

SYNDROME HYPER IGD : à propos de 2 cas pédiatriques

BENHACINE Z⁽¹⁾, BICHA S⁽¹⁾, TENIOU B⁽²⁾, BOUHDJILA A.R⁽¹⁾.

1) Service B de Pédiatrie, CHU Constantine.

2) Service de Radiologie CHU Constantine.

E-mail : Benhacine Z : zbenhacine@yahoo.fr ; Bicha S : bichasamia@yahoo.fr
Teniou B : batoultienou@yahoo.fr ; Bouhdjila A : bouhdjila_rachid@yahoo.fr

RÉSUMÉ :

Nous rapportons deux cas, de sexe masculin, de mariage consanguin. Ils présentaient, depuis l'âge de 2 ans, une fièvre récurrente, avec des adénopathies, des signes digestifs, un rash cutané et syndrome inflammatoire biologique avec une CRP positive, une VS accéléré. L'élévation à 2 reprises du taux d'IgD à plus de 100 unités chez les deux et l'élévation du taux d'acide mévalonique urinaire dans un cas. L'étude génétique réalisée chez un des deux est négative faisant penser à une mutation de Novo.

Mots clés : Syndrome hyper IgD, Déficit en mévalonate kinase, Acide Mévalonique, Maladie auto-inflammatoire.

ABSTRACT : SYNDROME OF HYPER IGD : About two cases.

We report two cases, male, of consanguineous marriage. They presented since the age of 2 years, a recurrent fever with lymphadenopathies, digestive signs, a cutaneous rash, and biological inflammatory syndrome with a positive CRP, an accelerated ESR. The elevation twice of the IgD level to more than 100 units in both and the elevation of the urinary mevalonic acid level in one case made it possible to carry the diagnosis of hyperIgD. The genetic study carried out in one of the two is negative, not eliminating the diagnosis.

Key words : Syndrome hyper IgD, deficit mevalonic kinase, Mevalonic acid, Autoinflammatory.

INTRODUCTION

Le syndrome Hyper IGD ou fièvre méditerranéenne familiale est une maladie rare, autosomique récessive, intéressant le bassin méditerranéen. Il est lié à une mutation du gène Mévalonate Kinase (MKD) qui code pour une enzyme : mévalonate kinase, qui intervient dans la biosynthèse du cholestérol et des isoprénoides. Il est caractérisé par une fièvre récurrente. Il existe un spectre clinique dépendant de l'activité résiduelle de la mévalonate Kinase variant des crises fébriles récurrentes avec hyper immunoglobulinémie aux formes sévères avec acidurie mévalonique incluant un retard psychomoteur, une dysmorphie, une cataracte et un retard de croissance [1,2,3].

OBJECTIF

Savoir la présentation clinique de cette maladie métabolique permet de limiter des explorations coûteuses et des traitements inutiles, voire aggravants. Une prise en charge précoce permet de prévenir les poussées ; une meilleure qualité de vie et une scolarité normale avec éviction de dégénérescence maligne.

RÉSULTATS

1. Observation 1

Mahmoud âgé de 3 ans de parents consanguin 1^{er} degré, 2^{ème} d'une fratrie de 3 EVBP et antécédents familiaux d'un oncle maternel présentant le même problème décédé par maladie Hodgkin et antécédents personnels de poussées fébriles récurrentes depuis 2 ans, admis le 19/11/2010 pour HSPM fébriles. Ces antécédents personnels sont marqués par des poussées de fièvre aiguë récurrente de 2-6 jours depuis l'âge de 2 ans. Plusieurs explorations diagnostiques et thérapeutiques ont été adoptées. L'étude histologique de la première biopsie de l'adénopathie mésentérique par cœlioscopie a posé le diagnostic de Castelman, la 2^{ème} a conclu à un follicule gigantomégaclaire avec nécrose et une IDR à 15mm, traité comme tuberculose intestinale sans éviction des rechutes. En cours de ces hospitalisations depuis l'âge de 2 ans l'examen clinique objective un tableau clinique stéréotypique avec une fièvre à 39 à 40° en plateau, une asthénie, une anorexie, un rash cutané maculeux sur tout le corps, avec des adénopathies cervicales, douleurs abdominale et hépatosplénomégalie modérée nodulaire, un infiltrat réticulonodulaire hilaire pulmonaire et un bilan inflammatoire positif avec une CRP à 300, une VS accélérée, une hyperleucocytose et une négativité du bilan infectieux. Une maladie de Behcet a été évoquée et éliminée devant la normalité de l'examen ophtalmologique et du typage HLA et avec échec et même une aggravation au traitement d'épreuve à base de colchicine. Les Maladies Inflammatoires du Colon et de l'Intestin (MICI) ont été éliminées devant l'absence de preuve histologique après biopsie intestinale à la colonoscopie.

Le diagnostic d'hyper IGD a été retenu devant la consanguinité : âge de début ; les antécédents familiaux la fièvre récurrente, le tableau clinique stéréotypique évocateur : fièvre récurrente héréditaire et inflammatoire confirmée par 2 dosages du taux IGD ≥ 200 UI/l. Il s'agissait probablement d'une mutation de NOVO pouvant expliquer la négativité du bilan génétique. Actuellement, il est âgé de 7ans, il fait moins de poussées et il est normalement scolarisé.

2. observation 2

Ahmed 12 ans issu de mariage consanguin aux antécédents néonataux normaux et d'asthme chez l'oncle et la tante avec notion d'hyperactivité à 3 ans. C'est le dernier d'une fratrie de 4 enfants bien portants; admis le 08/12/2021 pour aphtose bipo-

laire buccal et anal, dont le début remonte à 2 ans avec plusieurs poussées fébriles récurrentes, des aphtes buccaux, des douleurs abdominales, une asthénie profonde avec anorexie. Plusieurs diagnostics ont été évoqués : syndrome de Marchal traité à la colchicine par les dermatologues. Maladie de Bechet évoquée et traitée par corticoïde et Imurel.

Il nous a été orienté devant l'échec thérapeutique. Le syndrome d'Hyper IGD a été retenu devant le mariage consanguin; âge d'apparition de la maladie 2 ans, des épisodes de fièvres récurrentes, d'aphtose bipolaire, avec des symptômes digestifs (vomissements et douleurs abdominales) et arthralgies. Le diagnostic est confirmé par une élévation des IGD sériques à 2 reprises et une élévation de l'acide mévalonique dans les urines.

DISCUSSION

Le syndrome hyper IgD est une maladie auto-inflammatoire. Décrite pour la 1^{re} fois par JW Van der Meer en 1984 [1], Chez un enfant de 6 ans chez un enfant de 6ans qui a développé, suite à une vaccination anti rougeole, une fièvre, un rash cutané, une douleur abdominale, une diarrhée et des nodules lymphoïdes cervicaux et mésentériques. Un tableau clinique similaire décrit chez cinq d'autres enfants avec une élévation des anticorps anti IgD dans le sérum et dans la moelle osseuse [1].

1. D'un point de vue génétique

Une étude génétique réalisée par Bade-Meunier [2] confirme le diagnostic en retrouvant la mutation du gène mévalonate kinase de l'acide aminé V377I, homozygote ou hétérozygote composite dans la moitié des cas (24 patients, soit 50%) dont 19 patients soit 79% présentant une élévation des IgD sérique, une élévation sérique des IgD est retrouvé sans mutation génétique chez la moitié des cas. Cette mutation a été retrouvée dans une série Italienne chez 13 patients. Cette étude a décrit 8 autres nouvelles mutations y compris la délétion interstielle de 19 nucléotides dans l'exon 2 [3].

2. Du point de vue physiopathologie

La Mévalonate Kinase (MVK) est une enzyme intervenant dans la synthèse du cholestérol et des isoprénoides non stéroïdiens. Un déficit en MVK entraîne une accumulation de mévalonate, ainsi qu'une carence en isoprénoides, un déficit en isoprénoides est à la base du profil inflammatoire de la maladie induisant une hypersécrétion de l'interleukine 1 par les cellules mononucléées des patients déficitaires en mévalonate kinase [4,5].

3. Du point de vue clinique

Le tableau clinique associe typiquement des poussées fébriles mensuelles ou plurimensuelles ne durant que quelques jours, des adénopathies cervicales, des troubles digestifs avec douleurs abdominales, des aphtes buccaux ou vaginaux, un syndrome inflammatoire biologique non spécifique avec une hyper-IgA et hyper-IgD [3]. L'augmentation des IgD a longtemps été considérée comme l'une des principales caractéristiques de cette maladie, d'où sa dénomination proposée en 1984 [6]. Cependant, la compréhension de la maladie a évolué avec la mise en évidence des mutations causales et des cas avec IgD sériques normales ont été publiés [5]. Les signes cliniques sont déclenchés par un stress, une vaccination, un traumatisme minime et surviennent 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 diarrhées (80%), des arthralgies (80%) ou arthrites des grosses articulations (70%), éruption cutanée polymorphe (maculopapuleuse, urticarienne à

type d'érythème noueux ou purpura) aspécifique (80%), 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 [7].

4. Du point de vue thérapeutique

Les antagonistes intrinsèques des récepteurs de l'interleukine 1, comme l'Anakinra ont abouti à une réponse partielle avec prévention ou espacements des poussées fébriles dans 80% des cas 2019 ANAIS [4]. Une rémission clinique et biologique de plus de 2 ans a été obtenu par Eternecept (récepteurs soluble du TNF : Tumor Necrosis Factor)-alpha) chez les parents et leur enfant de 2 ans porteur de la mutation hétérozygote [5]. L'anticorps monoclonal Canakinumab inhibiteur de l'interleukine 1 a eu l'autorisation de mise en marché depuis novembre 2017 pour le traitement du syndrome Hyper IgD. Notre 2^{ème} cas a été traité par Anakinra mais sans efficacité absolue avec des effets secondaires gênants [8].

CONCLUSION

Hyper IGD est une maladie auto-inflammatoire métabolique et génétique. Elle se traduit par un large éventail de phénotype et de génotype avec un spectre de gravité variable dépendant de l'activité résiduelle de la mévalonate-kinase. La collaboration avec des études multicentriques permet une meilleure connaissance de la pathogénie, des thérapies métaboliques avec un meilleur contrôle de la maladie.

DATE DE SOUMISSION : 22/04/2023.

DATE D'ACCEPTATION : 12/10/2023.

DATE DE PUBLICATION : 04/11/2024.

RÉFÉRENCES

1. **Van der Meer J W.** Hyper immune globulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet*. 1984 May 19; 1 (8386): 1087-90.
2. **Bader-Meunier.** Mevalonate Kinase Deficiency: A Survey of 50 Patients *Pediatrics*. 2011 Jul;128(1):e152-9. doi: 10.1542/peds.2010-3639. Epub 2011 Jun 27.
3. **Andrea D'Osualdo.** MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever *European Journal of Human Genetics*. 2005 ;13: 314-320.
4. **Nombel A.** Un cas de syndrome hyper-IgD. *Revue Francophone Des Laboratoires*. 2019 ; (509) : 69-73.
5. **Agbo Kpati K.P, Condor R, Hollenberg H, Chalvon Demersay A, Cuisset L & Quartier P.** Le syndrome d'hyper-immunoglobulines D (HIGDS) avec fièvre périodique. À propos de deux observations. *Archives de Pédiatrie*. 2014 ; 21(7) : 765-767.
6. **Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland M.O, Delpech M & al.** Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology*. 2007; 46(10) : 1597-1600.
7. **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS).** Déficit en mévalonate kinase (MKD) 2 Juillet 2015.
8. **Guillem P.** Case Report: Comorbid Hyper-IgD Syndrome and Hidradenitis Suppurativa - A New Syndromic Form of HS ? A Report of Two Cases. *Front Immunol*. 2022 May; 26, 13 : 883811.