France à moins de 100 patients sur la base qu'une cohorte nationale de 50 patients a été publiée et qu'un certain nombre de cas n'ont pas été inclus et/ou n'ont pas été diagnostiqués car le phénotype de la maladie peut être très atténué. Les premiers cas décrits ont surtout concerné des populations originaires des Pays-Bas et du nord de la France, mais cette maladie touche également des patients d'Asie et du bassin méditerranéen.

### 1.4 Pathogénie

Le MKD est causé par des mutations du gène *MVK* localisé sur le chromosome 12p24 et codant la mévalonate kinase (MVK), responsable de l'activité réduite de l'enzyme. La MVK intervient dans la biosynthèse des isoprénoïdes et du cholestérol, très en amont où elle catalyse la phosphomévalonate. Actuellement, 148 mutations ont été répertoriées dans le site *infevers* (<http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/>). La grande majorité consiste en des mutations faux sens, mais d'autres anomalies ont été rapportées comme des délétions, des anomalies de splicing et des insertions ainsi qu'un certain nombre de variants de séquence non associés à une pathogénicité (polymorphismes). La mutation V337I est la plus fréquente. Des

études ont démontré qu'un déficit transitoire en protéines géranyl-géranylées, qui sont des molécules en aval de l'acide mévalonique, plutôt que l'accumulation de l'acide mévalonique, est la cause du profil inflammatoire de la maladie car elle induit une sécrétion augmentée de l'IL-1 $\beta$  par les cellules mononuclées des patients avec un MKD. L'accumulation en amont de la mévalonate est toxique pour les tissus, dont notamment le système nerveux central où elle provoque une atrophie progressive du cervelet et le tissu oculaire où elle induit une cataracte. Dans le HIDS, les patients ont une activité résiduelle de mévalonate kinase de 1 à 12%. Cela conduit à une excrétion modérée d'acide mévalonique dans les urines (souvent inférieure à 30 mmol/mol de créatinine) en période fébrile, car l'élévation de la température diminue l'activité de la MVK qui est thermosensible. En revanche, chez les patients avec un AM, l'activité de la MVK étant en-dessous de 1% de celle retrouvée chez les contrôles, l'excrétion rénale d'acide mévalonique est en permanence beaucoup plus élevée (entre 1000 et 56000 mmol/mol de créatinine). Il n'est pas toujours aisé de distinguer clairement le HIDS et l'AM, le phénotype clinique du MKD se présentant plutôt comme un continuum entre les deux.

## **2 Diagnostic et évaluation initiale**

### **2.1 Objectifs principaux**

- Savoir identifier un MKD ;
- Se donner les moyens de confirmer le diagnostic de MKD et écarter les diagnostics différentiels;
- Annoncer le diagnostic de MKD et les conséquences sur l'entourage (enquête familiale, éléments de conseil génétique);
- Préciser la gravité de la maladie : type d'organes atteints et degrés respectifs d'atteinte; évaluer la qualité de vie du patient;
- Proposer au patient une prise en charge adaptée et l'accompagner ainsi que son entourage.

### **2.2 Professionnels impliqués**

La prise en charge initiale du patient ayant un MKD est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien

avec le centre de référence des maladies auto-inflammatoires ou un centre de compétence du réseau.

Les médecins de diverses spécialités peuvent être impliqués, en particulier :

- Le médecin traitant ou le pédiatre, qui représentent non seulement le premier recours du parcours de soins mais aussi le coordonnateur entre les différents professionnels de santé à proximité du lieu de vie du patient; idéalement et s'ils exercent en île de France, ils doivent être membres du réseau RESRIP (réseau rhumatismes et maladies inflammatoires pédiatriques en ile de France: [www.resrip.fr](http://www.resrip.fr))
- Les sur-spécialités pédiatriques, les internistes, infectiologues, immunologistes cliniciens, rhumatologues, algologues, orthopédistes, dermatologues, neurologues, ophtalmologues, ORL, néphrologues, cardiologues et généticiens ;
- Les professions médicales et paramédicales intervenant dans la réalisation du bilan initial (biologistes, anatomopathologistes, radiologues, infirmiers diplômés d'état (IDE), kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues (prestations dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux), personnels d'éducation thérapeutique) ;
- Recours à d'autres professionnels : aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), assistante sociale, professionnels de la MDPH, médecin du travail ;
- Les réanimateurs et les urgentistes.

## 2.3 Diagnostic

### 2.3.1 Arguments cliniques

Dépendant de l'activité résiduelle de la mévalonate kinase, le spectre clinique va d'une forme atténuée des HIDS aux formes létales d'AM.

#### **Le syndrome Hyper-IgD**

Les symptômes apparaissent dans la première année de vie chez 90% des patients. Ils sont caractérisés par des épisodes de fièvre élevée souvent accompagnée de frissons (80%), pouvant être

déclenchés par un stress, une vaccination, un traumatisme minime et survenant toutes les 2 à 8 semaines. Les fièvres durent typiquement entre 3 et 6 jours et s'accompagnent d'adénopathies cervicales douloureuses (95%), de douleurs abdominales (70%) avec splénomégalie, vomissements (55%) et diarrhée (80%). Des arthralgies (80%) ou arthrites des grosses articulations (70%), une éruption cutanée polymorphe (maculopapuleuse, urticarienne, à type d'érythème noueux ou de purpura) aspécifique (80%), des aphtes buccaux (50%) et des céphalées (50%) sont fréquemment associés. Les crises s'accompagnent toujours d'une élévation des marqueurs de l'inflammation et d'une acidurie mévalonique qui disparaissent entre les poussées. La répétition des accès fébriles cause une altération de la qualité de vie mais leur fréquence diminue avec le temps. L'évolution d'une partie des HIDS se fait vers une atténuation progressive des symptômes, et, dans ce cas, est de bon pronostic. Dans les autres cas, la survenue de pathologies inflammatoires et/ou auto-immunes, de syndrome d'activation macrophagique et/ou la persistance d'accès fréquents a été rapportée. Le MKD vu à l'âge adulte est dans les phénotypes les plus sévères, dominé par le handicap neurologique et sensoriel, alors que le phénotype inflammatoire tend à s'atténuer. Rarement, une amylose systémique AA peut survenir. Le MKD pourrait également favoriser la survenue d'infections bactériennes graves, notamment pneumococcique, comme le rapporte le Dr Bader-Meunier dans sa série de 50 cas d'HIDS en 2011.

### **Acidurie mévalonique**

Au cours de la MA, il existe en plus des manifestations inflammatoires, un syndrome dysmorphique comprenant un visage triangulaire avec des bosses frontales proéminentes, et des manifestations neurologiques diverses: retard psychomoteur qui reste stable dans le temps, épilepsie, ataxie cérébelleuse progressive, hypotonie, hypoacousie, baisse d'acuité visuelle voire cécité par cataracte, uvéite, atrophie du nerf optique ou rétinite pigmentaire. Les patients ont des crises fréquentes associant de la fièvre, des vomissements, une diarrhée, des arthralgies et un rash cutané morbiliforme ou urticarien. Les formes graves d'AM conduisent au décès de l'enfant atteint avant l'âge de 2 ans, du fait d'insuffisance hépatique, de syndrome d'activation macrophagique et/ou d'infection sévère, en l'absence de prise en charge thérapeutique adéquate. En

revanche, dans certaines formes atténuées d'AM, les patients ne présentent pas de troubles psychomoteurs.

D'après l'étude de Steichen, un MKD est peu probable si les symptômes ont débuté après 5 ans OU si la durée de l'attaque est supérieure à 15 jours sans douleur articulaire.

### 2.3.2 Arguments paracliniques

Il existe un syndrome inflammatoire marqué lors des pics fébriles (C-réactive protéine (CRP), protéine sérum amyloïde A (SAA), globules blancs et plaquettes élevés ainsi qu'une anémie inflammatoire. La CRP peut rester élevée en dehors des pics de fièvre dans les formes les plus sévères de MKD. La majorité de patients a une concentration élevée d'IgD, mais celle-ci n'est pas spécifique de la maladie. De plus, des patients avec un HIDS rapportés dans la littérature avaient une concentration d'IgD normale. Cet examen présente donc un intérêt très modeste pour le diagnostic. La majorité des patients a également une concentration d'IgA élevée. L'excrétion de l'acide mévalonique est augmentée uniquement lors des pics fébriles pour les phénotypes HIDS et est constamment présente au cours de l'AM: il s'agit donc d'un très bon test de screening. Le diagnostic peut être confirmé par la recherche de mutations récessives dans le gène *MVK*. L'analyse de l'activité de la mévalonate kinase dans les lymphocytes, si possible en dehors des pics de fièvre, est réservée aux cas où les examens génétiques ne permettent pas le diagnostic de certitude.

### 2.3.3 Pratique et interprétation des examens génétiques

#### **Recherche des mutations dans le gène de la mévalonate kinase.**

Si la démarche clinique et biologique a permis de suspecter un MKD, les examens génétiques sont utiles pour confirmation du diagnostic. S'agissant d'une maladie autosomique récessive, le diagnostic génétique est positif s'il met en évidence deux mutations indépendantes et d'effet pathogène dans le gène *MVK*. Si les deux mutations sont identiques on parle d'homozygotie, si les mutations sont différentes on parle d'hétérozygotie composite. L'essentiel des mutations connues sont des mutations faux sens. La mutation la plus fréquente est la V377I située dans le dernier exon du gène. Les

recommandations internationales préconisent la recherche minimale initiale des mutations pathogènes les plus fréquentes: outre la V377I dans l'exon 11, l'I268T et la S272F dans l'exon 9, et la H20P dans l'exon 2.

En dehors de ces situations claires, la génétique ne permet pas toujours de confirmer le phénotype, et 12/103 des patients de la série de Van der Hilst et 5/50 de la série Française, n'avaient qu'une seule mutation.

Gattorno et al ont développé un score permettant de prédire la positivité des tests génétiques des principales maladies auto-inflammatoires (FMF, TRAPS et MKD). Il s'agit du score de GASLINI, basé sur les items suivants: âge de début, douleurs abdominales, aphtes, douleur thoracique, diarrhée et notion d'une histoire familiale. Ce score peut être utilisé en cas de suspicion de syndrome PFAPA. Si le risque de mutations évalué par le score GASLINI est faible, le diagnostic de PFAPA est posé. Si le risque est élevé, on effectue les tests génétiques. Si ceux-ci sont négatifs, on classe le patient comme PFAPA.

#### **2.4 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic**

Le spectre de sévérité du MKD est large et évalué sur des bases cliniques dont les limites sont floues. Il n'y a pas actuellement encore de consensus sur une classification. Néanmoins, les éléments pouvant être pris en compte dans la sévérité du phénotype sont les suivants:

- La fréquence des accès fébriles qui est généralement >12 accès par an durant les 10 premières années de vie et qui décroît ensuite avec l'âge. La récurrence des crises une semaine sur 2 chez les patients les plus graves est un véritable handicap pour le patient et sa famille qui ne peuvent plus mener une vie normale;
- La survenue d'infections bactériennes sévères notamment à pneumocoques, décès par septicémies;
- La survenue de complications hépatiques: hépatites graves et/ou syndrome d'activation macrophagique;
- La présence d'une diarrhée glairosanglante faisant suspecter une colite inflammatoire grave;
- La présence de signes neurologiques tels que des vertiges témoignant d'une atteinte cérébelleuse, une hypotonie ou une

- comitialité, un retard psychomoteur, une encéphalopathie;
- La présence de signes ophtalmologiques: uvéite, rétinite pigmentaire, cataracte;
- La présence de complications rénales: glomérulonéphrite, amylose;
- L'atteinte du développement staturo-pondéral;
- La persistance de signes biologiques inflammatoires entre les poussées et la dépendance au traitement par corticoïdes;
- La présence d'une mévalonaturie intense et persistante en dehors des accès fébriles;
- L'altération de la qualité de vie.

Le bilan d'extension du MKD doit comporter:

- Une évaluation clinique soigneuse, incluant le poids, la taille, le développement psychomoteur et pubertaire, une recherche de dysmorphie faciale, d'hépatosplénomégalie, de signes neurologiques (dont ataxie), de signes articulaires et cutanés (au besoin évalués sur des photos si non présents le jour de l'examen);
- Un bilan biologique incluant une numération formule sanguine avec plaquettes, une CRP, si possible un dosage de la protéine SAA, un dosage pondéral des immunoglobulines, un bilan hépatique complet, un dosage de l'urée et de la créatinine, une bandelette urinaire avec recherche d'hématurie et de protéinurie;
- Une échographie abdominale permettant de visualiser et de mesurer le foie et la rate en cas de doute sur une hépatosplénomégalie;
- Une consultation ophtalmologique avec fond d'œil, lampe à fente, acuité visuelle;
- Une IRM cérébrale si l'examen neurologique est anormal;
- Une endoscopie digestive en cas de signes digestifs sévères, notamment la présence d'une diarrhée glairo-sanglante;
- Une ponction-biopsie rénale en cas de protéinurie significative, d'hématurie ou d'insuffisance rénale;
- Tout signe clinique ou biologique anormal nécessite une évaluation approfondie spécialisée.

L'évaluation du pronostic est difficile mais les patients présentant de manière précoce, parfois en période néonatale, des atteintes neurologiques, des atteintes hépatiques et des infections sévères pourraient être plus à risque de décès précoce.

## 2.5 Recherche de contre-indications au traitement

- Le traitement des crises par antalgiques de type paracétamol, AINS présente peu de contre indications, hormis l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale, et l'infection des tissus cutanés et sous-cutanés. Ces complications sont dépistées lors du bilan d'extension du MKD.
- La recherche de contre indications aux biothérapies anti-IL1 et anti-TNF comporte la détection d'infections bactériennes sévères dont la tuberculose évolutive, le VIH et les hépatites B et C. La pratique de vaccins vivants sous biothérapie est contre-indiquée. Les anomalies hématologiques comme une neutropénie  $<1500/\text{mm}^3$  limitent l'emploi des anti-IL1. La vaccination contre le pneumocoque est également nécessaire avant l'utilisation des anti-IL1. La grossesse est déconseillée sous anti-IL1 et anti-TNF. Néanmoins, ces traitements sont à discuter au cas par cas;
- La clairance plasmatique de l'anakinra est diminuée de 50% en cas d'insuffisance rénale modérée et de plus de 70% en cas d'insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine  $< 30 \text{ mL/min}$ ), ce qui nécessite une réduction posologique ou un espacement des injections. Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant du canakinumab et ayant une insuffisance rénale
- Une néoplasie non guérie depuis au moins 5 ans contre-indique l'utilisation des anti-TNF.

## 2.6 Annonce diagnostique et information du patient, Conseil génétique

En raison de la complexité d'interprétation des examens génétiques et de l'absence de critères cliniques totalement fiables, l'annonce diagnostique d'un MKD doit être organisée par un centre de référence ou de compétence (liste annexe 1) ou par des structures ou des professionnels en lien avec ces centres. L'envoi systématique au patient et aux correspondants désignés par le patient d'un compte-rendu de cette consultation d'annonce (précisant l'information délivrée et le résultat des analyses) est essentiel. Au-delà de la transmission d'informations médicales, l'entretien d'annonce nécessite une écoute active et un accompagnement tenant compte des caractéristiques personnelles, socio-professionnelles et environnementales du patient. L'annonce du diagnostic d'un MKD

peut parfois justifier l'intervention d'un psychologue clinicien, comme pour toute annonce de maladie héréditaire chronique. Au-delà des informations concernant directement le patient, l'annonce diagnostique doit en outre s'accompagner d'un conseil génétique: information sur les risques des apparentés et les informations à leur transmettre, informations sur les risques pour la descendance, suggestion d'une enquête familiale chez les apparentés malades sans proposition de dépistage des sujets asymptomatiques. Pour des cas exceptionnels de MKD ayant entraîné un décès précoce, un diagnostic prénatal pourrait être proposé. Des troubles de la fertilité associés au MKD n'ont pas été rapportés.

### **3 Prise en charge thérapeutique**

#### **3.1 Objectifs**

En l'absence de traitement définitivement curatif, la prise en charge se fixe plusieurs objectifs, prenant en compte le facteur temps :

##### **3.1.1 A court et moyen terme**

- permettre le confort quotidien,
- traiter les crises inflammatoires,
- prévenir au moins partiellement les poussées,
- préserver la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle.

Chez l'enfant et l'adolescent d'autres objectifs se rajoutent aux précédents :

- préserver l'insertion scolaire,
- préserver le développement psychosocial et affectif,
- surveiller le développement statural et pubertaire et discuter de traitements spécifiques en cas d'anomalies,
- assurer la transition des soins de la pédiatrie à la médecine d'adulte

##### **3.1.2 A long terme**

- Maintenir le patient sous traitement (observance),
- Eviter si possible les complications, notamment la survenue d'une amylose,
- Maintenir l'insertion sociale et professionnelle,

- Prendre en charge les handicaps sensoriels et neurologiques quand ils sont présents.

### **3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par le médecin (ou pédiatre) traitant de ville en lien avec les spécialistes et les médecins hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence.

Les spécialistes le plus souvent impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section évaluation initiale.

Si nécessaire :

Recours à des consultations spécialisées d'algologie, de neurologie, d'ophtalmologie, de néphrologie et si possible de spécialistes des maladies du métabolisme en cas de MKD sévère.

Recours à des professionnels paramédicaux : personnels d'éducation thérapeutique, infirmière diplômée d'état (IDE), ergothérapeute et kinésithérapeute.

Recours à d'autres professionnels: psychologue (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux), aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), assistante sociale, professionnels de la maison départementale des Personnes Handicapées (MDPH), médecin du travail.

### **3.3 Traitements pharmacologiques**

#### **3.3.1 Remarque préliminaire**

Les objectifs actuels de la prise en charge thérapeutique sont de soulager au mieux les symptômes inflammatoires par les médicaments les plus actifs possibles en évaluant au cas par cas les bénéfices attendus et les risques encourus par ces traitements essentiellement suspensifs. Le seul traitement curatif qui a pu être proposé à de très rares patients avec un phénotype particulièrement sévère est la greffe de moelle allogénique avec un donneur intrafamilial compatible. Très peu de données de suivi ont été communiquées pour ces patients.

Les données sur les différents traitements du déficit en mévalonate kinase sont limitées et reposent essentiellement sur des cas cliniques ou des petites séries. Aucun des traitements mentionnés dans ce

PNDS ne dispose d'une AMM. Ils sont donc utilisés sous la responsabilité du prescripteur. Le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie; la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance; la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient.

### **3.3.2 Traitement des crises**

Les AINS ne semblent pas très efficaces.

Les corticoïdes sont donnés au moment des crises fébriles.

Ils peuvent résumer le traitement chez des patients peu sévères : c'est-à-dire faisant peu de crises fébriles et dont le syndrome inflammatoire devient inexistant entre les crises. Les doses recommandées sont : Célestène® 10-15 gouttes/kg ou Solupred® 1-2 mg/kg le premier jour de la crise (en fonction du poids du patient).

Dans la série de Van der Hilst, les corticoïdes donnés à hautes doses au moment de la crise ont eu une efficacité totale chez 24,4% des patients, et partielle chez 37,8% % des patients. Dans le registre Eurofever, 39 patients ont reçu des corticoïdes, avec un succès total chez 24 % et partiel chez 67 % des patients. Dans une petite étude prospective, 11 patients ont reçu de l'anakinra à la demande, lors des accès fébriles. Ce traitement a permis une réduction de plus de 50% de la durée et de la sévérité des crises (Bodar et al, Arthritis Rheum2011). Le traitement de la crise contribue au confort du patient et permet de limiter l'utilisation des corticoïdes, toutefois il ne permet pas de maîtriser l'inflammation persistante entre les crises qui est très fréquente au cours du MKD.

### **3.3.3 Traitements de fond**

Les statines qui sont des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ne sont pas efficaces et donc ne sont pas recommandées. La colchicine également ne semble pas très efficace dans cette maladie, mais peut être utilisée en cas d'aphtes fréquents et invalidants.

Les biothérapies doivent être réservées aux patients ayant des formes sévères ou en cas d'échec des AINS et des corticoïdes.

Plusieurs cas reportés et des études globales (revues de la littérature) sur le déficit en mévalonate kinase ont mentionné l'efficacité de l'éta nercept, un récepteur soluble du TNF- $\alpha$  (8, 10, 20, 21). Dans le registre Eurofever, l'éta nercept a été efficace chez 11 des 17 patients traités, avec essentiellement des réponses partielles. Dans l'étude de Van der Hilst, les patients ne répondant pas à l'anakinra étaient mis sous etanercept et vice versa.

Les traitements de première intention sont les inhibiteurs de l'IL-1 (grade C) et sont prescrits hors AMM.

Les deux antagonistes de l'IL-1 utilisés en France sont l'anakinra, une forme recombinante de l'ILRa, un antagoniste endogène des récepteurs de l'IL-1, et le canakinumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-1 $\beta$ . Quelques case-reports, des petites séries et des études globales sur le déficit en mévalonate kinase ont rapporté l'efficacité de l'anakinra et du canakinumab. Dans le registre Eurofever, l'anakinra a été efficace chez 24 des 27 patients traités. Six ont eu une rémission complète. L'anakinra est utilisé soit à la demande, soit au long cours. Un seul cas d'allogreffe de moelle osseuse géno-identique a été rapporté dans la littérature, avec succès, chez un patient atteint d'une AM.

#### **L'antagoniste du récepteur de l'IL-1 ou anakinra**

Il s'agit d'une forme recombinante de l'ILRa, un antagoniste endogène des récepteurs de l'IL-1. Il est commercialisé sous le nom de Kineret® par le laboratoire SOBI. Il a une demi-vie très courte de 6 heures qui nécessite une injection quotidienne en sous-cutanée. Il est indiqué actuellement dans la polyarthrite rhumatoïde et pour les syndromes CAPS à partir de l'âge de 8 mois (avec poids  $\geq$  10kg). Il se présente sous forme d'une seringue de 0.67ml pour 100mg d'anakinra.

#### **L'anticorps monoclonal anti-IL1 $\beta$ ou canakinumab**

Le canakinumab est un anticorps humanisé inhibiteur de l'IL1-béta commercialisé sous le nom d'Illaris® par le laboratoire Novartis. Sa demi-vie plasmatique est de 28 jours. Le canakinumab est indiqué chez les enfants de plus de 2 ans et pesant plus de 10kg ainsi que chez les adultes dans le traitement des cryopyrinopathies (CAPS) regroupant les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS), le syndrome de Muckle-Wells (MWS)

et le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA ou NOMID).

#### **Le récepteur soluble de l'IL-1 ou rilonacept**

Il n'est pas disponible en France. C'est un dimère protéique associant une portion Fc d'IgG1 humaine à une partie similaire au récepteur de l'IL-1 qui va se lier à l'IL-1 avec une très grande affinité et la piéger en l'empêchant ainsi d'atteindre son récepteur.

#### **Un nouvel anticorps monoclonal anti-IL1 $\beta$ : le gevokizumab (Xoma 052)**

Il n'est pas disponible actuellement en France.

#### **Mesures entourant la prescription d'inhibiteurs de l'IL-1**

Les principaux effets secondaires attendus sont :

- Les douleurs et réactions locales aux points d'injection de l'anakinra peuvent être limitées par l'application préalable de lidocaïne crème (1 h) et de glace (15 min),
- Une augmentation de la fréquence des infections invasives à *Streptococcus Pneumoniae* et une susceptibilité à d'autres infections bactériennes invasives,
- Une hépatite médicamenteuse (rare),
- Une prise de poids excessive et un risque de dyslipidémies (rare),
- Un surrisque de néoplasie secondaire n'est pas établi actuellement (données préliminaires sur l'utilisation de ces molécules dans d'autres étiologies rassurantes), mais doit rester l'objet d'une surveillance épidémiologique prospective.

Il est donc fortement conseillé avant le début d'une biothérapie anti-IL1 de :

- Mesurer le poids et l'IMC,
- Faire une vaccination complète contre le pneumocoque,
- Mettre à jour le reste du calendrier vaccinal, qui reste identique à celui de la population générale,
- Arrêter les biothérapies en cours, en respectant un wash out approprié,
- Arrêter sauf exceptions (ex : ciclosporine, tacrolimus en situation de greffe), les traitements immunosuppresseurs en cours,
- Faire la vaccination annuelle anti-grippale,

- Vérifier le statut immunologique contre le VZV et en l'absence de séroconversion, faire une vaccination anti-varicelle au minimum 3 semaines avant le début de la biothérapie,
- Vérifier l'absence de primo-infection tuberculeuse,
- Se rappeler que l'ensemble des vaccins « vivants atténués » (BCG, Polio buvable, ROR, Varicelle, Fièvre jaune) est en principe contre-indiqué pendant la durée de la biothérapie,
- Déconseiller une grossesse pendant toute la durée du traitement en l'absence de données sur cette question,
- Bilan biologique pré-thérapeutique: NFS, VS, CRP, au mieux protéine SAA, transaminases, cholestérol. En cas de doute à l'anamnèse, vérifier l'absence de déficit immunitaire primitif ou secondaire (HIV), ainsi que le statut sérologique contre HCV et HBV en l'absence de vaccination.

### **3.3.4 Autres traitements**

#### ➤ Vaccinations

Le calendrier vaccinal reste identique à celui de la population générale avant la mise sous traitement immunosuppresseur.

On adapte le calendrier vaccinal en cas de traitement par anti-IL1 ou immunosuppression par corticoïdes (voir annexe 4).

## **3.4 Traitements non pharmacologiques**

### **3.4.1 Prise en charge psychologique**

Les patients en difficulté sociale et en conflit familial ou professionnel sont susceptibles de faire un plus grand nombre de crises même si le lien de causalité n'est parfois pas évident. Par ailleurs l'adolescence est une période délicate dans le développement psychologique et physique de chaque enfant et la maladie chronique est un élément perturbateur de ce développement. Ainsi une prise en charge psychologique devrait être proposée à chaque patient :

- Au moment de l'adolescence afin d'aider l'adolescent à s'approprier et à investir son corps différent, à accepter la comparaison à ses pairs et à renoncer aux bénéfices secondaires créés par la force des liens du soin et ainsi faciliter la découverte du monde et l'autonomisation,
- En cas de MKD avec un fort retentissement social et familial et/ou de manière générale en cas de MKD déséquilibré,
- A chaque fois qu'il existe des éléments orientant vers une participation psychologique des manifestations somatiques du MKD.

Par ailleurs une consultation auprès d'un psychologue clinicien peut être proposée par le médecin référent du MKD au moment de l'annonce diagnostique.

#### **3.4.2 Rééducation articulaire**

Une rééducation articulaire peut être nécessaire en cas d'atteinte articulaire chronique.

#### **3.4.3 Prise en charge de l'amylose**

La prise en charge de l'amylose secondaire (et d'éventuelles autres néphropathies graves, très rares) se fait en étroite collaboration avec les néphrologues. Il est essentiel :

- De contrôler l'inflammation sous-jacente afin d'éviter la progression voire favoriser la régression de l'amylose secondaire (grade C)
- De mettre en route un traitement de suppléance en cas de défaillance irréversible du rein (dialyse, transplantation rénale).

### **3.5 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)**

L'éducation thérapeutique comprend des activités (sensibilisation, information, apprentissage et accompagnement psychosocial) destinées à aider le patient (et ses proches) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, maintenir ou améliorer la qualité de vie et ainsi maintenir les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec la maladie. Les malades doivent être rassurés vis-à-vis de leurs craintes, exprimées ou non. L'aiguillage vers des sources d'information fiables et la remise de documents d'information et d'outils de suivi sont de nature à réassurer le patient et sa famille. Différents moyens sont mis à disposition des professionnels de santé pour aider leur projet d'éducation thérapeutique. Les centres de référence et de compétences ont en particulier des missions d'information et les associations de malades peuvent avoir un rôle de conseil important (voir infra).

#### **3.5.1 Chez l'adulte**

L'éducation thérapeutique portera essentiellement sur les points suivants :

- Connaître et apprendre à gérer les facteurs déclenchant des crises (manque de sommeil, stress, infections, vaccins..),
- Connaissance des prodromes et des symptômes de la maladie en précisant les signes qui doivent conduire à une consultation urgente,
- Connaissance de la conduite à tenir en cas de crise (remise d'un protocole d'urgence à destination de tout médecin extérieur à sa prise en charge habituelle, en cas de besoin),
- Profil évolutif du MKD, objectifs thérapeutiques qui en découlent. Le patient doit pouvoir reconnaître seul les signes cliniques d'un MKD déséquilibré et demander une consultation en conséquence. Le patient doit se faire proposer des outils de suivi des crises (papier ou application IPHONE),
- Connaître le risque de complications rénales et hépatiques et la surveillance (tous 6 à 12 mois),
- Importance de l'observance du traitement, initiation à l'autotraitement,
- Planification des consultations et examens de routine,
- Adaptation des traitements en fonction des situations cliniques,
- Encouragement quant à l'activité physique,
- Sensibilisation au respect du calendrier vaccinal et précautions à prendre lors de la vaccination pour limiter le risque de crise provoquée,
- Effets indésirables possibles des traitements prescrits, risques liés à l'arrêt de ces traitements,
- Gestion d'une éventuelle grossesse avec nécessité de poursuivre le traitement de fond et suivi obstétrical en lien étroit avec les spécialistes hospitaliers du centre de référence/compétence,
- Savoir gérer le renouvellement de l'ALD si besoin.

### 3.5.2 Chez l'enfant

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension de la maladie des traitements et des complications par l'enfant et ses parents. L'éducation thérapeutique à destination de l'enfant doit donc être adaptée à l'âge et l'état de maturité de l'enfant, même si les aspects globaux sont les mêmes que chez l'adulte. Les objectifs de l'éducation thérapeutique pour les parents sont les mêmes que ceux de l'adulte. Les objets spécifiques de l'éducation thérapeutique de l'enfant sont les suivants :

- Aménagement des activités scolaires en fonction des manifestations de la maladie,

- Aménagement des activités sportives en fonction des manifestations de la maladie (connaître la limite de l'effort pouvant déclencher les crises),
- Importance de l'observance du traitement,
- Consultations de transition pour l'adolescent(e) afin de permettre une autonomisation par rapport à la famille et d'aborder les points spécifiques tels que fertilité, grossesse, conseil génétique, observance thérapeutique.

### **3.6 Rôle des associations de patients**

Un cadre associatif dédié est souvent utile, en particulier pour aider certains malades à sortir de leur isolement. Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants. Les coordonnées de l'association de patients concernées par les FRH (AFFMF) doivent être transmises à la famille lors des consultations de diagnostic et/ou de premier contact avec un centre spécialisé prenant en charge les patients atteints de MKD

### **3.7 Recours à un réseau de soins spécialisé**

Le recours à un réseau de soins spécialisé pour la prise en charge des maladies inflammatoires et rhumatologiques de l'enfant peut se justifier dès lors qu'il est dans une situation complexe, ce qui est souvent le cas du MKD où l'impact des crises sur la vie quotidienne est important, où les handicaps physiques sont parfois présents et dont la prise en charge est conditionnée par une intervention coordonnée de plusieurs professionnels de santé. Le réseau RESRIP : <http://www.resrip.fr>, peut être un recours utile pour les patients enfants et adolescents habitant en île de France

## **4 Suivi**

### **4.1 Objectifs principaux**

Les principaux objectifs du suivi sont :

- De dépister et de traiter les complications précoces et tardives liées à la maladie et aux traitements,
- De dépister et de prendre en charge précocement de façon adaptée les échecs du traitement et/ou les éventuelles rechutes,
- De limiter, puis le cas échéant, dépister et prendre en charge précocement les séquelles liées à la maladie (et aux traitements),
- D'évaluer le retentissement psychologique, familial et socioprofessionnel de la maladie, et d'en limiter les conséquences négatives.

#### **4.2 Professionnels impliqués**

Le suivi des patients atteints de MKD est multidisciplinaire, et coordonné par un médecin hospitalier en lien avec le médecin traitant et un centre de référence et/ou de compétence.

Le suivi peut impliquer, en fonction du tableau clinique, différents professionnels, en particulier :

- Les pédiatres et sur-spécialités pédiatriques, les internistes, immunologistes cliniciens, rhumatologues, dermatologues, neurologues, ophtalmologues, ORL, rééducateurs, néphrologues, généticiens, gastro-entérologues; Un métabolicien doit être associé si possible en cas de MKD grave,
- Le médecin traitant,
- Les professions médicales et paramédicales intervenant dans le suivi des patients (biologistes, anatomopathologistes, radiologues et infirmiers, kinésithérapeutes, psychologues, diététiciennes),
- Les réanimateurs et les urgentistes,
- Les médecins scolaires, les médecins du travail, les assistantes sociales,
- Les associations de patients.

#### **4.3 Rythme et contenu des consultations**

Le suivi clinique doit être multidisciplinaire et sera fonction des manifestations propres à chaque patient. Il sera effectué en moyenne tous les 6 mois au centre de référence ou de compétence pour les patients sous biothérapie et dont la maladie est correctement

contrôlée, et 1 fois par an pour les patients bien équilibrés sans biothérapie. Il comprendra :

- Un examen clinique complet avec la surveillance de la croissance staturo-pondérale chez l'enfant,
- L'activité de la maladie pourra être suivie avec des outils appropriés (Application MAIMORISE, score AIDAI). Le score AIDAI (Auto-inflammatory Disease Activity Index) permet l'évaluation de l'activité d'une maladie auto-inflammatoire. Il est composé de 12 items, et un score  $\geq 9$  points distingue une maladie active d'une maladie inactive,
- La qualité de vie pourra être mesurée par les échelles de qualité de vie (SF-36, FACIT-F...),
- Le conseil génétique, délivré en général au moment du diagnostic initial, devra être renouvelé en cas de désir d'enfants,
- Dans le cas où une vaccination par un vaccin vivant s'avérerait nécessaire après la mise en route du traitement par inhibiteurs de l'IL-1 ou du TNF, il est recommandé de respecter un délai minimum de 2 jours après la dernière injection d'anakinra, de 3 semaines après la dernière injection un anti-TNF de type Etanercept, et de 5 mois après la dernière injection de canakinumab.

#### 4.4 Examens complémentaires

Les examens complémentaires de suivi du MKD, de son activité et de sa sévérité

- NFS, CRP, protéine SAA (au minimum une fois par an, plus fréquent en période d'équilibration d'un traitement),
- Bilan hépatique, fonction rénale, bandelette urinaire (une fois par 6 mois). Dosage une fois par an de la protéinurie sur un échantillon d'urines en utilisant le rapport protéinurie/créatininurie,
- IRM cérébrale non systématique, à contrôler en fonction de la clinique,
- Consultation ophtalmologique une fois par an,
- Bilan cognitif et évaluation neurologique 1 fois /an en cas d'AM

Les examens complémentaires supplémentaires nécessaires au suivi du traitement par biothérapie anti-IL1 sont :

- Dosage du cholestérol et des triglycérides 1 fois par 6 mois..

#### **4.5 Prise en charge du MKD au cours de la grossesse et de l'allaitement**

La fertilité et la grossesse ne sont pas des problèmes majeurs au cours du MKD correctement pris en charge. Il est recommandé que :

- Le suivi de la grossesse soit régulièrement assuré et de façon conjointe par le spécialiste du MKD, l'obstétricien et les autres spécialistes, notamment le néphrologue en cas d'atteinte rénale.
- Pour les femmes traitées au long cours par des anti-IL 1, la balance bénéfice-risque de la poursuite ou non de la biothérapie soit évaluée au cas par cas.

## **Annexe 1. Groupe multidisciplinaire de rédaction**

Ce travail a été coordonné par le Dr Galeotti (Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant – CEREMAI – Le Kremlin Bicêtre – France).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### **Rédacteurs**

- D<sup>r</sup> Caroline Galeotti, pédiatre, Le Kremlin Bicêtre, CeReMAI
- P<sup>r</sup> Isabelle Koné-Paut, pédiatre, Le Kremlin Bicêtre, CeReMAI

### **Groupe de travail multidisciplinaire**

- Dr Brigitte Bader-Meunier, pédiatre, Paris
- Pr Joost Frenkel, pédiatre, Utrecht
- Pr Eric Hachulla, interne, Lille
- Dr Véronique Hentgen, pédiatre, Versailles, CeReMAI
- Pr Jean Sibilia, rhumatologue, Strasbourg
- Dr Pascal Pillet, pédiatre, Bordeaux
- Dr Katia Stankovic Stojanovic, interniste, Paris
- Pr Isabelle Touitou, généticienne, Montpellier

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

## **Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients**

### **Centres de référence**

#### **Centre de référence des amyloses d'origine inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale**

*Date de la labellisation : 2005*

Coordonnateur : Pr Gilles GRATEAU

AP-HP Hôpital Tenon

Service de médecine interne

4, rue de la Chine

75970 Paris cedex 20

#### **Centre de référence des maladies autoimmunes et systémiques rares pour l'adulte**

*Date de la labellisation : 2005*

Coordonnateur : Pr Eric Hachulla

CHU Lille, Hôpital Huriez

Service de médecine interne

2, avenue Oscar Lambret

59037 Lille Cedex

#### **Centre de référence des maladies systémiques rares pour l'adulte**

*Date de labellisation: 2006*

Coordonnateur : Pr Jean Sibilia

CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre

Service de rhumatologie

avenue Molière

67091 Strasbourg Cedex

#### **Centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares de l'enfant**

*Date de la labellisation : 2007*

<http://asso.orpha.net/CEREMAI/>

Coordonnateur : Pr Isabelle KONE-PAUT

AP-HP CHU de Bicêtre

Service de rhumatologie pédiatrique

78, rue du Général Leclerc

---

Nom du Centre de référence / Date de publication

94275 Le Kremlin Bicêtre cedex

Site de Versailles : Dr Véronique HENTGEN  
Centre Hospitalier de Versailles  
Service de pédiatrie  
177, rue de Versailles  
78150 Le Chesnay Cedex

Site de Montpellier : Pr Isabelle TOUITOU  
Unité médicale des maladies auto-inflammatoires  
Laboratoire de génétique  
Hôpital Arnaud de Villeneuve  
34295 Montpellier Cedex 5

**Centre de référence pour les maladies rhumatologiques et inflammatoires pédiatriques**

*Date de la labellisation : 2006*

[www.cerhumip.fr](http://www.cerhumip.fr)

Coordonnateur : Pr Pierre QUARTIER-DIT-MAIRE  
APHP CHU Necker  
Service d'immunologie, hématologie et rhumatologie pédiatriques  
149, rue de Sèvres  
75743 Paris Cedex 15

**Centres de Compétence pédiatriques**

- Service de pédiatrie 1  
CHU Hôpital de Hautepierre  
Avenue Molière  
67098 STRASBOURG cedex  
ALSACE
- Service de génétique médicale  
Ecole de sage-femmes - 3ème étage  
CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin  
Place Amélie Raba Léon  
33076 BORDEAUX cedex  
AQUITAINE
- Service de pédiatrie  
CHU Hôpital de la Côte de Nacre  
Avenue de la Côte de Nacre

---

Nom du Centre de référence / Date de publication

14033 CAEN cedex  
BASSE NORMANDIE

- Service d'hémato-oncologie pédiatrique  
CHU de Dijon - Hôpital du Bocage  
2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny  
BP 77908  
21079 DIJON cedex  
BOURGOGNE

- Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent  
CHU de Rennes - Hôpital Sud  
16 Boulevard de Bulgarie BP 90347  
35203 RENNES cedex 2  
BRETAGNE

- Service de pédiatrie A  
Pôle Médecine Pédiatrique  
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau  
2 Boulevard Tonnellé  
37044 TOURS cedex 9  
CENTRE

- Service de pédiatrie  
CHU American Memorial Hospital  
49 Rue Cognacq Jay  
51092 REIMS cedex  
CHAMPAGNE-ARDENNE

- Service de pédiatrie  
CHU Hôpital Saint-Jacques  
2 Place Saint-Jacques  
25030 BESANCON cedex  
FRANCHE COMTE

- Département de pédiatrie médicale  
CHU Hôpital Charles Nicolle  
1 Rue de Germont  
76000 ROUEN  
HAUTE NORMANDIE

- Service de pédiatrie III

---

Nom du Centre de référence / Date de publication

CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve  
371 Avenue Doyen Gaston Giraud  
34295 MONTPELLIER cedex 5  
LANGUEDOC-ROUSSILLON

- Service de pédiatrie  
CHRU de Nîmes  
4 rue du Professeur Robert Debré  
30029 Nîmes  
LANGUEDOC-ROUSSILLON

- Département de pédiatrie  
Hôpital de la mère et de l'enfant  
8 avenue Dominique Larrey  
87042 LIMOGES cedex  
LIMOUSIN

- Service de pédiatrie  
CHU Hôpital d'enfants Brabois  
5 Allée du Morvan  
54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY  
LORRAINE

- Service des urgences et pédiatrie générale  
CHU Hôpital des enfants  
330 Avenue de Grande Bretagne TSA 70034  
31059 TOULOUSE cedex 9  
MIDI-PYRENEES

- Unité d'hématologie  
Pôle enfant : immunologie et rhumatologie  
CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre  
Avenue Eugène Avinée  
59037 LILLE cedex  
NORD-PAS DE CALAIS

- Service de pédiatrie  
CHU FORT DE FRANCE  
Route de Chateauboeuf La Meynard BP 632  
97261 FORT DE FRANCE cedex  
OUTRE-MER

- Service de pédiatrie  
Pôle endocrinologie-diabétologie  
CHU de Nantes - Hôtel Dieu  
Place Alexis Ricordeau  
44093 NANTES cedex 1  
PAYS DE LOIRE

- Service de pédiatrie  
CHU de Marseille - Hôpital Nord  
Chemin des Bourrely  
13915 MARSEILLE cedex 20  
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR

- Unité de rhumatologie pédiatrique  
Hôpital Femme-Mère-Enfant (HFME)  
59 boulevard Pinel  
69677 Bron cedex  
RHONE-ALPES

#### **Centres de compétence adultes**

- Service de médecine interne et rhumatologie  
Hôpital Pasteur  
39 Avenue Liberté  
68024 COLMAR cedex  
ALSACE

- Service de médecine interne  
CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin  
Place Amélie Raba Léon  
33076 BORDEAUX cedex  
AQUITAINE

- Service de médecine interne  
CHU de Clermont-Ferrand  
58 Rue Montalembert BP 69  
63003 CLERMONT-FERRAND cedex 1  
AUVERGNE

- Service de radiologie B et imagerie médicale  
CHU de Clermont-Ferrand  
58 Rue Montalembert BP 69

63003 CLERMONT-FERRAND cedex 1  
AUVERGNE

- Service de médecine interne  
CHU Hôpital de la Côte de Nacre  
Avenue de la Côte de Nacre  
14033 CAEN cedex  
BASSE NORMANDIE

- Service de médecine interne et immunologie clinique  
CHU de Dijon - Hôpital du Bocage  
2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny BP 77908  
21079 DIJON cedex  
BOURGOGNE

- Service de médecine interne et pneumologie  
Département de médecine interne  
CHU Hôpital de la Cavale Blanche  
Boulevard Tanguy Prigent  
29609 BREST cedex  
BRETAGNE

- Service de médecine interne B  
Pôle Médecine, Pneumologie, Réanimation, Urgences  
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau  
2 Boulevard Tonnellé  
37044 TOURS cedex 9  
CENTRE

- Service de médecine interne  
Pôle Médecines  
CHU de Reims - Hôpital Robert Debré  
Avenue du Général Koenig  
51092 REIMS cedex  
CHAMPAGNE-ARDENNE

- Service de médecine interne  
CHU de Besançon - Hôpital Jean Minjoz  
1 Boulevard Fleming  
25030 BESANCON cedex  
FRANCHE COMTE

- Service de médecine interne et rhumatologie  
CHU Hôpital Charles Nicolle  
1 Rue de Germont  
76000 ROUEN  
HAUTE NORMANDIE

- Service de médecine interne  
Pôle Cliniques médicales  
CHU Hôpital Saint-Eloi  
80 Avenue Augustin Fliche  
34091 MONTPELLIER cedex 5  
LANGUEDOC-ROUSSILLON

- Service de médecine interne  
Pôle viscéral et métabolisme  
CHU Hôpital Dupuytren  
2 Avenue Martin Luther King  
87042 LIMOGES cedex  
LIMOUSIN

- Service de médecine interne  
CHU de Nancy Hôpital d'adultes Brabois  
Allée du Morvan  
54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY cedex  
LORRAINE

- Service de néphrologie - immunologie clinique  
CHU Hôpital Rangueil  
1 Avenue du Pr Jean Poulhès - TSA 50032  
31059 TOULOUSE cedex 9  
MIDI-PYRENEES

- Service de médecine interne 5D  
CHU FORT DE FRANCE  
Route de Chateauboeuf La Meynard BP 632  
97261 FORT DE FRANCE cedex  
OUTRE-MER

- Service de médecine interne, maladies infectieuses et dermatologie  
CHR de La Réunion - Félix Guyon  
Bellepierre

97400 SAINT-DENIS-LA REUNION  
OUTRE-MER

- Service de médecine interne  
CHU de Nantes - Hôtel Dieu  
Place Alexis Ricordeau  
44093 NANTES cedex 1  
PAYS DE LOIRE

- Service de Rhumatologie  
Centre hospitalier  
194 Avenue Rubillard  
72037 LE MANS cedex  
PAYS DE LOIRE

- Service de Médecine Interne E  
CHU Hôpital Nord  
Place Victor Pauchet  
80054 AMIENS cedex 1  
PICARDIE

- Service de médecine interne  
CHU de Poitiers  
2 Rue de la Milétrie - BP 577  
86021 POITIERS cedex  
POITOU-CHARENTES

- Service de médecine interne  
CHU Hôpital l'Archet 1  
151 Route Saint-Antoine de Ginestière BP 3079  
6202 NICE cedex 3  
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR

- Service de médecine interne  
Hôpital de la Conception - AP-HM  
147 Boulevard Baille  
13385 MARSEILLE cedex 5  
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR

- Service de médecine interne  
CHRU de Lyon - Hôpital Edouard Herriot  
5 Place d'Arsonval

---

Nom du Centre de référence / Date de publication

69437 LYON cedex 03  
RHONE-ALPES

## **Annexe 3 : Conseils pour le dosage de l'acidurie mévalonique**

Prélever les urines dans une bouteille d'eau minérale propre au moment de la crise fébrile avec température > 38.5°C de préférence le 2<sup>e</sup> jour de la fièvre en utilisant les premières urines du matin.

Mettre environ 10 ml de la miction dans un pot à ECBU.

Les prélèvements doivent être adressés dans un laboratoire de Biochimie Métabolique.

Il est important que les urines arrivent au laboratoire moins de 12 heures après recueil si elles n'ont pas été congelées.

En cas d'impossibilité d'apporter les urines au laboratoire de biochimie dans les 12 heures après le recueil, congeler les urines immédiatement après le prélèvement.

Apporter les urines congelées à un laboratoire privé à proximité du domicile (pains de glace).

Le laboratoire se chargera de l'envoi des urines congelées au laboratoire de biochimie métabolique.

## **Annexe 4 : Vaccination et immunodépression médicamenteuse**

### **En cas de corticothérapie**

Si la corticothérapie est :

- Substitutive
  - Inhalée ou locale
  - Générale < 14 jours
  - Discontinue (1j/2)
  - Générale, mais < 2mg/kg/jour ou < 20 mg/jour pendant >14 jours pour des enfants de plus de 10 kg
- Poursuivre le calendrier vaccinal habituel et vérifier les réponses vaccinales avec des sérologies post-vaccinales, afin de faire un rappel supplémentaire au besoin.

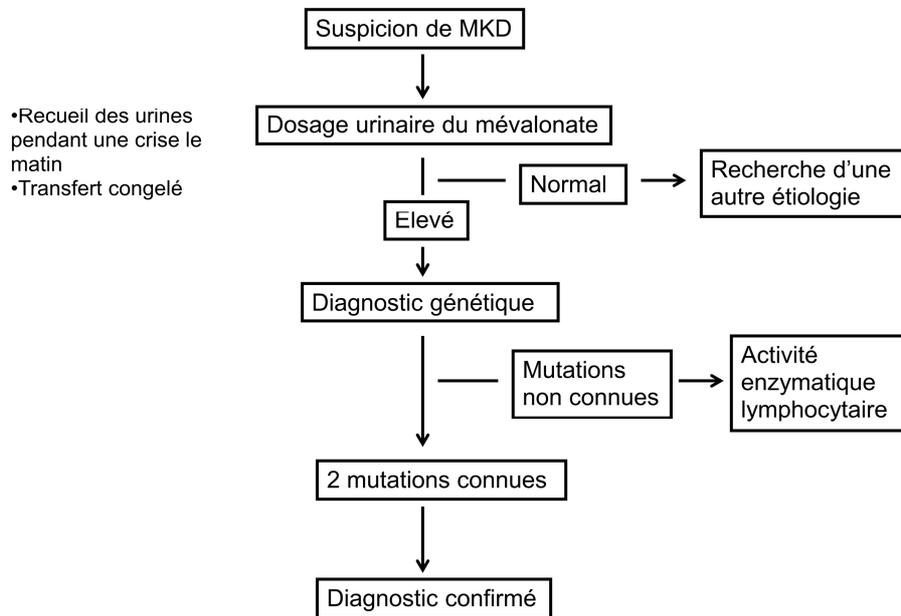
Si la corticothérapie est :

- Générale et prolongée pendant > 14 jours,
  - Avec des doses  $\geq 2$  mg/kg/j de prednisone ou équivalent ou  $\geq 20$  mg/j si le poids du patient est > 10 kg,
- Poursuivre le calendrier vaccinal pour les vaccins inactivés et contre-indiquer les vaccins vivants atténués pendant la durée et au moins 1 mois après l'arrêt de la corticothérapie.

### **En cas de traitement par des inhibiteurs de l'IL 1 ou d'anti-TNF**

Contre-indication des vaccins vivants atténués (BCG, ROR, fièvre jaune, polio orale, varicelle). La balance bénéfice – risque doit néanmoins être évaluée pour les patients voyageurs en zone d'endémie de fièvre jaune.

## Annexe 5 : Algorithme décisionnel pour le diagnostic de déficit en mévalonate kinase



## Annexe 6 : Spectre clinique du MKD

Déficit partiel en MVK(>1%)

**Syndrome hyper IgD**

Déficit complet en MVK

**Acidurie mévalonique**

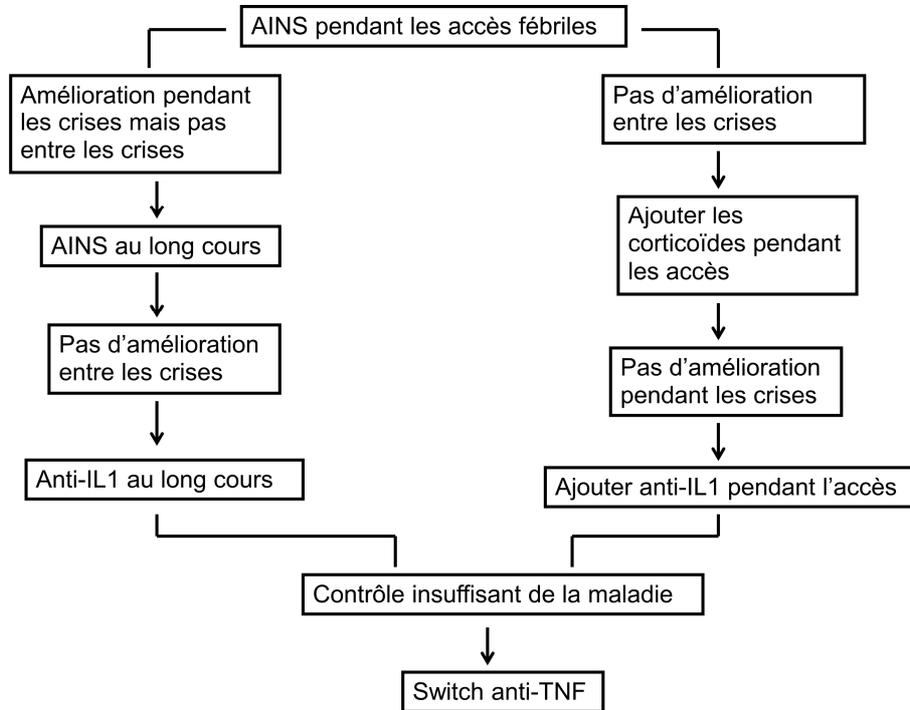
- Crises fébriles récurrentes
- Symptômes associés
  - Douleurs abdominales
  - Diarrhée
  - Douleurs articulaires
  - Hépto-splénomégalie
  - Adénopathies
  - Signes cutanés

Acidurie  
mévalonique  
élevée pendant  
les crises

- Crises fébriles récurrentes
- Symptômes associés
  - Dysmorphie faciale**
  - Retard psychomoteur**
  - Ataxie**
  - myopathie**
  - cataracte**

Acidurie  
mévalonique  
très élevée  
en tout temps

## Annexe 7 : Schéma thérapeutique du déficit en mévalonate kinase



## Annexe 8 : Score AIDAI

Ce score a une licence, néanmoins il peut être utilisé à des fins personnelles.

Nom:			Age:				Mois:			Année:			
Symptomatologie des maladies auto-inflammatoires													
Jours	Fièvre ≥38°C	Symptomatologie générale	Douleurs abdominales	Nausées/vomissements	Diarrhée	Céphalées	Douleurs thoraciques*	Ganglions douloureux	Douleurs articulaires ou musculaires	Gonflement des articulations	Manifestations oculaires	Eruption cutanée	Antalgiques**
Cotation	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													

Madame, Monsieur

Chaque grille représente un mois et les lignes les jours correspondants. Veuillez remplir la grille **au moment des poussées** en y cochant vos symptômes et ceci pendant **toute la durée** de la poussée. Veuillez remplir une **grille différente chaque mois**. Dans le cas où vous n'avez pas de poussée dans le mois, ramener la grille vide à votre médecin référent. Ne coter **que les symptômes dus à votre maladie** auto-inflammatoire.

\* les douleurs thoraciques sont les douleurs dans la poitrine

\*\* les traitements antalgiques sont les traitements pris pour calmer la douleur (ex le paracétamol (Doliprane®), Efferalgan®), l'aspirine et autres anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), la codéine...

